

Том 12 №3s2 • 2022

malignanttumors.org

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

спецвыпуск

№ 2

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Российского общества
клинической онкологии

Часть 2

- ✦ Профилактика и лечение осложнений противоопухолевой лекарственной терапии



Международный ежеквартальный
научно-практический журнал по онкологии

Официальный журнал Российского общества
клинической онкологии (RUSSCO)

печатное издание ISSN 2224–5057
электронное издание ISSN 2587–6813

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, этаж 2
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.
© RUSSCO. 2022

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

Злокачественные опухоли

Международный ежеквартальный научно-практический рецензируемый
журнал по онкологии

Официальный печатный орган RUSSCO

Том 12, #3, 2022, спецвыпуск 2

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Лекарственное лечение злокачественных опухолей

Главный редактор спецвыпуска

Моисеенко Владимир Михайлович,

директор ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический
центр специализированных видов медицинской помощи», Заслуженный врач
Российской Федерации, 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», директор Центра лучевой терапии «R-Sprei»,
кандидат медицинских наук, Ульяновск

Редактор спецвыпуска

Карабина Елена Владимировна,

заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии
ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер», г. Тула

Технический редактор-координатор спецвыпуска

Плыкина Анна Андреевна,

менеджер журнала «Злокачественные опухоли»,
Москва

Спецвыпуск выходит 1 раз в год

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Том 12 №3s2 • 2022

Спецвыпуск №2

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

**Российского общества
клинической онкологии**

Часть 2

◆ Профилактика
и лечение осложнений
противоопухолевой
лекарственной терапии

Злокачественные опухоли [спецвыпуск журнала] : Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей / под редакцией: В. М. Моисеенко .— М. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2022 .— 288 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!

Ведущие онкологи России в одиннадцатый раз выпускают Практические рекомендации RUSSCO. Руководство создано большим коллективом авторов, которые стремились понятным для врачей языком изложить оптимальный объем и последовательность лечебно-диагностических мероприятий. Формат и дизайн книги позволили структурировать материал, ключевые вопросы диагностики и лечения ЗНО изложены в виде таблиц и схем.

Как известно, в каждом 12-м случае неисполнение клинических рекомендаций при оказании медицинской помощи приводит к неблагоприятным последствиям для жизни и здоровья больного. Еще 20 лет назад профессиональное сообщество онкологов говорило о необходимости внедрения в рутинную врачебную практику единых стандартов. Тогда они существовали уже во многих развитых странах. Сегодня Россия совершила грандиозный рывок, приняв на законодательном уровне необходимость их неукоснительного исполнения. С 1 января 2022 года каждая медицинская организация обязана соблюдать клинические рекомендации, разработанные Министерством здравоохранения РФ. При этом, однако, надо помнить, что в случае Ваших сомнений в целесообразности лечения конкретного пациента по утвержденным стандартам лечения, решением консилиума может быть предложен другой вариант, в том числе препаратами по неутвержденным показаниям (off label).

Практические рекомендации RUSSCO полностью соответствуют клиническим рекомендациям Минздрава РФ. Их создание — результат многолетней работы команды ведущих онкологов России совместно с лучшими онкологическими центрами мира, результат участия в клинических исследованиях и научных разработках. В основу новых рекомендаций легла информация, максимально доступная на III квартал 2022 года. Рекомендации помогут практикующему специалисту любого региона России предотвратить ошибки в назначении медикаментозной терапии, проведении диагностических и лечебных манипуляций и, как следствие, снизить риски развития осложнений лечения. Рекомендации RUSSCO будут полезны как начинающим специалистам, так и опытным врачам.

Ради сохранения жизней наших пациентов от нас требуется еще большая сплоченность и профессионализм. Ваши конструктивные предложения и критические замечания помогут нам в будущем эффективнее внедрять персонализированный подход в лечении ЗНО.

Проф. **В. М. Моисеенко**,
главный редактор

СОДЕРЖАНИЕ

Коллектив авторов	7
Сокращения	11
Анемия	19
Тошнота и рвота	26
Патология костной ткани	40
Фебрильная нейтропения	55
Гепатотоксичность	64
Кардиоваскулярная токсичность	78
Дерматологические реакции	101
Нутритивная поддержка	123
Синдром анорексии-кахексии	134
Ферментативная терапия	140
Нефротоксичность	144
Тромбоэмболические осложнения	159
Экстравазация противоопухолевых препаратов	171
Хронический болевой синдром	182
Иммуноопосредованные нежелательные явления	203
Мукозиты	242
ЖНВЛП	251
МКБ-10	262

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ

Главный редактор раздела **Гладков О.А.**, ООО «ЭВИМЕД»,
ГБУЗ «ЧОКЦОияМ», Челябинск

- Анемия** Председатель: **Орлова Р.В.**, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург
- Экспертная группа:
- **Гладков О.А.**, ООО «ЭВИМЕД», ГБУЗ «ЧОКЦОияМ», Челябинск
 - **Кутукова С.И.**, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России
 - **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.**, ФГБОУ ДПО «РМАНПО», Москва
 - **Птушкин В.В.**, ГБУЗ «ГКБ имени С.П. Боткина ДЗМ», Москва

- Тошнота и рвота** Председатель: **Владимирова Л.Ю.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону
- Экспертная группа:
- **Гладков О.А.**, ООО «ЭВИМЕД», ГБУЗ «ЧОКЦОияМ», 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
 - **Кутукова С.И.**, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России
 - **Овчинникова Е.Г.**, ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород
 - **Новикова О.Ю.**, КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии», Хабаровск
 - **Корниецкая А.Л.**, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

- Патология костной ткани в онкологии** Председатель: **Багрова С.Г.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- Экспертная группа:
- **Басин Е.М.**, Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва
 - **Валиев А.К.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
 - **Деньгина Н.В.**, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск
 - **Копп М.В.**, Медицинский университет «Реавиз», Самара
 - **Кутукова С.И.**, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России
 - **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	Председатель: Сакаева Д.Д., Клинический госпиталь «Мать и дитя», ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа Экспертная группа: • Борисов К.Е., ООО «ПЭТ-Технолджи», Балашиха • Булавина И.С., ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург • Когония Л.М., ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва • Курмуков И.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Орлова Р.В., ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет», СПб • ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург • Шаббаева М.М., ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России, Астрахань
Гепатотоксичность	Председатель: Ткаченко П.Е., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • 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	Председатель: Виценя М.В., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • Агеев Ф.Т., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России • Гилляр М.Ю., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова», Москва • Овчинников А.Г., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России • Орлова Р.В., ФГБОУВО «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, Москва
Дерматологические реакции	Председатель: Королева И.А., Медицинский университет «Ревиз», Самара Экспертная группа: • Болотина Л.В., МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва • Гладков О.А., ООО «ЭВИМЕД», ГБУЗ «ЧОКЦОияМ», Челябинск • Горбунова В.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Когония Л.М., ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», 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, Москва • Орлова Р.В., ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет», СПб • ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург
Нутритивная поддержка	Председатель: Сытов А.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • Зузов С.А., ГБУЗ «МГОб № 62» ДЗМ, Москва • Кукош М.Ю., ФНМО РУДН ГБУЗ, Москва • Лейдерман И.Н., ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург • Обухова О.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Потапов А.Л., МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России • Хотеев А.Ж., ГБУЗ «МГОб № 62» ДЗМ, Москва

Синдром анорексии-кахексии	Председатель: Сытов А.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • Зузов С.А., ГБУЗ «МГОБ № 62» ДЗМ, Москва • Кукош М.Ю., ФНМО РУДН ГБУЗ, Москва • Лейдерман И.Н., ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург • Потапов А.Л., МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России • Хотеев А.Ж., ГБУЗ «МГОБ № 62» ДЗМ, Москва
Ферментативная терапия	Председатель: Сытов А.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • Зузов С.А., ГБУЗ «МГОБ № 62» ДЗМ, Москва • Кукош М.Ю., ФНМО РУДН ГБУЗ, Москва • Лейдерман И.Н., ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург • Потапов А.Л., МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России • Хотеев А.Ж., ГБУЗ «МГОБ № 62» ДЗМ, Москва
Нефротоксичность	Председатель: Громова Е.Г., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • Бирюкова Л.С., МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва • Джумабаева Б.Т., Медицинский центр «СМ-Клиника» • Курмуков И.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
Тромбозэмболические осложнения	Председатель: Сомонова О.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва Экспертная группа: • Антух Э.А., ГБУЗ «МГОБ № 62» ДЗМ, Москва • Варданян А.В., ФГБОУ ДПО «РМАНПО», Москва • Громова Е.Г., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 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., Клинический госпиталь «Мать и дитя», 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	• Буйденко Ю.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Обухова О.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
Хронический болевой синдром	Председатель: Когония Л.М., ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва Экспертная группа: • Новиков Г.А., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва • Орлова Р.В., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург • Сидоров А.В., ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль • Королева И.А., Медицинский университет «Реавиз», Самара • Сакаева Д.Д., Клинический госпиталь «Мать и дитя», ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа

Иммуноопосредованные нежелательные явления

Председатель: **Проценко С.А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Экспертная группа:

- **Антимоник Н.Ю.**, СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург
- **Баллюзек М.Ф.**, ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН», 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

Мукозиты

Председатель: **Семиглазова Т.Ю.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Экспертная группа:

- **Беляк Н.П.**, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург
- **Владимирова Л.Ю.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону
- **Корниецкая А.Л.**, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва
- **Королева И.А.**, Медицинский университет «Реавиз», Самара
- **Нечаева М.Н.**, ГБУЗ Архангельской области «Северодвинская городская клиническая больница № 2 СМП», Северодвинск
- **Раджабова З.А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
- **Телетаева Г.М.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
- **Ткаченко Е.В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АБ — антибактериальные (средства)
АГ — артериальная гипертония
АД — артериальное давление
АКТГ — адrenoкoртикoтpoпный гoрмoн
5-АЛА — 5-аминолевулиновая кислота
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АСВП — акустические стволовые вызванные потенциалы
АСТ — аспаратаминотрансфераза
АТФ — аденозинтрифосфат
АТХ — анатоми-терапевтическо-химическая (классификация)
АФП — альфа-фетопrotein
АЧН — абсолютное число нейтрофилов
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
БДУ — без дополнительного уточнения
Бк — беккерель (единица измерения активности радиоактивного источника в Международной системе единиц (СИ))
β-ХГЧ — бета-хорионический гонадотропин человека
БСЛУ — биопсия сторожевого лимфатического узла
БТ — брахитерапия
в/а — внутриартериально
ВАШ — визуальная аналоговая шкала
в/в — внутривенно
в/м — внутримышечно
ВБП — выживаемость/время без прогрессирования
ВГН — верхняя граница нормы
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВПЧ — вирус папилломы человека
г — грамм
5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота
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
ДИ — доверительный интервал
дл — децилитр
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

- Ед. — единицы
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЗЛАЭ — забрюшинная лимфаденэктомия
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких
ИГ — инфантильная гемангиома
ИГХ — иммуногистохимическое (исследование)
ИЛ — интерлейкин
ИМ — инфаркт миокарда
ИМТ — индекс массы тела
ИОЛТ — интраоперационная лучевая терапия
ИПК — ингибиторы протеинкиназ
ИФН — интерферон
ИЦХ — иммуноцитохимическое (исследование)
КИ — клинические исследования
Ки — Кюри (внесистемная единица измерения активности)
КСО — краниоспинальное облучение
КТ — компьютерная томография
КЩС — кислотно-щелочное состояние
ЛАГ — лёгочная артериальная гипертензия
ЛАЭ — лимфаденэктомия
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)
МКБ — Международная классификация болезней
МНН — международное непатентованное название
МНО — международное нормализованное отношение
мпМРТ — мультипараметрическая магнитно-резонансная томография
МРТ — магнитно-резонансная томография
МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатография
МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
МэВ — мегаэлектронвольт
МЭН — множественная эндокринная неоплазия (синдром)
НАХТ — неоадъювантная химиотерапия
НГН — нижняя граница нормы
НОШ — нумерологическая оценочная шкала
НПВ — нижняя полая вена

- НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
НПО — невыявленный первичный очаг
НСЕ — нейронспецифическая енолаза
ОВ — общая выживаемость
ОВГМ — облучение всего головного мозга
ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки
ОМА — остеомодифицирующие агенты
ОР — отношение рисков
п/к — подкожно
Пг — пикограмм
ПДКТ — плоскодетекторная компьютерная томография
ПСА — простатспецифический антиген
ПЦР — полимеразная цепная реакция
ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
ПЭТ-КТ — совмещённая позитронно-эмиссионная и компьютерная томография
РНК — рибонуклеиновая кислота
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
СТР — стереотаксическая радиотерапия
сут. — сутки
ТЗ — трийодтиронин
Т4 — тироксин
ТАРЭ — трансартериальная радиоэмболизация
ТАХЭ — трансартериальная химиоэмболизация
ТГВ — тромбоз глубоких вен
ТНФ — опухоленекротический фактор
ТРУЗИ — трансректальное ультразвуковое исследование
ТТГ — тиреотропный гормон
ТТС — трансдермальная терапевтическая система
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
- ХБС — хронический болевой синдром
- ХЛТ — химиолучевая терапия
- ХТ — химиотерапия
- ЦНС — центральная нервная система
- ЧД — частота дыхания
- ЧСС — частота сердечных сокращений
- ЧЧХГ — чрескожная чреспеченочная холангиография
- ШВО — шкала вербальных оценок
- ЩФ — щелочная фосфатаза
- ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия
- ЭКГ — электрокардиография
- ЭРХПГ — эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
- ЭхоКГ — эхокардиография
- ЭЭГ — электроэнцефалография
- AJCC — Американский объединённый комитет по раку (American Joint Committee on Cancer)
- ALBI-score — коэффициент «альбумин-билирубин» (albumin-bilirubin score)
- 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)
- BCLC — Барселонская система стадирования рака печени (Barcelona Clinic Liver Cancer)
- BRAF — ген, кодирующий белок B-Raf (B-Raf proto-oncogene serine/threonineprotein kinase)
- BRCA — гены рака молочной железы (breast cancer gene)
- CA125 — онкомаркер рака яичников (cancer antigen 125)
- CA19-9 — онкомаркер рака желудочно-кишечного тракта (поджелудочной железы) (cancer antigen 19.9)
- CD117, KIT, c-kit — рецепторная тирозинкиназа, продукт гена KIT
- CPS — шкала оценки функции печени (Child-Pugh Score)
- 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)
- CTV — клинический объем облучения (clinical target volume)
- CYP — общее название ферментов семейства P450 (cytochrome P450)
- DEB — микросферы, элиминирующие цитостатик (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)
- EAPC — Европейская ассоциация паллиативной помощи (European Association for Palliative Care)
- ECOG — Восточная Кооперативная Онкологическая Группа (Eastern Cooperative Oncology Group)
- EGFR — рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor)
- EMA — Европейское агентство лекарственных средств (The European Medicines Agency)
- 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 — флюоресценция in situ гибридизации (fluorescence in situ hybridization)
- 5-HT₃ — мембранный рецептор 5-гидрокситриптамина (5-hydroxytryptamine receptors)
- FLT-3 — FMS-подобная тирозинкиназа 3 (FMS-like tyrosine kinase 3)
- G — степень злокачественности (Grade)
- GLS — общая продольная деформация (миокарда) (global longitudinal strain)
- GTV — общий объем опухоли (gross tumor volume)
- Hb — гемоглобин
- HBV — вирус гепатита В (hepatitis B virus)
- HBcAg — ядерный антиген гепатита В (hepatitis B core Antigen)
- HBsAg — антиген е вируса гепатита В (hepatitis Be Antigen)
- HBsAg — австралийский антиген (hepatitis B surface antigen)
- HCV — вирус гепатита С (hepatitis C virus)
- HE4 — человеческий эпидидимальный секреторный белок 4 (human epididymus protein 4)
- HER2 — 2-й рецептор эпидермального фактора роста человека (human epidermal growth factor receptor 2)
- HNF — ядерный фактор гепатоцитов (hepatocyte nuclear factor)
- HBV — вирус гепатита В (hepatitis B virus)
- HCV — вирус гепатита С (hepatitis C virus)
- IASP — Международная ассоциация по изучению боли (International Association for the Study of Pain)
- IDH — изоцитратдегидрогеназа (isocitrate dehydrogenase)
- Ig — иммуноглобулин (immunoglobulin)
- 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)
- LFABP — печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты (liver fatty acid binding protein)
- LI-RADS — система данных, изображений и отчета по исследованию печени (Liver Imaging Reporting And Data System)

- 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)
- MCPyV — полиомавирус клеток Меркеля (Merkel cell polyomavirus)
- MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 — гены, дисфункция которых ассоциируется с микросателлитной нестабильностью; в норме осуществляют репарацию неспаренных нуклеотидов ДНК
- mRECIST — модифицированные критерии ответа солидных опухолей на лечение (Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)
- 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)
- раCO₂ — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
- PALBI-score — коэффициент «тромбоциты-альбумин-билирубин» (Platelet-Albumin-Bilirubin Score)
- раO₂ — 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)

- PTV — планируемый объём облучения (planning target volume)
- 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 — маркёр плоскоклеточных карцином (squamous-cell carcinoma)
- SISH — гибридизация in situ с серебром (silver in situ hybridization)
- SpO₂ — сатурация периферической крови кислородом
- TGFB — трансформирующий фактор роста β (transforming growth factor β),
TMB — опухолевая мутационная нагрузка (tumor mutational burden)
- 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)
- VMAT — объемно модулированная лучевая терапия (volumetric modulated arc therapy)
- WT1 — ген-супрессор опухоли Вилмса (Wilms' tumor suppressor gene 1)

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-19-25

Цитирование: Орлова Р.В., Гладков О.А., Кутукова С.И., 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, 2022 (том 12). 19–25.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ АНЕМИИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

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

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

Анемия при злокачественных новообразованиях (АЗН) определяется как снижение концентрации гемоглобина 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 гемоглобина в диапазоне от 100 до 119 г/л, анемия средней степени — концентрация гемоглобина от 80 до 99 г/л, тяжёлая анемия — 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	100–120 г/л	–
2	80–100 г/л	–
3	< 80 г/л	Показана гемотранфузия
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).

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 гемоглобина (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 эритропоэстимулирующих 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 эритромассы. Однако для лечения анемии, связанной с опухолевым процес-

сом (распад опухоли, интоксикация) и противоопухолевым лечением, гемотрансфузии не являются безопасным и эффективным методом. Переливания эритроцитарной массы 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 $\leq 25\%$. 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 тромбоэмболических осложнений (ВТЕО), 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 ВТЕО. 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 тромбоэмболических осложнений (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 приёме 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.

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

Параметры	Эпоэтин альфа ¹	Эпоэтин бета ¹	Эпоэтин тета ¹	Дарбэпоэтин альфа ¹
Начальная доза	150 МЕ/кг ×3 раза в нед. 12000 МЕ ×3 раза в нед. 450 МЕ/кг ×1 раз в нед. 36000 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 3 нед. 500 мкг ×1 раз в 3 нед.
Снижение дозы при достижении целевого уровня гемоглобина ²	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 недели.

Таблица 3. Рекомендуемые режимы внутривенного введения препаратов железа.

Препарат	Способ введения и дозировка	Тест-доза
железа [III] гидроксид сахарозный комплекс ¹	- В/в капельно: 7 мг/кг, однократная доза — не более 500 мг железа; минимальное время введения — 3,5 часа не чаще 1 раза в неделю. - Прием не более 2 недель. - Если спустя 1–2 недели после начала лечения препаратом железа [III] гидроксид сахарозный комплекс не происходит улучшения гематологических показателей, необходимо пересмотреть этиологию анемии.	Перед капельным введением: 20 мг железа взрослым, в течение 15 мин. При отсутствии нежелательных явлений, оставшуюся часть раствора следует вводить с рекомендованной скоростью.

Препарат	Способ введения и дозировка	Тест-доза
железа карбоксимальтоза ¹	- В/в капельно 15 мг/кг или - В/в капельно 20 мг/кг в максимальной однократной дозе в неделю до 1000 мг железа (максимально 20 мг железа/кг массы тела); минимальное время введения — 15 мин. Терапия проводится до нормализации и сохранения уровня железа. Повторную оценку, после достижения оптимального уровня железа, необходимо проводить не ранее, чем через 4 недели после последней дозы препарата.	Нет
железа [III] гидроксид декстран ¹	Зависит от точного типа декстрана, см. инструкцию по применению. Минимальное время инфузии 240–360 мин. (4–6 ч).	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 олигоизомальтоза ¹	В/в капельно 20 мг/кг строго в течение 30 мин; после введения фиксированной дозы 1000 мг через 4 недели повторная оценка необходимости дальнейшего применения по уровню Hb	Нет

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

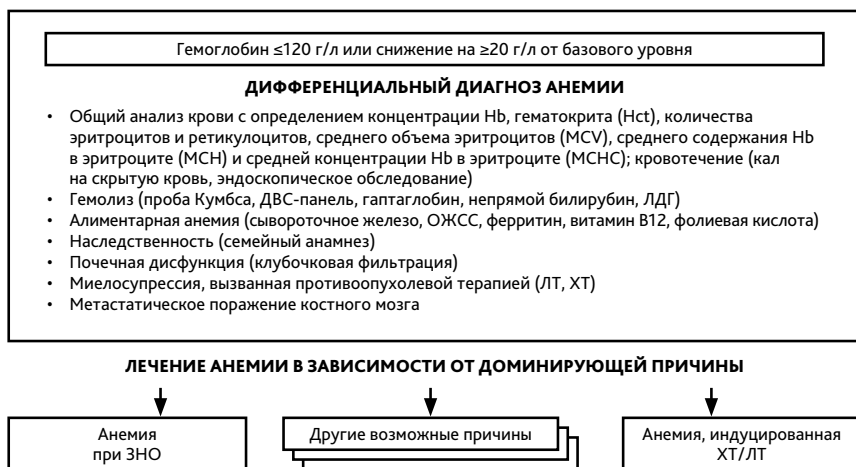


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм обследования онкологического больного с анемией.

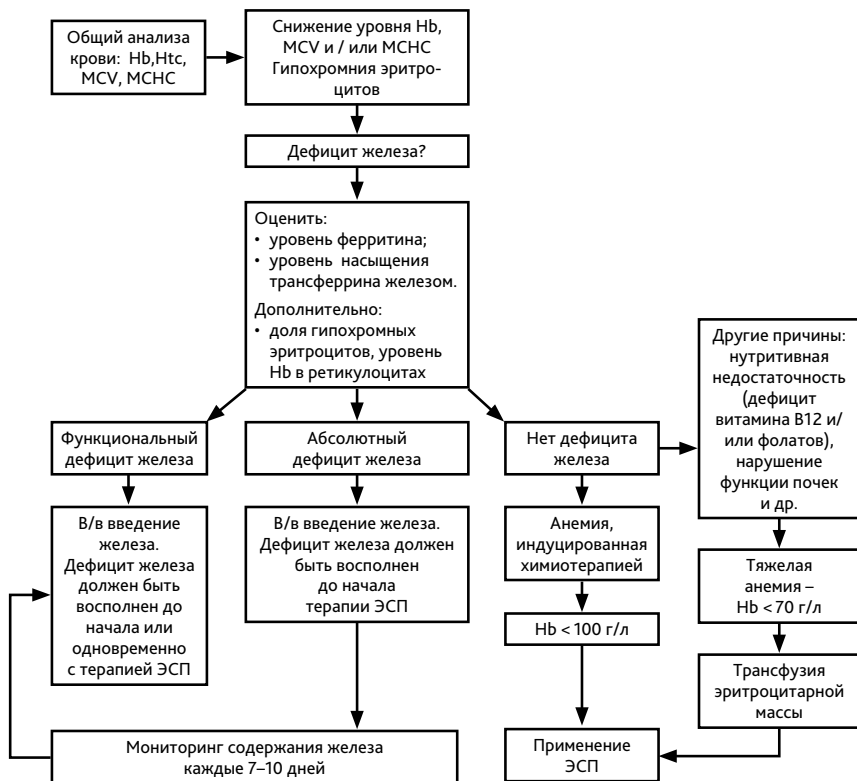


Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечения анемии у онкологических больных.

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-26-39

Цитирование: Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Королева И.А., Румянцев А.А., Семиглазова Т.Ю., Трякин А.А. и соавт. Практические рекомендации. По профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 26–39.

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., Кутукова С.И., Овчинникова Е.Г., Новикова О.Ю., Корнеецкая А.Л.

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

Тошнота — это неприятное, безболезненное, субъективное ощущение, предшествующее рвоте. Рвота — это рефлекторный акт выталкивания содержимого желудка через рот.

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 и факторы риска

- Острая рвота развивается в первые 24 часа после химиотерапии, отличается высокой интенсивностью, редко сопровождается тошнотой.
- Отсроченная рвота развивается на 2–5 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.

Факторы риска развития тошноты и рвоты

- женский пол;
- отсутствие злоупотребления алкоголем в анамнезе;
- страх перед лечением;
- возраст моложе 55 лет;
- тошнота и рвота в анамнезе.

1.2. Эмезогенный потенциал противоопухолевого препарата

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

Эмезогенный потенциал препаратов для внутривенного введения определяется, как правило, для режима однократного введения, то есть определяют эмезогенность разовой дозы. В основу эмезогенной классификации таблетированных препаратов положен учёт эмезогенности полного курса лечения.

Эмезогенность комбинированного режима химиотерапии определяется, как правило, препаратом, обладающим наибольшим эмезогенным потенциалом. Это положение является абсолютно верным для режимов, включающих высокоэмезогенные цитостатики. Комбинация умеренно эмезогенных противоопухолевых препаратов может повышать эмезогенность режима в целом (табл. 1).

Таблица 1. Эмезогенный потенциал противоопухолевых препаратов (в монотерапии), схем и режимов. Рекомендации MASCC 2016 (с редакцией 2019)/ESMO 2016, ASCO 2018.

Уровень эмезогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для приёма внутрь
Высокий (рвота у 90% больных и более)	• Антрациклин/циклофосфамид (у больных раком молочной железы) • дакарбазин • кармустин > 250 мг/м² • стрептозоцин • циклофосфамид > 1500 мг/м² • цисплатин • карбоплатин AUC ≥ 4 • доксорубин ≥ 60 мг/м² • ифосфамид ≥ 2000 мг/м² (одна доза) • эпирубин > 90 мг/м² • блеомицин/этопозид/цисплатин • мехлоретамин	• Гексаметилмеламин • прокарбазин

Уровень эмтогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для приёма внутри
Умеренный (рвота у 30–90% больных)	• 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 • citarabin > 200 мг/м² • эпирубицин ≤ 90 мг/м² • ромидепсин	• Босутиниб • винорельбин • иматиниб • кризотиниб • ленаватиниб • темозоломид • церитиниб • циклофосфамид • олапариб • этопозид • кабозантиниб
Низкий (рвота у 10–30%)	• Атезолизумаб • афлиберцепт • блинатумомаб • бортезомиб • брентуксимаб • винфлуниин • гемцитабин • доксорубицин пегилированный липосомальный • доцетаксел • иксабепилон • ипилимумаб • кабазитацксел • карфилзомиб • катумаксумаб • метотрексат > 50 мг/м² — < 250 мг/м² • митоксантрон • митомицин • наб-паклитаксел • паклитаксел • панитумумаб • пеметрексед • пертузумаб • темсиролимуc • топотекан • трастузумаб-эманзин • цетуксимаб • citarabin 100–200 мг/м² • элутузумаб • эрибулин • этопозид • 5-фторурацил • белиноста	• Акситиниб • афатиниб • вандетаниб • венетоклакс • вориноста • дабрафениб • дазатиниб • ибрутиниб • иксазомиб • капецитабин • кобиметиниб • лапатиниб • леналидомид • нилотиниб • осимертиниб • пазопаниб • палбоциклиб • панобиноста • регорафениб • сунитиниб • тегафур/урацил • траметиниб • флударабин • эверолимуc • иделалисиб • талидомид • понатиниб

Уровень эметогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для приёма внутрь
Минимальный (< 10% больных)	• Бевацизумаб • блеомицин • бусульфан • винбластин • винкристин • винорельбин • даратумумаб • кладрибин • ниволумаб • обинутузумаб • офатумумаб • пембролизумаб • пиксантрон • рамуцирумаб • ритуксимаб • трастузумаб • флударабин • 2-хлордезоксиаденозин праларексат	• Вемурафениб • висмодегиб • gefитиниб • гидроксуреа • мелфалан • метотрексат • помалидомид • руксолитиниб • сорафениб • хлорамбуцил • эрлотиниб • 6-тиогуанин • L-фенилаланин мустард

2. ЛЕЧЕНИЕ

В случае развития тошноты и рвоты на фоне профилактической терапии рекомендовано назначить лечение и внести изменения в профилактическую терапию на последующих циклах химиотерапии. При значимом обезвоживании и электролитных нарушениях проводится посиндромная терапия.

2.1. Принципы современной противорвотной терапии

- Рекомендуется соблюдение основных принципов проведения современной противорвотной терапии больным, получающим противоопухолевое лекарственное или лучевое, или химиолучевое лечение:
 - обязательность проведения, начиная с первого курса химиотерапии;
 - введение антиэметиков до начала введения первого цитостатика;
 - применение наиболее эффективных стандартных противорвотных комбинаций;
 - применение каждого антиэметика, входящего в комбинацию, в адекватных дозах;
 - соблюдение адекватной продолжительности противорвотной терапии;
 - соблюдение необходимых для сохранения эффективной концентрации интервалов между приемами антиэметиков.

Критерием эффективности противорвотной терапии является полное отсутствие (полный контроль) рвоты и тошноты в течение 24 часов (период развития острой рвоты) с момента введения противоопухолевых препаратов.

2.2. 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-HT ₃ -рецепторов: ондансетрон, гранисетрон, тропisetрон, палонсетрон	У пациентов с синдромом врождённого удлинения интервала QT следует избегать применения препаратов первого поколения 5-HT ₃ -антагонистов. Палонсетрон не оказывает влияния на параметры ЭКГ (интервал QT). Палонсетрон имеет 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
Глюкокортикостероиды: дексаметазон	Дексаметазон не назначают дополнительно при проведении режимов ХТ, уже содержащих дексаметазон. Дексаметазон противопоказан при терапии интерлейкином-2 и интерферонами, а также при применении CAR-T клеточной терапии
Антагонисты NK1-рецепторов: апрепитант, фосапрепитант, нетупитант	Являются умеренными ингибиторами и индукторами 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. Следует рассмотреть возможность снижения дозы дексаметазона у пациентов, получающих апрепитант или фосапрепитант. 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 аминазин), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол)	Обладают седативными и анксиолитическими свойствами. Метоклопрамид может вызывать экстрапиримидные расстройства, в связи с чем прием его должен быть ограничен и не превышать 12 нед.
Бензодиазепины (диазепам, лоразепам, альпрозолам)	Обладают седативными и анксиолитическими свойствами. Целесообразно использовать при наличии тошноты и рвоты ожидания
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, H ₁ -гистаминорецепторы, D ₁ –4-рецепторы. Может вызвать седацию, особенно у пожилых. Предпочтительно применение препарата в вечернее время (перед сном). По данным некоторых рандомизированных исследований оланзапин обеспечивает лучший контроль тошноты по сравнению с апрепитантом. Не рекомендуется использовать метоклопрамид у пациентов, получающих оланзапин

3. ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении химиотерапии, должна начинаться до старта химиотерапии и проводиться после проведения химиотерапии в зависимости от уровня эметогенности выбранного режима.

3.1. Алгоритм профилактики и терапии тошноты и рвоты

Рекомендуется использование основных принципов проведения современной противорвотной терапии больным, перед выполнением противоопухолевого лекарственного или лучевого, или химиолучевого лечения:

- 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.

Для пациентов с низким индивидуальным риском развития тошноты и рвоты на фоне химиотерапии возможно применение двухкомпонентных режимов профилактики тошноты и рвоты (ондансетрон/дексаметазон и другие препараты) при обязательной эскалации противорвотной терапии при развитии тошноты и рвоты после проведения 1 курса лечения.

3.2. Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты

3.2.1. Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при высокоэметогенной однократной 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-HT₃) +дексаметазон
 2. Антагонист NK1-рецепторов+антагонист рецепторов серотонина (5-HT₃) +дексаметазон
 3. Оланзапин+антагонист рецепторов серотонина (5-HT₃) +дексаметазон.
- При проведении первого курса высокоэметогенной терапии допустимо применение как 2-х, так и 3-и 4-компонентных режимов профилактики. Профилактика должна начинаться до начала химиотерапии и проводиться не менее 3 дней после про-

ведения химиотерапии. Для пациентов с низким индивидуальным риском развития тошноты и рвоты на фоне химиотерапии возможно применение двухкомпонентных режимов профилактики (5-НТЗ-рецепторов, ондансетрон/дексаметазон и другие препараты) при обязательной эскалации противорвотной терапии при развитии ТиР после проведения 1 курса лечения.

- При недостаточном эффекте стандартного подхода, а также при наличии антисипаторного компонента при тошноте/рвоте целесообразно добавление бензодиазепинов и блокаторов H₂-гистаминорецепторов, возможно, назначение ингибиторов протонной помпы (особенно при наличии диспепсических явлений). Проведение данной терапии осуществляется по показаниям на усмотрение лечащего врача (табл. 3).

Таблица 3. Профилактика рвоты и тошноты при однократной 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 мин до ХТ	–	–	–
Нейролептики	Оланзапин	5 мг внутрь не менее, чем за 1 час до ХТ или накануне вечером ¹	5 мг внутрь 1 раз в день	5 мг внутрь 1 раз в день	5 мг внутрь 1 раз в день
Блокатор 5-НТЗ-рецепторов	Палонсетрон или	0,25 мг в/в (однократно) за 30–60 мин до ХТ	–	–	–
	Ондансетрон или	8–16 мг в/в или 8–16 мг внутрь за 30–60 мин до ХТ	–	–	–
	Гранисетрон или	1–3 мг в/в или 2 мг внутрь за 30–60 мин до ХТ	–	–	–
	Трописетрон	5 мг в/в или внутрь за 30–60 мин до ХТ	–	–	–
	Комбинированный блокатор NK1-рецепторов и 5-НТЗ-рецепторов	Нетупитант + Палонсетрон	300 мг + 0,5 мг		
Глюкокортикоستيероиды	Дексаметазон	12 мг внутривенно 1 раз за 30–60 мин 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

Группа	Препарат	День 1	День 2	День 3	День 4
± 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			

¹ 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 день дексаметазон на 2–5 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 день профилактики и не использоваться на 2 и 3 дни.

Пациентам с неплатиносодержащей высокоэметогенной химиотерапией с невысоким уровнем тошноты и (или) при плохой переносимости глюкокортикоидов, и (или) отсутствием отсроченной тошноты и рвоты на предыдущем курсе терапии, допустимо введение дексаметазона только в 1 день. Для пациентов с непереносимостью глюкокортикоидов, возможна замена дексаметазона на оланзапин.

3.2.2. Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при умеренноэметогенной однократной 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. Профилактика должна начинаться до начала химиотерапии и проводиться не менее 3 дней после проведения химиотерапии.

Таблица 4. Профилактика рвоты и тошноты при умеренно эметогенной однократной 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	–	–

Группа	Препарат	День 1	День 2	День 3
	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.		

Рекомендованной дозой ондансетрона для пациентов моложе 60 лет является 8 мг внутривенно или 16 мг перорально (в контролируемых исследованиях — 8 мг внутрь 2 раза в сутки). У пациентов 60 лет и старше 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 и 3 дни.

Дексаметазон должен быть назначен при умеренно-эметогенной терапии однократно утром в 1 день. Пациентам с умеренно-эметогенной терапией, а также при плохой переносимости глюкокортикоидов и (или) отсутствием отсроченной тошноты и рвоты на предыдущем курсе терапии допустимо введение дексаметазона только в 1 день. Для пациентов с непереносимостью глюкокортикоидов, возможна замена дексаметазона на оланзапин.

Назначение дексаметазона на 2–3 дни производится при наличии тошноты, рвоты или на усмотрение лечащего врача.

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-HT₃-рецепторов или антагонист рецепторов допамина (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

Группа	Препарат
или	
Блокатор рецепторов допамина	Метоклопрамид 10–40 мг внутрь или внутривенно за 30–60 мин до ХТ. Максимальная разовая доза 20 мг, максимальная суточная доза 30 мг

3.2.4. Профилактика тошноты и рвоты при минимально эметогенной однодневной химиотерапии

Рекомендуется не проводить профилактику тошноты и рвоты у пациентов при применении минимально эметогенной однодневной терапии при отсутствии факторов риска.

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 введенного 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. Остальные препараты класса антагонистов 5-HT₃ рецепторов следует вводить перед каждым введением высокоэметогенного или умеренноэметогенного препарата.

Дексаметазон должен быть назначен при высоко- и умеренно-эметогенной терапии однократно утром в 1 день, затем во 2 и 3 дни для режимов, с выраженной тошнотой. Пациентам с умеренно-эметогенной терапией, неплатиносодержащей высокоэметогенной химиотерапией с невысоким уровнем тошноты, а также при плохой переносимости глюкокортикоидов, возможно введение дексаметазона только в 1 день. Для пациентов с непереносимостью глюкокортикоидов, возможна замена дексаметазона на оланзапин.

При проведении первого курса высокоэметогенной терапии (режимы ВЕР, ЕР) рекомендуется применение 2–4-компонентных режимов профилактики. В случае же недостаточного контроля тошноты на последующих курсах обязательна эскалация профилактики.

Апрепитант рекомендуется назначать при высокоэметогенной многодневной (3–5-дневной) 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.

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

При проведении первого курса умеренноэметогенной многодневной терапии (режим XELOX, XELIRI) рекомендуется применение 2-компонентных режимов профилактики в течение первых 3 дней, затем переход на монотерапию антагонистом 5-HT₃-рецепторов или антагонистом рецепторов дофамина. В случае же недостаточного контроля тошноты на последующих курсах обязательна эскалация профилактики.

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-HT₃-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-HT ₃ -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-HT ₃ -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–шеи, 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-HT ₃ -рецепторов. Препараты применяют за 30–60 мин до облучения. Предпочтительны пероральные формы	

При недостаточной эффективности антагонистов 5-HT₃-рецепторов в монотерапии возможно присоединение глюкокортикоидов. Предпочтительно использовать препараты в пероральных формах.

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, отсутствие злоупотребления алкоголем в анамнезе, страх перед лечением, возраст моложе 55 лет и тошнота и рвота в анамнезе) эметогенность может быть поднята на одну степень выше.

3.2.8. Проведение профилактики тошноты и рвоты при применении пероральных противоопухолевых препаратов

- Доказательная база, показывающая превосходство какого-либо режима профилактики тошноты и рвоты, у пациентов, получающих пероральную противоопухолевую терапию, в настоящее время отсутствует.
- При выборе режима противорвотной терапии для данной категории пациентов следует руководствоваться данными специальной литературы.
- Вне зависимости от уровня эметогенности перорального противоопухолевого препарата возможно назначение терапии без специальной профилактики тошноты и рвоты с последующим подбором индивидуальной противорвотной терапии при возникновении тошноты/рвоты на фоне лечения.
- При выборе режима профилактики тошноты и рвоты на фоне проведения пероральной противорвотной терапии антиэметогенные препараты следует применять в минимально эффективной дозе в течение минимально допустимого временного периода. Следует учитывать, что эффективность и безопасность многих противорвотных средств при долговременном применении не изучена, существуют риски кумулятивной токсичности для многих препаратов, применяемых с целью профилактики и лечения тошноты и рвоты, включая глюкокортикостероиды, метоклопрамид и другие препараты.

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 до 3 раз в день, но не более 12 недель;

- использование «дополнительной» дозы антагониста 5-HT-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/в;
- 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-HT₃-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-HT₃-блокатора на другой представитель данного класса.

В случае недостаточного контроля рвоты и при 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).

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

Рекомендуется при возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты, несмотря на плановое назначение стандартной для эметогенности данного режима химиотерапии антиэметической схемы, исключение причин, не связанных с непосредственным назначением цитостатиков:

- обструкция или парез кишечника (винкристин);
- панкреатит;
- 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 воздействовать на эту причину.

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 3-компонентные режимы профилактики тошноты и рвоты следует назначать 4-компонентные режимы;
- при возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты на фоне 4-компонентной противорвотной схемы стандартного подхода нет. Следует рассмотреть возможность профилактического применения подхода, который был использован для лечения тошноты и рвоты;
- назначать антиэметики строго по расписанию (с указанием пациенту точного времени приема), а не только при появлении тошноты или рвоты.

3.4. Профилактика и терапия условно-рефлекторной рвоты

Рекомендуется оптимальная профилактика тошноты и рвоты при каждом цикле ХТ для профилактики и лечения условно-рефлекторной тошноты и 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.

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-40-54

Цитирование : Багрова С.Г., Басин Е.М., Валиев А.К., Деньгина Н.В., Копп М.В., Кутукова С.И. и соавт. Профилактика и лечение патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 40–54.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПАТОЛОГИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

Коллектив авторов: Багрова С.Г., Басин Е.М., Валиев А.К., Деньгина Н.В., Копп М.В., Кутукова С.И., Манзюк Л.В., Семиглазова Т.Ю.

Ключевые слова: остеомодифицирующие агенты, антирезорбтивная терапия, метастазы в костях, остеопороз, бисфосфонаты, золедроновая кислота, деносумаб, гиперкальциемия

К патологии костной ткани у онкологических больных относят остеопороз, т.е. потерю костной массы на фоне противоопухолевой лекарственной терапии и метастатическое поражение костей при распространенном опухолевом процессе.

Остеопороз — метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ), нарушением микроархитектоники, повышением хрупкости костей и, как следствие, нарастающим риском переломов. У онкологических больных риски остеопороза возрастают многократно за счет негативного влияния на кость противоопухолевой терапии.

Метастазирование в кости осуществляется гематогенным путем. В образовании метастатического очага участвуют как опухолевые клетки, так и клетки микроокружения: гемопоэтические стволовые клетки, остеобласты, клетки эндотелия сосудов, макрофаги и др.

1. ПОТЕРЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ — ОСТЕОПОРОЗ

1.1. Эпидемиология

Частота остеопороза в мире составляет около 10 % и увеличивается с возрастом и изменением образа жизни. У онкологических больных риск развития остеопороза выше, чем в общей популяции, поскольку к факторам риска добавляются влияние на костный метаболизм биологически активных веществ, вырабатываемых опухолью, а также противоопухолевое лечение (химиотерапия, лучевая терапия, андрогенная или эстрогенная депривация, длительный прием глюкокортикоидов).

Основным осложнением остеопороза являются переломы, которые возникают при минимальной травме. В большинстве случаев диагноз остеопороза устанавливается

только после случившегося перелома. Наиболее типичны переломы грудных и поясничных позвонков, дистального отдела лучевой кости и проксимального отдела бедренной кости. Заподозрить остеопороз можно по следующим клиническим признакам: уменьшение роста на 2 см за год, увеличение грудного кифоза, боли в спине; при этом не отмечается неврологического дефицита.

1.2. Этиология и патогенез

Лечение гормонозависимых опухолей (РМЖ и РПЖ) направлено на подавление продукции половых гормонов и, как следствие, ведет к ускорению резорбции костной ткани. ИА, назначаемые при РМЖ, ингибируют конверсию андрогенов в эстрогены в жировой ткани. Аналоги гонадотропин-рилизинг гормонов гипофиза активируют специфические рецепторы гипофиза и снижают секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), что лимитирует продукцию тестостерона и эстрадиола.

Депривация эстрогенов у женщин с РМЖ приводит к увеличению частоты остеопоротических переломов костей на 40–50%.

1.3. Диагностика

Оценить риск переломов костей у любого пациента можно, используя рекомендованный ВОЗ он-лайн калькулятор FRAX, который доступен в качестве бесплатного ресурса в Интернете (<https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=13>). FRAX подходит как для женщин, так и для мужчин и рассчитывает индивидуальный 10-летний риск низкотравматичного перелома с наличием данных о МПКТ или без них. Однако необходимо отметить, что полагаться только на результат FRAX у больных с гормонозависимыми опухолями нельзя, поскольку анкета не содержит таких облигатных факторов развития остеопороза как прием ИА или аналогов гонадотропин-рилизинг-гормонов гипофиза.

Основным методом диагностики остеопороза и остеопении является денситометрия (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия — ДЭРА), при которой исследуется МПКТ в области поясничных позвонков и проксимального отдела бедра с определением Т-показателя (норма ≥ -1).

Уровень Т-показателя от -1 до $-2,5$ характеризуется как остеопения. При Т-показателе $\leq -2,5$ состояние определяется как остеопороз.

Проведение денситометрии рекомендовано всем женщинам перед назначением ИА, далее — ежегодно.

1.4. Лечение

Показанием для назначения профилактической антирезорбтивной терапии является Т-показатель < -2 , определенный при помощи денситометрии, или сочетание любых двух из следующих факторов риска:

- Т-показатель $< -1,5$;
- возраст > 65 лет;

- ИМТ < 24;
- курение;
- перелом костей в возрасте после 50 лет;
- переломы шейки бедра в семейном анамнезе;
- прием глюкокортикоидов более 6 месяцев.

Для лечения потери МПКТ и предотвращения риска переломов применяются бисфосфонаты и деносумаб (табл. 1).

Таблица 1. Препараты, рекомендуемые для профилактики и лечения остеопороза.

Препарат	Режим применения
Золедроновая кислота	4 мг в/в 1 раз в 6 месяцев
Деносумаб	60 мг п/к 1 раз в 6 месяцев
Ибандроновая кислота	150 мг внутрь 1 раз в месяц
Алендроновая кислота	70 мг внутрь 1 раз в неделю

Пероральное применение бисфосфонатов характеризуется меньшей комплаентностью, нежели парентеральное. При этом нередко встречаются гастроинтестинальные осложнения в виде тошноты, эзофагита, диареи, что требует от пациента тщательного соблюдения правил приема: таблетку необходимо принять утром натощак за 30–60 минут до приема пищи, не разжевывая, запивая 200 мл чистой воды; при этом запрещено принимать горизонтальное положение в течение как минимум 60 минут.

Наиболее оптимальными режимами для лечения и профилактики остеопороза, индуцированного противоопухолевым лечением, являются:

- золедроновая кислота 4 мг в/в 1 раз в 6 месяцев;
- деносумаб 60 мг п/к 1 раз в 6 месяцев.

Оптимальный период применения составляет 2–5 лет под контролем денситометрии.

Особые указания

При назначении противоопухолевого лечения, которое неблагоприятно влияет на здоровье костей (ИА, аналоги ГРГ гипофиза, глюкокортикостероиды), рекомендуется информировать пациентов о риске развития остеопороза и рекомендовать диету, обогащенную кальцием, умеренные физические тренировки, дополнительный прием витамина Д.

В случае применения деносумаба следует помнить о синдроме «рикошетного остеолита» после его отмены. Поэтому при прекращении терапии деносумабом для уменьшения риска переломов позвонков необходимо рассмотреть вопрос о терапии бисфосфонатами, оптимальным является однократное введение золедроновой кислоты 4 мг.

2. МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ КОСТЕЙ

2.1. Эпидемиология

Метастатическое поражение костей среди солидных опухолей чаще всего наблюдается при РМЖ (70 %), РПЖ (85 %), раке легкого (40 %) и раке почки (40 %), а также при множественной миеломе (95 %).

Поражение костей резко ухудшает качество жизни онкологических больных (сопровождается болью, ограничением подвижности) и негативно сказывается на продолжительности жизни.

2.2. Этиология и патогенез

Процесс метастазирования опухоли чрезвычайно сложен. В образовании метастатического очага в костной ткани участвуют как диссеминированные опухолевые клетки, так и клетки микроокружения: гемопозитические клетки, остеобласты, клетки эндотелия сосудов, макрофаги и др. Опухолевые клетки продуцируют ряд цитокинов и факторов роста, которые стимулируют остеобласты на выработку лиганда активатора рецептора ядерного фактора каппа В (RANK-L). При соединении RANK-L с рецепторами RANK на поверхности еще незрелых остеокластов, происходит их созревание, активация и запускается резорбция костной ткани. В то же время, в процессе рассасывания кости высвобождаются биологически активные вещества, которые, в свою очередь, стимулируют пролиферацию самих опухолевых клеток. Таким образом, создается самоподдерживающийся порочный круг костной деструкции.

2.3. Классификация

В зависимости от преобладания типа деструкции костной ткани при опухолевом поражении условно различают 3 типа метастазов: остеолитические, остеобластические и смешанные:

- **Остеолитические метастазы** характеризуются деструкцией нормальной костной ткани. Именно при этом типе отмечается высокая частота патологических переломов. Чаще всего наблюдаются при РМЖ, множественной миеломе, раке почки, немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ). Разрушение костной ткани преимущественно обусловлено активностью остеокластов и не является следствием прямого воздействия опухоли.
- **Остеобластические (склеротические) метастазы** характеризуются патологическим остеогенезом, при котором плотность образующейся новой костной ткани может быть выше нормальных значений. Встречаются при РПЖ, мелкоклеточном раке легкого. Механизм образования таких метастазов все еще недостаточно ясен.
- **Смешанные метастазы** характеризуются одновременным присутствием у пациента как литических, так и бластических очагов или наличием в метастазе как участков разрыхления костной ткани, так и очагов остеосклероза. Встречаются при РМЖ, раке желудка, колоректальном раке.

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

С клинической точки зрения важна локализация пораженных костей: принципиальным является разделение на поражение опорных костей скелета (позвоночник, таз, трубчатые кости) и иных.

2.4. Диагностика метастазов в костях

2.4.1. Клиническая картина

Поражение костей у части онкологических пациентов может протекать бессимптомно. Наиболее характерной жалобой пациентов с поражением скелета является боль.

Метастазы наиболее часто поражают осевой скелет: позвоночник, кости таза. Прогрессирование метастатического процесса может приводить к скелетным осложнениям, к которым относятся патологический перелом, компрессия спинного мозга и гиперкальциемия, хотя последняя может иметь паранеопластическое происхождение и наблюдаться в отсутствие метастазов в костях.

К скелетным событиям относят необходимость в проведении лучевой терапии (ЛТ) или хирургического вмешательства.

Как правило, скелетные осложнения ещё более усугубляют социальное функционирование больного, качество его жизни, резко повышают стоимость лечения и сокращают продолжительность жизни.

2.4.2. Физикальное обследование

Всем пациентам с установленным диагнозом поражения костей при ЗНО или с подозрением на него на врачебном приеме рекомендуется измерение роста и веса, проведение визуального осмотра, пальпаторного и перкуторного исследования костно-мышечной системы.

При физикальном осмотре оценивают:

- целостность костных структур;
- симметричность парных костных структур;
- топическую локализацию боли (особенно в области позвоночника);
- наличие патологических симптомов в области костей (отек, гиперемия кожи, болезненность и т. п.).

2.4.3. Лабораторные исследования

Лабораторные тесты не используются в диагностике патологических изменений костей. При метастазах в костях может наблюдаться (но не является диагностическим критерием!) увеличение уровня щелочной фосфатазы в сыворотке крови за счет активизации остеобластов и повышение уровня кальция в сыворотке крови.

В случае назначения бисфосфонатов необходимо определять уровень креатинина перед каждым введением препарата.

2.4.4. Инструментальные диагностические исследования

Технологии визуализации скелета расширяются. К диагностическим методам относят изотопные методы (остеосцинтиграфию, ПЭТ), рентгенографию, рентгеновскую компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ).

Для более точной интерпретации необходима тщательная интеграция данных об изменениях костной ткани, полученных различными методами. Трудности в дифференциальной диагностике могут возникнуть у пациентов с наличием дегенеративных заболеваний и остеопороза.

Всем пациентам при подозрении на метастатическое поражение костей рекомендовано выполнение **остеосцинтиграфии**. Метод позволяет обнаружить метастазы во всем скелете (исключение — миеломная болезнь), в ряде случаев задолго до появления изменений на рентгенограммах. При скнтиграфии используется радиоактивный изотоп технеция (^{99m}Tc), который накапливается в участках с повышенной остеобластической активностью, что позволяет визуализировать метастазы как «горячие очаги». Очаги гиперфиксации РФП требуют обязательного подтверждения рентгенографией, МРТ или КТ. Использование остеосцинтиграфии для оценки ответа на терапию не рекомендуется.

Рентгенография — малочувствительный метод, поскольку способен распознать деструктивное поражение губчатой кости при размере очага >1 см в диаметре в сочетании с потерей не менее 50% минеральной плотности. Около 20% видимых при остеосцинтиграфии метастатических очагов остаются негативными на рентгенограммах в течение 4–6 месяцев. Рентгенография используется для выявления остеолитических метастазов в губчатых костях и при подозрении на метастазы в трубчатых костях. Рекомендуется для оценки эффективности лекарственного лечения преимущественно в трубчатых костях. Остеобластические метастазы считаются не поддающимися оценке с помощью простых рентгенограмм.

Компьютерная томография (КТ) — основной метод как диагностики, так и оценки эффективности лекарственного лечения метастазов в костях, может быть использован для навигации при проведении биопсии очагов в пораженных костях.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) — высокочувствительный самостоятельный метод, который рекомендуется как для выявления метастазов в костях, так и для оценки эффективности в процессе лечения. МРТ позволяет визуализировать рентген-негативные очаги. Является основным методом диагностики для больных с подозрением на компрессию спинного мозга.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{18}F -дезоксиглюкозой (18-ФДГ) и комбинированный метод (ПЭТ/КТ) возможно использовать для первичной диагностики изменений в скелете при ряде опухолей (не используется при раке простаты). Изотоп 18-ФДГ — неспецифичный для костной ткани РФП, не всегда позволяющий дифференцировать опухолевые и дистрофические изменения, особенно при малых размерах. Использование ПЭТ и ПЭТ/КТ с 18-ФДГ в качестве самостоятельного метода оценки эффективности лекарственного лечения со стороны костных проявлений не рекомендуется. Тем не менее, если такая оценка проводится (например, при множественных метастазах в различных органах), необходимо использовать критерии PERSIST, и вывод

о прогрессировании метастазов в скелете делать только при выявлении не менее двух новых очагов в сочетании с повышением уровня накопления РФП в прогрессирующем очаге по данным КТ. Критериями ПЭТ-ответа при солидных опухолях по критериям PERCIST является снижение метаболической активности на 30% и более максимально активного метастаза в кости.

Другие виды ПЭТ (ПЭТ с ^{11}C -холином и ^{18}F -фторхолином; ПЭТ с ^{18}F фторидом натрия) обладают большей точностью визуализации, однако пока в РФ малодоступны и в рутинной практике не используются.

Особые указания

Кость — единственный орган, для оценки метастатического поражения которого имеются отдельные критерии ответа на лечение, основанные на характере восстановления и разрушения кости, а не на измерении объема опухоли. Оценить ответ на лечение довольно сложно, процессы репарации костной ткани развиваются медленно, начинают проявляться только через 3–6 месяцев, а для полного созревания требуется около года.

Диагностические методы, которые были применены для первоначального выявления поражения костей, не в полной мере могут быть использованы для оценки динамики в процессе противоопухолевого лечения. В первую очередь это касается радиоизотопного исследования. Сцинтиграфия скелета и ПЭТ представляют диагностическую ценность только в плане первичной диагностики, поскольку неизбежное изменение костного метаболизма на фоне лекарственного лечения всегда будет проявляться наличием активных «горячих» очагов, и эти данные могут быть неверно интерпретированы как прогрессирование процесса, что в итоге приведет к ошибочному изменению тактики противоопухолевого лечения.

Для динамической оценки рекомендуется использовать рентгеновские методы и оценивать изменения только в клинически значимых метастатических очагах, расположенных в опорном скелете: позвоночнике, трубчатых костях, костях таза, шейке бедра. Другие участки скелета, как правило, не требуют пристального динамического контроля. Общий эффект терапии у большого рекомендуется оценивать по критериям RECIST на основании динамики других (некостных) очагов.

Предпочтительными методами оценки динамики метастазов в костях являются МРТ и КТ. Оптимальный интервал для динамического обследования костной системы составляет 3–6 месяцев.

Метастатические очаги в костях оцениваются как «неизмеряемые» по критериям RECIST 1.1. Появление рентгенологических признаков остеосклероза литических метастазов следует расценивать как положительную динамику. Появление новых остеосклеротических участков также не должно классифицироваться как прогрессирование, поскольку склероз в области, которая ранее была «нормальной», может означать репарацию очага поражения, который присутствовал в начале лечения и был рентген-негативным.

В тех случаях, когда костные очаги немногочисленны и являются единственным проявлением болезни (олигometастатическая болезнь), рекомендуется использовать как рентгенологические, так и изотопные методы исследования, МРТ. Прогрессированием

процесса будет считаться нарастание деструкции кости после как минимум 3–4 месячного интервала.

2.4.5. Иные диагностические исследования

Биопсия кости

В большинстве случаев гистологического подтверждения опухолевого поражения кости не требуется. Однако при единичных костных очагах и отсутствии изменений в других органах, а также при сомнительных результатах визуализации рекомендуется биопсия подозрительных участков под контролем КТ с последующим патоморфологическим исследованием. При метастатическом раке молочной железы чрескожная биопсия кости может быть применена для исследования биологических характеристик метастатического очага и его сравнения с характеристиками первичной опухоли.

2.5. Лечение

Для построения тактики лечения больного с опухолевым поражением костей оптимальным является мультидисциплинарный подход с участием химиотерапевта, радиотерапевта, хирурга-онкоортопеда, реабилитолога.

Основным компонентом комплексного лечения является лекарственное, включающее противоопухолевую терапию и использование остеомодифицирующих агентов — бисфосфонатов и деносумаба. В случае угрозы развития и/или наличия костных осложнений применяют ЛТ, хирургические пособия.

2.5.1. Лекарственное лечение

Основные принципы:

- Рассмотреть вопрос о назначении ОМА рекомендуется в каждом клиническом случае сразу после факта выявления метастазов в костях и учитывать необходимость их применения на протяжении всего заболевания.
- Пациентам с РМЖ и кастрационно-резистентным РПЖ при установлении диагноза метастазов в костях рекомендуется начинать терапию бисфосфонатами или деносумабом независимо от наличия клинической симптоматики.
- У пациентов с метастазами в костях других солидных опухолей терапию ОМА рекомендуется проводить при ожидаемой продолжительности жизни ≥ 3 месяцев, а также в том случае, если симптомы, обусловленные метастазами в костях, являются клинически значимыми.
- Основными ОМА, применяемыми при метастатическом поражении костей являются бисфосфонаты и деносумаб.
- Одновременное применение двух разных ОМА противопоказано.
- Всем больным рекомендован дополнительный прием кальция 1000 мг/сут и витамина D 1000 ЕД/сут на протяжении всего периода антирезорбтивной терапии.

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, нарушают их метаболизм, адгезию опухолевых клеток к костному матриксу, подавляют их миграцию, инвазию и ангиогенез, а также активируют естественную гибель остеокластов — апоптоз. Наибольшее распространение получили азотсодержащие бисфосфонаты (алендроновая, ибандроновая, памидроновая, золедроновая кислоты). Имеются бисфосфонаты для внутривенного введения и для приема внутрь. При метастазах в костях РМЖ 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.

Рекомендуемые препараты и режимы применения представлены в табл. 2.

Таблица 2. Рекомендуемые режимы применения бисфосфонатов при метастатическом поражении костей.

Препарат	Доза и режим введения
Золедроновая кислота	Внутривенная инфузия 4 мг в течение не менее 15 мин каждые 4 недели После 3–6 месяцев ежемесячного применения возможно дальнейшее назначение 1 раз в 3 месяца в прежней дозе 4 мг.
Памидроновая кислота	Внутривенная инфузия 90 мг в течение 2–4 часов каждые 4 недели
Ибандроновая кислота	Внутривенная инфузия 6 мг 1–2 часа каждые 4 недели
Клодроновая кислота (при остеолитических очагах)	Внутривенная инфузия 1500 мг > 4 часов с последующим переходом на пероральный прием 1600 мг/сут
Ибандроновая кислота ¹	Внутрь 50 мг/сут длительно. Таблетку принимать целиком за 30 мин до приема пищи с 200 мл чистой воды. Не принимать горизонтальное положение в течение 1 часа после приема.

¹ Пероральные формы бисфосфонатов рекомендованы маломобильным пациентам при невозможности проведения в/в инфузий.

Для пероральных препаратов характерна низкая всасываемость в желудочно-кишечном тракте, диарея, эзофагит, тошнота (см. выше).

К основным побочным явлениям внутривенных препаратов относятся острофазовые реакции (гипертермия, артралгия или миалгия), которые, как правило, купируются назначением НПВС и, редко — отсроченные осложнения (гипокальциемия, почечная недостаточность). Для снижения частоты побочных реакций перед началом использования бисфосфонатов необходимо определять уровень креатинина и кальция в сыворотке крови.

Пациентам с умеренными нарушениями функций почек требуется корректировка дозы (табл. 3), адекватная гидратация, с выраженными (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) — перевод на терапию деносумабом.

Таблица 3. Принципы коррекции 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)

Особые указания

Длительность терапии ОМА определяется индивидуально.

Режим использования золедроновой кислоты оптимально изменить на 1 раз в 12 недель после 3–6 ежемесячных введений. Такой подход особенно оправдан для пациентов с олигометастатическим процессом, асимптомных метастазах, при опухолях, чувствительных к основному лечению.

У ряда пациентов при достижении стойкой ремиссии опухолевого процесса терапию бисфосфонатами можно прервать через 2 года применения.

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, связывая RANK-лиганд, подавляет процесс созревания остеокластов, снижает их количество, 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 (восстановительный остеолитиз) и повышенному риску переломов.

По данным рандомизированных исследований деносумаб имеет преимущество в 17% по сравнению с золедроновой кислотой в отношении снижения риска развития костных осложнений (SRE) при всех типах опухолей, более значимо уменьшает болевой синдром. Препарат обладает благоприятным профилем безопасности и большим удобством применения. Удлинение интервалов между введениями не рекомендуется на протяжении всего лечения, исходя из фармакодинамических характеристик препарата.

Деносумаб применяется подкожно в область бедра, плеча или живота в дозе 120 мг 1 раз в 4 нед.

Деносумаб представляется предпочтительным для следующих пациентов:

- с нарушением функции почек по клиренсу креатинина;
- с существующей угрозой патологического перелома;
- при неэффективности терапии бисфосфонатами (возникновение новых множественных костных осложнений, усугубление болевого синдрома,

- сохраняющаяся гиперкальциемия на фоне в/в бисфосфонатов;
- при отсутствии адекватного венозного доступа.

Особые указания

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

В случае вынужденной отмены деносумаба для предотвращения так называемого «рикошетного остеолиза», необходимо рекомендовать продолжение лечения бисфосфонатами ежемесячно, чтобы избежать потенциальный риск костных осложнений.

У пациентов с почечной недостаточностью не требуется коррекции режима дозирования препарата. Пациенты находящиеся на диализе подвержены большему риску развития гипокальциемии, поэтому им необходим мониторинг концентрации кальция перед каждым введением.

2.5.2. Хирургическое лечение

Ортопедические вмешательства носят, как правило, паллиативный характер и нацелены на поддержание функциональности и мобильности пациента, облегчение боли, устранение спинальной компрессии.

Показания и объем хирургического лечения зависят от симптомов, неврологического статуса, биологии опухоли и ожидаемой продолжительности жизни больного.

Учитывая большую вариативность методов хирургического пособия, необходимо помнить о принципе оптимальной достаточности объема вмешательства, основной целью которого являются фиксация перелома (или его предотвращение) и уменьшение болевого синдрома. Необходимо учитывать, что профилактическая стабилизация кости предпочтительнее фиксации после перелома за счет лучшего функционального восстановления больного.

При патологическом переломе трубчатых костей и клинических симптомах компрессии спинного мозга рекомендуется срочное хирургическое вмешательство, объем которого определяется индивидуально в каждой клинической ситуации.

При наличии достаточного количества костного вещества в области перелома рекомендуется стабилизировать кость с помощью внутрикостного стержня или штифта. При выраженной литической деструкции рекомендуется дополнительное укрепление костным цементом. При патологических переломах костей, не несущих опорной нагрузки, рекомендуется шинирование (ребро) или иммобилизация повязкой (плечевая кость, ключица).

Радикальное хирургическое лечение рекомендуется при наличии строгих критериев: солитарный метастаз опухоли в сочетании с благоприятным онкологическим прогнозом по данным онкоортопедических шкал.

При наличии корешковых болей без признаков компрессии спинного мозга и угрозы патологического перелома позвонка рекомендуется радиочастотная термоабляция корешка/опухоли в плановом порядке.

При патологическом переломе позвонка или угрозе его возникновения без признаков компрессии спинного мозга рекомендуется чрескожная вертебропластика (чрескожная баллонная кифопластика) путем введения костного цемента на основе полиметилметакрилата

в зону деструкции тела позвонка либо чрескожная транспедикулярная стабилизация путем имплантации фиксирующих винтов и подкожной сборки фиксирующей системы.

В случае клинической картины сдавления спинного мозга с наличием (или с угрозой по рентгенологическим данным) патологического перелома позвонка рекомендуется выполнение декомпрессивной ламинэктомии с задней транспедикулярной стабилизацией, передней декомпрессии спинного мозга с замещением дефекта эндопротезом (корпорэктомия). При нарастании неврологического дефицита хирургическое лечение рекомендуется провести в срочном порядке в течение 48–72 часов.

2.5.3. Лучевая терапия

Лучевая терапия широко используется в лечении больных с метастазами в костях.

Её основные цели: уменьшение либо полное купирование болевого синдрома, профилактика патологического перелома, уменьшение симптомов компрессии спинного мозга. Противоболевой эффект после ЛТ развивается у подавляющего большинства пациентов (70–80%) в весьма короткие сроки.

Антирезорбтивные препараты возможно применять в комбинации с дистанционным облучением и радионуклидной терапией.

Дозы ЛТ

Эффективность лучевого воздействия была продемонстрирована в многочисленных исследованиях и их мета-анализах при использовании различных режимов облучения, как более пролонгированных (30 Гр за 10 фракций), так и более коротких (5–6 фракций по 4 Гр), в том числе и однократного облучения в дозе 8 Гр.

Выбор режима облучения и суммарной дозы определяется врачом-радиотерапевтом с учетом состояния пациента и его мобильности, а также распространенности метастатического процесса в костях.

Малоподвижным пациентам с выраженным болевым синдромом и множественными костными метастазами показано однократное облучение наиболее болезненных зон, тогда как сохранным больным более предпочтительно проведение фракционированных курсов ЛТ (24 Гр за 6 фракций, 25 Гр за 5 фракций, 30 Гр за 10 фракций).

Важно, что пациент должен быть информирован, во-первых, о возможном возврате болевого синдрома, во-вторых, о более высокой частоте повторных облучений того же очага после единичной фракции ЛТ.

Однократное облучение по эффективности эквивалентно фракционированным курсам, но более удобно и может быть предпочтительно для пациентов с ограниченной продолжительностью жизни. При этом убедительных данных, что облучение в дозе 8 Гр повышает риск патологического перелома, в настоящее время нет: он составляет приблизительно 3% как после однократного, так и после фракционированного облучения.

Повторное облучение костного метастатического очага

Повторное облучение периферического костного очага по причине персистирующей или возвратной боли (срок — более 1 месяца) рекомендуется вне зависимости от того,

уменьшалась ли боль после первоначального курса ЛТ или нет. Систематические обзоры и мета-анализы демонстрируют эффективность повторного облучения (58%), без достоверных различий в ответе при использовании фракционированного или однократного облучения, но с более частыми ранними осложнениями после нескольких фракций ЛТ.

Технологии ЛТ для облучения метастазов в костях.

Облучение метастазов в костях в большинстве случаев носит сугубо паллиативный характер и не требует применения сложных технологий ЛТ. Конвенциональная ЛТ считается приемлемой опцией, особенно при ограниченной продолжительности жизни пациента и при его ограниченной мобильности.

Применение стереотаксической лучевой терапии (SBRT) для облучения метастазов в позвонках не должно быть рутинным из-за недостатка убедительных данных о более высокой эффективности данного метода, но SBRT может применяться в клинических исследованиях. Более того, у пациентов со сдавлением спинного мозга SBRT должна применяться с высокой долей осторожности по причине отсутствия явной границы между опухолью и нормальной тканью, в частности, спинного мозга. Как правило, SBRT проводится на область метастазов в позвонках в случае солитарного поражения без признаков перелома. Стандартные дозы четко не определены, наиболее часто применяются 16–24 Гр за 1 фракцию, 24 Гр за 2 фракции–и или 24–30 Гр за 3 фракции. Проведение SBRT при множественном костном поражении нецелесообразно.

Комбинация ЛТ и радиофармацевтических препаратов (РФП)

В настоящее время имеется немало публикаций по безопасности и эффективности применения различных остеотропных радиоизотопов (самарий-153, стронций-89, рений-186, радий-223 и др.), в том числе и в комбинации с ЛТ. При этом появляется все больше данных о том, что помимо основной цели введения (купирование болевого синдрома) РФП позволяют достичь и лучшей выживаемости до появления новых метастазов и даже лучшей общей выживаемости. Предпочтение отдается короткоживущим изотопам (самарию-153, рению-186,188, радью-223 и др.) с минимальным воздействием на костный мозг. Радионуклидная терапия более показана пациентам с множественными костными метастазами и разлитым болевым синдромом, хотя может применяться и при менее массивном поражении. Время проведения лечения определяется индивидуально.

3. ОСОБЫЕ СОСТОЯНИЯ

3.1. Остеонекроз челюсти

В онкологической практике существует риск развития редкого, однако, весьма серьезного осложнения со стороны костной ткани — лекарственного (препарат-ассоциированного) остеонекроза челюсти (ОНЧ).

Спектр препаратов, вызывающих или способствующих развитию остеонекрозов лицевого черепа довольно широк. В первую очередь, это антирезорбтивные препараты:

бисфосфонаты, деносумаб и антиангиогенные препараты: бевацизумаб, афлиберцепт, а также другие таргетные препараты: сунитиниб, сорafenиб, пазопаниб, акситиниб, иматиниб, регорафениб, кабозантиниб, ритуксимаб, инфликсимаб, эверолимус, тем-зилолимус. Описаны случаи ОНЧ при использовании РФП (радий-223), ралоксифена, метотрексата, кортикостероидов.

Этиология этого явления окончательно не ясна. Как правило, провоцирующим фактором является экстракция зуба (в 65%). Клиническая картина не всегда однозначна, требует участия стоматолога. Чаще (более 70% описанных случаев ОНЧ) поражается нижняя челюсть.

Диагноз «препарат-ассоциированный остеонекроз челюсти» (ПАОНЧ) устанавливается при наличии всех перечисленных факторов:

- 1) наличие обнажённой костной ткани или наличие свищевых ходов, через которые зондируется костная ткань челюстей, на протяжении 8 недель и более;
- 2) лечение антирезорбтивными и/или антиангиогенными препаратами в настоящее время или ранее;
- 3) отсутствие ранее проведённой лучевой терапии на область головы и шеи;
- 4) отсутствие метастатического поражения лицевого скелета.

Оптимальным методом диагностики ОНЧ является спирально-конусная КТ. Возможно выполнение ортопантомографии.

Частота ОНЧ у пациентов, получающих золедроновую кислоту и деносумаб, схожа и составляет примерно 1–2% за год лечения; также имеются данные о возрастании риска ОНЧ при совместном применении ОМА и антиангиогенных препаратов.

Перед назначением ОМА необходима санация полости рта, осмотр стоматолога и информирование пациента о ранних симптомах ОНЧ. Разрушенные зубы, а также зубы с неудовлетворительным прогнозом подлежат удалению. Противопоказана установка имплантов.

В процессе терапии деносумабом или золедроновой кислотой важным является аспект мотивации пациента на поддержание стоматологического здоровья: следует соблюдать тщательную гигиену полости рта и избегать инвазивных стоматологических процедур, показано динамическое наблюдение у стоматолога и незамедлительное обращение при наличии обнажения костной ткани. При неизбежности стоматологических вмешательств, например, экстракции зуба, рекомендовано приостановить применение ОМА, выполнить процедуру на фоне симптоматического лечения, рекомендованного стоматологом, и возобновить применение ОМА только после полного заживления раны.

В случае развившегося остеонекроза челюсти терапию любыми ОМА целесообразно отменить, хотя убедительных данных усугубления течения ОНЧ на фоне продолжения антирезорбтивной терапии нет.

3.2. Гиперкальциемия

Под гиперкальциемией понимают повышение уровня кальция в сыворотке крови выше верхней границы нормы — 2,6 ммоль/л.

Гиперкальциемия является жизнеугрожающим состоянием, как правило, встречается при распространенных формах болезни, однако, в ряде случаев может иметь паранеопластическое происхождение и наблюдаться в отсутствие метастазов в костях.

Выделяют три степени гиперкальциемии:

- легкую степень — уровень кальция 2,6–3,0 ммоль/л;
- среднюю — уровень кальция 3,0–3,4 ммоль/л;
- высокую — уровень кальция $\geq 3,5$ ммоль/л.

Симптомы гиперкальциемии неспецифичны: сухость во рту, жажда, полиурия, тошнота, рвота. Электролитные нарушения приводят к почечной недостаточности, прогрессирующей дегидратации, вплоть до комы и сердечного коллапса. Гиперкальциемия с уровнем кальция в сыворотке крови выше 3,2 ммоль/л представляет реальную угрозу жизни пациента. Терапия этого осложнения должна проводиться с привлечением специалистов по интенсивной терапии под контролем электролитного баланса с применением водной нагрузки, диуретиков и кортикостероидов.

Для купирования гиперкальциемии, обусловленной злокачественными опухолями, рекомендовано применение золедроновой кислоты 4 мг в виде внутривенной инфузии.

В случае рефрактерной гиперкальциемии (определяется как уровень кальция более 3,1 ммоль/л, сохраняющийся через 7–30 дней после введения бисфосфонатов) показан деносумаб 120 мг п/к каждые 4 недели с дополнительным введением в 8 и 15 дни первого цикла терапии.

4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОМА являются неотъемлемым и эффективным средством комплексного лечения онкологических больных наряду с противоопухолевой терапией. Выбор препарата, продолжительность терапии и режим введений (в случае применения золедроновой кислоты) осуществляется индивидуально. Показания для продолжения применения антирезорбтивных средств должны оцениваться на протяжении всего периода лечения больного.

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-55-63

Цитирование: Сакаева Д.Д., Борисов К.Е., Булавина И.С., Когония Л.М., Курмуков И.А., Орлова Р.В. и соавт. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 55–63.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ

Коллектив авторов: Сакаева Д.Д., Борисов К.Е., Булавина И.С., Когония Л.М., Курмуков И.А., Орлова Р.В., Шабаетова М.М.

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 $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ при измерении во рту или прямой кишке (соответствует $\geq 38,1^{\circ}\text{C}$ при измерении в подмышечной впадине), либо повышение температуры тела, эквивалентное $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ при измерении во рту или прямой кишке (соответствует $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ 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;
- биохимическое исследование крови с определением глюкозы, креатинина, АЛТ, альбумина, натрия и калия;
- бактериологическое исследование крови из периферической вены (исследование подразумевает одновременное использование 2 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 флюоресцирующих 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.

ECOG-PS ≥ 2	2
Стресс-индуцированная гипергликемия	2
Хроническое обструктивное заболевание легких	1
Хроническое кардиоваскулярное заболевание	1
Мукозит ≥ 2 степени по CTCAE	1
Моноциты < 200 клеток в мкл	1
Интерпретация результата (вероятность смерти)	Сумма баллов
Низкий риск (28-дневная летальность 1%; в отдельных случаях возможно амбулаторное лечение)	0
Высокий риск (подразумевает госпитализацию)	1–2
Крайне высокий риск (28-дневная летальность $\geq 13\%$; подразумевает лечение в ОРИТ)	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 повреждения) 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);
- цiproфлоксацин (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);
- цiproфлоксацин (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-лактамов 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);
- пиперацillin/тазобактам (по 4,5 г каждые 6 часов, внутривенно).

При аллергии на бета-лактамы антибиотиков 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-лактамов антибиотиков 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.

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 и 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 (галактотамнан) 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);
- Г-КСФ не применяются для лечения афебрильной нейтропении, при осложнениях и инфекциях, не связанных с нейтропенией (например, внутрибольничная пневмония), а также не назначаются при отсутствии факторов высокого риска развития ФН.

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 развития 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.

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 (табл. 4), в том числе, когда по соображениям противоопухолевой эффективности, изменение протокола лечения и редукция доз противоопухолевых препаратов нежелательны. Профилактика Г-КСФ может быть применена при ХЛТ. В настоящее время в клинической практике используются Г-КСФ короткого и пролонгированного действия (табл. 5).

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

Нозология	Режим
Рак мочевого пузыря	M–VAC (метотрексат, винбластин, доксорубин, цисплатин), ddM–VAC Паклитаксел, цисплатин
Рак молочной железы	Дозо-уплотнённые режимы AC/P (доксорубин, циклофосфамид/паклитаксел 1 раз в 2 нед.) TCH (доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб)
Рак шейки матки	Паклитаксел, цисплатин
Немелкоклеточный рак лёгкого	Доцетаксел, карбоплатин
Мелкоклеточный рак лёгкого	Циклофосфамид, доксорубин, этопозид
Саркомы	Доксорубин, ифосфамид, дакарбазин VAI (винкрестин, доксорубин, ифосфамид) Доксорубин, цисплатин IA (доксорубин, ифосфамид) IE-VAC (ифосфамид, этопозид — винкрестин, доксорубин, циклофосфамид) GEMTAX (гемцитабин, доцетаксел)
Рак яичников	Топотекан 1,5 мг/м ² (1–5-й дни)
Опухоли яичка	PEI (этопозид, ифосфамид/ + месна, цисплатин) TIP (паклитаксел, ифосфамид/ + месна, цисплатин) VEIP (винбластин, ифосфамид/ + месна, цисплатин)
Рак головы и шеи	TIP (паклитаксел, ифосфамид/ + месна, цисплатин) DCF (доцетаксел + цисплатин + фторурацил)
Рак желудка	DCF (доцетаксел, фторурацил, цисплатин)

Таблица 4. Нозологии и режимы химиотерапии с вероятностью развития ФН 10–20%.

Вид опухоли	Режим
Рак молочной железы	AC, DC, доцетаксел, паклитаксел 175 мг/м ²
Рак шейки матки	Цисплатин + топотекан, цисплатин + паклитаксел, топотекан, иринотекан
Колоректальный рак	FOLFOX6
Рак желудка	ECF (эпирубин, цисплатин, фторурацил), ECF (эпирубин, цисплатин, капецитабин), иринотекан + цисплатин
Немелкоклеточный рак легкого	Цисплатин + доцетаксел, цисплатин + винорелбин, цисплатин + этопозид, цисплатин + паклитаксел, доцетаксел, карбоплатин + паклитаксел
Мелкоклеточный рак легкого	Этопозид + карбоплатин
Рак яичников	Доцетаксел + карбоплатин
Рак предстательной железы	Кабазитаксел
Рак матки	Доцетаксел

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.

Таблица 5. Рекомендуемые гранулоцитарные колониестимулирующие факторы.

МНН	Фармакологические свойства	Форма выпуска	Режим дозирования и введения
Пролонгированные формы			
Эмпэгфилграстим	Ковалентный конъюгат филграстима с одной молекулой полиэтиленгликоля, пролонгированного действия	Раствор для п/к введения	7,5 мг (без учета массы тела) п/к однократно не менее чем через 24 часа после окончания введения химиопрепаратов
Липэгфилграстим	Гликопегированный Г-КСФ пролонгированного действия	Раствор для п/к введения	6 мг (без учета массы тела) п/к однократно через 24 ч после каждого цикла ХТ
Пэгфилграстим	Рекомбинантный пегированный Г-КСФ (филграстим), конъюгированный с полиэтиленгликолем, пролонгированного действия	Раствор для п/к введения	6 мг (без учета массы тела) однократно п/к не ранее чем через 24 часа и не позднее 14 суток после курса ХТ
Обычные формы			
Филграстим	Рекомбинантный человеческий негликолизированный Г-КСФ	Раствор для п/к и в/в введения	5 мкг/кг массы тела 1 раз/сутки п/к или в/в ежедневно через 24–72 часа после последнего дня ХТ до необходимого стабильного АЧН
Ленограстим	Рекомбинантный человеческий гликолизированный Г-КСФ	Лиофилизированное сухое вещество для п/к и в/в инъекций во флаконах в комплекте с растворителем	19,2 млн. МЕ (или 150 мкг) на м ² поверхности тела (0,64 млн. МЕ или 5 мкг на кг массы тела) в день п/к или в/в ежедневно через 24–72 часа после последнего дня ХТ до необходимого стабильного АЧН

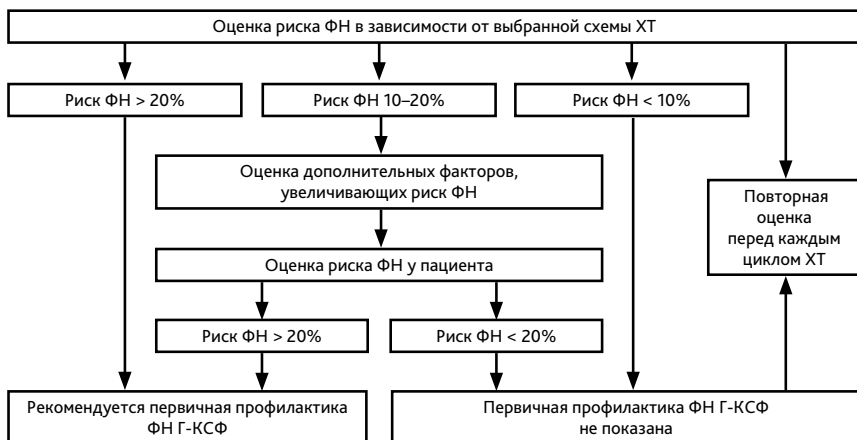


Рисунок 1. Алгоритм для назначения первичной профилактики ФН.

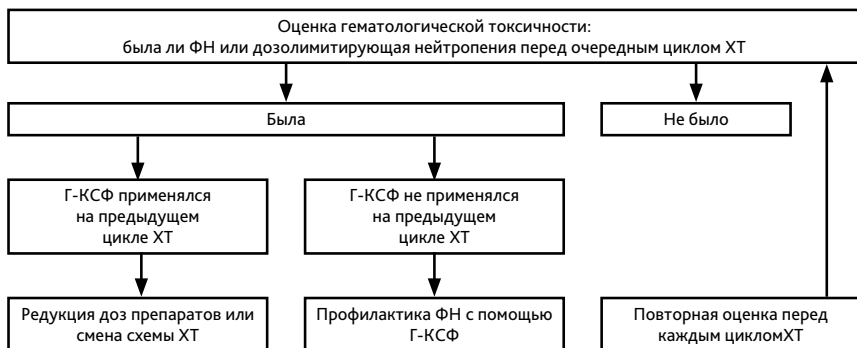


Рисунок 2. Алгоритм принятия решения перед вторым и последующими циклами ХТ.

С целью поддержания дозовой интенсивности терапии, а также профилактики развития фебрильной нейтропении после завершения цитостатической терапии возможно применение Г-КСФ, наиболее распространенным представителем которого является филграстим. Доза и продолжительность терапии филграстимом индивидуальны и определяются его клинической эффективностью, оцениваемой по динамике уровня нейтрофилов. Вместо дозы 5 мкг/кг допустимо применение филграстима в фиксированных суточных дозах 300 мкг или 480 мкг. Возможно досрочное прекращение терапии филграстимом в ситуациях, когда после первоначального падения уровня нейтрофилов отмечается их рост до $\geq 10 \times 10^9/\text{л}$ либо, если их снижение после ХТ не наблюдалось, при достижении уровня нейтрофилов $\geq 40\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$.

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-64-77

Цитирование: Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 64–77.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ

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

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.

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.



Рисунок 1. Лекарственное поражение печени.

1.2.2. Определяемые препаратом

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

2. КЛАССИФИКАЦИЯ

По клинко-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 маркёром 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 (табл. 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 табл. 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	Амиодарон	Рифампицин
Дакарбазин	Амитриптилин	Пантопразол

Субстраты	Ингибиторы	Индукторы
Оксалиплатин	Амлодипин	
	Ибесартан	
	Карбамазепин	
	Кларитромицин	
	Кломифен	
	Котримоксазол	
	Омепразол	
	Ондасетрон	
	Флувастатин	
	Ципрофлоксацин	
CYP2B6		
Ифосфамид	Амлодипин	Верапамил
Циклофосфамид (индуктор)	Доксорубин	Аторвастатин
	Итраконазол	Флувастатин
	Кетоконазол	Нифедипин
	Клопидогрел	Метамизол
	Клотримоксазол	Клофибрат
	Пароксетин	Дексаметазон
	Сертралин	Нилотиниб
	Сорафениб	Фенобарбитал
	Тамоксифен	Фенитоин
	Тиклопедин	Рифампицин
	Цисплатин	Сульфинпиразон
		Карбамазепин
CYP3A		
Цитарабин	Циметидин	Карбамазепин
Бусульфан	Кларитромицин	Эфавиренц
Ифосфамид	Дилтиазем	Фенобарбитал
Доксорубин (ингибитор)	Эритромицин	Фенитоин
Паклитаксел	Флуконазол	Пиоглитазон
Доцетаксел	Кетоконазол	Рифампицин
Винкристин	Ритонавир	
Топотекан (ингибитор)	Верапамил	
Иринотекан		
Этопозид		

Субстраты	Ингибиторы	Индукторы
Эрлотиниб		
Гефитиниб		
Сорафениб		
Пазопаниб		
CYP2C9		
Капецитабин (ингибитор)	Амиодарон	Рифампицин
Цисплатин (ингибитор)	Амлодипин	Карбамазепин
	Аторвастатин	Циклофосфамид
	Варфарин	Дексаметазон
	Валсартан	Фенобарбитал
	Диазепам	
	Диклофенак	
	Ибупрофен	
	Изониазид	
	Кетоконазол	
	Лансопразол	
	Метронидазол	
	Нифедипин	
	Омепразол	
	Пантопразол	
	Розувастатин	
	Тамоксифен	
	Тиклопидин	
	Триметоприм	
	Флувастатин	
	Флуконазол	
	Циклоспорин	
CYP2E1		
Дакарбазин	Амитриптилин	Клофибрат
Оксалиплатин	Хлорпромазин	Колхицин
	Циметидин	Фенобарбитал
	Кломифен	Рифампицин
	Клоназепам	
	Клотримоксазол	
	Диазепам	

Субстраты	Ингибиторы	Индукторы
	Диклофенак	
	Этанол	
	Эторикоксиб	
	Изониазид	
	Итраконазол	
	Мидазолам	
	Никотинамид	
	Нифедипин	
	Пропофол	
	Силденафил	
	Тиклопидин	
	УДХК	

Спектр клинических проявлений ЛПП варьирует от бессимптомного повышения печёночных аминотрансфераз до развития желтухи, холестаза, обструкции синусоидов, прогрессирования фиброза и развития фульминантной 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 лекарственноиндуцированному 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

- Сбор жалоб и анамнеза
- Врачебный осмотр
- Лабораторная диагностика (клинический и биохимический (+ альбумин, электролиты) анализы крови, АФП, коагулограмма (МНО, ПИ), общий анализ мочи)
- Диагностика вирусных гепатитов
 - Определение поверхностного антигена к гепатиту В (HBsAg)
 - Если HBsAg + : HBeAg, HBeAb и количественное определение ДНК HBV, HDVAb
 - Определение антител к ядерному антигену гепатита В (HBc Ab) IgG
 - Определение антител к гепатиту С (HCV), если позитивные: определение количества РНК в плазме, определение генотипа и консультация гепатолога
- 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
- 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 медикаментозно)	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.)	+ 1–4 сек	+ 4–6 сек	> + 6 сек.
или МНО	< 1,7	1,7–2,3	> 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), (табл. 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	3–10 ВГН	> 10 ВГН
Гамма-глутамилтранспептидаза (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 табл. 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
Алкоголирующие 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	Доксорубицин и эпирубицин	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

Класс препаратов	Препарат	Частота развития гепатотоксичности
Моноклональные антитела	Ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб	Описаны отдельные случаи развития ЛПП I–IV степени тяжести, вплоть до фулминантной печёночной недостаточности
	Бевацизумаб	возможность протективного эффекта
(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 CYP3A4/5, 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, неопу-

холевой 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 табл. 7).

5.1. Лечение гепатотоксичности у пациентов, получающих противоопухолевую терапию

Поскольку гепатотоксичность на фоне противоопухолевой терапии чаще всего обусловлена идиосинкразией, возможности лекарственной коррекции и/или лечения ЛПП весьма ограничены. В большинстве клинических ситуаций коррекция и лечение лекарственноиндуцированной гепатотоксичности невозможны без редукции доз противоопухолевых химиопрепаратов. Для большинства химиотерапевтических схем выработаны конкретные рекомендации по изменению дозировки, основываясь на степени тяжести лекарственного поражения печени (табл. 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 (табл. 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	Аминотранс-феразы	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	Аминотранс-феразы	Щелочная фосфатаза	Снижение дозы от исходной (%)
Даунорубин	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 (SAMe, AdoMet) — метаболически плейотропная молекула, которая участвует во множестве биохимических процессов

в клетке, выступая в качестве донора метильной группы в реакциях метилирования нуклеиновых кислот, фосфолипидов, гистонов, биогенных аминов и протеинов. Кроме того, S-аденозилметионин является предшественником глутатиона — основного антиоксиданта в гепатоците.

Основываясь на доступном клиническом опыте, назначение S-аденозил-метионина 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 урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе 15–20 мг/кг массы тела в 2–3 приёма до разрешения холестаза.

Препарат бицикллол, обладающий выраженным противовоспалительным и антиаппотическим действием, демонстрирует высокую эффективность в лечении пациентов с лекарственным поражением печени, ассоциированным с полихимиотерапией. Препарат назначается перорально в дозе 25–50 мг 3 раза в сутки. Рекомендуемая длительность применения составляет 3 месяца, при необходимости, курс приёма может быть продлён до 6 месяцев.

Для профилактики и коррекции гепатотоксических реакций рекомендуется назначение препарата инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота (Ремаксол) в дозе 400–800 мл/сут внутривенно капельно в течение 3–12 дней при различных типах поражения печени.

Основанный на клиническом опыте рекомендованный режим введения:

- для профилактики ЛПП — 400 мл внутривенно капельно 1 раз в сутки не менее 4 дней;
- для лечения ЛПП — 400 мл внутривенно капельно 2 раза в сутки не менее четырех дней после каждого курса ПХТ.

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 табл. 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	• Продолжить терапию • Б/х анализ крови, оценка функции печени раз в неделю
2	АЛТ, АСТ > 3 ≤ 5 ВГН; Общий билирубин > 1,5 ≤ 3 ВГН	• 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)
3–4	АЛТ, АСТ > 5 ВГН; Общий билирубин > 3 ВГН	• Полностью прекратить терапию ингибиторами контрольных точек • Контроль б/х показателей крови каждые 1–2 дня • Назначить преднизолон в дозе 1–2 мг/кг/сут • При отсутствии положительной динамики через 3 дня лечения добавить мофитил микофенолат • 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%.

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-78-100

Цитирование: Виценя 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 #3s, 2022 (том 12). 78–100.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

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

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 солидных опухолей представлены в табл. 1. Всем пациентам до начала потенциально кардиотоксичного противоопухолевого лечения рекомендовано оценить сердечно-сосудистый риск для определения необходимости консультации кардиолога, частоты и объема кардиологического мониторинга и профилактических мер с целью предотвращения сердечно-сосудистых осложнений и связанного с ними прекращения противоопухолевой терапии.

Для оценки риска кардиоваскулярной токсичности при применении антрациклиновых антибиотиков, HER2-таргетной терапии, ингибиторов VEGF, RAF и MEK ингибиторов и ряда других групп препаратов может использоваться методика, предложенная Ассоциацией специалистов по сердечной недостаточности Европейского кардиологического общества и Международного общества кардио-онкологии [Lyon AR et al. Eur J Heart Fail. 2020;22 (11):1945–60. doi: 10.1002/ehf. 1920]. Адаптированная версия представлена в Согласованном мнении Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии [Российский кардиологический журнал 2021;26 (9):4703. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4703>].

Перед назначением препаратов, для которых не разработаны специфические рекомендации по стратификации риска (например, фторпиримидины, препараты платины, таксаны, андрогенная депривационная терапия, гормонотерапия РМЖ) рекомендуется оценить общий риск ССЗ в соответствии с текущими рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике Российского и/или Европейского общества кардиологов с использованием шкалы SCORE (у пациентов без исходных ССЗ, сахарного диабета, хронической болезни почек ≥ 3 ст) (<https://www.heartscore.org/>). 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 ≥ 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 ≥ 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%);
- Лечение имеющихся ССЗ в соответствии с действующими рекомендациями.

Пациенты, получающие потенциально кардиотоксичную противоопухолевую терапию, нуждаются в кардиологическом мониторинге с использованием инструментальных и лабораторных методов обследования для своевременного выявления ранних проявлений кардиотоксичности, предотвращения развития клинически значимых сердечно-сосудистых осложнений и связанного с ними прекращения противоопухолевой терапии.

Объем и частота кардиологического мониторинга в процессе и после окончания лечения исходно определяются с учетом сердечно-сосудистого риска пациента и потенциальной кардиовасотоксичности применяемых противоопухолевых средств и могут корректироваться в зависимости от тех или иных ее клинических проявлений.

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 высоким/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).

Таблица 1. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевой лекарственной терапии солидных опухолей.

	Дисфункция ЛЖ/СН	АГ	Артериальная гипотония	Ишемия миокарда	ИМ	Нарушения ритма и проводимости сердца	Удлинение QTc	Синдром Рейно	Инсульт	Периферический атеросклероз	Лёгочная артериальная гипертензия	ТГВ/ПЭЛА	Отеки	Перикардит/перикардальный выпот	Миокардит
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Антрациклиновые антибиотики Доксорубицин и др.	×					×									
HER2-таргетная терапия Трастузумаб, пертузумаб и др.	×	×													
Ингибиторы VEGF Сунитиниб, сорафениб, пазопатиб, бевацизумаб и др.	×	×		×	×	×	×		×		×		×	×	
Блеомицин				×	×			×	×		×				
Фторпиримидины 5-фторурацил, капецитабин, гемцитабин				×	×	×		×							
Паклитаксел	×	×	×	×	×	×	×					×	×		
Цисплатин	×	×		×	×	×		×	×	×		×	×		
Циклофосфамид	×			×		×					×			×	×
Винкристин		×	×	×	×	×		×							
Ингибиторы mTOR Эверолимус, темсиролимус		×		×								×			
Интерферон-альфа	×	×	×	×	×	×		×	×	×	×	×			
Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, блокирующие PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб), CTLA-4 (ипилимумаб), PD-L1 (авелумаб, атезолизумаб)					×	×				×				×	×
Андрогенная депривационная терапия Гозерелин, леупролид, абиратерон		×		×	×						×				
Тамоксифен												×			
Ингибитор циклин-зависимых киназ 4/6 (рибоциклиб)							×								

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Комбинированная терапия ингибиторами RAF и MEK Дабрафениб + траметиниб, вемурафениб + кобиметиниб, энкорафениб + биниметиниб	x	x					x								

1. ДИСФУНКЦИЯ СЕРДЦА, СВЯЗАННАЯ С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ

1.1. Классификация и факторы риска

Таблица 2. Дисфункция сердца, связанная с противоопухолевой терапией

Симптомная дисфункция сердца, связанная с противоопухолевой терапией (сердечная недостаточность)	Очень тяжелая	Необходима инотропная поддержка, механическая поддержка кровообращения или решение вопроса о трансплантации сердца
	Тяжелая	Требуется госпитализация
	Умеренная	Необходимо усиление диуретической терапии и терапии СН, госпитализация не требуется
	Легкая	Симптомы незначительно выражены, не требуется усиление терапии СН
Бессимптомная дисфункция сердца, связанная с противоопухолевой терапией	Тяжелая	Снижение ФВлж < 40%
	Умеренная	Снижение ФВлж ≥ 10 процентных единиц до ФВлж 40–49% или снижение ФВлж < 10 процентных единиц до ФВлж 40–49% и относительное снижение GLS > 15% от исходной величины и/или повышение сердечных биомаркеров ¹
	Легкая	ФВлж ≥ 50% и относительное снижение GLS > 15% от исходной величины и/или повышение сердечных биомаркеров ¹

¹ Тропонины > 99-й перцентили, BNP ≥ 35 пг/мл, NT-proBNP ≥ 125 пг/мл и ли н о в о е з н а ч и т е л ь н о е п о в ы ш е н и е о т и с х о д н о г о у р о в н я.

Дисфункция сердца наиболее часто связана с применением антрациклиновых антибиотиков и HER2- таргетной терапии (трастузумаб, пертузумаб и др.), а также может развиваться вследствие терапии ингибиторами VEGF (сунитиниб, сорафениб, бевацизумаб) и другими препаратами (табл. 1).

К наиболее значимым факторам, определяющим высокий риск дисфункции ЛЖ/СН, относятся:

- Высокая суммарная доза антрациклина (≥ 250 мг/м² доксорубина, ≥ 600 мг/м² эпирубина);
- Высокая доза лучевой терапии (≥ 30 Гр) на область средостения или левую половину грудной клетки;

- Терапия антрациклинами в низких суммарных дозах в сочетании с лучевой терапией на область средостения или левую половину грудной клетки в низких дозах;
- Последовательная терапия антрациклинами и трастузумабом;
- Терапия антрациклинами в низких дозах или трастузумабом в сочетании с наличием у пациента двух и более факторов риска ССЗ (артериальной гипертензии, курения, дислипидемии, сахарного диабета, ожирения), сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда в анамнезе, умеренные и тяжелые клапанные пороки сердца), исходной дисфункцией ЛЖ (фракция выброса левого желудочка < 55%), возрастом пациента более 60 лет.

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, отеки 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 — при недостаточной информативности ЭхоКГ, равновесная изотопная вентрикулография — при недостаточной информативности ЭхоКГ, недоступности МРТ сердца.
- ЭКГ в 12 отведениях с расчетом QTc.
- Биохимический анализ крови с определением липидного спектра, глюкозы, креатинина с расчетом клиренса креатинина и/или СКФ, калия, натрия, АСТ, АЛТ.
- Сердечные биомаркеры при доступности: тропонин I или T (предпочтительно высокочувствительный), натрийуретические пептиды (BNP, NT-proBNP) — особенно у больных с высоким/очень высоким риском развития дисфункции сердца, связанной с противоопухолевым лечением.

1.2.2. В процессе терапии рекомендовано:

- Опрос и физикальное обследование больных перед каждым циклом ХТ с целью выявления симптомов, типичных для СН;
- ЭхоКГ с оценкой ФВлж, общей продольной деформации миокарда (GLS) ЛЖ (при доступности метода). Частота обследования зависит от режима противоопухолевой терапии, сердечно-сосудистого риска и клинического состояния пациента. У бессимптомных пациентов с исходно нормальной функцией сердца. ЭхоКГ следует проводить по завершении антрациклин-содержащей ХТ, если доза доксорубицина не превышает 250 мг/м² (или эквивалентной дозы другого антрациклина). При кумулятивной

дозе доксорубина $> 250 \text{ мг/м}^2$ дополнительное обследование рекомендовано после каждого повышения дозы примерно на 100 мг/м^2 (или примерно 200 мг/м^2 эпирубина).

У бессимптомных пациентов с исходно нормальной функцией сердца ЭхоКГ рекомендовано проводить каждые 3 месяца в процессе HER2-таргетной терапии и по ее завершении. При проведении HER2-таргетной терапии у больных с метастатическим раком ЭхоКГ рекомендовано проводить каждые 3 месяца в течение 1 года и каждые 6 месяцев в дальнейшем, если у пациента отсутствуют симптомы и признаки дисфункции сердца.

Пациентам, исходно имеющим ССЗ или проявления кардиотоксичности в процессе терапии, может потребоваться более частый мониторинг.

- Определение сердечных биомаркеров в процессе терапии при наличии возможности, особенно у пациентов высокого/очень высокого риска развития дисфункции сердца, связанной с противоопухолевой терапией.

1.3. Профилактика и лечение дисфункции сердца

1.3.1. Профилактика

Первичная профилактика направлена на предотвращение или минимизацию развития дисфункции сердца, связанной с противоопухолевой терапией, у пациентов без ССЗ и проявлений кардиотоксичности в анамнезе и должна проводиться у всех больных высокого риска ее развития. Вторичная профилактика проводится у пациентов с ССЗ, в том числе с проявлениями кардиотоксичности в анамнезе и в процессе проводимой терапии.

Существуют две основные стратегии профилактики: изменение противоопухолевой терапии с целью снижения её потенциальной кардиотоксичности и использование кардиопротективных препаратов.

Возможные меры профилактики включают:

- Ограничение кумулятивной дозы антрациклинов в рекомендованных пределах (доксорубин $< 360 \text{ мг/м}^2$, даунорубин $< 800 \text{ мг/м}^2$, эпирубин $< 720 \text{ мг/м}^2$, идарубин $< 150 \text{ мг/м}^2$, митоксантрон $< 160 \text{ мг/м}^2$);
- Использование менее кардиотоксичных режимов противоопухолевой терапии (без антрациклинов), если имеются доказательства не меньшей их эффективности;
- Использование липосомальной формы доксорубина (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. Основные рекомендованные группы кардиопротективных препаратов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (эналаприл, рамиприл, периндоприл и др.), блокаторы рецепторов ангиотензина II (кандесартан, телмисартан, валсартан и др.), бета-адреноблокаторы (предпочтительно карведилол, небиволол); статины (аторвастатин и др.) у пациентов с дислипидемией.

- 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

Терапия СН рекомендована пациентам с симптомной дисфункцией сердца, а также бессимптомной умеренной/тяжелой дисфункцией сердца (ФВлж < 50%), связанной с противоопухолевым лечением. Терапия СН проводится согласно общепринятым рекомендациям и включает диету (ограничение потребления соли), режим физической активности с учетом исходной толерантности к физическим нагрузкам, медикаментозные, по показаниям электрофизиологические, хирургические, механические методы лечения. 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.

Вопрос о тактике дальнейшего ведения больного решается в зависимости от проводимой противоопухолевой терапии, степени дисфункции сердца и наличия симптомов СН.

- При симптомной тяжелой дисфункции сердца терапию антрациклинами рекомендовано прекратить.
- При симптомной умеренной дисфункции сердца рекомендовано приостановить терапию антрациклинами, направить пациента на консультацию кардиолога для назначения/коррекции терапии СН. Решение о возобновлении противоопухолевой терапии должно приниматься мультидисциплинарной командой.
- При симптомной легкой дисфункции сердца рекомендована терапия СН, решение о приостановлении/продлении противоопухолевой терапии должно приниматься мультидисциплинарной командой.
- При бессимптомной умеренной и тяжелой дисфункции сердца рекомендовано приостановить терапию антрациклинами, направить пациента на консультацию кардиолога для назначения/коррекции терапии СН. Решение о возобновлении противоопухолевой терапии должно приниматься мультидисциплинарной командой.
- При бессимптомной легкой дисфункции сердца терапия антрациклинами может быть продлена на фоне более частого мониторинга, следует рассмотреть назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина II и/или бета-адреноблокаторов.
- При симптомной умеренной и тяжелой дисфункции сердца рекомендовано приостановить анти-HER2-таргетную терапию, направить пациента на консультацию кардиолога для назначения/коррекции терапии СН. Решение о возобновлении противоопухолевой терапии должно приниматься мультидисциплинарной командой.

- При симптомной легкой дисфункции сердца рекомендована терапия СН, решение о приостановлении/продлении противоопухолевой терапии должно приниматься мультидисциплинарной командой.
- При бессимптомной тяжелой дисфункции сердца рекомендовано приостановить анти-HER2-таргетную терапию, направить пациента на консультацию кардиолога для назначения/коррекции терапии СН. Решение о возобновлении противоопухолевой терапии должно приниматься мультидисциплинарной командой.
- При бессимптомной умеренной дисфункции сердца возможно продолжить анти-HER2-таргетную терапию на фоне более частого мониторинга, рекомендовано назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина II и бета-адреноблокаторов.
- При бессимптомной легкой дисфункции сердца анти-HER2-таргетная терапия может быть продлена на фоне более частого мониторинга, следует рассмотреть назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина II и/или бета-адреноблокаторов.

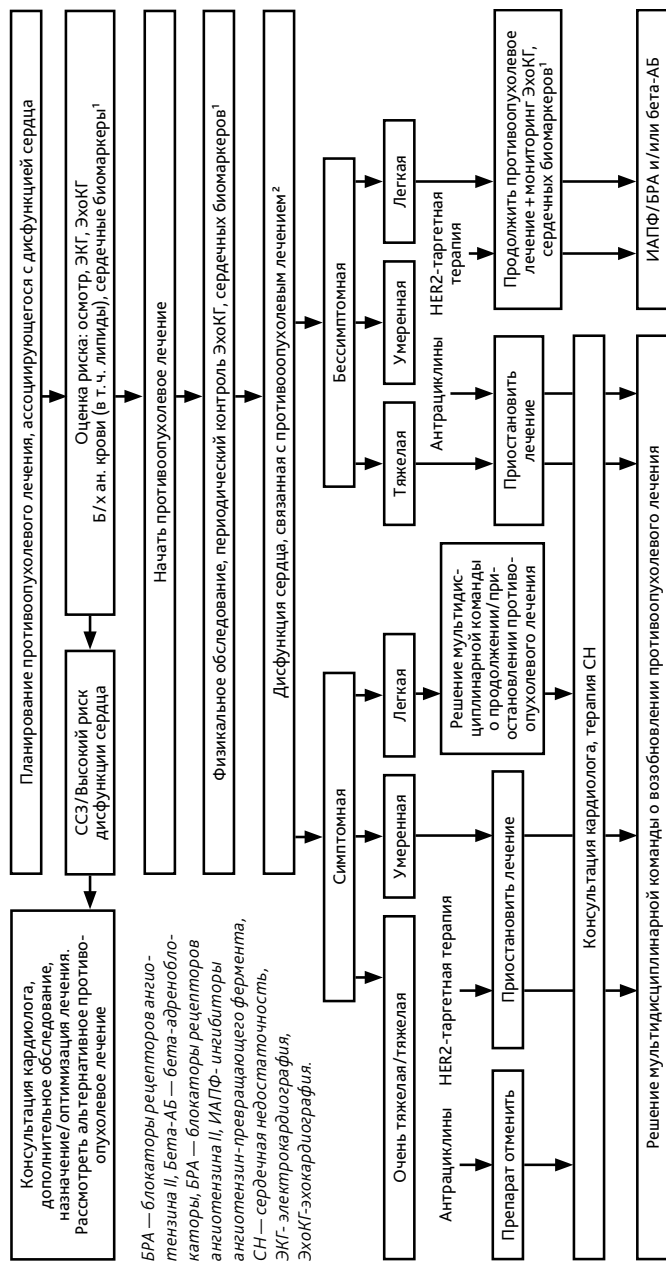
1.4. Наблюдение после окончания противоопухолевой терапии, связанной с риском развития дисфункции сердца

Всем больным, получавшим антрациклины и анти-HER2-таргетную терапию, рекомендовано проведение ЭхоКГ через 12 мес после завершения лечения.

Больным высокого/очень высокого риска рекомендовано проведение ЭхоКГ через 3 и 12 мес. после завершения лечения. В дальнейшем при отсутствии симптомов СН следует рассмотреть проведение ЭхоКГ через 3, 5 лет и далее каждые 5 лет после завершения лечения.

Больным, у которых в процессе или после окончания лечения была диагностирована дисфункция сердца, может потребоваться более частое обследование и наблюдение у кардиолога.

1.5. Алгоритмы ведения больных, получающих противоопухолевую терапию, ассоциирующуюся с развитием дисфункции сердца



¹ При доступности.

² Критерии симптомной и бессимптомной дисфункции сердца, связанной с противоопухолевой терапией, см. раздел 1.1.

Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при назначении противоопухолевых препаратов, ассоциирующихся с развитием дисфункции сердца.

2. ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

2.1. Классификация и факторы риска

Ишемические осложнения (стенокардия напряжения и покоя, безболевого 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, безболевого 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);
- нарушения мозгового кровообращения в анамнезе;
- венозные и артериальные тромбозы, тромбоэмболия 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 (велоэргометрия, 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 перед каждым циклом терапии, ассоциирующейся с ишемическими осложнениями (в первую очередь — фторпиримидинами), а также 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: • 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 имеющихся ССЗ согласно общепринятым рекомендациям. У больных ИБС при возможности следует избегать продол-

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.

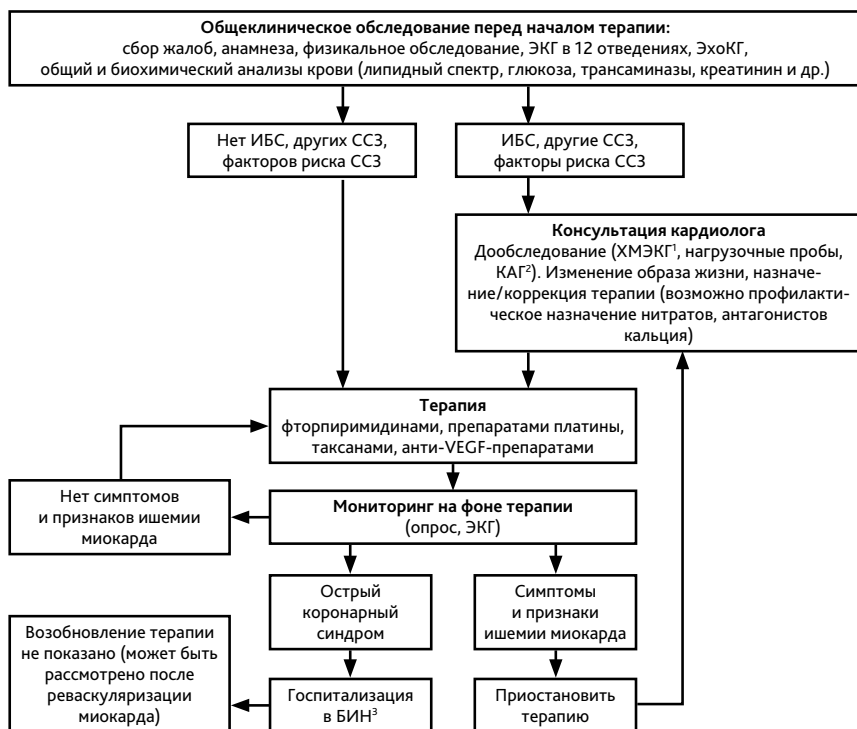
жительной и высокодозной терапии фторпиримидинами и другими противоопухолевыми препаратами, ассоциирующимися с риском ишемических осложнений. При отсутствии альтернативы терапию проводить в условиях частого мониторинга симптомов ИБС и ЭКГ.

При развитии ишемии миокарда рекомендовано приостановить терапию, назначить нитраты (нитроглицерин сублингвально или изосорбида динитрат в ингаляциях) при тщательном мониторинге. Если пациент находится вне медицинского учреждения, ему следует рекомендовать немедленно вызвать скорую медицинскую помощь. 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. В случае возобновления терапии 5-фторурацилом предпочтительны схемы лечения, предполагающие болюсное, а не продолжительное инфузионное введение препарата. Может быть предложен 3-дневный курс нитратов или антагонистов кальция: за сутки до, во время и сутки после введения препарата. Следует учитывать, что у большого числа пациентов такая терапия не предотвращает появления ишемии миокарда.

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. У пациентов с гемодинамически значимым поражением коронарных артерий попытка возобновления прежней противоопухолевой терапии может быть рассмотрена после реваскуляризации миокарда при отсутствии альтернативного лечения после тщательного сопоставления предполагаемой пользы и риска (рис. 2).

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:



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.

- 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 ГИПЕРТОНИЯ

Артериальная гипертензия — 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 наблюдается при применении ингибиторов VEGF (сунитиниб, сорafenиб, 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;
- суточное мониторирование АД — по показаниям, особенно при подозрении на «гипертонию белого халата»;
- ЭКГ для выявления гипертрофии ЛЖ, аритмий, сопутствующих болезней сердца; определение QTc;
- Эхо-КГ 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;
- УЗИ почек, ультразвуковое дуплексное сканирование почечных артерий — по показаниям.

3.2.2. В процессе анти-VEGF-терапии

- Измерение офисного АД на каждом визите,
- Самостоятельное измерение АД в домашних условиях на первом цикле терапии, после каждого повышения дозы ингибитора VEGF, и затем, как минимум, каждые 2–3 недели во время лечения.

У пациентов высокого и очень высокого риска следует рассмотреть проведение ЭхоКГ каждые 3 мес в течение 1 года терапии, при необходимости длительной терапии — 1 раз в 6–12 мес.

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. 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 пациентов с АГ, индуцированной анти-VEGF-терапией, рекомендуются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (эналаприл, лизиноприл, рамиприл, периндоприл, фозиноприл и др.), блокаторы рецепторов ангиотензина II (валсартан, лозартан, телмисартан и др.). Дигидропиридиновые антагонисты кальция (амлодипин, фелодипин) рекомендованы в качестве препаратов II линии антигипертензивной терапии.

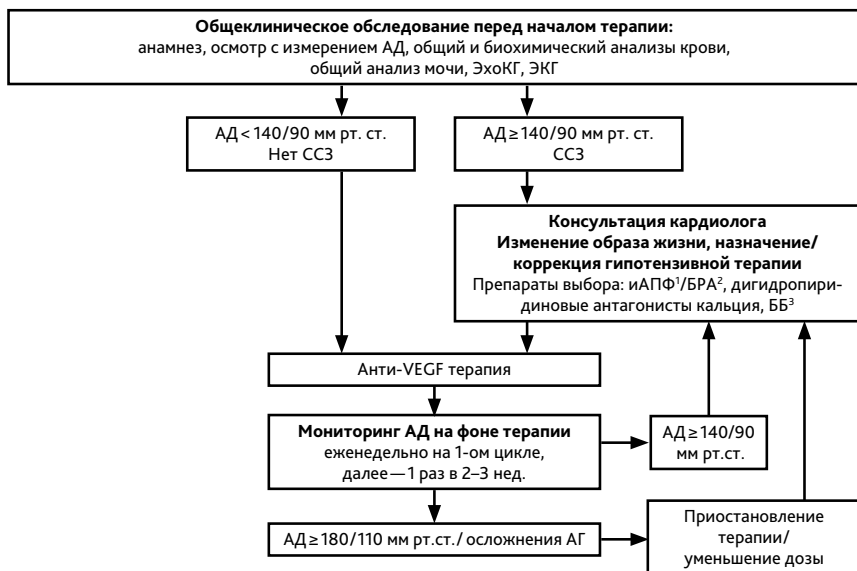
Комбинированная терапия ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента/блокаторами рецепторов ангиотензина II и дигидропиридиновыми антагонистами кальция рекомендована пациентам при уровне АД систолического ≥ 160 мм рт. ст., диастолического ≥ 100 мм рт. ст.

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 QT. 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 (АД систолическое ≥ 180 мм рт. ст.).

ст., диастолическое ≥ 110 мм рт. ст.) или осложнённой АГ. При достижении уровня АД систолического < 160 мм рт. ст., диастолического < 100 мм рт. ст. терапия может 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 сопряжено с жизнеугрожающим нарушением ритма в виде полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Удлинение QT наиболее часто наблюдается при назначении таких противоопухолевых средств как триоксид мышьяка, оксалиплатин, пазопаниб, рибоциклиб, сунитиниб, торемифен, вандетаниб, а также может быть вызвано 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
Состояния, связанные с электролитным дисбалансом: • рвота; • диарея; • лечение петлевыми диуретиками; • гипокалиемия $\leq 3,5$ ммоль/л; • гипомагниемия $\leq 1,6$ мг/дл; • гипокальциемия $\leq 8,5$ мг/дл; • гипотиреоз Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT: • антиаритмики; • антибиотики; • противогрибковые; • нейролептики; • антидепрессанты; • противорвотные; • антигистаминные	• 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);
- выяснение 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 ($QTc = QT / \sqrt[3]{RR}$, сек при ЧСС < 60 и > 100 ударов/мин.). Нормальное значение QTc для мужчин — менее 430 мс, для женщин — менее 450 мс.

Пациентам высокого и очень высокого риска может потребоваться проведение дополнительного обследования: ЭхоКГ, холтеровского мониторирования ЭКГ, определение электролитов крови, 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. Еженедельная 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 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 (a+) 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 у мужчин и ≥ 3 баллов у женщин является показанием к назначению антикоагулянтов. При наличии 1 балла у мужчин и 2 баллов у женщин, 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 $50,0 \times 10^9/\text{л}$.

Новые оральные антикоагулянты (дабигатран, апиксабан и ривароксабан) следует предпочесть для профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий и без высокого риска кровотечения, значительных межлекарственных взаимодействий или тяжелой почечной недостаточности (за исключением пациентов с механическими клапанами или умеренным/тяжелым митральным стенозом).

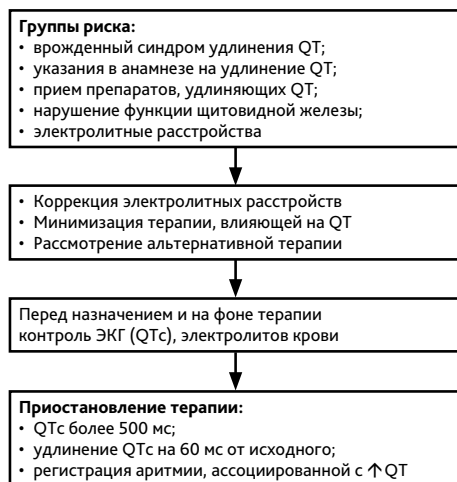


Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при назначении противоопухолевых препаратов, удлиняющих интервал QT.

5. МИОКАРДИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА (ИКТИ)

Терапия ИКТИ может сопровождаться целым рядом иммуно-опосредованных побочных эффектов, включая миокардит. Хотя частота тяжелого миокардита невелика (до 1,1%), летальность составляет от 25 до 50%. Другие проявления кардиотоксичности ИКТИ включают дислипидемию, острый коронарный синдром, васкулит, АВ блокады, суправентрикулярные и желудочковые аритмии, внезапную смерть, синдром такоцубо, невоспалительную сердечную недостаточность, перикардит, перикардиальный выпот, ишемический инсульт, венозные тромбозомболические осложнения. В типичных случаях кардиотоксичность развивается в первые 12 недель терапии ИКТИ, однако возможны как ранний дебют после первой же инфузии, так и поздний — через год и более на фоне длительной терапии.

5.1. Факторы риска

Высокий риск кардиотоксичности, связанной с ИКТИ, определяют:

- комбинация двух ИКТИ,
- комбинация ИКТИ и другого кардиотоксичного лечения,
- наличие некардиальных осложнений терапии ИКТИ,
- наличие дисфункции сердца, связанной с противоопухолевой терапией или сердечно-сосудистого заболевания до начала терапии ИКТИ.

5.2. Диагностика

Диагноз ИКТИ-ассоциированного миокардита устанавливается на основании либо эндомикардиальной биопсии (мультифокальные воспалительные клеточные инфильтраты с явной потерей кардиомиоцитов при световой микроскопии), либо клинических критериев: повышения тропонина (впервые выявленного или значительного по сравнению с исходным) в сочетании с 1 большим или 2 малыми критериями после исключения острого коронарного синдрома или острого инфекционного миокардита.

- Большой критерий — диагноз миокардита по данным МРТ сердца (модифицированные критерии Lake Louise);
- Малые критерии:
 - любой из следующих симптомов: слабость, утомляемость, миалгии, боль в груди, диплопия, птоз, затруднение дыхания, одышка, ортопноэ, отеки ног, перебои в работе сердца, сердцебиение, головокружение, синкопальные состояния, мышечная слабость, кардиогенный шок;
 - желудочковые аритмии, остановка сердца и/или новые нарушения проводимости сердца;

- систолическая дисфункция левого желудочка с возможными регионарными нарушениями сократимости, не типичными для синдрома Такоубо;
- другие иммуно-опосредованные осложнения, особенно миозит, миопатия, *myasthenia gravis*;
- предположительный диагноз миокардита по данным МРТ.

По тяжести выделяют фульминантный миокардит с гемодинамической нестабильностью, СН, требующей неинвазивной или инвазивной вентиляции, нарушениями проводимости высокой степени и/или значимой желудочковой аритмией, и нефульминантный, не сопровождающийся гемодинамической нестабильностью и серьезными нарушениями ритма и проводимости.

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;
- биохимический анализ крови, липидный профиль;
- HbA1c (при доступности);
- кардиомаркеры (тропонин, BNP или NT-proBNP) при доступности.

5.2.2. В процессе терапии

- Опрос больного с целью выявления характерных симптомов (см. выше).
- При отсутствии симптомов рекомендуется:
 - ЭКГ в 12 отведениях и анализ на сердечный тропонин (при доступности) — после 2,3,4, затем после каждых трех доз ИКТИ до окончания терапии;
 - физикальное обследование и липидный профиль — после каждых трех доз ИКТИ до окончания терапии;
 - физикальное обследование, липидный профиль, BNP или NT-proBNP (при доступности) и ЭКГ — каждые 6–12 месяцев у пациентов с высоким риском кардиотоксичности на фоне длительной (> 12 мес.) терапии ИКТИ.
- При появлении новых кардиальных симптомов, изменений на ЭКГ и/или повышении тропонина:
 - незамедлительно консультация кардиолога (желательно кардиоонколога) и обследование, включающее определение тропонина (если ранее не выполнено) ЭхоКГ с оценкой GLS (при доступности метода), МРТ сердца при подозрении на миокардит.

5.3. Профилактика и лечение

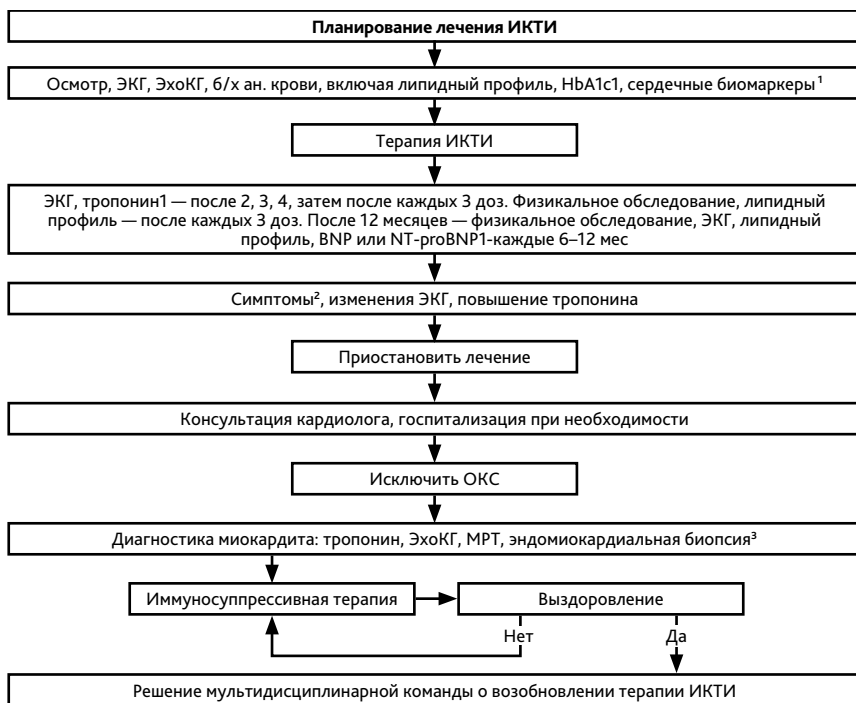
Меры профилактики кардиотоксичности ИКТИ не разработаны.

При подозрении или подтвержденном диагнозе миокардита терапию ИКТИ следует прервать и госпитализировать пациента в кардиологическое отделение или отделение

интенсивной терапии при фульминантном миокардите. В острой фазе симптомного ИКТИ-ассоциированного миокардита рекомендуется постоянный мониторинг ЭКГ для выявления АВ блокад и тахикардий. При подтвержденном миокардите следует максимально быстро (желательно в первые 24 часа) начать лечение высокими дозами кортикостероидов (метилпреднизолон в/в 500–1000 мг в сутки на 3–5 дней) с переходом на таблетированный преднизолон 1 мг/кг (до 80 мг) в сутки при улучшении состояния (снижение тропонина на 50 % в течение 24–72 часов, разрешение дисфункции ЛЖ, АВ блокады и аритмий). При отсутствии быстрого эффекта следует рассмотреть иммуносупрессивную терапию второй линии. Терапию продолжать до выздоровления, критериями которого являются полное разрешение симптомов, нормализация биомаркеров, систолической функции ЛЖ и проводимости сердца без ухудшения после отмены иммуносупрессивной терапии. При МРТ могут сохраняться позднее контрастное усиление и усиление T1 сигнала в связи с фиброзом, но признаков отека не должно быть. Лечение СН/дисфункции левого желудочка, нарушений ритма и проводимости проводить на основании соответствующих клинических рекомендаций.

При подозрении на ИКТИ-ассоциированный миокардит до подтверждения диагноза у клинически нестабильных пациентов (с появлением симптомов СН, желудочковых аритмий, полной АВ блокады) следует рассмотреть введение одной дозы метилпреднизолона.

5.4. Алгоритм ведения больных, получающих терапию ИКТИ



¹ При доступности.

² Любой из следующих симптомов: слабость, утомляемость, миалгии, боль в груди, диплопия, птоз, затруднение дыхания, одышка, ортопноэ, отеки ног, перебои в работе сердца, сердцебиение, головокружение, синкопальные состояния, мышечная слабость, кардиогенный шок.

³ Критерии – см. раздел 5.2.

ИКТИ — ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, МРТ — магнитнорезонансная томография, ОАК — общий анализ крови, ОКС — острый коронарный синдром, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

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

Возможность возобновления терапии ИКТ

Решение о возобновлении ИКТИ у избранных пациентов после перенесенного неосложненного ИКТИ-ассоциированного миокардита должно приниматься мультидисциплинарной командой. Если принято решение о возобновлении терапии ИКТИ, не следует применять их комбинации.

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-101-122

Цитирование: Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А., Горбунова В.А., Когония Л.М., Круглова Л.С. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 101–122.

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., Когония Л.М., Круглова Л.С., Манзюк Л.В., Орлова Р.В., Орлова Е.В.

Ключевые слова: поддерживающая терапия, химиотерапия, таргетная терапия, акне-подобная сыпь, макуло-папулезная 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 такими симптомами, как зуд и боль, причиняя дополнительные страдания пациентам, а при локализации на открытых участках кожи воспринимается многими как уродующая внешность, что значительно ухудшает качество их жизни. Дерматологические реакции вызывают многие таргетные препараты, наиболее часто — ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), это классовый эффект всех ингибиторов EGFR, связанный с ингибированием физиологических сигналов EGFR в коже. Дерматологическая токсичность также характерна для ингибиторов PI3K (альфа-изоформа фосфатидилинозитол-3-киназы) и ингибиторов контрольных точек. Также кожную токсичность могут вызывать ряд противоопухолевых химиопрепаратов. Алопеция характерна для большинства цитостатиков. Дерматологические реакции развиваются в разные сроки противоопухолевой терапии (табл. 1).

Таблица 1. Виды дерматологических реакций.

Дерматологическая реакция	Группа препаратов/ препарат	Сроки развития дерматологической реакции после начала терапии	Профилактика и лечение
Макуло-папулезная сыпь	Ингибитор PI3K	2 недели	Да
	Ингибиторы контрольных точек	1–3 недели	Профилактики нет
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
Алопеция (диффузная, 1 степени)	Антиэстрогены, ингибиторы BRAF, интерфероны	2–4 месяца	нет
Ладонно-подошвенный синдром	Ингибиторы EGFR	2–3 недели	Да
	Химиопрепараты: Капецитабин, липосомальный доксорубин и др.	8–12 недель	Да
Синдром Лайела, токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)	Ингибиторы контрольных точек		Профилактики нет
Синдром Стивенса–Джонса (ССД)	Ингибиторы контрольных точек		Профилактики нет

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. Акнеподобные высыпания представлены папулезными элементами (бесполостное кожное образование, возвышающиеся над поверхностью кожного покрова, диаметром менее 5 мм) и пустулами (полостное кожное образование, возвышающиеся 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, ладони и подошвы никогда не вовлекаются в процесс. Образование корок на месте папул в процессе эволюции сыпи не является признаком инфекции и обусловлено высыханием экссудата на поверхности эпидермиса. Импетигинизация (образование гнойничков) — классическое осложнение акнеподобной сыпи, чаще оно вызвано вторичным инфицированием *Staphylococcus aureus*. Обычно после 2–4 месяцев терапии ингибитором EGFR интенсивность сыпи уменьшается. При прекращении терапии ингибитором EGFR сыпь полностью исчезает через 4–6 недель, не оставляя рубцов.

1.1.1. Диагностика

Для определения степени тяжести сыпи (акнеподобной и макуло-папулезной) используют классификации NCI-CTCAE V5.0 (табл. 2). Для оценки площади сыпи можно применять «правило ладони»: площадь ладони пациента с пальцами равна 1% площади поверхности его тела. Также для оценки площади высыпаний можно использовать «правило девяток»: поверхность головы и шеи составляет 9%, руки — 9%, передней поверхности туловища — 18%, задней поверхности туловища — 18%, ноги — 18%, промежности и наружных половых органов — 1% всей поверхности тела. Важно помнить, что следует учитывать только площадь пораженной кожи, а интактные участки, чередующиеся с сыпью, в подсчет общей площади высыпаний входить не должны. Для различных ингибиторов EGFR характерна различная интенсивность высыпаний (табл. 3).

Таблица 2. Степени выраженности сыпи NCI-CTCAE V. 5.

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	73,1%	12,8%
Панитумумаб	90%	19,79%
Эрлотиниб	69–75%	4,5–4,8%
Гефитиниб	47%	4,2%
Афатиниб	73%	4%
Сорафениб	34–48%	9–17%
Сунитиниб	19–36	6–23

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 gosoncweb.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 (ГКС 1 класса активности)	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 ¹	Принимать 1 раз в сутки внутрь длительно

¹ 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 III 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 I–II 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. 6). При выраженном отеке и зуде кожи лица назначается комбинированный препарат, содержащий топический глюкокортикостероид (ГКС) 3 класса активности и антибактериальный компонент, пимекролимус или такролимус 2 раза в день.

При появлении сыпи III–IV степени следует прервать терапию ингибитором EGFR до стихания сыпи до I–II 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. 6). 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 III степени (более 30% поверхности тела), если она не сопровождается значимым снижением качества жизни.

Таблица 5. Топические кортикостероиды, используемые для профилактики и терапии дерматологической токсичности, по классам биологической активности (согласно Европейской классификации Миллер–Монро).

Действующее вещество	Фармакологические свойства	Форма выпуска
Кортикостероиды с низкой активностью (I класс — слабые)		
Гидрокортизона ацетат 1%	Кортикостероидный препарат. Обладает самым слабым терапевтическим эффектом и коротким действием, применяется до 4–6 раз в сутки. Эффективен только при слабых воспалительных проявлениях.	Крем, мазь
Комбинированные препараты с гидрокортизоном ацетатом		
Кортикостероиды с умеренной активностью (II класс — умеренно-сильные)		
Алклометазона дипропионат 0,05%	Галогенизированный кортикостероидный препарат, содержащий в молекуле 1 атом хлора. Обладает умеренно выраженным и средним по продолжительности действием, используется 2–3 раза в сутки	Крем, мазь
Флуметазона пивалат 0,02%; 0,2%; 2%	Галогенизированный кортикостероидный препарат, содержащий в молекуле 2 атома фтора. Обладает умеренно выраженным действием. Может использоваться при умеренно выраженных воспалительных проявлениях, применяется до 4–6 раз в сутки, после наступления улучшения — 2 раза в сутки	Мазь
Комбинированные препараты с флуметазона пивалатом		
Активные кортикостероиды (III класс — сильные)		
Бетаметазона валерат 0,1%	Галогенизированный кортикостероидный препарат, содержащий в молекуле 1 атом фтора. Обладает выраженным и продолжительным действием. Может использоваться ограниченным курсом при выраженных воспалительных проявлениях, наносится 2 раза в сутки. На коже лица, зонах с повышенной чувствительностью нельзя использовать дольше 5 дней	Крем, мазь
Комбинированные препараты с бетаметазона валератом		
Бетаметазона дипропионат 0,05%, 0,1%	Галогенизированный кортикостероидный препарат, содержащий в молекуле 1 атом фтора. Обладает выраженным и продолжительным местным действием. Может использоваться ограниченным курсом при выраженных воспалительных проявлениях, наносится 2 раза в сутки. На коже лица, зонах с повышенной чувствительностью нельзя использовать дольше 5 дней	Крем, мазь
Комбинированные препараты с бетаметазона дипропионатом		Крем, мазь, лосьон
Беклометазона дипропионат 0,025%	Галогенизированный кортикостероидный препарат, содержащий в молекуле 1 атом хлора. Обладает выраженным и средним по продолжительности местным действием, для устранения воспаления используется 2–3 раза в сутки. Может применяться ограниченным курсом при выраженных воспалительных проявлениях. На коже лица, зонах с повышенной чувствительностью нельзя использовать дольше 5 дней	Крем
Комбинированные препараты с беклометазона дипропионатом		

Действующее вещество	Фармакологические свойства	Форма выпуска
Гидрокортизона бутират 0,1%	Негалоенизированный кортикостероидный препарат. Обладает выраженным и средним по продолжительности местным действием, для устранения воспаления используется 2–3 раза в сутки. Может применяться ограниченным курсом при выраженных воспалительных проявлениях, в том числе на участках кожи с повышенной чувствительностью.	Эмульсия, крем, мазь, жирный крем
Метилпреднизолона ацепонат 0,1%	Негалоенизированный кортикостероидный препарат. Обладает выраженным и продолжительным (пролонгированным) местным действием, наносится 1 раз в сутки. Может использоваться ограниченным курсом при выраженных воспалительных проявлениях, в том числе на участках кожи с повышенной чувствительностью	Эмульсия, крем, мазь, жирная мазь
Высокоактивные кортикостероиды (IV класс — сверхсильные)		
Клобетазола пропионат 0,05%	Галоенизированный кортикостероидный препарат, содержащий в молекуле 1 атом фтора и 1 атом хлора. Обладает выраженным и продолжительным (пролонгированным) местным действием, наносится 1 раз в сутки. Может использоваться ограниченным курсом при значительно выраженных воспалительных проявлениях. После применения препарата необходимо вымыть руки. Лечение прекращают сразу после достижения улучшения. Максимальный курс лечения не более 14 дней. Если необходимо продолжать лечение, следует перейти на менее активные глюкокортикостероиды. Препарат нельзя применять при наличии инфекции (бактериальной, вирусной, грибковой) и под окклюзией. С осторожностью применять у лиц пожилого возраста. Не использовать на коже лица и в зонах с повышенной чувствительностью.	Крем, мазь

Таблица 6. Препараты для терапии акнеподобной сыпи, трещин кожи, паронихии¹.

Категория средств	Препарат	Способ применения
Дерматотропные средства, антагонист кальциневрина (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 (ГКС III класса активности) + 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

Категория средств	Препарат	Способ применения
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 III–IV степени) ¹	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 МЕ + 5000 МЕ/1 г	Наносится тонким слоем на пораженный участок кожи 2–3 раза в сутки до 10 дней
	Мупиорцин мазь 2%	Наносится тонким слоем на пораженный участок кожи 2–3 раза в сутки до 10 дней
Системные антибактериальные средства (при сыпи III–IV степени) ²	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 (ГКС I класса активности)	Гидрокортизон + неомицин + натамицин крем	Наносится тонким слоем на пораженный участок кожи 2 раза в сутки
Противомикробное комбинированное средство (при болезненных трещинах кожи, паронихии)	Офлоксацин 1% + метилурацил 4% + лидокаин 3%	Наружно 1 раза в день
Антисептики (при трещинах кожи, паронихии)	Хлоргексидин раствор 0,05%	Наружно 2–3 раза в день
Антисептики (при паронихии)	Нитрат серебра карандаш медицинский	Точно на пораженный участок 1 раз в день

¹ Для уточнения торгового названия комбинированного препарата следует ввести состав препарата из таблицы в поисковую строку в любой поисковой системе интернета.

² Рекомендована консультация дерматолога.

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

- Консультация хирурга
- Системная антибиотикотерапия (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 возникновении суперинфекции рекомендовано проведение бактериологического исследования и системной антибиотикотерапии по результатам бактериологического исследования.

1.2. Ксероз

Ксероз — это сухость кожи, обусловленная замедленными процессами слущивания поверхностных клеток эпителия, что приводит к образованию блестящих белых чешуек на коже. Кожа выглядит шершавой, а не гладкой. Пациента беспокоит зуд, порой очень интенсивный. Наблюдается шелушение кожи от незначительного до сильного. Возникают трещины кожи, часто на кистях, иногда кровоточащие и болезненные (табл. 7).

Как правило, ксероз развивается примерно через 30–60 дней или более от начала терапии ингибиторами EGFR, изменения кожи могут быть как на участках кожи с акнеподобной сыпью, так и на участках кожи без сыпи. Регулярно применение увлажняющих средств позволяет снизить степень выраженности ксероза. При развитии трещин кожи рекомендованы антисептики, для лечения инфицированных трещин применяют мазь с антибиотиком или пантенол 5%, 9% (табл. 6).

Таблица 7. Степени выраженности ксероза NCI-CTCAE V. 5.0.

Степень 1	Степень 2	Степень 3
Поражение тела < 10%, не сопровождается эритемой или кожным зудом	Поражение тела 10–30%; сопровождается эритемой или кожным зудом, ограничение активности	Поражение тела > 30%; сопровождается кожным зудом, ограничение самообслуживания

1.3. Изменение ногтей (табл. 8)

1.3.1. Онихолизис

Онихолизис — отделение ногтя от ногтевого ложа, сопровождающееся болезненностью и легкой травматизацией. У пациентов, получающих ингибиторы EGFR, изменения ногтей обычно развиваются после двух и более месяцев терапии.

Также могут развиваться различные виды деформации ногтевых пластин, так, для терапии таксанами характерно появление борозд или волн на ногтях, может развиваться изменение цвета ногтей (потемнение или осветление), их повышенная ломкость, изменение формы или текстуры ногтей.

1.3.2. Паронихия

Паронихия — воспаление околоногтевого валика. Паронихия развивается по краю ногтя (на латеральных и/или проксимальном ногтевых валиках), проявляясь такими симптомами, как боль, локальное повышение температуры, покраснение и отек (табл. 8). При терапии ингибиторами EGFR паронихии могут развиваться одновременно на нескольких пальцах, как на руках, так и на ногах, повторяться несколько раз в разное время. Паронихия как осложнение терапии EGFR — асептический воспалительный процесс, но возможно присоединение вторичной инфекции. Гной обычно образуется по краю ногтя и иногда под ногтем.

Таблица 8. Степени выраженности поражения ногтей NCI-CTCAE V. 5.0.

	Степень 1	Степень 2	Степень 3
Онихолизис	Бессимптомное отделение ногтевой пластины от ногтевого ложа или выпадение ногтя	Симптоматическое отделение ногтевой пластины от ногтевого ложа или выпадение ногтя; ограничение активности	
Деформация ногтевой пластинки	Бессимптомно. Только клинические или диагностические наблюдения		
Паронихия ¹	Отек ногтевого валика или эритема; разрушение кутикулы	Отек ногтевой складки или эритема с болью; отделение ногтевой пластины; ограничение самообслуживания; показано локальное вмешательство, пероральная терапия (например, антибиотик, противогрибковый, противовирусный препарат)	Показано хирургическое вмешательство или внутривенное введение антибиотиков; ограничение самообслуживания.

¹ Хирургическая классификация паронихии приведена в клинических рекомендациях по хирургическому лечению 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.

1.3.2.1. Профилактика паронихий

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

1.3.2.2. Лечение паронихий

- Местная терапия: хлоргексидин, эритромициновая мазь, крем гидрокортизон+неомицин+натмицин для ежедневного использования (табл. 6)
- 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. Сыпь макуло-папулезная при терапии ингибитором PI3K (альфа-изоформа фосфатидилинозитол-3-киназы) алпелисибом

Развивается у 35% пациентов. PI3K в норме регулирует рост и дифференцировку кератиноцитов эпидермиса. Блокада этого пути ингибитором PI3K приводит к гибели клеток кожи путем апоптоза. Кроме того, на фоне приема алпелисиба в первые 2 недели отмечается повышение уровня эозинофилов. Сыпь представлена пятнами (изменение окраски ограниченного участка кожи при сохранении рельефа и консистенции кожи) и/или папулами (ограниченное уплотнение кожи, диаметром менее 5 мм, обычной или измененной окраски), может носить ограниченный или распространенный характер, сопровождаться зудом разной интенсивности.

2.1. Профилактика сыпи при терапии ингибитором PI3K

Частоту сыпи можно существенно снизить, применяя антигистаминные препараты без седативного эффекта с профилактической целью; следует одновременно с алпелисибом начинать применение антигистаминных препаратов и отменить их через 4 недели при отсутствии признаков сыпи. Для профилактики появления сыпи рекомендуется прием цетиризина в дозе 10 мг 1 раз в сутки. У пациентов с аллергическими реакциями в анамнезе профилактический прием блокаторов H1-гистаминовых рецепторов без седативного эффекта рекомендуется как обязательный. Рекомендуется использовать увлажняющие

крема, тёплую воду, мягкое мыло и моющие средства без отдушек, носить свободную одежду из натуральных тканей. Нельзя использовать спиртосодержащие растворы для очищения кожи лица. Хотя аппелисиб не оказывает фототоксического действия, рекомендуется защищать кожу от воздействия прямых солнечных лучей.

2.2. Лечение сыпи при терапии ингибитором PI3K

План коррекции сыпи составляется строго на основании оценки степени ее тяжести (табл. 2). Описание I–III степеней тяжести приведено в соответствии с CTCAE V. 5.0 для макуло-папулезной сыпи, которая чаще всего встречается при применении аппелисиба. Описание IV степени относится к другим видам сыпи (акнеподобная, папуло-пустулезная и др.).

Таблица 9. Ведение пациентов с кожной сыпью, получающих ингибитор PI3K (аппелисиб).

0 степень (превентивные меры до начала приема аппелисиба)	I степень (пятна и/или папулы, поражающие менее 10% поверхности кожных покровов с/без субъективными симптомами (зуд, жжение, др.)	II степень (пятна или папулы, поражающие 10–30% поверхности кожных покровов с/без субъективными симптомами (зуд, жжение, др.), ограничение повседневной активности; психоэмоциональное влияние)
- Оценка состояния кожи при первом посещении и лечение сопутствующего заболевания кожных покровов при необходимости - Цетиризин 10 мг 1 раз в сутки в течение 4–8 недель - Рекомендации по уходу за кожей: - избегание частого мытья горячей водой (мытьё рук, душ, ванны) с использованием антимикробных моющих средств; - избегание воздействия химических веществ: раздражающих веществ на кожу, растворителей или дезинфицирующих средств; - ежедневное использование увлажняющих/смягчающих средств (эмоленгов/хумиктантов): увлажняющие кремы предпочтительно с содержанием 5–10% мочевины; - избегание чрезмерного пребывания на солнце: использование солнцезащитных кремов SPF $\geq$ 15 на открытые участки тела и каждые 2 часа при пребывании на улице (при УФ-индексе $>$ 3)	Продолжить прием аппелисиба в текущей дозе и следить за изменением степени тяжести сыпи - Топические глюкокортикостероиды (ГКС) 2–4 класса активности (табл. 5) наносятся тонким слоем только на пораженные участки с кратностью и продолжительностью согласно инструкции к препарату: - Алклометазона дипропионат мазь 2–3 раза в сутки (без уточнения периода использования в инструкции); - Метилпреднизолона ацепонат мазь 1 раз в сутки не более 12 недель; - Бетаметазона дипропионат мазь до 3 раз в сутки не более 25 дней (не более 4 недель); - Клобетазола пропионат мазь 1–2 раза в сутки не более 4 недель - При уменьшении выраженности кожных высыпаний и при истечении разрешенных сроков применения топических ГКС возможен переход на ингибиторы кальциневрина, которые наносятся тонким слоем только на пораженные участки с кратностью и продолжительностью согласно инструкции к препарату: - Такролимус 0,1% мазь 2 раза в сутки до исчезновения объективных и субъективных симптомов; - Пимекролимус крем 2 раза в сутки до исчезновения объективных и субъективных симптомов	

0 степень (превентивные меры до начала приема аллелисиба)	I степень (пятна и/или папулы, поражающие менее 10% поверхности кожных покровов с/без субъективными симптомами (зуд, жжение, др.)	II степень (пятна или папулы, поражающие 10–30% поверхности кожных покровов с/без субъективными симптомами (зуд, жжение, др.), ограничение повседневной активности; психоэмоциональное влияние)
	3. При субъективных симптомах назначить неседативный блокатор H1-гистаминовых рецепторов с кратностью и продолжительностью применения согласно инструкции к препарату: • Цетиризин 10 мг 1 раз в сутки (без уточнения периода использования в инструкции), если не применялся ранее; • Левоцетиризин 5 мг 1 раз в сутки (имеется клинический опыт непрерывного применения левоцетиризина в таблетках 5 мг у взрослых пациентов длительностью до 6 месяцев); • Эбастин 10 мг 1 раз в сутки (курс лечения будет определяться исчезновением симптомов заболевания) 4. При интенсивном зуде (нарушение ночного сна) назначить седативные блокаторы H1-гистаминовых рецепторов: • Хлоропирамин 20 мг 3–4 раза в сутки (продолжительность курса лечения зависит от характера, симптомов заболевания, степени их проявления, длительности и течения заболевания) 5. При интенсивном зуде (нарушение ночного сна) и психоэмоциональном влиянии (тревожности) назначить анксиолитическое средство (транквилизатор): • Гидроксизина гидрохлорид от 1 до 4 таблеток по 25 мг в сутки (следует применять в самой низкой эффективной дозе и в течение как можно более короткого периода времени) 6. Отсутствие регресса кожных высыпаний в течение 28 дней при применении топических ГКС, антигистаминных и анксиолитических средств является показанием к назначению системных ГКС в низких дозах на короткое время: • Преднизолон 20–40 мг/сутки (0,25–0,5 мг/кг/в сутки) на 2–10 дней; • Если сыпь купировалась до ≤ I степени в течение 10 дней, назначить системные ГКС в терапевтических дозах: преднизолон 0,5–1 мг/кг/сутки (при отсутствии терапевтического эффекта увеличить дозу до 2 мг/кг/сутки); лечение продолжить до достижения I степени, затем постепенно уменьшать дозу в течение 4–6 недель. При применении системных ГКС следует обеспечить контроль уровня глюкозы крови.	

При отсутствии эффекта от терапии, назначенной онкологом, рекомендуется консультация дерматолога. Следует инструктировать пациентов немедленно обращаться за медицинской помощью в случае появления у них симптомов тяжелой кожной реакции: отека лица или конечностей, лихорадки, гриппоподобных симптомов, поражения слизистых оболочек (отека, болезненности, появления язвочек) или усиливающейся кожной сыпи.

На фоне применения алпелисиба отмечались редкие случаи развития синдрома Стивенса–Джонсона и многоформной экссудативной эритемы. При подозрении на развитие синдрома Стивенса–Джонсона необходимо отменить прием алпелисиба и незамедлительно начать обследование и лечение в стационарных условиях специализированного медицинского учреждения. Гипергликемия является одним из самых частых нежелательных явлений, возникающих на фоне приема алпелисиба, применение системных ГКС для лечения сыпи может усугубить гипергликемию. При повышении уровня глюкозы незамедлительно начать антигипергликемическую терапию.

3. 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 10. 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

3.1. 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).

3.2. Диагностика

Химиопрепараты способствуют возникновению ЛПС за счет токсического действия и преимущественно вызывают эритему и десквамацию кожи ладоней и стоп. Таргетные препараты обуславливают нарушение микроциркуляции в коже, это приводит к замедлению процессов репарации и к развитию гиперкератоза и пузырей в местах наибольшего давления (табл. 11). Оценка степени выраженности ЛПС основывается, прежде всего, на том, насколько ЛПС нарушает функции конечностей и влияет на качество жизни пациента (табл. 13).

Таблица 11. 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 (покалывание, онемение), гиперчувствительность к горячему (воде, предметам)		
Клинические проявления	Отек, пятнисто-папулезные высыпания, эритема	Эритема, отек, шелушение (десквамация), трещины	Гиперкератоз, эритема, пузыри, окруженные ободком эритемы

Препараты	Химиопрепараты		Мультикиназные ингибиторы и BRAF-ингибиторы
	Таксаны	Антрациклины и антиметаболиты	
Локализация на подошвах и ладонях	Дорсальная поверхность	Вентральная поверхность или диффузное поражение	- Вентральная поверхность - Локальное поражение - Преимущественно в местах наибольшего трения, давления, травматизации — феномен Кебнера¹: дистальные фаланги пальцев, выпуклые части стопы, область межфаланговых сочленений, боковые поверхности пальцев.
Изменения ногтей	Онихолизис	Гиперкератоз	Подногтевые гематомы

¹ Нарушение микроциркуляции в коже приводит к замедлению процессов репарации в местах, подверженных наибольшей травматизации (трение, давление).

Таблица 12. Степени выраженности ладонно-подошвенного синдрома NCI-CTCAE V. 5.

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

3.3. 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, незамедлительно обращаться к врачу при появлении первых признаков ЛПС
- Регулярно наносить смягчающий, увлажняющий крем на кисти и стопы (4–5 и более раз в день)
- Избегать вещества, 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. 13)
- Рекомендовать пациенту носить только хлопчатобумажное белье (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 13. 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 средства	Пантенол 5%, 9%	Наносить на кожу ладоней и подошв 2 раза в день (после ванны, перед сном)
Другие 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

3.4. Лечение ЛПС

При развитии ЛПС наиболее важным является правильная оценка степени выраженности. При ЛПС I степени терапия может быть продолжена, при ЛПС II–III степени необходимо прервать прием препарата до снижения ЛПС до I степени. Медикаментозная терапия ЛПС назначается в зависимости от степени выраженности ЛПС (табл. 14). При возобновлении приема цитостатика или таргетного препарата необходима редукция дозы, при этом следует руководствоваться инструкцией к конкретному препарату.

Таблица 14. Медикаментозная терапия ладонно-подошвенного синдрома.

Степень ЛПС	Редукция дозы противоопухолевого препарата	Категория средств	Препарат	Способ применения
1	Нет	Керато-литический 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 гель-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 ¹	Глюкокортикоиды, применяемые в дерматологии (ГКС II–IV класса активности)	Гидрокортизона бутират 0,1% Метилпреднизолона ацепонат 0,1% Бетаметазон 0,1%	Применять 2 раза в день на воспаленные участки
			Клобетазона бутират мазь 0,05% или крем 0,05%	Применять 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 ^{1,2}	Кортикостероид в комбинациях	Комбинированные составы (кортикостероиды + антибактериальный и/или антимикотический компонент)	Применять 2 раза в день на воспаленные участки (не более 14 дней).
		Кортикостероид в комбинациях	Фиксированная комбинация (бетаметазон + кальцитриол)	Применять 2 раза в день на воспаленные участки
		Местные комбинированные антибактериальные средства (при сыпи III–IV степени) ¹	Бетаметазон + фузидовая кислота Гидрокортизон + неомицин + натамицин	Применять 2 раза в день на воспаленные участки (не более 14 дней).
		Антиаритмические препараты	Лидокаин гель 5%	Для обезболивания на воспаленные участки 2 раза в день

¹ Коррекцию доз противоопухолевой терапии необходимо проводить, руководствуясь инструкцией по применению противоопухолевого препарата.

² Лечение проявлений кожной токсической реакции должно быть согласовано с дерматологом.

4. ИЗМЕНЕНИЕ ВОЛОС

4.1. Алопеция

Алопеция (выпадение волос) развивается при введении многих цитостатических препаратов. При этом алопеция 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 волоса 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 алопеции, вызванной химиотерапией, относительной профилактической мерой является только охлаждение кожи головы.

Таблица 15. Частота развития алопеции при монотерапии различными противоопухолевыми препаратами.

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

Учитывая значительный страх пациентов перед алопецией, отсутствие возможности профилактики и терапии, пациенты должны быть проинформированы об алопеции, обратимости алопеции, психологически подготовлены к потере волос. Целесообразно до потери волос дать пациенту советы по ношению парика и головных уборов. Позитивную роль могут играть пациентские сообщества. Применение охлаждающих шлемов для уменьшения выраженности алопеции при проведении химиотерапии может быть применено при запланированном ограниченном числе циклов химиотерапии. Применение охлаждающих шлемов может уменьшить степень выраженности алопеции, но не предотвратить ее.

4.2. Гипертрихоз

Гипертрихоз — избыточный рост волос на любых участках тела, и трихомегалия появляются после первых 1–2 месяцев терапии ингибиторами EGFR, и эти симптомы не ослабевают с течением времени; вместо этого они имеют тенденцию сохраняться в течение всего периода терапии. Характерным является рост длинных ресниц с неправильным направлением роста. Для удаления волос используют тримминг, химическую или лазерную эпиляцию.

Таблица 16. Степени выраженности поражения волос NCI–CTCAE V. 5.0.

	Степень 1	Степень 2
Алопеция	Выпадение волос < 50% от нормы для этого человека, которое не очевидно издалека, но только при ближайшем рассмотрении; может потребоваться другая прическа, чтобы покрыть выпадение волос, но она не требует парика или кусочка волос для маскировки	Выпадение волос > 50% нормально для этого человека, что легко заметно для других; парик или кусок волос необходим, если пациент желает полностью замаскировать выпадение волос; связано с психосоциальным воздействием
Гипертрихоз	Увеличение длины, толщины или плотности волос, которое пациент либо способен замаскировать периодическим бритьем или удалением волос, либо недостаточно обеспокоен чрезмерным ростом, чтобы использовать любую форму удаления волос	Увеличение длины, толщины или густоты волос, по крайней мере, на обычных открытых участках тела, что требует частого бритья или использования эпиляции для маскировки; оказывает с психосоциальное воздействие.

Дерматологические нежелательные проявления при 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, пемфигоид, витилиго, гнездной алопеция.

Таблица 17. Иммуноопосредованные нежелательные явления со стороны кожи.

Иммуноопосредованное нежелательное явление	Определение	Симптомы
Экзантемы	Высыпания на коже	Розеолезная, пятнистая (реже — пятнисто-папулезная, 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 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.

Таблица 18. 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».

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-123-133

Цитирование: Сытов А.В., Зузов С.А., Кукош М.Ю., Лейдерман И.Н., Потапов А.Л., Хотеев А.Ж. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 123–133.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Коллектив авторов: Сытов А.В., Зузов С.А., Кукош М.Ю., Лейдерман И.Н., Обухова О.А., Потапов А.Л., Хотеев А.Ж.

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 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. Для онкологического процесса характерна потеря мышечной массы, которая вносит значимый вклад в снижение физической активности и переносимости лечебных методов. У пациентов с высоким риском развития нутритивной недостаточности целесообразно увеличивать объём пищи, корректируя

диету и/или назначая дополнительно пероральные энтеральные смеси. Рекомендуемое обеспечение белком должно составлять не менее 1,2 г/кг массы тела в день, по возможности 1,5 г/кг массы тела в день. Дозы витаминов и минералов должны соответствовать суточной потребности, использование высоких количеств микронутриентов при отсутствии специфического дефицита не оправдано. Энергетические потребности онкологических больных, если они не измерялись индивидуально, составляют 25–30 ккал/кг МТ/сут. Для повышения энергетической ценности диеты и снижения гликемической нагрузки теряющим вес онкологическим больным с инсулинорезистентностью показано увеличение в пищевом рационе количества жиров. У пациентов с кахексией жиры могут обеспечивать половину небелковых калорий. При длительном голодании при назначении нутритивной поддержки необходимо увеличивать объем питания (перорального, энтерального или парентерального) постепенно, в течение нескольких дней, а также принимать дополнительные меры предосторожности для предотвращения развития рефидинг-синдрома (синдрома возобновления питания). Пациентам с хронической недостаточностью питания и/или неконтролируемой мальабсорбцией рекомендовано домашнее ЭП.

3. ПОКАЗАНИЯ К НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКЕ

Для диагностики степени недостаточности питания предложено много критериев. Однако первым этапом является скрининг недостаточности питания, который необходимо проводить 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. 1–3.

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)
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 (50–100 мл в час))
- Энтеральное питание (через назогастральный или назоинтестинальный зонд, через стому (чрескожную, эндоскопическую, лапароскопическую, лапаротомную))
- Парентеральное питание.

4.1. Энтеральное питание

Для энтерального питания используются готовые лечебные питательные смеси, изготовленные промышленным способом, которые можно вводить в ЖКТ. Спортивное питание в этом контексте не рассматривается. 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 и более экономично. Специализированной энтеральной формулы для онкологических пациентов не существует.

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 неизмененных белков, жиров и углеводов;
- олигомерные (полуэлементные): состоят из расщеплённых белков и простых углеводов и содержат масла среднецепочечных триглицеридов;
- специализированные питательные смеси (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 купируемая антиэметической терапией;
- гипоксия ($\text{pO}_2 < 60$ мм рт. ст.);
- дыхательный и метаболический ацидоз ($\text{pH}_{\text{арт}} < 7,2$ ммоль/л; $\text{pCO}_2 > 70$ мм рт. ст.).

4.2. Парентеральное питание

Вид нутритивной поддержки, при котором необходимые нутриенты вводятся непосредственно в кровеносное русло. Основными составляющими парентерального питания являются:

- источники энергии: 20%-растворы углеводов, 10–20%-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 ингредиентов;
 - сбалансированный состав;
 - снижение риска инфекционных осложнений;
 - возможность добавлять необходимые микронутриенты (электролиты, витамины, микроэлементы);
 - экономически менее затратная технология по сравнению с флаконной методикой.

4.2.2. Противопоказания к парентеральному питанию

- Возможность проведения энтерального питания;
- отсутствие адекватного сосудистого доступа;
- отсутствие признаков белково-энергетической недостаточности;
- гипоксия ($\text{раО}_2 < 60$ мм рт. ст.);
- дыхательный и метаболический ацидоз ($\text{рН} < 7,2$; $\text{раСО}_2 > 70$ 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 инфекций. Показаниями к проведению предоперационной нутритивной поддержки являются:

- потеря более 5% массы тела за последние 6 мес.;
- ИМТ < 20 кг/м²;
- гипопроteinемия < 60 г/л или гипоальбуминемия < 30 г/л;
- снижение калорийности рациона на 60% и более от должного в течение 7–14 дней.

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 (опухоль верхних отделов пищеварительного тракта, стеноз выходного отдела желудка, кишечная непроходимость) проводят зондовое, парентеральное или смешанное питание согласно расчётной суточной потребности. При внутригастральном 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

Всем онкологическим больным, перенесшим лечебное или паллиативное оперативное вмешательство, показано проведение программы ускоренного восстановления после операции (ERAS); в рамках этой программы каждому пациенту необходимо проведение скрининга нутритивной недостаточности и, если имеется риск ее развития, назначение дополнительной питательной поддержки. При повторных оперативных вмешательствах также показано проведение ERAS-протокола. При наличии риска развития или уже имеющейся нутритивной недостаточности показана нутритивная поддержка на этапе стационарного лечения и после выписки из стационара. При поражении верхних отделов ЖКТ в послеоперационном периоде рекомендуется пероральное/зондовое иммунное питание, в состав которого входит аргинин, омега-3-жирные кислоты и нуклеотиды.

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 объема питания в течение 24–48 часов. Отсутствие выслушиваемой перистальтики не является противопоказанием для начала зондового питания. В случае непереносимости скорости введения 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. Условия проведения парентерального питания

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

6. НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Непосредственный эффект активного противоопухолевого лечения на питательный статус негативный; особенно быстро нарушения появляются при выраженной системной токсичности или системной инфекции. Извращение вкуса, стоматит и гастроинтестинальная токсичность различной степени тяжести, некупируемая тошнота и рвота способствуют усилению белково-энергетической недостаточности. Во время проведения химиотерапии необходимо обеспечить адекватное питание и поддержание физической активности. Пациентам, получающим и не получающим химиотерапию, несмотря на коррекцию диеты и применение сипинга, достаточное количество нутриентов, рекомендуется проведение дополнительного энтерального питания или, если этого недостаточно, или энтеральное питание невозможно — парентеральное питание. Убедительных клинических данных эффективности назначения глутамина во время проведения стандартной цитотоксической химиотерапии или таргетной терапии недостаточно. Во время проведения интенсивной химиотерапии, а также после трансплантации стволовых клеток, рекомендуется поддерживать физическую активность пациента и обеспечивать его адекватное питание. При неадекватности перорального питания методом выбора является энтеральное

питание при отсутствии таких осложнений, как тяжелый мукозит, некупируемая рвота, кишечная непроходимость, тяжелая мальабсорбция, затяжная диарея или характерная гастроинтестинальная реакция «трансплантат против хозяина». Недостаточно клинических данных, подтверждающих необходимость проведения низкобактериальной диеты у пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию более 30 дней назад. С целью улучшения результатов лечения у пациентов, получающих высокодозную химиотерапию и ТГСК, для назначения глутамина недостаточно достоверных клинических данных.

После окончания противоопухолевого лечения рекомендуется поддерживать оптимальную массу тела ($ИМТ=18,5-25 \text{ кг/м}^2$) и вести здоровый образ жизни, включающий регулярные физические нагрузки для поддержания мышечной массы и диету, основанную на овощах, фруктах и цельнозерновых продуктах с низким содержанием насыщенных жиров, красного мяса и алкоголя.

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 2–3 неделе после начала лечения. 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 гастростомию 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 химио- 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;
- снижение калорийности рациона на 60% и более от должного в течение 7–14 дней.

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.

Пациенты с диссеминированным ЗНО, не получающие противоопухолевого лечения (паллиативная помощь)

Всем пациентам с диссеминированным процессом показано проведение скрининга нутритивной недостаточности, при риске развития которой необходимо проводить обследование для выявления курабельных диспепсических симптомов и метаболических нарушений. Ожидаемая продолжительность жизни имеет решающее значение, и если она составляет несколько месяцев или лет, для адекватного обеспечения нутриентами, уменьшения метаболических нарушений, поддержания адекватного функционального состояния и субъективного качества жизни показано диетическое консультирование. Пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни менее нескольких месяцев не рекомендуются инвазивные вмешательства для проведения нутритивной поддержки. Предпочтительными являются консультации по вопросам питания и добавление сипинга. Если ожидаемая продолжительность жизни менее нескольких недель, необходимо

обеспечить больному комфортное состояние, купировать обезвоживание и оказать психологическую и социальную поддержку.

Физическая нагрузка

Для сохранения мышечной массы и силы, физической функциональности и скорости метаболизма рекомендуется поддерживать или повышать уровень физической активности онкологических пациентов. С этой целью показано проведение индивидуальных тренировок с отягощением (3–4 тренировки в неделю, по 15–20 минут, на основные группы мышц) и аэробная нагрузка средней интенсивности (150 минут в неделю).

Фармаконутриенты и медикаментозные препараты

Для борьбы с анорексией на поздних стадиях заболевания возможно назначение:

- кортикостероидов коротким курсом, 1–3 недели (побочные эффекты: развитие мышечной атрофии, резистентности к инсулину, возникновение инфекций);
- прогестинов (потенциально тяжелый побочный эффект — тромбоэмболия);
- омега-3-жирных кислот или рыбьего жира (кроме пациентов, получающих ибрутиниб), прокинетиков (побочные эффекты: влияние метоклопрамида на центральную нервную систему, домперидона — на сердечный ритм).

Эффективность использования разветвленных аминокислот, НПВП, андрогенных стероидов для увеличения общей, тощей и мышечной массы не доказана.

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-134-139

Цитирование: Сытов А.В., Зузов С.А., Кукош М.Ю., Лейдерман И.Н., Потапов А.Л., Хотеев А.Ж. Практические рекомендации по лечению синдрома анорексии-кахексии у онкологических больных. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 134–139.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ СИНДРОМА АНОРЕКСИИ- КАХЕКСИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Коллектив авторов: Сытов А.В., Зузов С.А., Кукош М.Ю., Лейдерман И.Н., Потапов А.Л., Хотеев А.Ж.

Ключевые слова: кахексия, анорексия, саркопения

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, хронический воспалительный системный ответ, инсулинорезистентность и катаболизм (комплекс метаболических нарушений, обусловленных использованием тканевых белков для покрытия высоких энерготрат организма). 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 хроническая системная 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 прогрессирующей кахексии у онкологического больного может быть убиквитин-протеасомный путь.

Анорексия, т. е. отсутствие аппетита, часто наблюдается у пациентов со многими видами хронических 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 аппетита может быть также следствием противоопухолевого лечения,

изменения вкусовых ощущений, сухости во рту, тошноты, нарушения моторики ЖКТ, включая гастропарез и констипацию, хронической усталости, депрессии, хронического болевого синдрома. Эти симптомы называются «вторичными симптомами воздействия на питание».

В связи с тесной взаимосвязью кахексии и анорексии в 2000-х годах 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 массы тела. 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.

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.

Наиболее часто используемыми в клинической практике объективными показателями состояния питания являются измерение массы тела и оценка пищевого рациона. Важно документировать динамику потери массы тела и постараться определить её причину (ограничение в приёме пищи из-за отсутствия аппетита или из-за возникновения болевого синдрома, тошнота/рвота и т. п.), выяснить наличие сопутствующих заболеваний, прежде всего, нарушений углеводного обмена. Для облегчения решения задачи оценки пищевого поведения в рутинной практике целесообразно рекомендовать ведение «Пищевого дневника», который пациент заполняет самостоятельно.

Массу тела (в кг) определяют на медицинских весах натошак, с точностью до 0,1 кг, после опорожнения мочевого пузыря и дефекации. Клинически значимыми является потеря массы тела на:

- 1–2% — в течение 1 недели,
- 5% — в течение 1 месяца,
- 7% — в течение 3 месяцев,
- 10% — в течение 6 месяцев.

Индекс массы тела или индекс Кетле (ИМТ) — отношение фактической массы тела к длине тела, выраженной в м². Согласно определению ВОЗ, «нормальным диапазоном, при котором риск проблем со здоровьем наименьший, является ИМТ от 18,5 до 25 кг/м²». При этом нижняя граница ИМТ коррелирует с возрастом: до 30 лет — 18,5 кг/м²;

от 30 до 60 лет — 19,5 кг/м²; старше 60 лет — 21 кг/м². Также индекс Кетле дифференцируется по этнической принадлежности.

Дефицит мышечной ткани, сопровождающий САКОБ может быть оценен с помощью как субъективного метода оценки (скрининговой шкалы SARC-F), так и объективных инструментальных методов — биоэлектрического импеданса, биэнергетической рентгеновской абсорциометрии, расчета Индекса Скелетной мускулатуры (SMI) по КТ или МРТ скана на уровне L3.

К клинически значимым лабораторным методам диагностики относят следующие лабораторные показатели: общий белок, альбумин, трансферрин, а также показатели активности системного воспаления (С-реактивный белок, лейкоцитарная формула, показатели лимфоцитов).

На сегодняшний день четких 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, отказ от приёма пищи 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, специализированное питание). Для улучшения питания следует выбирать блюда, которые

требуют меньших усилий при приготовлении (например, в микроволновой печи). Несмотря на положительный эффект специализированного питания, пациенты и члены семьи должны знать, что увеличение потребления калорий не сможет остановить основной патологический процесс, а анорексия и кахексия отличаются от голодной смерти и являются нередкими симптомами онкологических заболеваний, закономерно развивающимися в конце жизни онкологического больного. Эффективная коррекция основных причин анорексии — тошноты, рвоты, констипации, диареи, инверсий вкуса, осложнений опухолевого процесса (одышки, хронического болевого синдрома и т. д.), депрессии — может привести к значительному улучшению пациента состояния.

Основной целью медицинского вмешательства при кахексии является стабилизация/улучшение функционального статуса пациента.

Пути реализации:

- воздействие на массу тела и мышечную массу (создание соответствующих условий для увеличения поступления белка и энергии, улучшение аппетита);
- снижение дистресса;
- улучшение качества жизни.

Для пациентов с персистирующей анорексией оптимальными являются фармакологические методы лечения, преимущественно направленные на стимуляцию аппетита. В многочисленных клинических исследованиях было продемонстрировано улучшение аппетита и/или увеличение массы тела у отдельных пациентов с прогрессирующим САКОБ, однако данная терапия не обращает вспять кахексию и не улучшает выживаемость, несколько улучшая лишь качество жизни.

Важным аспектом является выделение основного патогенетического фактора САКОБ: анорексии, катаболизма, снижения объема питания, потеря скелетной мускулатуры, нарушение психоэмоционального состояния пациента.

К общим принципам лечения САКОБа относят: комплексный подход (фармакологическая терапия, нутритивная поддержка, психотерапия, посильная физическая нагрузка), раннее начало, индивидуализированный подход («внимание к деталям»).

3.2. Фармакологическая терапия

Для стимуляции аппетита могут использоваться прогестагены и глюкокортикостероиды (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 массу тела. 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). Обязательным является назначение ингибиторов

протонной помпы. Следует помнить о риске развития нежелательных явлений: кожная сыпь, нарушение менструального цикла, недостаточность функции надпочечников, гипергликемия, тромбозы.

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. Следует помнить о риске развития нежелательных явлений: миопатия, уменьшение тургора, надпочечниковая недостаточность, резистентность к инсулину, бессонница, когнитивные нарушения. Обязательным является назначение ингибиторов протонной помпы.

3.2.2. Лечение гастропареза

Гастропарез и раннее насыщение успешно устраняются 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 — цизаприда и домперидона.

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. Нутритивная поддержка

Основная цель нутритивной поддержки при коррекции САКОБ — обеспечение энергетического баланса и оптимального количества белка. Как правило, дефицит белка и энергии у этой категории больных составляет около 300–400 Ккал/сут и 0,5 г белка/кг/сут. Согласно эмпирическому подходу, пациенты, страдающие САКОБ должны получать 25–30 ккал/кг массы тела; белка не ниже 1 г/кг массы тела, при возможности — 1,5 г/кг массы тела. Соотношение калорий: белки/жиры/углеводы — 20%/35–50%/50%, соответственно. Предпочтительным является назначение сипингового гипернитрогенного и гиперкалорийного специализированного питания, обогащённого омега-3-ПНЖК, что увеличивает мышечную массу, улучшает аппетит, снижает слабость и улучшает качество жизни.

3.2.4. Препараты, находящиеся в стадии изучения

Среди изучаемых препаратов стоит отметить омега-3-жирные кислоты, НПВС (селективные ингибиторы циклооксигеназы-2), талидомид, мirtазапин/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.

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-140-143

Цитирование: Сытов А.В., Зузов С.А., Кукош М.Ю., Лейдерман И.Н., Потапов А.Л., Хотеев А.Ж. Практические рекомендации по заместительной ферментной терапии при раке поджелудочной железы. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 140–143.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ФЕРМЕНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Коллектив авторов: Сытов А.В., Зузов С.А., Кукош М.Ю., Лейдерман И.Н., Потапов А.Л., Хотеев А.Ж.

Ключевые слова: поджелудочная железа, панкреатит, панкреатин

Синдром внешнесекреторной недостаточности при раке поджелудочной железы (ПЖ) обусловлен уменьшением массы ее функционирующей экзокринной паренхимы после операций на ПЖ (дистальная резекция, панкреато-дуоденальная резекции) при злокачественных и доброкачественных опухолях, а также при операциях на желудке, осложнённых послеоперационным панкреатитом.

Дефицит эндогенного секретина вызывает нарушения целого ряда функций органов пищеварения: повышается давление в 12-перстной кишке и в панкреатических протоках, отмечается спазм сфинктера Одди, снижается объем панкреатического сока и бикарбонатов. В результате уменьшается секреция жидкой части панкреатического сока, что приводит к его сгущению и повышению в нем концентрации белка, а следовательно, к увеличению вязкости и снижению скорости оттока секрета.

ПЖ обладает огромной резервной возможностью секреции ферментов, поскольку в физиологических условиях она продуцирует около двух литров панкреатического сока в сутки, содержащего в 10 раз больше ферментов и зимогенов, чем требуется для нормального переваривания пищи (физиологическая гиперсекреция).

Здоровая ПЖ при стимулированной секреции вырабатывает не менее 1 млн ЕД липазы в сутки, а развитие симптомов мальабсорбции проявляется лишь при утере функциональности 90% и более ткани железы.

Клинические проявления экзокринной недостаточности ПЖ зависят от ряда вторичных факторов, включающих особенности гастринтестинальной моторики, желудочной, билиарной и тонкокишечной секреции, абсорбции, секреции гормонов и последствий абдоминальной хирургии. Коррекция вышеуказанных нарушений может не только способствовать уменьшению проявлений внешнесекреторной панкреатической недостаточности, но и полному ее купированию.

Синдром мальабсорбции при раке ПЖ имеет вторичный характер. В зависимости от тяжести проявлений выделяют: легкую (I степени), среднетяжелую (II степени) и тяжелую (III степени).

Различают местные и общие проявления синдрома мальабсорбции.

Местные нарушения:

- морфологические изменения слизистой оболочки (дистрофическо-атрофические изменения слизистой оболочки, укорочение и уплощение ворсин),
- нарушение работы ферментных и транспортных систем тонкой кишки,
- расстройства моторики,
- развитие синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке,
- развитие диареи (осмотического типа).

Общие нарушения включают нарушение всасывания белков, жиров, углеводов, витаминов, микроэлементов, желчных кислот и нарушения всех видов обмена: белкового, жирового, углеводного, водно-электролитного, минерального, витаминного, гормонального.

1. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- Диарея с полифекалией (масса кала более 300 г/сут)
- Болевой абдоминальный синдром
- Кишечный дискомфорт (метеоризм, урчание, флатуленция)
- Похудание
- Геморрагический синдром
- Общий анемический синдром
- Сидеропенический синдром
- Дисэлектролитный (гипокальциемический, гипокалиемический, гипонатриемический, гипомагниемический) синдром
- Гиповитаминоз
- Синдром белково-энергетической недостаточности.

2. ДИАГНОСТИКА

1. Клинический анализ крови: макромикроцитарная анемия;
2. Биохимический анализ крови: нарушения белкового, жирового, углеводного, электролитного обмена;
3. Коагулограмма: гипопротромбинемия, гипофибриногенемия;
3. Определение в крови уровня витамина B12, фолиевой кислоты, железа, ферритина;
4. Тест на толерантность к глюкозе: плоская гликемическая кривая;
5. Исследования кала: масса суточного кала более 300 г/сут, цвет (желтый, зеленый), pH, вид (пенистый, блестящий), запах (кислый, гнилостный), примеси; анализ на эластазу 1, химотрипсин;
6. Гормональные исследования: повышение серотонина, гистамина.

3. ЛЕЧЕНИЕ

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 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 высоко-активные 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.

Ферментные препараты с внешнесекреторной недостаточностью назначают пожизненно, однако доза может варьировать в зависимости от многих факторов, в том числе и от соблюдения больным диеты. Таким образом, решение о выборе дозы ферментного препарата должно приниматься индивидуально для каждого больного.

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

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.

¹ Только для микрокапсулированных препаратов панкреатина в энтеросолюбильной оболочке.

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-144-158

Цитирование: Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Джумабаева Б.Т., Курмуков И.А. Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 144–158.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

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

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

Успешное лекарственное противоопухолевое лечение наряду с максимальной эффективностью нередко ассоциировано с развитием органной, прежде всего почечной токсичности, потенцирующей побочные эффекты ксенобиотиков, создающей угрозу для продолжения эффективной противоопухолевой терапии, ухудшающей качество жизни, а в ряде случаев сокращающей её продолжительность. Патогенетически обоснованная профилактика нефротоксичности, своевременное её выявление и коррекция дают возможность продолжения программы противоопухолевого лечения и улучшают прогноз. Эффективность многих противоопухолевых лекарственных средств коррелирует с их дозой, увеличение которой практически всегда ведёт к усилению нефротоксического действия и является причиной развития острого и хронического повреждения почек. Степень повреждения почек зависит от дозы препаратов, межлекарственного взаимодействия (при использовании комбинированных режимов и средств сопроводительной терапии), длительности и числа курсов химиотерапии, а также от исходного функционального состояния почек. Опухолевая инфильтрация почек со снижением функциональных показателей может явиться начальным клиническим и лабораторным проявлением опухолевого заболевания и представлять большие трудности для выбора клиницистами оптимального алгоритма и тактики лечения.

Оценка исходного функционального состояния почек обязательна для поиска и поддержания баланса между эффективностью противоопухолевых лекарственных средств и органной токсичностью, определения интенсивности лечения и выбора в случае необходимости лекарственных средств с меньшим нефротоксическим потенциалом.

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 разнообразные 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.

Нефротоксичность противоопухолевых лекарственных средств реализуется чаще всего на уровне проксимальных, реже дистальных канальцев и клубочков и морфологически представлена острым канальцевым некрозом, различными вариантами тубулопатии, обструктивной кристаллической нефропатией. Нередки варианты острого и хронического интерстициального нефрита. Гломерулярные повреждения чаще всего представлены тромботической микроангиопатией, мембранопролиферативным гломерулонефритом, фокально-сегментарным гломерулосклерозом и проч.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ

Препараты, обладающие нефротоксическим действием:

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

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 диагностическому поиску и лечению пациента иных специалистов (нефролога, уролога и т. п.);
- правильно использовать и интерпретировать современную терминологию.

В клинической практике редко возникает необходимость определения 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 CKD-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 CKD-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 (CKD-EPI, 2009–11 гг.).

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

- необратимые структурные изменения, выявленные методами медицинской визуализации или при морфологическом исследовании почечного биоптата;
- выраженное изменение состава мочи или протеинурия, сохраняющиеся при повторных исследованиях в течение не менее 3 месяцев;

- Стойкое снижение 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.

2.3. Диагностический алгоритм при подозрении на лекарственную нефропатию

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. Острое почечное повреждение на фоне лекарственного противоопухолевого лечения может иметь преренальный, ренальный и постренальный механизм, часто представлены смешанные варианты. Непосредственная нефротоксичность противоопухолевых препаратов связана преимущественно с ренальным уровнем поражения.

Для выявления ОПП необходимыми и достаточными являются определение уровня сувороточного 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, сопровождающиеся острым почечным повреждением, хронической болезнью почек или выраженным изменением водно-электролитного баланса.

Преимущественные зоны (локализация) поражения почки	Вариант нефропатии (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-азацитидин, иматиниб, пеметрексед
	Сольтеряющая почка с развитием тяжёлой гипонатриемии	Цисплатин, 5-азацитидин
	Нефрогенный несахарный диабет	Ифосфамид и пеметрексед
	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона	Циклофосфамид, винкристин
	Нарушение реабсорбции магния с развитием выраженной гипомагниемии	Цисплатин, цетуксимаб, панитумумаб

Преимущественные зоны (локализация) поражения почки	Вариант нефропатии (заболевания или синдрома)	Лекарственное средство
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. Основные механизмы ОПП — оксидативное повреждение, обусловленное гидролизом ионов хлорида и образованием гидроксильных радикалов, повреждение микроциркуляторного русла почек и непосредственный апоптоз клеток через активацию ряда сигнальных путей. Нефротоксичность цисплатина дозозависима. 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 месяцев 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 (вазопрессина), повышающего, путём встраивания аквапоринов-2 в апикальную мембрану эпителиальных клеток дистальных каналов и собирательных трубочек, их проницаемость для воды; следствием этого является развитие несахарной глюкозурии, гипермагнийурии и параллельное снижение концентрации магния в крови; гипокальциемия 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 волеимического 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. Аналоги глутатиона — 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.

Препараты платины 2 (карбоплатин) и 3 (оксалиплатин) поколений ассоциированы с меньшей нефротоксичностью благодаря, главным образом, отсутствию в их молекулах ионов хлора.

3.2. Гемцитабин

При лечении 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 SLCO1B1 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, миелосупрессию. Экстра-ренальные 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 (NaHCO_3) 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). Привыкновению ацидоза необходимо устранение дефицита оснований гидрокарбонатом натрия из расчёта $(\text{BE} \times \text{масса тела})/2 = X$ мл 5% раствора NaHCO_3 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 (кальция фолината, представляющего собой восстановленную форму фолиевой кислоты и позволяющего нормализовать нарушенный процесс биосинтеза ДНК, РНК и белков; защитное действие проявляется только в отношении здоровых клеток) в дозе от 100 до 1000 мг/м² каждые 3 и 6 ч после введения метотрексата.
- Назначение кальция фолината необходимо также при выявлении высоких сывороточных концентраций метотрексата: 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.
- Мониторировать уровень креатинина и концентрацию метотрексата в крови в течение первых 24–48 ч после введения, что позволит 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 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%).

- 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. 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 тяжёлой формы гемолитикоуремического синдрома больной должен находиться под наблюдением нефролога, стационар должен располагать возможностью выполнения заместительной почечной терапии.

3.6. Ифосфамид

Является структурным аналогом циклофосфида. Острая и хроническая почечная недостаточность развивается в 18–28% случаях при лечении ифосфамидом. Нефроток-

сичность ифосфамида представлена канальцевым повреждением и обусловлена высокой экспрессией цитохрома р450, ответственного за метаболизм ифосфамида, в токсичные субстраты, в частности, хлорацетальдегид. Возможно развитие синдрома Фанкони. 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 преходящей 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 антагонистом 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 оксазафосфорина. 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. Гипонатрие-

мия обычно развивается остро и разрешается после прекращения введения препарата, приблизительно через 24 ч. Для профилактики этого осложнения перед введением циклофосфида 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, стрептозотоцин 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, аминокислотурия, 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 содержания 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/сутки, 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/сутки 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, многие противоопухолевые лекарственные средства вызывают токсическое поражение почек, проявляющееся развитием почечной недостаточности, гемолитико-уремического 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.

Лекарственное средство	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
Гидроксимочевина гидроксикарбонат	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

4. ТАКТИКА ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

У пациентов, страдающих терминальной хронической почечной недостаточностью (ТХПН) и находящихся на программном гемодиализе, риск развития злокачественных опухолей различных локализаций возрастает. Экспозиция противоопухолевых лекарственных

средств может быть как повышена в связи с увеличением времени системной экспозиции, повышая риск экстраренальной токсичности, так и снижена в связи с интенсивной элиминацией лекарственных средств в процессе гемодиализа. Клиренс ксенобиотиков при применении заместительной почечной терапии определяется характеристиками самого лекарственного средства (молекулярная масса, связывание с белками плазмы, объём распределения), характеристиками операции гемодиализа (размер пор мембраны диализатора, скорости потоков крови и диализата и проч.), особенностями пациента (уровень сывороточного альбумина, остаточная функция почек). Наряду с вышесказанным, тХПН не является абсолютным противопоказанием для назначения противоопухолевой терапии.

Таблица 6. Рекомендации по лекарственному противоопухолевому лечению пациентов с почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе.

Лекарственное средство	Назначение ЛС в связи с гемодиализом	Рекомендуемые дозы	Уровень доказательности
5-фторурацил	После ГД	Стандартная доза	С
Капецитабин	После ГД	Нет данных	–
Цисплатин	После ГД	Редукция дозы на 50–70%	В
Карбоплатин	После ГД	Доза = AUC × (25 = 0) Период между введением ЛС и ГД — не более 16 часов	В
Оксалиплатин	После ГД	Редукция дозы на 30%	С
Этопозид	До/после ГД	Редукция дозы на 50%	В
Гемцитабин	За 6–12 часов до ГД	Стандартная доза	В
Метотрексат	После ГД	Редукция дозы на 75%	С
Циклофосамид	После ГД	Редукция дозы на 25% ГД — через 12 часов после введения ЦФ	В
Доцетаксел	До/после ГД	65 мг/м ²	С
Иринотекан	После ГД	Редукция дозы: 50 мг/м ² /нед	–
Ифосфамид	Не рекомендован		–
Антибиотики (митомycin, дактиномицин)	Нет данных	Не рекомендованы высокие дозы	–
Антрациклины (доксорубицин, эпирубицин, даунорубицин)	После ГД	Стандартная доза	С
Винкаалкалоиды (винкристин, винбластин, виндезин)	До/после ГД	Стандартная доза	—
Бисфосфонаты		Памидронат вводят по 30 мг в течение 3 дней. С осторожностью применять у пациентов, находящихся на гемодиализе	

С целью обеспечения оптимального уровня эффективности и безопасности лекарственного противоопухолевого лечения онкологических больных с тХПН, в формировании дизайна терапии целесообразно участие команды онкологов, нефрологов, фармакотерапевтов и учёт индивидуальных особенностей онкологического процесса, коморбидного фона и клиренса лекарственных средств в процессе заместительной почечной терапии.

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-159-170

Цитирование: Сомонова О.В., Антух Э.А., Варданян А.В., Громова Е.Г., Долгушин Б.И., Елизарова А.Л. и соавт. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 159–170.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

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

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

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

ФАКТОРЫ РИСКА

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, при 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).

Факторы риска, связанные с лечением: операция (открытые и эндоскопические вмешательства на органах брюшной полости и малого таза); химиотерапия; лучевая терапия; катетер-ассоциированные вмешательства (центральный, бедренный, периферический венозный катетер).

Таблица 1. Факторы риска венозных тромбозмболических осложнений.

Факторы риска	
Клинические: • 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 послеродовый период • контрацептивы или гормональная заместительная терапия • сдавление вен (опухолью, гематомой и др.) • инфекции • варикозная болезнь	Гемостазиологические признаки гиперкоагуляции: • фибриноген > 400 мг/мл • Д-димер $> 0,5$ мкг/мл
	Другие: • количество тромбоцитов $> 350 \times 10^9$/л • количество лейкоцитов $> 11 \times 10^9$/л • гемоглобин < 100 г/л • лечение эритропоэтином

2. ДИАГНОСТИКА

2.1 Лабораторная диагностика

2.1.1. У пациентов перед хирургическим вмешательством и 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.

2.1.2. 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 НМГ или ПОАК или фондапаринукса натрия или гепарина натрия. НМГ или фондапаринукс натрия предпочтительнее НФГ в первые 5–10 дней при отсутствии тяжелых нарушений функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин и < 20 мл/мин соответственно).

У пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями возможно проведение противоопухолевой лекарственной или лучевой терапии через несколько дней при условии положительной клинической динамики (уменьшение отека, болей) на фоне начатой антикоагулянтной терапии.

Таблица 2. Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых для лечения острого тромбоза.

Препараты	Первоначальное лечение		Длительная терапия (6 мес.)
	Дозы антикоагулянтов, п/к ¹	Длительность	
Низкомолекулярные гепарины: • далтепарин натрия • эноксапарин натрия • надропарин кальция • надропарин кальция форте (фраксипарин форте)	• 100 МЕ/кг 2 раза в сутки • 100 МЕ/кг 2 раза в сутки или • 150 МЕ/кг 1 раз в сутки • 86 МЕ/кг 2 раза в сутки или • 172 МЕ/кг 1 раз в сутки • 200 МЕ/кг 1 раз в сутки	30 дней	• НМГ в дозе 75–80% от первоначальной, т. е. 150 МЕ/кг 1 раз в сутки или • апиксабан по 5 мг 2 раза в сутки или • ривароксабан по 20 мг 1 раз в сутки
• парнапарин натрия	• 6400 МЕ анти-Ха активности 2 раза в сутки	7–10 дней	• 6400 МЕ анти-Ха активности или 4250 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки в течение 10–20 дней или • апиксабан по 5 мг 2 раза в сутки или • ривароксабан по 20 мг 1 раз в сутки

Препараты	Первоначальное лечение		Длительная терапия (6 мес.)
	Дозы антикоагулянтов, п/к ¹	Длительность	
Фондапаринукс натрия	5–10 мг 1 раз в сутки	5–9 дней	- варфарин под контролем МНО на уровне 2–3 или - апиксабан по 10 мг 2 раза в сутки 7 дней, затем по 5 мг 2 раза в сутки или - ривароксабан по 15 мг 2 раза в сутки 21 день, затем по 20 мг 1 раз в сутки
Гепарин натрия	- 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	- варфарин под контролем МНО на уровне 2–3 или - апиксабан по 10 мг 2 раза в сутки 7 дней, затем по 5 мг 2 раза в сутки или - ривароксабан по 15 мг 2 раза в сутки 21 день, затем по 20 мг 1 раз в сутки
Прямые оральные антикоагулянты:	Дозы антикоагулянтов, таблетки ²		
апиксабан	по 10 мг 2 раза в сутки	7 дней	по 5 мг 2 раза в сутки
ривароксабан	по 15 мг 2 раза в сутки	21 день	по 20 мг 1 раза в сутки
взрослые	по 15 мг 2 раза в сутки		по 20 мг 1 раза в сутки
дети в возрасте до 18 лет³	15 мг 1 раз в день		по 15 мг 1 раза в сутки
– масса тела от 30 кг до 50 кг	20 мг 1 раз в день		по 20 мг 1 раза в сутки
– масса тела 50 кг и более			
дабигатран этексилат³	по 150 мг 2 раза в сутки		по 150 мг 2 раза в сутки

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. Доза НМГ может округляться до 15% от расчетной, учитывая форму выпуска препаратов с фиксированной дозой.

У пациентов с почечной недостаточностью (СКФ < 30 мл/мин) требуется редукция доз НМГ или применение гепарина натрия. При назначении НМГ возможен мониторинг анти-Ха активности.

При тромбоцитопении (< 50 × 10⁹/л) дозу НМГ следует уменьшить вдвое, а при числе тромбоцитов менее 25–30 × 10⁹/л препарат отменить.

Фондапаринукс натрия не взаимодействует с тромбоцитами и не вызывает гепарин-индуцированную тромбоцитопению (ГИТ) в отличие от НМГ и гепарина натрия и более безопасен у пациентов с низким уровнем тромбоцитов и риском развития ГИТ.

² ПОАК рекомендуются в качестве одного из вариантов терапии пациентов с онкоассоциированными тромбозами при низком риске кровотечения и отсутствии лекарственных взаимодействий с текущей системной терапией. У больных с высоким риском кровотечения (пациенты с опухолями верхних отделов желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, больные с нефростомиями, центральным венозным катетером, эрозивно-язвенными поражениями желудочно-кишечного тракта, заболеваниями печени, тромбоцитопенией, СКФ 15–29 мл/мин) предпочтительнее НМГ или фондапаринукс натрия.

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

У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина 30–49 мл/мин.) рекомендованная доза ривароксабана вместо 20 мг составляет 15 мг 1 раз в сутки; рекомендованная доза апиксабана вместо 5 мг 2 раза в сутки составляет 2,5 мг 2 раза в сутки у пациентов с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин и пациентов с уровнем сывороточного креатинина >1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) в сочетании с возрастом >80 лет или массой тела <60 кг. Доза дабигатрана этексилата снижается до 110 мг 2 раза в сутки у пациентов старше 80 лет или при высоком риске кровотечения.

Дабигатран этексилат не имеет достаточной доказательной базы по лечению и вторичной профилактике онкоассоциированных тромбозов, рекомендован в случае, если НМГ, фондапаринукс натрия, апиксабан и ривароксабан недоступны.

³ После начальной терапии НМГ/НФГ в течение 5 дней.

Рекомендуется продолжать лечение антикоагулянтами не менее 6 месяцев. НМГ и ПОАК предпочтительнее АВК. АВК могут быть альтернативой при неприемлемости НМГ и ПОАК.

Решение о продлении терапии (>6 мес.) с помощью НМГ, ПОАК¹ или АВК следует принимать индивидуально с учетом проводимого лекарственного лечения, наличия дополнительных факторов риска развития тромботических осложнений при низком риске кровотечения.

Основанием для продления антикоагулянтной терапии могут являться:

- активный онкологический процесс (давность выявления онкологического заболевания в предшествующие 6 месяцев, рецидив онкологического заболевания, местно-распространенный или метастатический рак, продолжающаяся противоопухолевая лекарственная терапия или лучевая терапия);
- высокий риск рецидива (тромбофилия, неполная реканализация проксимальных сегментов глубокого венозного русла, сохранение дисфункции правого желудочка по данным ЭХОКГ при выписке из стационара, повышенный уровень Д-димера на фоне применения антикоагулянтов или через 1 месяц после их отмены).

Назначение продленной терапии должно основываться на регулярной оценке индивидуального риска и пользы.

¹ В случае терапии ПОАК (>6 месяцев) рекомендуемая доза апиксабана составляет 2,5 мг 2 раза в сутки и ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз в сутки (10 мг 1 раз в сутки при высоком риске кровотечения).

3.1.2. Антикоагулянтная терапия у больных с рецидивом венозного тромбозомболического осложнения

При рецидиве тромбозомболического осложнения у больного, получающего терапевтические дозы НМГ, необходимо увеличить дозу НМГ на 20–25% или перевести пациента на ПОАК или на фондапаринукс натрия. При рецидиве тромбозомболического осложнения на фоне длительной терапии АВК с МНО в пределах субтерапевтических значений (<2) рекомендуется возобновить лечение гепарином натрия, или НМГ, или фондапаринуксом натрия или ПОАК (ривароксабаном или апиксабаном). При рецидиве тромбозомболического 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 апиксабан или ривароксабан) или 2) изменить дозу антагониста витамина К с целью увеличения МНО до 3,5.

3.1.3. Лечение катетер-ассоциированного тромбоза

Катетер-ассоциированный тромбоз **рекомендуется** лечить НМГ или НМГ с последующим переводом на АВК не менее 3 месяцев, антикоагулянтную терапию необходимо продлить, если катетер оставлен в центральной вене.

Для пациентов с катетер-ассоциированным тромбозом катетер следует удалить в следующих случаях: 1) если он не функционирует, 2) антикоагулянты противопоказаны, 3) при неэффективности антикоагулянтной терапии, 4) при тромбозе конечностей или распространенном тромбозе.

4. РЕАБИЛИТАЦИЯ

Пациентам, закончившим лечение по поводу тромботических осложнений, рекомендуется 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;
- санаторно-курортное лечение (климато- и ландшафтотерапия, лечебная физкультура, некоторые виды физиолечения, питьевой курс минеральной воды).

Эти меры позволят предотвратить рецидив венозного тромбозомболического осложнения.

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Стационарным онкологическим больным с острыми заболеваниями или ограниченной подвижностью рекомендуется фармакологическая тромбопрофилактика при отсутствии кровотечений или других противопоказаний.

5.1. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у хирургических больных

5.1.1. Медикаментозные способы профилактики

Всем пациентам с онкологическим заболеванием, подвергающимся большому хирургическому вмешательству, рекомендуется фармакологическая тромбопрофилактика при отсутствии прямых противопоказаний: активное кровотечение, высокий риск кровотечения или другие противопоказания (табл. 4).

Следует использовать низкомолекулярные гепарины или гепарин натрия или фондапаринукс натрия.

Продолжительность профилактики различна:

- после большого хирургического вмешательства длительность фармакологической тромбопрофилактики должна составлять не менее 7–10 дней;
- после больших открытых и эндоскопических вмешательств на органах брюшной полости и малого таза рекомендуется продленная профилактика НМГ до 4 недель. В случае менее высокого риска ВТЭО решение о длительности тромбопрофилактики должно приниматься индивидуально.

Таблица 4. Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых в послеоперационном периоде.

Препараты	Дозы антикоагулянтов, п/к ^{1,4,5,6}	Режимы введения ^{2,3}
Низкомолекулярные гепарины: • далтепарин натрия • эноксапарин натрия • надропарин кальция • бемипарин натрия • парнапарин натрия	• 5000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки • 4000 МЕ, 5000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки • 2850–5700 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки • 3500 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки • 4250 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	За 12 часов до операции и далее с первых суток послеоперационного периода
Гепарин натрия	• 5 000 ЕД 3 раза в сутки	
Фондапаринукс натрия ⁷	• 2,5 мг 1 раз в сутки • ,5 мг 1 раз в сутки⁸	Через 6–24 часа после операции

¹ Доза антикоагулянта подбирается индивидуально в зависимости от массы тела и дополнительных факторов риска (табл. 1).

² При наличии дополнительных факторов риска (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 фармакологическую тромбопрофилактику можно с 2–3 суток после операции.

⁴ У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 30 мл/мин) доза НМГ может быть уменьшена в 2 раза.

⁵ У пациентов с массой тела < 50 кг дозу НМГ следует уменьшить в 2 раза, а у лиц с массой тела больше 120 кг увеличить в 1,5 раза.

⁶ У пациентов с тромбоцитопенией 1 степени (количество тромбоцитов > $75 \times 10^9/\text{л}$) можно использовать фармакологическую профилактику; при более глубокой тромбоцитопении решение о проведении тромбопрофилактики принимается индивидуально.

⁷ 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.

⁸ Фондапаринукс натрия в дозе 1,5 мг доказал свою эффективность и безопасность у пациентов старше 85 лет, у пациентов с почечной недостаточностью и клиренсом креатинина от 20 до 50 мл/мин. При легком нарушении функции почек (клиренс креатинина более 50 мл/мин) снижения дозы не требуется.

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 тромбозных осложнений в процессе противоопухолевой лекарственной терапии

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

Пациентам с высоким риском ВТЭО следует рассмотреть тромбопрофилактику с помощью НМГ или фондапаринукса натрия или гепарина натрия или апиксабана или ривороксабана при отсутствии высокого риска кровотечения и межлекарственных взаимодействий (табл. 6). Факторы высокого риска ВТЭО:

- оценка риска по шкале А.А. Khorana (≥ 3 балла) до начала нового курса химиотерапии при отсутствии высокого риска кровотечения (табл. 5);
- длительная иммобилизация, клинически значимая активная инфекция; компрессия опухоли крупных вен; герминогенная опухоль яичка с метастазами в забрюшинные лимфоузлы размерами свыше 5 см; местнораспространенный или метастатический рак поджелудочной железы; злокачественные опухоли головного мозга, высокий уровень Д-димера.

Решение о проведении фармакологической профилактики ВТЭО должно сопровождаться обсуждением пользы и риска развития кровотечения, стоимости и длительности профилактики.

Пациентам со множественной миеломой, получающим талидомид или леналидомид в сочетании с химиотерапией и/или дексаметазоном рекомендуется фармакологическая тромбопрофилактика с помощью ацетилсалициловой кислоты (100 мг в день) или НМГ или ПОАК при низком риске ВТЭО или НМГ или ПОАК при высоком риске ВТЭО.

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
Оценка риска ≥ 3 баллов = пациент из группы высокого риска	

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

Препараты	Дозы антикоагулянтов	Режимы введения
Низкомолекулярные гепарины:	Дозы антикоагулянтов, п/к ⁴	За 2 часа до начала терапии, в течение всего курса противоопухолевой терапии и 1–2 дня после окончания каждого курса лечения
• далтепарин натрия	• 5 000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	
• эноксапарин натрия	• 4000 МЕ, 5 000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	
• бемипарин натрия	• 3500 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	
• надропарин кальция	• 2850–5700 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	
• парнапарин натрия	• 4250 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	
Фондапаринукс натрия	• 2,5 мг 1 раз в сутки • 1,5 мг 1 раз в сутки ³	
Гепарин натрия	• 5 000 ЕД 3 раза в сутки	
Прямые оральные антикоагулянты:	Дозы антикоагулянтов, таблетки ^{1,2}	Непрерывно на фоне проводимой противоопухолевой лекарственной терапии и в течение двух недель после ее завершения
• апиксабан	• по 2,5 мг 2 раза в сутки	
• ривароксабан	• по 20 мг или 10 мг 1 раз в сутки	

Исследование коагулограммы, включающей определение АЧТВ, протромбинового времени, концентрации фибриногена и, возможно, Д-димера, целесообразно проводить до начала первого курса и каждые последующих 2 курсов противоопухолевой лекарственной терапии.

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 НМО.

² ПОАК следует осторожно применять в комбинации с препаратами, подавляющими активность СYP3A4 и Р-гликопротеина (иматиниб, кризотиниб, абиратерон, энзулатамид, циклоспорин, такролимус, доксорубицин, винбластин) или повышающими активность СYP3A4 и Р-гликопротеина (наклитаксел, вемурафениб, дзатиниб), поскольку при этом изменяется фармакокинетика ПОАК.

³ Фондапаринукс натрия в дозе 1,5 мг доказал свою эффективность и безопасность у пациентов старше 85 лет, у пациентов с почечной недостаточностью и клиренсом креатинина от 20 до 50 мл/мин. При легком нарушении функции почек (клиренс креатинина более 50 мл/мин) снижения дозы не требуется.

⁴ Доза антикоагулянта подбирается индивидуально в зависимости от массы тела, дополнительных факторов риска. При наличии дополнительных факторов риска фармакологическую тромбопрофилактику целесообразно продолжать в течение 30 дней и более. Необходимо учитывать риск развития кровотечения. При массе тела < 50 кг и высоком риске кровотечения следует применять надропарин 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, апиксабан — в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, ривароксабан — в дозе 10 мг в сутки.

5.3. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в процессе лучевой терапии

Фармакологическая тромбопрофилактика рекомендуется онкологическим больным, получающим лучевую терапию при наличии дополнительных факторов риска (табл. 1). Принципы профилактики ВТЭО аналогичны таковым для больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Следует использовать ПОАК, НМГ, гепарин натрия, фондапаринукс натрия или АВК (см. табл. 6).

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

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

Показаниями для имплантации кавафилтра онкологическим больным являются:

- рецидивирующая ТЭЛА, несмотря на применение терапевтических доз антикоагулянтов;
- невозможность проведения адекватной антикоагулянтной терапии или ее неэффективность, на фоне которой происходит прогрессирование тромбоза с формированием эмболоопасного тромба;
- острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей и таза перед хирургическим лечением (рис. 2). Решение об установке кавафилтра должно приниматься коллегиально.

Имплантация кавафилтра онкологическому больному не показана в следующих случаях:

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

5.5. Диспансерное наблюдение

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

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

Приложение. АЛГОРИТМЫ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА

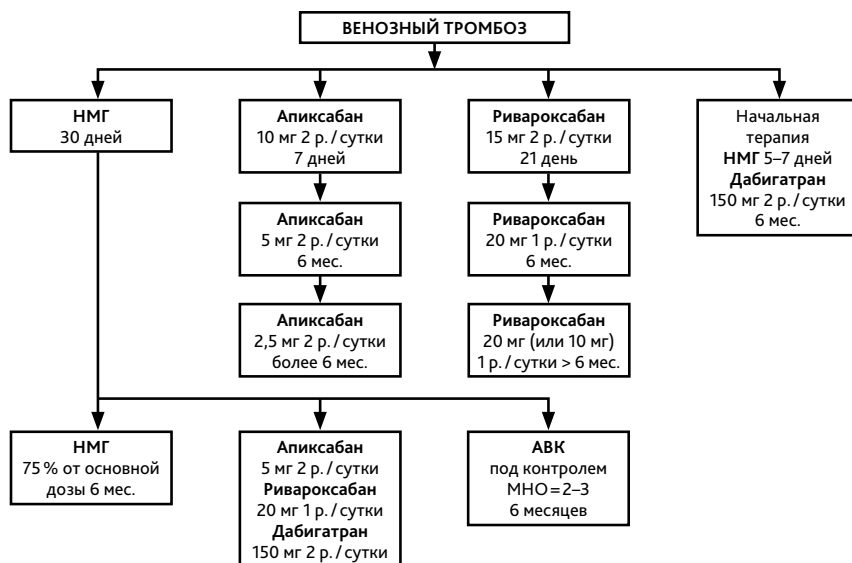


Рисунок 1. Лечение ВТЭО и профилактика рецидивов у онкологических больных.

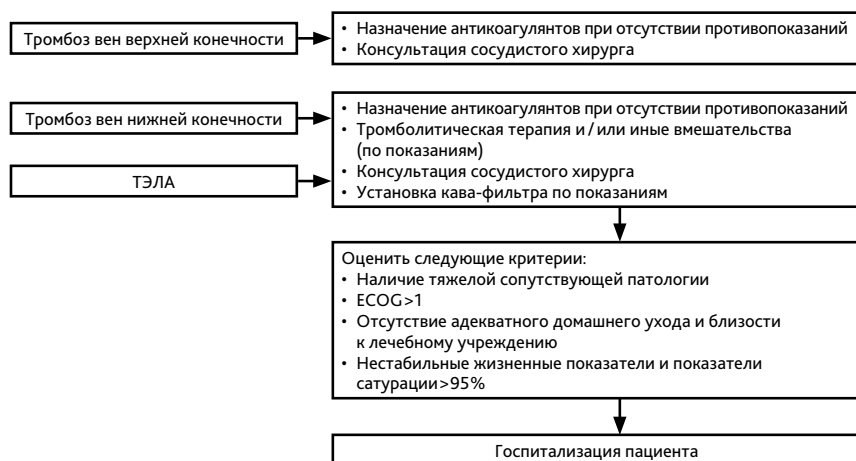


Рисунок 2. Тактика врача при развитии ВТЭО.

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-171-181

Цитирование: Буйденко Ю.В., Обухова О.А. Рекомендации по профилактике и лечению последствий экстравазации противоопухолевых препаратов. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 171–181.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПОСЛЕДСТВИЙ ЭКСТРАВАЗАЦИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Авторы: Буйденко Ю.В., Обухова О.А.

Ключевые слова: противоопухолевая химиотерапия, венозный доступ, экстравазация, сосудистые катетеры

Экстравазация — процесс случайного попадания лекарственных препаратов внутрикочно и/или в подкожную клетчатку в месте сосудистого доступа (внутривенного или интратриартериального). Экстравазация сопровождается различными осложнениями, которые зависят от типа препарата, его количества, скорости и длительности введения с выходом во внесосудистое пространство. Экстравазация считается сравнительно редким ятрогенным осложнением инфузионной терапии, которое носит эпизодический характер. В связи с этим нет достоверного количества данных об истинной частоте, тяжести и последствиях экстравазации. Специфического лечения экстравазации нет, поэтому следует с максимальным вниманием относиться к профилактике этого редкого, но в отдельных случаях, тяжелого осложнения инфузионной терапии и правильно выбирать устройство венозного доступа для онкологического пациента. В зависимости от характера осложнения экстравазации и степени тяжести могут потребоваться наблюдение, консервативное лечение, а также хирургические вмешательства вплоть до кожно-пластических операций. Важно помнить, что при выполнении инфузионной терапии противоопухолевыми препаратами, степень повреждения при экстравазации зависит от вида лекарственного средства, его химическо-физических свойств (pH, осмолярности), механизма его действия, концентрации и объема. Применение инфузионной системы центрального венозного доступа многократно снижает вероятность экстравазации, но не является гарантией предупреждения этого осложнения. В связи с этим необходимо знать алгоритмы выбора того или иного устройства венозного доступа, способы профилактики, своевременной диагностики и первой помощи при экстравазации. В статье использованы рекомендации Infusion Therapy Standards of Practice (INS, 2021 г.), SACT NSH Network Guidelines (2017 г.), ESMO-EONS (2020 г.), данные отдельных сообщений, дополненные и адаптированные к условиям российского здравоохранения и собственный опыт диагностики и лечения состояний, вызванных экстравазацией противоопухолевых препаратов.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ ПО ТИПУ ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

В большинство схем и режимов противоопухолевой терапии входят цитостатические противоопухолевые препараты (цитостатики). Механизм действия цитостатиков неизбирателен, поэтому они оказывают прямое повреждающее действие не только на опухолевые, но и на нормальные клетки организма, в первую очередь клетки, для которых характерна высокая способность к пролиферации. При внутривенных инфузиях цитостатики поступают в высоких концентрациях и оказывают прямое токсическое действие на интиму и эндотелиальный слой вен, кроме того, цитотоксические препараты изменяют состав и реологические свойства крови (повышенная кровоточивость, повышенное тромбообразование). Это увеличивает риск венозных осложнений (болевого синдром и жжение по ходу вены во время инфузии, флебиты, тромбофлебиты, флебосклероз, облитерация вен, экстравазация и некроз окружающих тканей). Флебит и экстравазация частые и нередко связанные осложнения противоопухолевой инфузионной терапии.

По типу повреждающего действия все противоопухолевые препараты делятся на:

1. Везиканты — лекарственные средства с кожно-нарывным действием, могут разрушить стенку сосудов и вызывать раздражение и некроз окружающих тканей. Везиканты подразделяются на:
 - ДНК связывающие;
 - ДНК не связывающие.
2. Ирританты (раздражающие) — лекарственные средства, раздражающие внутреннюю стенку сосудов, могут вызывать химические флебиты. Невезиканты (не кожно-нарывные) — лекарственные средства, как правило, не вызывающие раздражения или повреждения тканей, но могут вызывать боль вокруг места инъекции и по ходу вен.
3. Эксфолианты (кислоты)
4. Воспалительные.

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

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

Везиканты		Ирританты	Невезиканты
ДНК-связывающие	ДНК-несвязывающие		
Доксорубин	Паклитаксел	Флуороил (фторурацил, 5-фторурацил)	Циклофосамид
Кармустин	Доцетаксел	Метотрекат	Паклитаксел + Альбумин
Дакарбазин	Кабазитаксел	Паклитаксел + Альбумин	Метотрекат

Везиканты		Ирританты	Невезиканты
ДНК-связывающие	ДНК-несвязывающие		
Даунорубин	Трабекстидин	Цисплатин	Мышьяка триоксид
Эпирубин	Винбластин	Карбоплатин	Аспарагиназа
Идарубин	Винкрестин	Кармустин	Блеомицин
Митомицин	Винфлулин	Бендамустин	Бортезомиб
Треосульфат	Винорелбин	Этопозид	Кладрибин
Дактиномицин		Ифосфамид	Цитарабин
Митоксантрон		Иринотекан	Эрибулин
Бендамустин		Доксорубин липосомальный	Флударабин
		Даунорубин липосомальный	Гемцитабин
		Мелфалан	Моноклональные антитела
		Митоксантрон	Пеметрексед
		Оксалиплатин	Ралтитрексед
		Темсиролиму	Тиотеп
		Топотекан	Интерлейкин-2
		Дакарбазин	Темсилолимус
		Трастузумаб эмтазин	
		Афлиберцепт	
		Иксабепилон	
		Интерфероны	
		Гемцитабин	
		Бортезомиб	

2. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МИНИМИЗАЦИИ РИСКА ЭКСТРАВАЗАЦИИ

2.1. Факторы риска повреждения вен

При назначении внутривенных цитостатических противоопухолевых препаратов следует обращать внимание на факторы риска возможного повреждения вен, которые могут привести к экстравазации. К таким факторам риска относятся:

- затрудненный периферический венозный доступ у пациента (вены малого диаметра, ломкие, поврежденные вены);
- пациенты пожилого возраста и дети;
- множественные в/в инъекции и/или взятия проб крови в анамнезе (флебосклероз, облитерация вен);
- лимфедема после удаления лимфатических узлов вследствие мастэктомии;
- периферическая нейропатия верхних конечностей;
- перенесенные экстравазации в анамнезе;
- синдром верхней полой вены;
- пациенты с нарушением уровня бодрствования, в седации, психомоторном возбуждении, с речевыми расстройствами;
- сопутствующие заболевания, приводящие к нарушению периферического кровообращения (например, сахарный диабет, гипо- и гиперкоагуляция, заболевания периферических сосудов, синдром Рейно, перенесенные ОНМК и др.);
- ожирение;
- сопутствующая лекарственная терапия (антитромбоцитарные и антикоагулянтные средства, гормоны, диуретики, антибактериальные препараты, иммуносупрессивные средства и др.).

2.2. Алгоритм выбора сосудистого доступа у онкологического пациента

При выборе и назначении того или иного устройства венозного доступа, при установке и эксплуатации устройств следует руководствоваться локальными правилами и процедурами, практическими руководствами и инструкциями по применению производителей таких устройств (INS 2021, Section Five: Vascular Access Device Selection and Placement, §26, Standard 26.2).

Большинство цитостатических химиопрепаратов, которые используются в наиболее часто назначаемых схемах химиотерапии, являются везикантами или ирритантами (табл. 1).

Не следует использовать периферические катетеры для продолжительной инфузии ирритантов, везикантов, парентерального питания или растворов с осмолярностью более 900 мОсм/л.

Для кратковременного периферического сосудистого доступа и забора проб крови 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

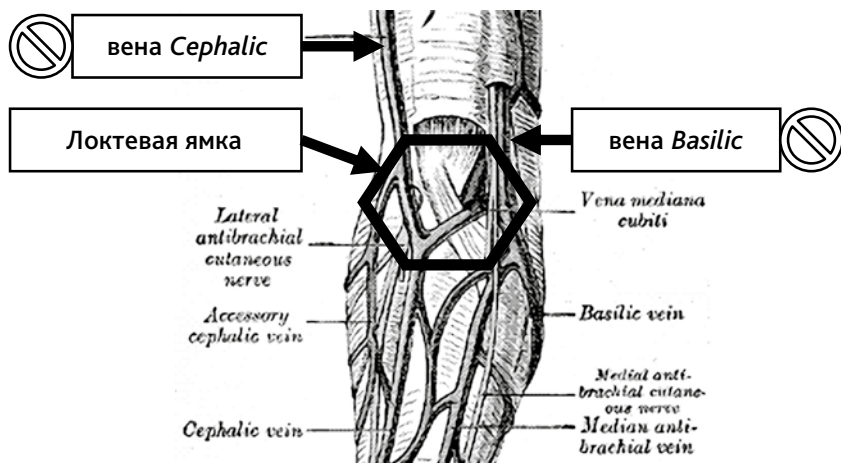


Рисунок 1. Части периферических вен cephalic и basilic.

Если прогнозируемая продолжительность периодической в/в химиотерапии у онкологических пациентов составляет более 3 месяцев, рекомендовано применять устройства длительного центрального венозного доступа, кончик катетера которых расположен в верхней полой вене (туннелируемый центральный венозный катетер, периферически-имплантируемый центральный венозный катетер (ПИК-катетер) или полностью имплантируемый порт). В верхней полой вене — самая высокая скорость венозного кровотока, турбулентный поток и низкая вязкость крови, по сравнению с периферическими венами, поэтому цитотоксические препараты (ирританты и везиканты) мгновенно разбавляются до безопасной концентрации, и токсическое влияние на стенку вен сводится к минимуму. Использование различных систем длительного центрального венозного доступа, в подавляющем большинстве случаев, обеспечивает возможность надежной инфузии противоопухолевых химиопрепаратов на всех этапах курсового лечения онкологических больных. Осложнения в виде экстравазации при применении систем центрального венозного доступа встречаются крайне редко и обусловлены неправильной эксплуатацией или повреждениями в результате длительных (иногда многолетних) механических нагрузок.

Назначение устройства венозного доступа для онкологического пациента осуществляет врач-онколог, а установку устройства — врач анестезиолог-реаниматолог, интервенционный или сосудистый хирург.

При выборе устройства венозного доступа следует руководствоваться следующими основными критериями:

- прогнозируемая продолжительность внутривенной терапии;
- химические свойства лекарственного (-ых) препарата (-ов);
- интенсивность эксплуатации (частота использования) устройства венозного доступа.

Алгоритм выбора устройства венозного доступа в онкологии представлен на рис. 2.

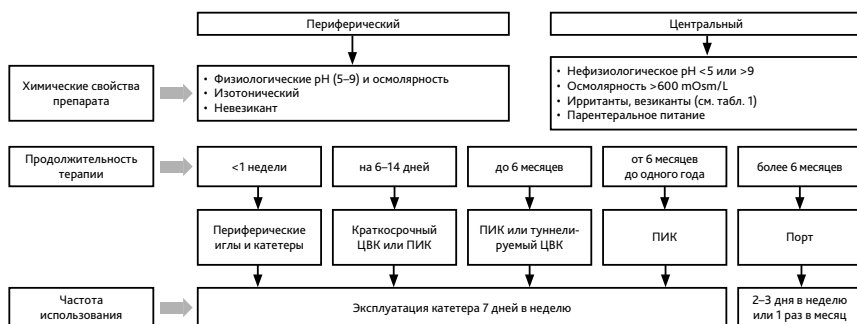


Рисунок 2. Алгоритм выбора устройства венозного доступа в онкологии.

Дополнительными критериями, которые учитывают при выборе устройства венозного доступа являются следующие:

- состояние венозного русла у пациента;
- возраст пациента;
- сопутствующие заболевания;
- инфузионный анамнез пациента;
- предпочтения врача и/или пациента тому или иному виду устройств;
- возможности и оснащение (доступные ресурсы) для организации ухода за устройством;
- требуемое количество просветов у катетера (один/два/три);
- требуемая скорость инфузии;
- необходимость периодического отбора проб крови;
- будет ли терапия осуществляться амбулаторно (если планируется отпускать пациента на амбулаторное лечение, следует отдавать предпочтение устройствам венозного доступа, оснащенным встроенным клапаном, который упрощает уход за устройством и минимизирует рефлюкс крови при эксплуатации устройства);
- риск осложнений при имплантации устройства;
- риск пост-имплантационных осложнений;
- возможные изменения схемы лечения;
- настоящее состояние пациента;
- текущий и потенциальный уровень активности пациента;
- расходы на лечение пациента: стоимость устройства, имплантация, обслуживание, уход.

2.3. Дополнительные процедуры для раннего выявления и предупреждения экстравазации

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 NaCl. Инфузию химиопрепарата можно выполнять при полном отсутствии признаков повреждения вены, таких как ликворная подушка, дискомфорт или болезненность при продолжении инфузии 0,9% раствора NaCl. Следует промывать вену 10–20 мл физраствора 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 NaCl. При возникновении сомнений необходимо произвести введение (струйное, капельное) 50–200 мл физраствора. 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 зону инфильтрации. 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 в качестве немедленного лечения при большинстве медикаментозных экстравазаций, за исключением алкалоидов Винки. В одном сообщении о противоопухолевом лекарственном экстравазационном лечении, почти 90% экстравазаций, обработанных только местным холодом, не требовали никакого дальнейшего лечения. 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. При назначении кортикостероидных препаратов следует контролировать уровень гликемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом. 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 аэрозольного спрея.

При экстравазации мехлорэтамина рекомендовано п/к обкалывание тиосульфатом из расчёта по 2 мл на каждый миллиграмм 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, укрывая 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 и 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 мин 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 — энзим, вызывающий деградацию гиалуроновой кислоты и улучшающий абсорбцию препаратов, попавших под кожу; 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.

Кроме лекарственной терапии, для борьбы с последствиями экстравазации можно использовать физиотерапевтические методы воздействия.

Нами накоплен большой опыт по применению низкочастотной магнитотерапии при экстравазации цитостатиков. Механизм воздействия переменного электромагнитного поля низкой частоты до конца не ясен. Предполагают, что при воздействии такого поля в тканях возникают слабые электрические токи, под воздействием которых происходит увеличение колебательных движений форменных элементов крови и белков плазмы. Локальный кровоток ускоряется, местное кровообращение усиливается, обеспечивая противоотёчный эффект.

Использование метода целесообразно в ближайшие несколько часов после возникновения экстравазации. Это позволяет избежать местнораздражающего действия цитостатика у многих пациентов с экстравазацией.

Для лечения инфильтрации и индукции тканей, флебитов, флеботромбозов, использовалось переменное магнитное поле, сгенерированное на стационарных, профессиональных аппаратах «Полус-2», «Магнит-1», «МедТеКо», «Градиент-2», «Индуктор». Цилиндрические или прямоугольные индукторы устанавливаются без зазора и давления на место инъекции либо вдоль пораженной вены. Ток синусоидальный, 50 Гц, режим непрерывный, индукция 25–40 мТ, продолжительность 15–30 мин, каждый день, 12–15 процедур. При лечении язв и некрозов применяется пульсирующее магнитное поле в непрерывном режиме 25 Гц, индукция 4,5 мТ, продолжительность процедуры 15–30 мин, ежедневно, 12–15 процедур.

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. 3 и 4 соответственно.

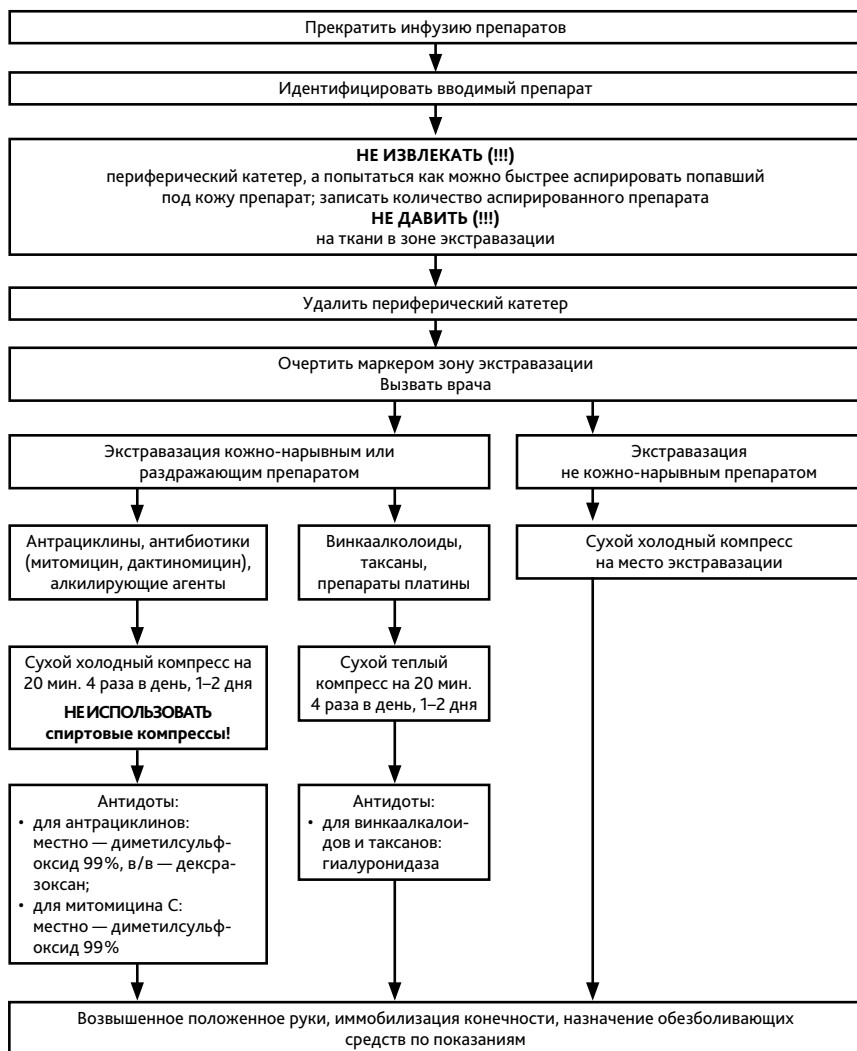


Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм действий при экстравазации противоопухолевых препаратов через периферический сосудистый доступ.

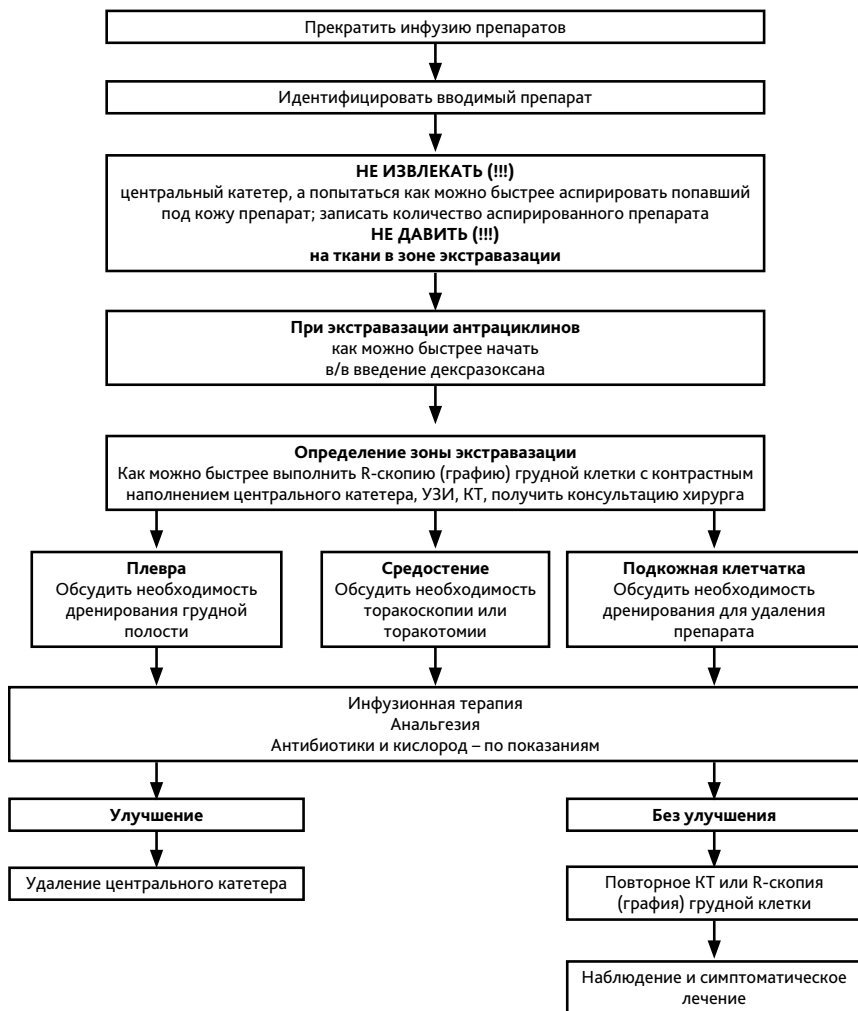


Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм действий при экстравазации противоопухолевых препаратов через центральный сосудистый доступ.

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-182-202

Цитирование: Когония Л.М., Новиков Г.А., Орлова Р.В., Сидоров А.В., Королева И.А., Сакаева Д.Д. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у взрослых онкологических больных. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 182–202.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ВЗРОСЛЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Коллектив авторов: Когония Л.М., Новиков Г.А., Орлова Р.В., Сидоров А.В., Королева И.А., Сакаева Д.Д.

Ключевые слова: онкология, поддерживающая терапия, паллиативная медицина, хронический болевой синдром, анальгетики, опиоиды, нестероидные противовоспалительные препараты, адъювантные средства

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Международная ассоциация по изучению боли (IASP) в 2018 предложила следующее определение: «Боль — неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное действительным или возможным повреждением тканей или схожее с таковым переживанием».

Хроническая боль определяется IASP как боль, сохраняющаяся или рецидивирующая на протяжении более трех месяцев. Аналогичная дефиниция приводится в Международной классификации болезней 11 пересмотра (МКБ-11), впервые включающей хроническую боль как самостоятельную категорию с отдельным шифром MG30. 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 для определения 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.

2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ХБС 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

Диагностический алгоритм у больных с хроническим болевым синдромом включает в себя предварительную оценку общего состояния пациента, длительности болевого синдрома, оценку выраженности ХБС и динамики состояния.

3.1. Жалобы и анамнез

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

3.2. Физикальное обследование

Рекомендуется выполнять тщательный физикальный осмотр, 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), оценка нутритивного статуса.

При обращении пациентов за медицинской помощью часто встречаются следующие изменения: наличие опухолевого образования, боль, увеличение печени, боли в костях, патологические переломы, респираторные нарушения, потеря веса, неврологические расстройства. Клинические проявления заболевания неспецифичны и зависят от локализации очагов метастатического поражения и распространенности опухолевого процесса.

Общие проявления: слабость, потливость, похудание, гипертермии. При опросе пациента требуется обратить внимание на:

- первые жалобы, связанные с возникновением боли;
- длительность болевого синдрома;
- воспоминание о самой сильной боли за последние 24 часа;

Интенсивность боли и результаты лечения должны оцениваться регулярно и последовательно с помощью различных шкал оценки интенсивности боли. Пациенты должны быть информированы о боли и управлении болью. Активная роль в управлении болью должна поощряться.

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 (ВАШ) 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).

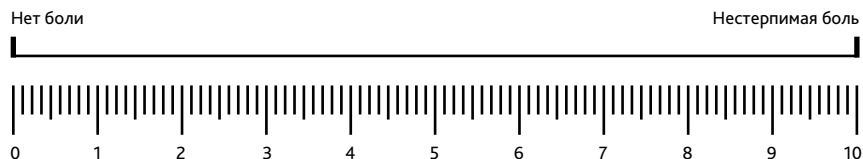


Рисунок 1. Визуально-аналоговая шкала для оценки интенсивности боли.

Степень интенсивности боли по ВАШ:

- Нет боли — 0–4 мм,
- Слабая — 5–44 мм,
- Умеренная — 45–74 мм,
- Сильная — 75–99 мм,
- Нестерпимая — 100 мм.

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. Диагностика невропатического компонента боли

Для диагностики невропатического компонента боли применяют опросник DN4 (от фр. la douleur neuropathique) (рис. 2а). Если сумма баллов составляет ≥ 4 , это означает высокую вероятность наличия у пациента невропатического компонента боли.

СОБЕСЕДОВАНИЕ С ПАЦИЕНТОМ		
Вопрос 1 Соответствует ли боль, которую испытывает пациент, одному или нескольким из следующих определений?	Да	Нет
1. Ощущение жжения	☐	☐
2. Болезненное ощущение холода	☐	☐
3. Ощущение как от ударов током	☐	☐
Вопрос 2 Сопровождается ли боль одним или несколькими из следующих симптомов в области ее локализации?	Да	Нет
4. Пощипыванием, ощущением ползания мурашек	☐	☐
5. Покалыванием	☐	☐
6. Онемением	☐	☐
7. Зудом	☐	☐
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	☐	☐
9. Пониженная чувствительность к покалыванию	☐	☐
Вопрос 4 Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации?	Да	Нет
10. Проведя в этой области кисточкой	☐	☐

Рисунок 2а. Диагностический опросник невропатической боли DN4.

3.3.5. Оценка физической активности.

Производится по пятибалльной шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), оценивающей физическую активность следующим образом:

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

3.3.6. Оценка качества ночного сна:

- Хороший (6–8 ч.);
- Удовлетворительный (4–6 ч.);
- Плохой (менее 4 ч.).

3.3.7. 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.).

3.3.8. Оценка переносимости обезболивающей терапии

- Учет побочных эффектов (ПЭ) 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).

3.3.9. Дополнительная диагностика

- Рекомендуется выполнить компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости с внутривенным контрастированием.
- Рекомендуется выполнить КТ и/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.
- Рекомендуется выполнить рентгенографию костей в зонах накопления радиофарм-препарата при сканировании.

4. ЛЕЧЕНИЕ

4.1. Принципы терапии ХБС

Эффективная терапия хронической боли — сложная задача, которая требует много-стороннего подхода с использованием различных методов и лекарственных средств. Основным, наиболее удобным, безопасным и в большинстве случаев эффективным методом лечения ХБС является фармакотерапия. Основополагающие принципы фармакотерапии ХБС были сформулированы в рекомендациях ВОЗ (1986, 1996, 2018).

4.1.1. Ступенчатый подбор анальгетиков

Последовательное использование анальгетиков разных групп подразумевает переход 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, связанных с его приемом. Валидационные исследования ступенчатой методики обезболивания ВОЗ демонстрируют ее эффективность у 77–90% онкологических больных. В 2018 г. эксперты ВОЗ внесли в третий пересмотр рекомендаций по обезболиванию онкологических пациентов важное замечание, касающееся использования «лестницы обезболивания». «Лестница обезболивания» в большей степени является инструментом для обучения, нежели алгоритмом для непосредственного, механического применения на практике. Выбор стартового анальгетика должен определяться интенсивностью боли у пациента. Это означает, что при сильной боли пациенту может изначально требоваться терапия опиоидными анальгетиками.

3-Я СТУПЕНЬ сильная боль (ВАШ >70%)	сильный опиоид ± парацетамол/НПВП ± адъювантная терапия
2-Я СТУПЕНЬ умеренная боль (ВАШ 40–70%)	слабый опиоид или сильный опиоид в низкой дозе ± парацетамол/НПВП ± адъювантная терапия
1-Я СТУПЕНЬ слабая боль (ВАШ < 40%)	парацетамол/НПВП ± адъювантная терапия

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. Приём «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 болепроводящих 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. По этой причине 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 известны 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 невролизис), 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.	Пропионил-фенил-этокси-этилпиридин	• Таблетки защищенные, 20 мг
5.	Тапентадол	• 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 недоступна 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 ¹
2.	Кодеин + морфин + носкапин + папаверин + тебаин	Раствор для подкожного введения в амп. по 1 мл	Рекомендован ¹
3.	Трамадол	Раствор для инъекций 50 мг/мл в амп. по 1 и 2 мл	Только в качестве терапии 2 степени ¹
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 парциальный 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	

¹ При невозможности или 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 циклооксигеназы и образование простагландинов в ЦНС и периферических тканях. Ненаркотические анальгетики парацетамол и метамизол, а также кеторолак оказывают практически исклю-

чительно 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 адъювантной 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 и 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 явлений. У пожилых и ослабленных пациентов не рекомендуется превышать суточную дозу трамадола свыше 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/налоксон) до 20 мг/сут., фентанил в форме ТТС в дозировке 12,5 мкг/ч (на 72 ч), тапентадол перорально — до 200 мг/сут. Пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин в форме защищенных 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.

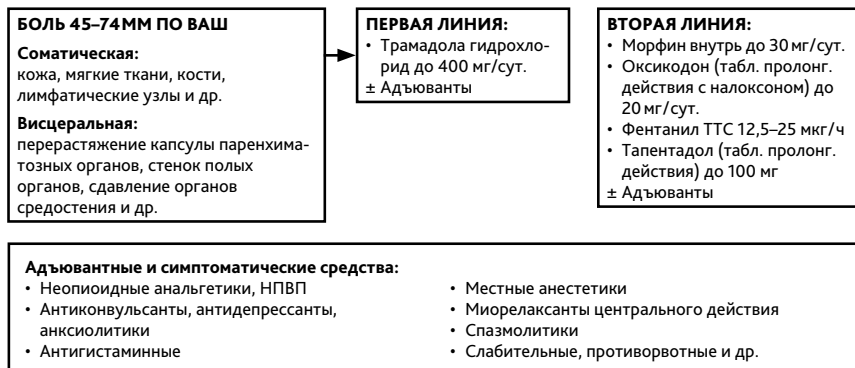


Рисунок 5. Алгоритм терапии ХБС умеренной интенсивности.

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 продленного 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 (менее 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 зашечных таблеток, обеспечивающих быстрый, но непродолжительный эффект, требует частого приема. При регулярном приеме в высоких дозах значительно повышается его наркотенный 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; низким комплаенсом к пероральной терапии морфином или другим 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.

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 пер-

оральных 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 при внутривенный путь отличается более быстрой скоростью наступления обезболивающего эффекта. Внутримышечный путь не является предпочтительным в виду большей болезненности для пациента.

Доказательные данные: при невозможности применения опиоидов в пероральных или трансдермальной формах подкожное введение опиоида (морфина) 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). Анальгетическая активность перорального и внутривенного морфина соотносится как 1:2–1:3.

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.

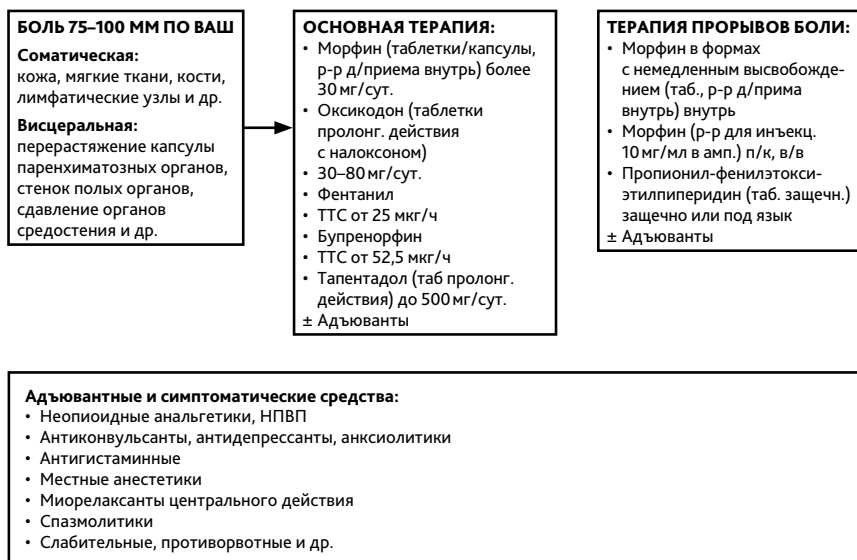


Рисунок 6. Алгоритм терапии ХБС сильной интенсивности.

3.3.4. Принципы титрования дозы сильного опиоида

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). В настоящее время для титрования дозы опиоида можно использовать таблетки морфина, покрытые пленочной оболочкой, в дозировке 5 мг либо раствор морфина для приема внутрь 2 мг/1 мл в ампулах 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.

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 (IVC).

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.

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 (эквивалентных) доз, приводимых в инструкции по медицинскому применению соответствующего препарата.

4.3.5. Принципы терапии прорывной боли

Прорывная боль — это транзиторное усиление боли, возникающее на фоне относительно стабильной и адекватно контролируемой опиоидом основной боли. Скорость развития эпизода прорывной 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.

Пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин может использоваться для терапии прорывов боли в дозе от 10 до 20–40 мг в таблетках защежно 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 продолженного действия, а также рассмотреть вопрос о целесообразности назначения адъювантных средств.

4.3.6. Адъювантные средства в терапии ХБС

К адъювантным средствам относятся антиконвульсанты, антидепрессанты, спазмолитики, анксиолитики, антигистаминные средства, глюкокортикостероиды, местные анестетики и др. Включение адъювантных 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. Адъювантные 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 пластыря по 1–3 шт. 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.

4.3.7. Особенности обезболивания в последние часы жизни

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 нейрорепетиков. Терапия запоров предполагает применение слабительных осмотического (лактолоза, 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, возникающее 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 серотонинимитическим стимулирующим действием на ЦНС. Может отмечаться эйфоризирующий эффект, агитация, 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 моноаминооксидазы, 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.

6. ХРАНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

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».

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-203-241

Цитирование: Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Баллюзек М.Ф., Берштейн Л.М., Жукова Н.В., Новик А.В. и соавт. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 203–241.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО УПРАВЛЕНИЮ ИММУНООПОСРЕДОВАННЫМИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМИ ЯВЛЕНИЯМИ

Коллектив авторов: Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Баллюзек М.Ф., 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.

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.

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 иммуноопосредованным 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. Иммуноопосредованное поражение может коснуться любого органа и системы, включая не перечисленные в табл. 1. В связи с этим во время современной иммуноонкологической терапии пациент нуждается в постоянном и всестороннем наблюдении для адекватного контроля иНЯ. В условиях пандемии COVID-19 риск развития отдельных иНЯ (например, пневмониты, синдром выброса цитокинов) значительно увеличивается, что требует от врача повышенной бдительности во время проведения иммунотерапии.

Таблица 1. Иммуноопосредованные 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 олиго-анурии), повышение веса, лихорадка, ознобы, тошнота, рвота, диарея, гипоальбуминемия, гемоконцентрация.
Нарушения функции ЖКТ		
Гепатит	Иммуноопосредованное 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	Иммуноопосредованное 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

иНЯ (синдром, заболевание)	Определение	Симптомы
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
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 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;
Поражение нервной системы		
Нейропатия	Воспаление и повреждение центральной и периферической нервной системы	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
Поражение мышечной системы		
Миозит	Иммуноопосредованное повреждение поперечнополосатой мышечной ткани	Мышечная слабость, миалгии
Нарушение функции почек		
Повреждение почек	Иммуноопосредованное повреждение почек	Острая почечная недостаточность, повышение уровня креатинина в крови, нарушение водно-электролитного обмена, протеинурия
Поражение органов эндокринной системы		
Аутоиммунный тиреоидит	Иммуноопосредованное воспаление ткани щитовидной железы	Признаки гипо- (чаще) или гипертиреоза
Гипофизит	Иммуноопосредованное воспаление гипофиза	Следствие недостаточности гипофизарных гормонов: головная боль, усталость, слабость, гипотония, тошнота, сонливость, потеря либидо, эректильная дисфункция
Несахарное мочеизнурение (несахарный диабет)	Следствие иммуноопосредованного повреждения задней доли гипофиза, где в норме накапливается антидиуретический гормон/вазопрессин	Повышенное потребление жидкости, усиленный диурез (не менее 4–5 л/сут), низкий удельный вес мочи

иНЯ (синдром, заболевание)	Определение	Симптомы
Надпочечниковая недостаточность	Следствие иммуноопосредованного поражения надпочечников	Слабость, быстрая утомляемость, тошнота, потеря веса, снижение аппетита, гипотония, гипогликемия, иногда боли в области живота
Сахарный диабет 1 типа, 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
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 иммуноопосредованного повреждения околощитовидных желез	Возможна гипокальцемия (оправдано определение ионизированного кальция), тенденция к снижению уровня паратгормона, мышечные подергивания
Поражение сердечно-сосудистой системы		
Миокардит	Следствие иммуноопосредованного повреждения миокарда	Одышка (ее усиление), приступообразная одышка с ортопноэ; сердцебиения, перебои, кардиалгии, синкопальные состояния;
Перикардит	Следствие иммуноопосредованного повреждения перикарда, часто и миокарда	Боль в грудной клетке, которая зависит от положения тела, уменьшается в положении сидя, усиливается при кашле, одышка, удушье без ортопноэ, слабость, периферические отеки
Сердечная недостаточность	Следствие иммуноопосредованной кардиотоксичности, воспалительной кардиопатии	Одышка при физической нагрузке, иногда в покое, приступообразное удушье с ортопноэ, сердцебиения, отеки, вплоть до анасарки
Острый коронарный синдром: нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда	Следствие иммуноопосредованного васкулита коронарных артерий, нарушения коагуляции, микроваскулярная дисфункция	Приступообразные частые кратковременные или длительные боли за грудиной, с иррадиацией в шею, нижнюю челюсть, эпигастральную область, руки, сердцебиения, аритмии, одышка, удушье, слабость, холодный пот

Среди всего разнообразия методов иммунотерапии, существующих сегодня, лишь некоторые сопровождаются выраженными иНЯ, требующими внимания врача и правильной и своевременной коррекции. К препаратам, применение которых сравнительно часто ассоциируется с иНЯ, относятся ингибиторы иммунологических контрольных точек (CTLA-4 и PD-1/PDL-1), цитокины (ИФН и ИЛ-2, особенно при использовании в высоких дозах), и отдельные моноклональные антитела (блинатумомаб). Другие методы иммуно-

терапии в онкологии редко приводят к развитию иНЯ. Профиль безопасности препаратов различных групп существенно различается по частоте, но не по перечню вызываемых ими иНЯ. 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), являются следствием одного типа патологического процесса — массивного выброса провоспалительных цитокинов (таких как ИЛ-6, ИЛ-2, ИЛ-11, ИЛ-12, TNF-α, ИФН-γ). Поскольку в рамках современных клинических исследований чаще сообщается о возникновении отдельных симптомов, а не синдромов, истинную частоту того или иного иНЯ оценить сложно. В связи с этим возможность развития иНЯ рекомендуется допускать при назначении любого вида иммунотерапии, а также при появлении симптомов, характерных для этой группы иНЯ.

Оценка степени тяжести иНЯ проводится с помощью универсальной шкалы токсичности CTC AE (текущая версия № 5) или специально разработанных шкал. Информация по оценке тяжести иНЯ обобщена в табл. 2.

Таблица 2. Клиническая картина и 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 — 20,0 × ВГН	> 20 × ВГН
АСТ	ВГН — 3 × ВГН	3 × ВГН — 5 × ВГН	5 × ВГН — 20,0 × 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 слабо выраженные 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

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (среднетяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
Гипоальбуминемия	НГН — 30 г/л	30–20 г/л	< 20 г/л	Жизнеугрожающие последствия, неотложная терапия
Гипонатриемия	НГН — 130 ммоль/л	–	120–130 ммоль/л	< 120 ммоль/л, жизнеугрожающие последствия
Гипотиреоз	Отсутствие симптомов или слабо выраженные 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 слабо выраженные симптомы, показано только клиническое и диагностическое наблюдение.	Состояние средней степени тяжести; показано минимальное локальное или неинвазивное вмешательство; ограничение ежедневной активности.	Состояние тяжелое, но не являющееся жизнеугрожающим, требует немедленной госпитализации; потеря трудоспособности; ограничения в самообслуживании.	Жизнеугрожающие последствия; показано срочное вмешательство в условиях стационара
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 < нормы, но $\geq 7,3$		pH < 7,3	Жизнеугрожающие последствия

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (среднетяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
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 (гастроэнтеро-колит)	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
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 — 10,0 × 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

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (среднетяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
Пулмонит	Отсутствие симптомов; только рентгенологические изменения; только клиническое и диагностическое наблюдение; вмешательство — не показано.	Появление симптомов; показано медицинское вмешательство; ограничение работоспособности.	Тяжелые симптомы; ограничение в самообслуживании; необходимы кислородные ингаляции.	Жизнеугрожающая дыхательная недостаточность; гипоксия; показано срочное вмешательство (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 лечения, быстро отвечает на инфузионную терапию или однократное введение низкой дозы вазопрессоров	Снижение АД > 20% от исходного > 24 ч, несмотря на инфузионную терапию, почечная недостаточность 3 ст. или печеночная недостаточность 3 ст. или дыхательная недостаточность 3 ст.	Жизнеугрожающее состояние, требующее постоянного применения вазопрессоров или ИВЛ
Синдром Лайела, токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)	—	—	—	Отслойка кожных покровов, покрывающее более 30% площади поверхности тела, с сопутствующими симптомами (эритема, пурпура или отслоение кожи)

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (среднетяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
Миозит	Миалгии, мышечная слабость легкой степени выраженности	Умеренные мышечная слабость, миалгии, ограничения на активные нагрузки	Выраженные мышечная слабость, миалгии, ограничения на повседневные нагрузки	Обездвиженность из-за миалгий и мышечной слабости
Синдром повышенной проницаемости капилляров	–	Есть симптомы, показано лечение	Выраженные симптомы, показано лечение	Жизнеугрожающие последствия, необходима неотложная терапия
Синдром Стивенса–Джонсона (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 менее 10% площади поверхности тела, могут сопровождаться зудом или повышенной чувствительностью	Элементы сыпи покрывают 10–30% площади поверхности тела, могут сопровождаться зудом или повышенной чувствительностью, связаны с психологическим воздействием; ограничением работоспособности	Элементы сыпи покрывают более 30% площади поверхности тела, могут сопровождаться зудом или повышенной чувствительностью, связаны с психологическим воздействием; ограничение самообслуживания, показаны пероральные антибиотики при локальных суперинфекциях.	Папулы и/или пустулы, покрывающие любой % площади поверхности тела, могут сопровождаться зудом или повышенной чувствительностью, сопровождаются распространенной суперинфекцией, при которой показаны внутривенные антибиотики; жизнеугрожающие последствия.

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (среднетяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
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
Миокардит	Бессимптомное течение. Небольшие отклонения в сердечных биомаркерах и ЭКГ	Умеренно выраженные симптомы, отклонения в сердечных биомаркерах и ЭКГ.	Выраженные симптомы сердечной недостаточности, отклонения в сердечных биомаркерах, ЭКГ-блокады, аритмии	Жизнеугрожающие состояния: отек легких, жизнеопасные аритмии, кардиогенный шок. Показаны меры интенсивной терапии. Гемодинамическая поддержка
Инфаркт миокарда	–	–	–	Всегда жизнеугрожающее состояние. Перевод в кардиореанимацию. Рассмотреть вопрос о реваскуляризации

¹ НЯ не классифицируется с использованием данной степени.

² СКФ рекомендуется рассчитывать по формуле CKD-EPI:

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

где:

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

³ Показания к диализу — см. соответствующие рекомендации (например, ассоциации нефрологов).

– (прочерк) — соответствующей степени не существует.

2. ДИАГНОСТИКА

Рекомендуется определение потенциальных рисков развития иНЯ до начала иммунотерапии. Дальнейшую оценку клинических данных с целью выявления иНЯ рекомендуется проводить при каждом визите пациента.

2.1. Обследование до начала иммунотерапии

- Сбор жалоб и анамнеза рекомендуется направить на выявление:
 - иммуноопосредованных заболеваний (иммунодефициты, ревматические ауто-иммунные 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;
 - перенесенных инфекционных патологии ЖКТ (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и др.); заболеваний (дизентерия, холера);
 - травм и оперативных вмешательств на органах ЖКТ;
 - патологии печени (вирусные гепатиты, цирроз печени, болезнь Жильбера);
 - кожных заболеваний (псориаз, экзема, атопический дерматит, себорейный дерматит, аллергические реакции по типу крапивницы, наличие синдромов Стивенса–Джонсона и токсического эпидермального некролиза в анамнезе);
 - наличие в анамнезе распространенных грибковых и паразитарных заболеваний кожи и слизистых оболочек;
 - 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).
- При распространенных грибковых и паразитарных кожных патологиях рекомендовано проведение терапии до начала иммунотерапии.
- Рекомендовано с особой тщательностью расспросить пациента о любой сопутствующей терапии (ГКС, иммунодепрессанты), получаемой им до и в процессе иммунотерапии, а также о любых иНЯ, отмечавшихся ранее.
- Физикальное обследование (всем больным до начала терапии рекомендовано проводить физикальное обследование, направленное на выявление возможных иммуноопосредованных заболеваний, обострений инфекционных процессов и возможных показаний к проведению терапии).
- Рекомендовано всем больным выполнение следующих лабораторных обследований:
 - клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой;
 - биохимический анализ крови: общий белок, АСТ, АЛТ, билирубин общий, креатинин, глюкоза;
 - ТТГ (при отклонении от нормы уровня ТТГ, необходимо проводить исследование уровня свТ4, по возможности — свТ3);

- общий анализ мочи;
- для женщин детородного возраста — тест на беременность.
- При наличии обоснованных подозрений или факторов риска поражения отдельных органов и систем рекомендуется расширить перечень оцениваемых лабораторных показателей с включением одного или нескольких из следующих показателей: дополнительно по показаниям: альбумин, ЩФ, амилаза, электролиты (калий, натрий, кальций), липаза, мочевины, мочевая кислота, креатинфосфокиназа, тропонин, С-реактивный белок.
- При выявлении отклонений в результатах эндокринологического обследования или симптомов, которые могут свидетельствовать о нарушениях в эндокринной системе, рекомендована консультация эндокринолога.
- Рекомендовано установить характер и степень тяжести нарушений в эндокринной системе до начала иммунотерапии и провести их коррекцию.
- Рекомендовано выполнение следующих инструментальных диагностических исследований до начала иммунотерапии:
 - КТ без контраста или рентгенография органов грудной клетки;
 - ЭКГ;
 - Дополнительно, при наличии показаний, могут быть рекомендованы следующие исследования:
 - УЗИ щитовидной железы;
 - эхокардиография (оценка ФВЛЖ);
 - ФВД (спирометрия);
 - пульсоксиметрия (оценка SpO₂);
 - консультация гастроэнтеролога;
 - ЭГДС;
 - ФКС;
 - консультация дерматовенеролога.

2.2. Обследование в процессе иммунотерапии

Перед каждым введением/циклом лечения рекомендуется проводить обследование (при проведении дискретного лечения — введение препаратов 1 раз в несколько недель либо циклами терапии). При непрерывном лечении или в процессе терапии частоту мониторинга рекомендовано соотносить с риском возникновения НЯ. Рекомендуемый алгоритм наблюдения за пациентами в процессе иммунотерапии представлен в таб. 3. Рекомендуется интенсифицировать обследование в соответствии с клинической ситуацией при выявлении НЯ; вести наблюдение за больными. Частота обследований пациентов зависит от характера применяемой иммунотерапии и риска возникновения того или иного нежелательного явления в процессе лечения.

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
Клинический анализ крови	Перед каждым введением	1 раз в мес.	1 раз в нед.
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.
свТ3, свТ4, ТТГ	ТТГ 1 раз в 3 месяца; свТ3, свТ4-по показаниям	По показаниям	По показаниям
Общий анализ мочи	По клиническим показаниям	По клиническим показаниям	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, АСТ, АЛТ, билирубин общий, креатинин, глюкоза (дополнительно при наличии обостренных показаний: альбумин, ЩФ, амилаза, электролиты (калий, натрий, кальций), липаза, мочевины, мочевого кислоты, креатинфосфокиназа, тропонин, 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 амбулаторно; для ИЛ-2 дозы не более 2 мг в сутки.

2.3. Обследования при подозрении на наличие иНЯ

При подозрении на наличие иНЯ рекомендовано, во-первых, исключить возможные альтернативные причины развития подобного НЯ. Для подтверждения наличия некоторых иНЯ рекомендуется проведение ряда дополнительных исследований, направленных на уточнение степени НЯ и его дифференциальную диагностику.

2.3.1. Дополнительные обследования при подозрении на наличие колита

- Консультация гастроэнтеролога (при 3–4 ст. иНЯ, длительно текущем колите 2 ст., отсутствии эффективности гормонотерапии)
- Колоноскопия (при 3–4 ст. иНЯ, длительно текущем колите 2 ст., неэффективности гормонотерапии)
- Дополнительно в план обследования рекомендуется по возможности включать:

- 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 гипопаратиреоз 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 плане 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 ТТГ, уровня глюкозы
- Консультация эндокринолога
- Дополнительно в план обследования рекомендуется по возможности включать определение свТ3, свТ4.

2.3.5. Дополнительные обследования при подозрении на пневмонит

- 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
- Дополнительно, при наличии возможности, могут быть определены уровни 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).

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 и вирус Эпштейн–Бар.

2.3.9. Дополнительные обследования при подозрении на иммуноопосредованный 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

Остановить иммунотерапию и немедленно начать диагностическое обследование для исключения или подтверждения кардиотоксического иНЯ:

- ЭКГ;
- ЭХО-КГ;
- тропонин;
- консультация кардиолога.

При наличии показаний рекомендовано расширить список обследований:

- Инактивный N-терминальный фрагмент натрийуретического пептида (NT-proBNP);
- ЭХО-КГ с методом глобальной продольной деформации (Global Longitudinal Strain — GLS);
- коронарная ангиография;
- МРТ сердца — кардиоманнитный резонанс (cardiac magnetic resonance — CMR);
- биопсия кожно-мышечного лоскута;
- эндомикардиальная биопсия миокарда (ЭБМ).

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. При развитии отдельных иНЯ рекомендуется придерживаться следующей частоты выполнения обследований (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.
Пулumonит 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
Пулumonит 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
	Антитела к тиреопероксидазе	Однократно, повтор через 1 мес.
Нарушение функции щитовидной железы 3–4 ст.	Свободные Т3 и Т4, ТТГ (при подозрении на гипертиреоз и антитела к рецепторам ТТГ)	2 раза в нед. (частота определения антител зависит от течения иНЯ, при улучшении состояния — урежение оценки)
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, SpO ₂)	Каждые 2–3 ч.
Синдром выброса цитокинов 2 ст.	Жизненно важные показатели (АД, ЧСС, температура, SpO ₂)	Каждые 60 мин или постоянный мониторинг
	Креатинин, мочеви́на, АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин, калий, натрий	1 раз в день

иНЯ	Обследование	Частота
Синдром выброса цитокинов 3–4 ст.	Жизненно важные показатели (АД, ЧСС, температура, SpO2)	Постоянный мониторинг (АД каждые 15–30 мин или инвазивное измерение)
	Креатинин, мочевина, 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 проводится не менее 3 мес. с использованием графика, аналогичного графику во время терапии.

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Принципы терапии

Рекомендуется придерживаться специализированных алгоритмов в лечении иНЯ. При их отсутствии возможно использование общих принципов терапии иНЯ. Могут быть выделены следующие принципы купирования иНЯ:

- **Ступенчатая терапия.** При лечении всех иНЯ используется ступенчатый подход. Начальная ступень выбирается, исходя из тяжести развившегося иНЯ, переход на более высокие ступени осуществляется при неэффективности проводимой терапии. Понижение терапии на более низкую ступень не осуществляется, отмена лечения происходит постепенно и медленно при условии значительного улучшения симптомов иНЯ. Обобщенная информация о ступенях терапии представлена в табл. 5.

Таблица 5. Ступени терапии иНЯ.

Категория	1 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
Показания к применению ступени	1–2 ст. токсичности ³	23–3 ст. токсичности	4 ст., неэффективность предшествующей терапии	Неэффективность предшествующей терапии
Препарат (иммуно-терапевтическое средство)	Продолжение лечения	Перерыв в лечении ^{1,2}	Отмена терапии ⁴	Отмена терапии

Категория	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Симптоматическая терапия	Применяется	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, микофенолата мофетил)

¹ При применении ИФН возможно продолжение терапии без редукции доз (вне зависимости от уровня дозы) при иНЯ 2 ст., при повторных клинически значимых иНЯ 2 ст. — редукция доз препаратов в соответствии с рекомендациями в примечании 2.

² При применении ИФН при иНЯ 3 ст. после перерыва возможно продолжение с редукцией дозы препарата. Дозы редуцируются на 33 и 66% от исходных, при необходимости дальнейшей редукции — отмена лечения.

³ Клинически незначимые иНЯ 2 ст.

⁴ При развитии иНЯ на фоне комбинированной иммунотерапии возможен переход на монотерапию PD-1 ингибитором.

Во время лечения иНЯ могут использоваться любые ГКС в эквивалентных дозах. Их применение не влияет на эффективность терапии. Коэффициенты пересчета представлены в табл. 6. Дозы ГКС, используемые при парентеральном введении, эквивалентны дозам при пероральном приеме препаратов.

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, обозначенного в заголовке строки (Б), необходимо дозу применяемого препарата в столбце (А) умножить на коэффициент (С), т. е. $B = A \times C$. Пример: для вычисления дозы дексаметазонаб (третья строка слева) при применении преднизолонаА в дозе 60 мг (столбец в применяемых препаратах), дозу преднизолона необходимо умножить на коэффициент в соответствующей строкеС (0,15), т. е. $60 \times 0,15 = 9$ мг дексаметазона.

- 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 проведении комбинированной иммунотерапии после развития иНЯ 3–4 ст. допустима отмена анти-CTLA4 терапии с продолжением терапии анти-PD1 препаратом в прежней дозе.
- При развитии инфузионных реакций рекомендована замена препарата на другой препарат того же класса.
- При применении ГКС необходимо применение противоязвенной терапии (омепразол или другие ингибиторы протонной помпы) и препаратов калия (аспаркам или панангин внутрь по 1 табл. 3 раза в день или другие препараты в эквивалентных дозах).
- Длительность терапии ГКС должна быть не менее 1 мес. Возможны 2 варианта снижения дозы ГКС: быстрое и медленное снижение. Быстрое снижение — это уменьшение дозы на 50% каждые 3 дня до достижения дозы в 1 мг/кг, далее переход на медленное снижение дозы преднизолона. При таком варианте необходим строгий контроль самочувствия, 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 самой 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).

- При неэффективности преднизолона в дозе 2 мг/кг рекомендуется добавление других иммуносупрессивных средств:
 - 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 циклофосфида в дозе 100 мг/сут. внутрь, или микофенолата мофетил в дозе 1000 мг 2 раза в день. При этом препаратом выбора считается инфликсимаб (действующий в качестве антагониста TNF- 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 вниз.
- Рекомендуется снижать дозу ГКС в течение не менее 1 мес.
- В случае сохранения иНЯ со стороны кожи ≥ 2 ст. свыше 12 нед. рекомендуется отмена иммунотерапевтического препарата, вызвавшего данное иНЯ.
- При уменьшении токсичности до 1 ст. и менее в сроки до 12 нед. возможно продолжение терапии в прежних дозах (для высоких доз цитокинов — в сниженных на 1 уровень дозах) даже при 4 ст. токсичности.

Алгоритм лечения иНЯ со стороны кожи представлен в табл. 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 (иммуно-терапевтическое средство)	Продолжение лечения	Перерыв в лечении ^{1,2}	Перерыв в лечении ^{1,2}	Перерыв в лечении ¹
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

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

Рекомендуется полностью исключить 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 рекомендуется использование диеты (стол № 5 по Певзнеру), оральная гидратация не менее 2 л/сут., инфузионная терапия (в дополнение к оральной гидратации) и применение гепатопротекторов. 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, урсодезоксихолиевая кислота 500 мг 2 раза в день п/о). В качестве иммуносупрессивной терапии рекомендовано последовательно использовать системные ГКС в дозе 1 мг/кг, а при неэффективности — 2 мг/кг (по преднизолону).

- При отсутствии эффекта в течении 72 часов рекомендовано усилить терапию.
- Вариантами усиления могут быть повышение дозы ГКС до 4 мг/кг в день или добавление к терапии ГКС 2 мг/кг в день микофенолата мофетил в дозе 1000 мг 2 раза в день или добавление к терапии циклофосамида 50 мг в день внутрь ежедневно.
- При неэффективности (отсутствие снижения АЛТ, АСТ или билирубина) применения микофенолата мофетила или циклофосамида в течение 5–7 дней рекомендована его смена на такролимус 0,1–0,15 мг/кг в день.
- При неэффективности последовательного применения микофенолата мофетила и такролимуса возможно однократное введение *инфликсимаба* в дозе 5 мг/кг (введения инфликсимаба необходимо, по возможности, избегать из-за риска дальнейшего повреждения печени, вызванного данным препаратом).
- Рекомендовано принимать микофенолата мофетил и такролимус до купирования иНЯ до уровня 2 ст. и далее отменять полностью. Прием ГКС в дозе 2 мг/кг в это время продолжается с последующим медленным титрованием дозы вниз.
- Рекомендуется снижать дозу ГКС в течение не менее 1 мес.
- При невозможности снизить дозу преднизолона из-за рецидива иНЯ возможно добавление к терапии будесонида 3 мг внутрь 3 раза в день, на фоне чего продолжить снижение дозы преднизолона.
- Во время лечения возможно применение дополнительно антибактериальной и противогрибковой терапии как для лечения вторичной инфекции, обусловленной самим иНЯ, так и для лечения осложнений иммуносупрессивной терапией.
- В случае развития гепатотоксичности 4 ст. любой иммунотерапевтический препарат, вызвавший данное иНЯ, должен быть полностью отменен.
- При 3 ст. иНЯ на фоне МИС (модуляторы иммунного синапса), которое купировано в течение 1 нед., возможно продолжение лечения после купирования иНЯ и снижении дозы ГКС по преднизолону до 10 мг/сут.

- При развитии гепатотоксичности 3ст. на фоне комбинированной иммунотерапии анти-CTLA4 и анти-PD1 препаратами возможно возобновление монотерапии анти-PD-1 препаратами после купирования иНЯ под контролем биохимических показателей крови и общего состояния.

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 ступени лечения	1 ст.	2 ст ⁷	3 и 4 ст.	Неэффективность терапии предыдущей ступени в течение 72 ч.
Препарат (иммунотерапевтическое средство)	Продолжение терапии	Приостановить лечение ¹	Приостановить лечение; при 4 ст. — постоянная отмена терапии ^{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 , антибиотики широкого спектра
Иммуносупрессивные 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 проведении пульс-терапии метилпреднизолоном по 500–1000 мг/сут 3–5 дней (по показаниям дольше), добавлении других иммуносупрессивных средств (микофенолатамфетил 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), антитимоцитарный глобулин (1,5 мг/кг). В тяжелых случаях может быть использован плазмозаменитель

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.

⁷ При одновременном повышении АСТ/АЛТ ≥ 2 степени тяжести и общего билирубина > 2 степени тяжести (в отсутствие синдрома Жильбера) проводится иммуносупрессивная терапия как при гепатите 3 степени тяжести с полной отменой иммунотерапии.

3.2.3. Терапия иНЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (мукозиты, колит, диарея)

Рекомендуется полностью исключить невоспалительную и инфекционную природу наблюдаемого иНЯ.

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 (использовать с осторожностью, так как уменьшение количества эпизодов жидкого стула может привести к недооценке тяжести колита). При иНЯ 3 ст. и выше рекомендуется добавление антимикробных препаратов (например, сульфафазазин 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).

- Рекомендуется в качестве иммуносупрессивной терапии использовать системные ГКС в дозе 1 мг/кг/сут или 2 мг/кг/сут. Внутрь или парентерально ежедневно в соответствии с табл. 9.
- Рекомендуется при неэффективности терапии в течение 72 ч повысить дозу ГКС до 2 мг/кг/сут. (по преднизолону) парентерально (в случае, если лечение начато с дозы 1 мг/кг).
- 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 или возникновении рецидива иНЯ со стороны ЖКТ).
- При наличии клинических и/или инструментальных признаков перфорации кишечника или сепсиса введение инфликсимаба противопоказано.
- Во время терапии инфликсимабом рекомендовано продолжить прием ГКС в дозе 2 мг/кг/сут с последующим медленным титрованием дозы вниз.
- Рекомендуется снижать дозу ГКС в течение не менее 1 мес.

- При невозможности снизить дозу преднизолона из-за рецидива иНЯ возможно добавление к терапии будесонида 3 мг внутрь 3 раза в день, на фоне чего продолжить снижение дозы преднизолона.
- При развитии колита 3–4 ст. на фоне комбинированной иммунотерапии анти-CTLA4 и анти-PD1 препаратами возможно возобновление монотерапии анти-PD-1 препаратами после купирования иНЯ.
- Рекомендуется полная отмена иммунотерапии, вызвавшей иНЯ 4 ст. со стороны ЖКТ.
- При иНЯ 3 ст. на фоне МИС, которое купировано в течение 1 нед., возможно продолжение лечения после купирования иНЯ и снижении дозы ГКС по преднизолону до 10 мг/сут.

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 степени	1 ст.	2 ст.	2 ст. — персистирующие симптомы более 5 дней, 3 и 4 ст.	Неэффективность терапии предыдущей степени в течение 72 ч.
Препарат (иммунотерапевтическое средство)	Продолжение терапии	Приостановить лечение ^{1,4}	Приостановить лечение или постоянная отмена терапии ^{4,5}	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. При стероид- и инфликсимаб-рефрактерном колите рассмотреть вопрос о применении ведолизумаба

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.

⁵ При развитии токсичности 3 ст. на фоне комбинированной иммунотерапии анти-CTLA4 и анти-PD1 препаратами возможно рассмотреть вопрос о возобновлении монотерапии анти-PD-1 препаратами после купирования иНЯ под контролем общего состояния.

3.2.4. Терапия иНЯ со стороны легких (пневмонит)

Рекомендуется полностью исключить инфекционную природу 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, тоцилизумаб — 8 мг/кг в/в. При отсутствии эффекта тоцилизумаба в течение 48 ч. показано добавление к терапии инфликсимаба в дозе 5 мг/кг однократно. Прием ГКС в дозе 4 мг/кг/сут. продолжается во время введения инфликсимаба с последующим медленным снижением дозы. Рекомендуется снижать дозу ГКС в течение не менее 1 мес. 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.

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

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 предыдущей терапии в течение 72 ч.)	Неэффективность терапии предыдущей степени в течение 48 ч.
Препарат (иммунотерапевтическое средство)	Приостановить лечение	Приостановить лечение ¹	Постоянная отмена терапии	Постоянная отмена
Симптоматическая терапия	Антигистаминные препараты, бронхолитики	Антигистаминные препараты, бронхолитики; кислородотерапия, антибиотики внутрь	Антигистаминные препараты, бронхолитики; кислородотерапия, антибиотики широкого спектра и антимикотики, инфузионная терапия	Антигистаминные препараты, бронхолитики; кислородотерапия, антибиотики широкого спектра и антимикотики, инфузионная терапия

Категория	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
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, при неэффективности — тоцилизумаб 8 мг/кг в/в

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.
- В клинической практике чаще вначале наблюдается развитие гипертиреоза с последующим (через 1–3 мес) развитием гипотиреоза. При лечении иНЯ с вовлечением эндокринной системы в качестве симптоматической терапии рекомендовано использовать соответствующую гормонозаместительную терапию: 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 рекомендуется последовательно использовать системные ГКС в дозе 1 мг/кг/сут внутрь, а при неэффективности в течение 72 ч — 2 мг/кг/сут (по преднизолону) парентерально (например, при гипофизите 3–4 степени тяжести или при выраженном гипертиреозе со значительным воспалительным увеличением щитовидной железы со сдавлением соседних структур и/или болевом синдроме). Для лечения остальных иНЯ с вовлечением эндокринной системы применение иммуносупрессивной терапии нецелесообразно. Однако данная рекомендация поддерживается не всеми специалистами.

В случае необходимости эндокринолог может назначить дополнительную анти-тиреоидную терапию (например, тирозол) в соответствии с рекомендациями по лечению выявленного патологического состояния.

- Рекомендуемая длительность снижения дозы ГКС — более 1 мес.
- При подозрении на острую недостаточность коры надпочечников (тяжелая дегидратация, гипотензия, шок) необходимо приостановить лечение, исключить возможность наличия сепсиса (прокальцитонинный тест, СРБ, определение уровня лактата крови, клинический анализ крови, посевы крови, мочи), получить консультацию эндокринолога, оценить уровень необходимых гормонов (см. выше), калия, натрия и глюкозы. Следует начать симптоматическую инфузионную терапию. Если диагноз

острой надпочечниковой недостаточности подтверждается, проводится терапия ГКС с 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 (кортинефф). При восстановлении состояния пациента после симптоматической/специфичной терапии и назначения заместительной гормональной терапии иммунотерапия может быть продолжена под контролем эндокринолога. 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.

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 неэффективности предшествующей терапии)	Не применимо
Препарат (иммунотерапевтическое средство)	Продолжение терапии	Приостановить лечение ^{1, 2}	Приостановить лечение ²	Приостановить лечение ⁶ или 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	Нет	ГКС ⁵ в дозе 1 мг/кг в сутки	ГКС ⁵ в дозе 2 мг/кг в сутки

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 СД1 типа — инсулин; при СД2 типа — инсулин и/или пероральные антидиабетические препараты. При несахарном мочеизнурении (диабете) — минирин (десмопрессин) или аналоги. Вся указанная терапия согласовывается с эндокринологом.

При подозрении на диабетический кетоацидоз, который значительно чаще обнаруживается при СД 1 типа, отмечается его достаточно быстрое развитие, учащенное дыхание, жажда, тошнота, рвота,

могут быть боли в животе, часто — запах ацетона. В лечении: использование инсулина, достаточная гидратация, коррекция pH.

⁵ Для лечения гипертиреоза и гипопизита с симптомным увеличением данных желез воспалительного характера дозы по преднизолону. ГКС при сахарном диабете не применяются.

⁶ При восстановлении состояния пациента после симптоматической/специфичной терапии и назначения заместительной гормональной терапии, иммунотерапия может быть продолжена под контролем эндокринолога.

3.2.6. Терапия синдрома выброса цитокинов

- Рекомендуется полностью исключить наличие сепсиса у больного.
- Рекомендуется использовать НПВС, инфузионную терапию и вазопрессоры, как основу симптоматической терапии синдрома выброса цитокинов. Также к симптоматической терапии могут быть добавлены любые средства, направленные на восстановление вторично нарушенных функций внутренних органов. В качестве иммуносупрессивной терапии рекомендовано использование системных ГКС в дозе 2 мг/кг/сут (по преднизолону) в/в и тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг.
- Прием ГКС при данном иНЯ краткий и заканчивается сразу после купирования иНЯ (возможно 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.
- Рекомендуется при 2 ст. иНЯ ввиду умеренности симптомов ожидать эффект проводимой терапии в течение 24 ч. При любом ухудшении состояния или при невозможности полностью контролировать синдром в течение 24 ч рекомендуется переходить к следующей ступени.
- При 3 ст. данного иНЯ в случае быстрого ответа на ГКС можно отложить введение тоцилизумаба. При отсутствии быстрого ответа на терапию ГКС (в течение 2 ч) рекомендуется интенсифицировать лечение и добавить к терапии тоцилизумаб 8 мг/кг в/в.
- В случае развития синдрома выброса цитокинов 3 ст. (или 2 ст. у больных с значительной сопутствующей патологией) введение вызвавшего синдром иммунотерапевтического средства рекомендуется прервать. После купирования иНЯ 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 (иммуотерапевтическое 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 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.	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, *воспалительной* 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 комбинированной иммунотерапии, сочетание с ингибиторами тирозинкиназы VEGF, применение ранее кардиотоксических противоопухолевых препаратов, а также наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета.

Иммуноопосредованный острый миокардит обычно развивается в раннем периоде лечения (17–34 дня от начала иммунотерапии) и может проявляться молниеносным (фульминантным) течением, резким снижением функции ЛЖ, гемодинамической нестабильностью, возникновением жизнеопасных аритмий — желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков, кардиогенного шока — и имеет наибольшую летальность среди всех иНЯ (до 50%). Возможно сочетание миокардита/воспалительной кардиопатии с такими иНЯ, как миозит, миастения и гепатит. Несвоевременность распознавания более легких форм иммуноопосредованных миокардитов ввиду неспецифичности симптомов, низкой клинической осведомленности, отсутствия своевременной диагностики, может привести к развитию поздних кардиотоксических осложнений, формированию дилатационной кардиомиопатии, хронической сердечной недостаточности, блокад сердца, аритмий.

Новые данные указывают на связь иммунотерапии с развитием других сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, острых форм ишемической болезни сердца — острого коронарного синдрома. Предполагается, что терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа может провоцировать воспаление атеросклеротических бляшек, что способствует их разрыву и внутрисосудистому тромбообразованию. Среди других кардиологических иНЯ наиболее часто регистрируются перикардит или, совместно с миокардитом — перимиокардит, а также стрессовая неишемическая кардиопатия (синдром Токатсубо).

Подозрение на развитие иммуноопосредованной кардиотоксичности должно возникнуть при появлении или усилении одышки, сердцебиений, перебоев в работе сердца, кардиалгий, синкопальных состояний.

Особенности течения кардиологических иНЯ и их потенциальная фатальность объясняют крайне агрессивную лечебную тактику для их купирования.

Рекомендовано проведение терапии иммуноопосредованной кардиотоксичности в соответствии с алгоритмом, представленным в табл. 13.

Таблица 13. Алгоритм терапии иммуноопосредованной кардиотоксичности.

Категория	1 степень	2 степень	3 степень
Показания к применению степени	2 ст.	3–4 ст., неэффективность терапии предыдущей степени в течение 72 ч.	Неэффективность терапии предыдущей степени в течение 24 ч.
Препарат (иммуно-терапевтическое средство)	Постоянная отмена	Постоянная отмена	Постоянная отмена
Симптоматическая терапия	Терапия симптомов в соответствии с клиническими проявлениями	Терапия симптомов в соответствии с клиническими проявлениями	Терапия симптомов в соответствии с клиническими проявлениями
Иммуносупрессивные средства	ГКС ¹ : метилпреднизолон в дозе 1–2 мг/кг в сутки перорально или в/в ²	Пулс терапия ГКС ¹ метилпреднизолон в дозе 1000 мг/сут 3–5 дней ² , далее — ГКС ¹ : метилпреднизолон в дозе 1–2 мг/кг в сутки перорально или в/в ²	Продолжение терапии ГКС ² + антилимфоцитарный глобулин 5 мг/кг/сут в течение 5 дней или инфликсимаб 5 мг/кг или микрофенолатамофетил в дозе 1000 мг 2 раза в день
Условия оказания помощи	Круглосуточный стационар, отделение кардиологии	Круглосуточный стационар, отделение кардиологии или интенсивной терапии	Отделение интенсивной терапии, реанимации

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 рекомендуется 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) рекомендуется контролировать уровень липазы и амилазы. При бессимптомном повышении липазы и амилазы любой степени тяжести ГКС терапия нецелесообразна. Возможно проведение симптоматической и инфузионной терапии. При панкреатите 2 степени тяжести необходимо приостановить иммунотерапию. Целесообразна консультация гастроэнтеролога. В большинстве случаев достаточно проведения симптоматической терапии, включая

внутривенные инфузии. При панкреатите ≥ 3 степени тяжести необходимо проведение иммуносупрессивной терапии ГКС в дозах от 0,5 до 2 мг/кг/сут по преднизолону в зависимости от тяжести ИНЯ. Необходима консультация гастроэнтеролога.

- При поражении нервной системы необходимо прекратить проводимую иммунотерапию, начать лечение ГКС в дозе 2 мг/кг/сут. с последующей медленной отменой лечения. Возможно дополнительное использование инфузий иммуноглобулина (иммуноглобулин человека нормальный) 0,4 г/кг в/в в течение 5 дней и плазмафеза. При недостаточной эффективности ГКС могут быть использованы другие иммуносупрессивные препараты, такие как циклофосамид, микофенолата мофетил. Лечение неврологических ИНЯ необходимо проводить совместно с неврологом с использованием соответствующих рекомендаций. Как правило, ИНЯ с поражением нервной системы характеризуются высокой клинической значимостью и длительностью течения.
- При выявлении бессимптомного повышения уровня креатинина (что может свидетельствовать о нефрите) необходимо исключить иные причины данного состояния. При подтверждении ИНЯ показано назначение ГКС в дозе 2 мг/кг (по преднизолону). При неэффективности возможно повышение дозы ГКС до 4 мг/кг. При развитии нефрита 3 степени тяжести на фоне комбинированной иммунотерапии анти-CTLA-4 и анти-PD1 препаратами возможно возобновление монотерапии анти-PD-1 препаратами после купирования ИНЯ под контролем биохимических показателей крови и общего состояния. При развитии нефрита 3–4 степени тяжести после анти-PD1 монотерапии иммунотерапевтический препарат, вызвавший данное ИНЯ, должен быть отменен. В отдельных случаях возобновление анти-PD-1 монотерапии может быть рассмотрено после разрешения явлений нефрита.
- В случае иммуноопосредованного увеита 1–2 ст. рекомендована терапия топическими ГКС в каплях, при увеите 3–4 ст. или отсутствии улучшения при более низких степенях токсичности — системные ГКС 1 мг/кг/сут. внутрь, при неэффективности — 2 мг/кг/сут. парентерально (дозы по преднизолону). Терапию иммунотерапевтическим средством можно продолжать при 1 ст. токсичности. При 2 степени токсичности лечение необходимо приостановить до разрешения ИНЯ. При развитии 3–4 ст. токсичности или невозможности купировать 2 ст. в течение 12 нед. иммунотерапию рекомендуется отменить полностью.

4. СОСТАВ ДИЕТ, ИСПОЛЬЗУЮЩИХСЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНЯ (Приложение 1)

4.1. Диета при иммуноопосредованном повреждении печени

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

Таблица 14. Употребление продуктов при диете № 5 по Певзнеру.

Группа продуктов	Продукты питания, которые <i>можно</i> употреблять	Продукты питания, которые <i>нельзя</i> употреблять
Напитки	Слабый чёрный чай с лимоном, полусладкий или с заменителем сахара (ксилитом), молоком. Отвар шиповника. Соки, разбавленные водой (при переносимости). 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; пшенная 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 <i>можно</i> употреблять	Продукты питания, которые <i>нельзя</i> употреблять
Мясо/Рыба/Мясо-продукты	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) — 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 жаренные; Копчености (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 и кисло-молочные 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

Группа продуктов	Продукты питания, которые <i>можно</i> употреблять	Продукты питания, которые <i>нельзя</i> употреблять
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, фриз 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. 14.

Таблица 15. Диета при иНЯ с проявлениями патологии органов ЖКТ.

Группа продуктов	Продукты питания, которые <i>можно</i> употреблять	Продукты питания, которые <i>нельзя</i> употреблять
Фаза 1		
Хлеб, крупы, продукты, содержащие крахмал	Хлеб из пшеничной муки высшего сорта, сухие завтраки из муки высокоочищенной муки, рисовые чипсы, манная и овсяная каши (на воде, «размазня»), простые макароны, белый рис, соленые сухие печенье или пряники, крекеры из муки грубого помола	Крупы с высоким содержанием клетчатки, такие как отруби из темного хлеба, измельченная пшеница, овсянка, цельнозерновой хлеб, цельнозерновые макароны
Овощи		Все овощи
Фрукты	Яблочный сок, бананы; консервированные в соке или легком сиропе персики или груши	Все прочие фрукты

Группа продуктов	Продукты питания, которые <i>можно</i> употреблять	Продукты питания, которые <i>нельзя</i> употреблять
Молочные продукты	Безлактозное молоко, миндальное молоко, рисовое молоко, соевое молоко	Любые другие виды молока, сыров, молочных продуктов, йогуртов
Мясные продукты, бобовые, орехи		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 овсяная каши (на воде, «размазня»), простые макароны, белый рис, соленые сухие печенье или пряники, крекеры из муки грубого помола	Крупы с высоким содержанием клетчатки, такие как отруби из темного хлеба, измельченная пшеница, овсянка, цельнозерновой хлеб, цельнозерновые макароны
Овощи	Вареная морковь и зеленые бобы, картофельное пюре на воде	Все прочие овощи, сырые овощи
Фрукты	Яблочный сок, бананы; консервированные в соке или легком сиропе персики или груши	Все прочие фрукты
Молочные продукты	Безлактозное молоко, миндальное молоко, рисовое молоко, соевое молоко	Любые другие виды молока, сыров, молочных продуктов, йогуртов
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
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, «размазня»), простые макароны, белый рис, соленые сухие печенье или пряники, крекеры из муки грубого помола, овсяная мука	Крупы с высоким содержанием клетчатки, такие как отруби из темного хлеба, измельченная пшеница, цельнозерновой хлеб, цельнозерновые макароны
Овощи	Вареная морковь, спаржа, очищенные кабачки, зеленые бобы, желудевая тыква, грибы, сельдерей, картофельное пюре на воде	Все прочие овощи, сырые овощи

Группа продуктов	Продукты питания, которые <i>можно</i> употреблять	Продукты питания, которые <i>нельзя</i> употреблять
Фрукты	Консервированные или термически обработанные фрукты	Свежие, неочищенные фрукты, сухофрукты
Молочные продукты	Безлактозное молоко, миндальное молоко, рисовое молоко, соевое молоко, сыр, йогурт	Любые другие виды молока
Мясные продукты, бобовые, орехи	Печеная или жареная курица или индейка (без кожи), нежирная (постная) ветчина, яйца, 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. 15).

Таблица 16. Диета № 9 по Певзнеру.

Группа продуктов	Продукты питания, которые <i>можно</i> употреблять	Продукты питания, которые <i>нельзя</i> употреблять
Напитки	Кофе с молоком, чай, соки овощные, из малосладких ягод и фруктов, отвар шиповника	Газированные напитки с сахаром, сок виноградный и прочие сладкие соки
Сладости	Муссы, желе, компоты на сахарозаменителях. Свежие кисло-сладкие ягоды и фрукты в любом виде за исключением киви, бананов, хурмы	Инжир, изюм, финики, бананы, виноград, конфеты, сахар, варенье, мороженое
Супы	Борщ, свекольник, щи, овощная и мясная окрошка, любые овощные супы. Бульоны — грибные, рыбные и мясные с овсяной крупой, гречневой, картофелем, овощами, фрикадельками	Бульоны жирные и наваристые, молочные супы с лапшой, рисом, манной крупой
Каши и крупы	Бобовые, каши из ячневой крупы, гречневой, овсяной, перловой, пшенной. Крупяные изделия употреблять 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 <i>можно</i> употреблять	Продукты питания, которые <i>нельзя</i> употреблять
Мясо/рыба/мясо-продукты	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	Утка, гусь, мясные консервы, жирные сорта мяса, копчености, большинство видов колбас и сосисок. Рыба жирных пород, соленая, копченая, икра, рыбные консервы в масле и с добавлением масла
Хлеб	Белково-отрубной, пшеничный из муки второго сорта, ржаной, белково-пшеничный. 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 и 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.

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-242-250

Цитирование: Семиглазова Т.Ю., Беляк Н.П., Владимирова Л.Ю., Корниецкая А.Л., Королева И.А., Нечаева М.Н. и соавт. Практические рекомендации по лечению и профилактике мукозитов. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 242–250.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ МУКОЗИТОВ

Коллектив авторов: Семиглазова Т.Ю., Беляк Н.П., Владимирова Л.Ю., Корниецкая А.Л., Королева И.А., Нечаева М.Н., Раджабова З.А., Телетаева Г.М., Ткаченко Е.В.

Ключевые слова: поддерживающая терапия, мукозит, стоматит, мукозиты онкологических больных

Мукозит — воспалительное и/или язвенное поражение слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, как правило, развивающееся вследствие проведенной химио- и/или лучевой терапии при лечении онкологических заболеваний.

Мукозит является одним из самых частых побочных эффектов противоопухолевой терапии. Патогенетическая модель развития мукозитов включает в себя несколько стадий:

1. Стадия инициации — после воздействия прямого повреждающего фактора (химио- и/или лучевой терапии) происходит изменение структуры ДНК, что приводит к быстрой гибели базальных эпителиоцитов. На данном этапе происходит образование свободных кислородных радикалов, которые оказывают прямое цитотоксическое действие.
2. Ответ на первичное повреждение. На этой стадии происходит дисрегуляция генов, отвечающих за синтез провоспалительных цитокинов (ЦК) и генов, отвечающих за апоптоз. В результате происходит повышение факторов транскрипции, а именно фактора каппа-В (NF-κB), который, в свою очередь, является регулятором синтеза провоспалительных цитокинов — TNF, IL-6, IL-1b.
3. Изъязвление. Эта стадия имеет самые яркие клинические проявления. Язвы обширные, глубокие, обычно покрыты псевдомембраной из разрушенных клеток и фибрина. Наличие таких псевдомембран является благоприятной средой для присоединения вторичных инфекций.
4. Заживление. Эта стадия наименее изучена. Есть сведения о том, что циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), синтезируемая фибробластами и эндотелием сосудов, способствует восстановлению подслизистого слоя за счет стимуляции ангиогенеза. Как правило, заживление язв происходит через 2–3 недели после окончания курса химиотерапии.

В среднем частота развития мукозита составляет 30–40%, при этом наиболее тяжелые осложнения развиваются у пациентов, получающих высокодозную лучевую терапию по поводу рака головы и шеи (85–100%, при этом у 25–45% из них — 3–4-й степени), при подготовке к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (75–100%, при этом 25–60% — 3–4-й степени), а также при некоторых миелосупрессивных режимах

терапии онкогематологических больных (5–40%, при этом у 5–15% — 3–4-й степени). Наиболее часто мукозиты наблюдаются при применении доцетаксела, идарубицина, 5-фторурацила, капецитабина. Потенциально применение любого цитостатика может привести к возникновению мукозита.

Слизистая оболочка полости рта и желудочно-кишечного тракта представляет собой первую линию защиты от различных патогенов.

Вследствие нарушения защитного барьера, обеспечиваемого эпителиальной выстилкой, повышается риск инфицирования. Наиболее часто инфекционные патогены представлены стрептококками, грамотрицательными палочками и грибами рода *Candida*.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация мукозитов в соответствии с критериями токсичности CTCAE v5.0 [NCI CTCAE, v. 5.0, URL: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm]:

Осложнение	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень	5 степень
Оральный мукозит	Бессимптомное или маловыраженное течение	Умеренная боль или язва, которые не мешают пероральному приему пищи; показана щадящая диета	Сильная боль, мешающая приему пищи	Угрожающее жизни состояние	Смерть
Мукозит нижних отделов ЖКТ	Отсутствие каких-либо симптомов	Боль в животе; слизь или кровь в стуле	Сильная или постоянная боль в животе; лихорадка; кишечная непроходимость; перитонеальные симптомы	Угрожающее жизни состояние (перфорация, кровотечение, ишемия, некроз кишки, токсический мегаколон)	Смерть
Диарея	Увеличение частоты стула на < 4 эпизодов в сутки по сравнению с исходным индивидуальным показателем	Увеличение частоты стула на 4–6 эпизодов в сутки по сравнению с исходным индивидуальным показателем	Увеличение частоты стула на > 7 эпизодов в сутки по сравнению с исходным индивидуальным показателем; недержание кала	Угрожающее жизни состояние	Смерть

Осложнение	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень	5 степень
Эзофагит	Бессимптомное течение	Нарушение приема пищи/глота-ния	Выраженное нарушение приема пищи/глота-ния	Угрожающее жизни состояние	Смерть
Гастрит	Бессимптомное течение	Нарушение функции ЖКТ	Выраженное нарушение приема пищи или функции ЖКТ	Угрожающее жизни состояние	Смерть

2. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления мукозитов обычно не зависят от вида противоопухолевого лечения ввиду универсальности патогенетических механизмов. Вид и интенсивность противоопухолевого воздействия определяют главным образом тяжесть проявлений мукозита.

К основным клиническим признакам мукозита относятся: боль в полости рта различной интенсивности, сухость во рту, невозможность адекватного приема пищи, боли в эпигастрии и околопупочной области, вздутие, тяжесть в животе, частый жидкий стул, симптомы желудочного или кишечного кровотечения, парез кишечника, динамическая кишечная непроходимость. При осмотре полости рта клинические проявления могут варьировать от легкой гиперемии до образования обширных сливающихся язв, оголенных или покрытых фибриновой пленкой. Крайним проявлением мукозита является обширный некроз слизистых, как правило, заканчивающийся летальным исходом. У пациентов с нейтропенией высок риск развития сепсиса, часто дебютирующего с септического шока.

3. ДИАГНОСТИКА

Критерии установления диагноза основываются на характерных симптомах состояния, данных физикального осмотра, данных инструментальных обследований, анамнестических данных.

3.1. Жалобы и анамнез

Всем пациентам, получающим химио и/или лучевую терапию, рекомендуется проводить ежедневно сбор жалоб и осмотр полости рта. При сборе жалоб выясняют у пациента наличие следующих симптомов: боль в полости рта разной интенсивности; сухость во рту; боль в эпигастрии; частый жидкий стул; способность принимать твердую и жидкую пищу.

3.2. Физикальное обследование

Следует обратить внимание на изменения в полости слизистой рта: сухость слизистой, появление белого налета, эритемы, появление участков изъязвления.

3.3. Лабораторные диагностические исследования

Клинический анализ крови с развернутой лейкоцитарной формулой необходим перед и во время проведения противоопухолевого лечения с целью оценки основных показателей крови.

При наличии признаков инфекционного поражения слизистой оболочки полости рта (изъязвление с появлением налетов) необходимо проведение микробиологического исследования (посева) для определения патогенного микроорганизма и рассмотреть противовирусную или системную противогрибковую терапию в ожидании результатов посева.

Для уточнения причин диареи может быть выполнено бактериологическое исследование кала на патогенную микрофлору, в частности на *C. difficile* и вирусы (цитомегаловирус, ротавирус, аденовирус).

3.4. Инструментальные диагностические исследования

Для эндоскопической оценки тяжести мукозита, связанного с ВДХТ и аутоТГСК, рекомендуется использовать эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), энтероскопию, фиброколоноскопию (ФКС) и капсульную эндоскопию.

Рентгенография и спиральная компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости не являются методами специфической оценки изменений ЖКТ при развитии осложнений, таких как кишечная непроходимость, перитонит, или при неясной клинической картине для уточнения диагноза (например, при картине острого живота), осмотр абдоминальным хирургом по показаниям. По этой же причине может выполняться и УЗИ органов брюшной полости.

4. ЛЕЧЕНИЕ

4.1. Лечение мукозитов полости рта

Для уменьшения степени стоматитов, вызванных химио- и/или лучевой терапией, предлагается разработка мультидисциплинарных рекомендаций по уходу за полостью рта, ознакомление персонала и больных с этими рекомендациями. Такие рекомендации должны включать в себя механическую чистку (чистка зубов мягкой щеткой, зубная нить), полоскание ротовой полости для уменьшения накопления бактерий (мягкие полоскания), а также увлажнение и смазывание (нанесение увлажняющих средств) на поверхности слизистой оболочки полости рта. При наличии легкой боли в ротовой полости следует начинать лечение с полосканий (физиологический раствор, раствор соды, вода). При их недостаточной эффективности добавляют местные анестетики (например, 2% раствор лидокаина).

Везикулярные высыпания чаще всего вызываются инфекциями, вызванными вирусом герпеса. Везикулярные высыпания следует лечить противовирусными препаратами в ожидании посева.

Для лечения кандидоза полости рта можно использовать системные или местные противогрибковые средства. Флуконазол рекомендуется в качестве терапии первой линии терапии. Доза флуконазола может быть увеличена до 800 мг в день при недостаточном ответе (у взрослых с нормальной функцией почек).

Фотобиомодуляция с низкоуровневым лазером может быть использована при лучевой и при химиолучевой терапии опухолей головы и шеи.

4.2. Лечение мукозитов ЖКТ

Гигиена кишечника должна подразумевать достижение адекватной гидратации. Также внимание должно уделяться возможному нарушению толерантности к лактозе в присутствии патогенных микроорганизмов. Эти предложения основаны на качественной клинической практике.

Пациентам с мукозитами назначается пища в жидком и полужидком виде. При развитии тяжелых мукозитов иногда требуется профилактическая установка желудочного зонда.

Для лечения диареи на фоне стандартной или высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых клеток при неэффективности лоперамида возможно назначить октреотид в дозе 100 мкг 2 раза в день подкожно.

Течение гастроинтестинального мукозита может отягощать инфекция, вызванная патогенной микрофлорой. Наиболее частой и прогностически опасной является инфекция, вызываемая *Clostridium difficile*.

Для лечения используют метронидазол и ванкомицин внутрь: ванкомицин 250 мг 4 раза в сутки per os в течение 10–14 дней; метронидазол 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней.

4.3. Лечение мукозитов, ассоциированных с таргетной терапией

mTOR ингибиторы

При стоматите 1 степени не требуется никакого вмешательства, за исключением поддержания хорошего уровня гигиены полости рта. Местные стероиды следует рассматривать в качестве первой линии лечения для 2 степени.

Полоскание рта дексаметазоном (0,1 мг/мл) является предпочтительным методом лечения в случае множественных поражений. Для местного применения альтернативой являются высокоэффективные кортикостероиды (гель или крем клобетазол 0,05 %). В случаях, когда поражение не проходит, для лечения следует использовать комбинацию внутриочаговых инъекций стероидов (например, триамцинолона) и 0,05 % геля или крема клобетазола.

Сочетание низкоуровневой лазерной терапии (длина волны 633–685 или 780–830 нм, выходная мощность от 10 до 150 МВт, плотность энергии 2–3 Дж/см² и не более 6 Дж/см² на обрабатываемой поверхности ткани) с местными кортикостероидами обеспечивает

некоторое немедленное облегчение боли и может способствовать заживлению язв. Эти данные должны быть подтверждены проспективными исследованиями.

При сильно болезненных (степень ≥ 3), или рецидивирующих стоматитах следует рассмотреть возможность снижения дозы или прерывания лечения и применение системных кортикостероидов (высокодозная пульс-терапия 30–60 мг или 1 мг/кг перорального преднизолона в течение 1 недели с последующим снижением дозы в течение второй недели) при продолжении местных аппликаций. Противогрибковая терапия может назначаться в каждом конкретном случае.

Для умеренного обезболивания могут быть полезны анестетики для полоскания рта (2% раствор лидокаина), местные анальгетики или системные анальгетики. В качестве вариантов лечения могут быть предложены местные нестероидные противовоспалительные препараты или парацетамол в сочетании с пероральным опиоидом немедленного высвобождения или быстродействующим препаратом фентанила.

Дополнительно к использованию местных средств, большинству пациентов с тяжелым мукозитом требуются назначение/применение системных анальгетиков, включая опиоиды, для полноценного обезболивания. Мукозит может сопровождаться болевым синдромом различной степени тяжести. Тактика противоболевой терапии подробно изложена в рекомендациях по коррекции болевого синдрома <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-49.pdf>.

При ксеростомии следует рекомендовать базовый уход за полостью рта и диетические рекомендации, связанные с искусственными заменителями слюны (увлажняющий спрей, спрей для полости рта на основе глицерина), если симптомы серьезно влияют на качество жизни.

EGFR ингибиторы

Профилактика мукозита, связанного с применением ингибиторов EGFR, зависит от поддержания хорошей гигиены полости рта в результате основных мероприятий по уходу за полостью рта и предварительного устранения источников местного повреждения слизистой.

Как правило, при мукозите 1 или 2 степени, связанном с ингибитором тирозинкиназы EGFR, коррекция дозы не требуется. Для пациентов с мукозитом 3 степени может потребоваться временное прекращение лечения. Лечение ингибитором тирозинкиназы EGFR может быть возобновлено в половине начальной дозы, как только мукозит уменьшится до 2 степени, а затем увеличено до возможного ухудшения симптомов.

Прекращение терапии цетуксимабом рекомендуется пациентам с мукозитом ≥ 3 степени, связанным с комбинированным применением цетуксимаба и лучевой терапией опухолей головы и шеи.

Ингибиторы VEGF

Лечение стоматита, вызванного ингибиторами ангиогенеза, в настоящее время основывается на тех же профилактических и лечебных вмешательствах, которые описаны при стоматите, вызванном ингибиторами EGFR.

4.5. Лечебное питание при мукозитах

При возможности употребления пищи через рот пациентам рекомендована щадящая стандартная диета, а также её модификации при сопутствующих патологиях (щадящая диета без сахара). При полиморбидности патологических процессов рекомендованы персонализированные диетические столы.

Используемые лечебные диеты должны отвечать требованиям:

- Полноценность химического состава и суточной калорийности.
- Наличие в рационе блюд с мягкой консистенцией, тёплых, прошедших термическую обработку.
- Отсутствие раздражающих продуктов (кислые, горькие, солёные продукты и блюда, кислые фрукты и ягоды, цитрусовые), агрессивные механически (леденцы, семечки, сухари, сушки) и термически продукты.
- Предпочтение тушёных, варёных, протёртых блюд, пюреобразных мясных и овощных блюд (мясо на пару, запеканки, суфле, пудинги, супы с минимальным количеством соли и т. д.). Парентеральное питание используется как единственно возможное при 3 и 4 стадиях поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, так и в качестве дополнения к лечебному питанию при 1 и 2 стадиях.

Необходимо мониторингирование питательного статуса у пациентов, которые имеют достоверную потерю массы тела (5% от исходной массы тела за предыдущий месяц или 10% от исходной массы тела за предшествующие 6 месяцев), а также при нарушении функции глотания вследствие болевого синдрома или опухолевого поражения. Таким больным необходимо проведение нутритивной поддержки.

Предпочтительный способ — пероральное питание (сиппинг). При невозможности или неадекватности перорального питания необходима установка назогастрального зонда или наложение временной чрескожной (перкутанной) эндоскопической гастростомы.

При невозможности использования энтерального питания показано проведение парентерального питания. Калорийность рациона должна составлять 25–30 ккал/кг массы тела в сутки, доза белка — 1,0–1,5 г/кг массы тела в сутки. Необходимо восполнение суточной потребности в витаминах и микроэлементах. Предпочтительнее использовать готовые смеси, обогащенные белком и омега–3 жирными кислотами. Их использование достоверно снижает частоту инфекционных осложнений в послеоперационном периоде.

При необходимости назначения и проведения нутритивной поддержки (НП) во всех случаях, когда у больных не нарушено сознание, сохранена глотательная функция и имеется осознанное желание употреблять предлагаемую питательную смесь (ПС), предпочтение следует отдавать естественному (пероральному) доступу их алиментации (сиппинг). При этом следует помнить, что пища, наряду с нутритивными и регуляторными, обладает ещё сенсорными и знаковыми свойствами, имеющими также немаловажное значение для активации процессов её ассимиляции. Именно поэтому в качестве базисного источника питания пациентов при малейшей возможности следует использовать, прежде всего, традиционные лечебные рационы питания (с ориентиром на желание больного с учётом противопоказаний), дополняя из приёмов необходимого количества сбалан-

сированных ПС (частичный сипинг). При проведении сипинга необходимо соблюдать следующие условия: употребление небольшими глотками, в качестве отдельного приёма пищи, температура смеси должна быть не ниже комнатной. При выраженном поражении слизистой оболочки ротовой полости, при выраженном болевом синдроме при употреблении любого вида питания перорально, рекомендована установка назогастрального зонда. При тяжёлом поражении слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, сопровождающегося прогрессирующими мальабсорбцией и мальдигестией, необходим переход на НП с использованием полного парентерального питания.

Показаниями для профилактической установки назогастрального зонда или наложения ПЭГ являются:

- Достоверная значительная потеря массы тела (5% от исходной массы тела за предыдущий месяц или 10% от исходной массы тела за предшествующие 6 месяцев).
- Имеющаяся дегидратация, дисфагия, анорексия, болевой синдром, которые ограничивают способность больного достаточно питаться или пить; мукозит III–IV степеней.
- Значимые коморбидные и морбидные состояния, которые могут усугубляться обезвоживанием, гипокалорийным рационом, невозможностью проглатывания необходимых медикаментов.
- Аспирационный синдром, особенно у пожилых людей или у пациентов, имеющих сердечно-легочную недостаточность.
- Вероятность длительного нарушения глотания, в том числе ожидаемого при проведении облучения. Однако следует учитывать и другие факторы риска нарушения функции глотания.

Для поддержания функции глотания во время и после проведения противоопухолевой терапии при сохраненном акте глотания и отсутствия опасности аспирации показано естественное питание. Следует учитывать, что изменения функции глотания могут появиться в течение всего времени лечения и после его окончания и должны быть отслежены в течение всей жизни пациента.

4.6. Основные принципы зондового питания

- Перед приемом пищи обязательно проверить расположение назогастрального зонда и гастростомической трубки. Необходимо запомнить, какая длина зонда, на какой отметке расположен зонд (отметки указаны на самом зонде). Гастростомическая трубка обычно фиксирована специальными внешними дисками, которые устанавливаются во время ее введения врачами-эндоскопистами.
- Введение пищи через зонд начинать медленно. Если возникнут кашель или неприятные ощущения, то введение следует прекратить.
- Следует подбирать правильную консистенцию пищи для зондового питания.
- Необходимо постепенно наращивать разовый объем введенной пищи в зонд. Начинать со 100–150 мл за прием каждые 2 часа и доводить в течение 2–3 дней до 300–400 мл

(это примерно глубокая тарелка) в обычном режиме питания. За сутки должно получиться 2–2,5 л полезной еды вместе с жидкостью для промывания зонда.

- После еды промывать зонд теплой водой (примерно 50 мл).
- Не ложиться после еды примерно 60 минут.
- Следить за состоянием фиксирующей повязки. При намокании повязки ее нужно менять. Как правило, это требуется делать через день.

5. ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика и лечение мукозитов ротовой полости включают в себя несколько важных аспектов:

- Базовый уход за полостью рта
- Адекватное питание
- Купирование болевого синдрома
- Деконтаминация флоры ротовой полости
- Профилактика сухости во рту
- Профилактическая криотерапия.

Перед началом противоопухолевого лечения и регулярно в течение всего лечения необходим осмотр стоматолога. В качестве профилактики и лечения стоматитов не рекомендуется использование хлоргексидинового ополаскивателя. Для профилактики стоматитов возможно назначение бензидамина.

Пероральная 30-минутная криотерапия может использоваться для предотвращения стоматитов у пациентов, получающих болюсную инфузию 5-фторурацила. Ксеростомия, субъективно проявляющаяся сухостью во рту, и гипосаливация — частые симптомы у онкологических больных, получающих противоопухолевое лечение. Специфического лечения этих симптомов не существует. Больным следует рекомендовать чаще пить воду мелкими глотками, полоскать рот раствором соды, использовать жевательную резинку, не содержащую сахар. В ряде случаев может рассматриваться вопрос о введении холиномиметиков.

Рекомендуется прием пробиотиков, содержащих *Lactobacillus* spp., для профилактики ЛТ-индуцированной или ЛТ-ХТ-индуцированной диареи у пациентов со злокачественными новообразованиями органов малого таза.

В настоящее время известен ряд медикаментов с доказанной эффективностью при проведении профилактики и лечения гастроинтестинального мукозита. Прием внутрь сульфасалазина снижает частоту и тяжесть энтеропатии у пациентов, получающих дистанционную лучевую терапию на органы малого таза. Амифостин (ректально) эффективен в качестве профилактики постлучевого проктита у больных раком прямой кишки, получающих стандартные дозы лучевой терапии.

Гастроинтестинальный мукозит может быть проявлением иммунопосредованного нежелательного явления при проведении иммунотерапии. Тактика лечения представлена в рекомендациях по управлению иоНЯ <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020–50.pdf>.

ПЕРЕЧЕНЬ ЖИЗНЕННО НЕОБХОДИМЫХ ВАЖНЕЙШИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ НА 2022 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 2022 год на основании Распоряжения Правительства РФ от 12.10.2019 N 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год» с изменениями, внесенными распоряжением Правительства РФ от 23 декабря 2021 г. N 3781-р и вступившими в силу с 1 января 2022 года.

Перечень ЖНВЛП утверждается ежегодно. В этом году он пополнился за счёт противоопухолевых лекарств: акалабрутиниб, изатуксимаб, талазопариб, кабозантиб, кладрибин, анакинра, рисанкизумаб, помалидомид.

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L	противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы		
L01	противоопухолевые препараты		
L01A	алкилирующие средства		
L01AA	аналоги азотистого иприта	бендамустин	- лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий; - порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		ифосфамид	- порошок для приготовления раствора для инфузий; - порошок для приготовления раствора для инъекций
		мелфалан	- лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого введения; - таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		хлорамбуцил	таблетки, покрытые оболочкой
		циклофосфамид	- 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;
L01AB	алкилсульфонаты	бусульфан	таблетки, покрытые оболочкой
L01AD	производные нитрозо-мочевины	кармустин	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		ломустин	капсулы
L01AX	другие алкилирующие средства	дакарбазин	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения
		темозоломид	- капсулы; - лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
L01B	антиметаболиты		
L01BA	аналоги фолевой кислоты	метотрексат	- 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	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		ралтитрексид	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L01BB	аналоги пурина	меркаптопурин	• таблетки
		неларабин	• раствор для инфузий
		флударабин	• концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения; • лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения; • таблетки, покрытые плёночной оболочкой
L01BC	аналоги пиримидина	азациитидин	• 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 внутриполостного 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 внутрипузырного введения; • концентрат для приготовления раствора для инфузий • лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутрипузырного введения; • раствор для внутрисосудистого и внутрипузырного введения

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
		идарубицин	- лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения; - раствор для внутривенного введения
		митоксантрон	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
L01DC	другие противоопухолевые антибиотики	блеомицин	лиофилизат для приготовления раствора для инъекций
		иксабепилон	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		митомоцин	лиофилизат 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;
		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	авелумаб	концентрат для приготовления раствора для инфузий
		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
		дурвалумаб	концентрат для приготовления раствора для инфузий
		изатуксимаб	концентрат для приготовления раствора для инфузий
		ипилимумаб	концентрат для приготовления раствора для инфузий
		ниволумаб	концентрат для приготовления раствора для инфузий
		обинтузумаб	концентрат для приготовления раствора для инфузий
		панитумумаб	концентрат для приготовления раствора для инфузий
		пембролизумаб	концентрат для приготовления раствора для инфузий
		пертузумаб	концентрат для приготовления раствора для инфузий

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
		пролголимаб	• 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; • 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
L01XE	ингибиторы протеинкиназы	абемациклиб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		акалабрутиниб	• капсулы
		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
		гепфитиниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		дабрафениб	• капсулы
		дазатиниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		ибрутиниб	• капсулы
		иматиниб	• капсулы; • таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		кабозантиниб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		кобиметиниб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		кризотиниб	• капсулы
		лапатиниб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		ленватиниб	• капсулы
		мидостаурин	• капсулы
		нилотиниб	• капсулы
		нинтеданиб	• капсулы мягкие
		осимертиниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		пазопаниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
		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 внутривидеального 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
		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
		олапариб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		талазопариб	• капсулы
		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		

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L02AB	гестагены	медоксипрогестерон	• суспензия для внутримышечного введения; • таблетки
L02AE	аналоги гонадотропин-рилизинг гормона	бусерелин	• лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия
		гозерелин	• имплант • 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; • порошок для приготовления суспензии для внутримышечного и подкожного введения пролонгированного действия; • раствор для подкожного введения
L02B	антагонисты гормонов и родственные соединения		
L02BA	антиэстрогены	тамоксифен	• таблетки; • таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		фулвестрант	• раствор для внутримышечного введения
L02BB	антиандрогены	апалутамид	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		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

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L03	иммуностимуляторы		
L03A	иммуностимуляторы		
L03AA	колоние-стимулирующие факторы	филграстим	• раствор для внутривенного и 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 интраназального введения и ингаляций; • лиофилизат для приготовления раствора для инъекций; • лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения; • лиофилизат для приготовления суспензии для приёма 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-1a	• 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
		интерферон гамма	• лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения; • лиофилизат для приготовления раствора для интраназального введения
		пэгинтерферон альфа-2a	• раствор для подкожного введения
		пэгинтерферон альфа-2b	• лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения
		пэгинтерферон альфа-2a	• раствор для подкожного введения

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
		цепэгинтерферон альфа-2b	• раствор для подкожного введения
		пэгинтерферон бета-1a	• раствор для подкожного введения
L03AX	другие иммуностимуляторы	азоксимера бромид	• лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения; • суппозитории вагинальные и ректальные; • таблетки
		вакцина для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ	• лиофилизат для приготовления суспензии для внутрипузырного введения
		глатирамера ацетат	• раствор для подкожного введения
		глутамилцистеинилглицин динатрия	• раствор для инъекций
		меглюмина акридоацетат	• раствор для внутривенного и внутримышечного введения;
		тилорон	• капсулы; • таблетки, покрытые оболочкой; • таблетки, покрытые плёночной оболочкой
L04	иммунодепрессанты		
L04A	иммунодепрессанты		
L04AA	селективные иммунодепрессанты	абатацепт	• лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий; • раствор для подкожного введения
		алемтузумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		апремиласт	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		барицитиниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		белиумаб	• лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		ведолизумаб	• лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		иммуноглобулин антииммуноцитарный	• концентрат для приготовления раствора для инфузий; • лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		кладрибин	• таблетки
		лефлуномид	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
		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
		сипонимод	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		терифлуномид	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		тофациитиниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		упадацитиниб	• таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые плёночной оболочкой
		финголимод	• капсулы
		эверолимус	• таблетки; • таблетки диспергируемые
		экулизумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
L04AB	ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа)	адалimumаб	• 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
		цертOLIзумаба пэгол	• раствор для подкожного введения
		этанерцепт	• лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения; • раствор для подкожного введения
L04AC	ингибиторы интерлейкина	анакинра	• раствор для подкожного введения
		базиликсимаб	• лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения
		гуселькумаб	• раствор для подкожного введения
		иксекизумаб	• раствор для подкожного введения
		канакинумаб	• лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения • раствор для подкожного введения
		левилимаб	• раствор для подкожного введения
		нетакимаб	• раствор для подкожного введения
		олокизумаб	• раствор для подкожного введения
		рисанкизумаб	• раствор для подкожного введения
		сарилумаб	• раствор для подкожного введения

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
		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
L04AD	ингибиторы кальциневрина	такролимус	• капсулы; • капсулы пролонгированного действия; • концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения; • мазь для наружного применения
		циклоsporин	• капсулы; • капсулы мягкие; • концентрат для приготовления раствора для инфузий; • раствор для приёма внутрь
L04AX	другие иммунодепрессанты	азатиоприн	• таблетки
		диметилфумарат	• капсулы кишечнорастворимые
		леналидомид	• капсулы
		пирфенидон	• капсулы
		помалидомид	• 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 миндалины

*Исключено: глоточной миндалины (C11.1)
язычной миндалины (C02.4)*

C09.0 Миндаликовой ямки

C09.1 Дужки нёбной миндалины (передней) (задней)

C09.8 Поражение миндалины, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C09.9 Миндалины неуточненной

C10 Злокачественное новообразование ротоглотки

Исключено: миндалины (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.-)

С30 Злокачественное новообразование полости носа и среднего уха**С30.0** Полости носа

Исключено: заднего края носовой перегородки и хоан (С11.3)
кожи носа (С43.3, С44.3)
костей носа (С41.0)
носа БДУ (С76.0)
обонятельной луковицы (С72.2)

С30.1 Среднего уха

Исключено: кожи (наружного) уха (С43.2, С44.2)
костей уха (прохода) (С41.0)
слухового прохода (наружного) (С43.2, С44.2)
хряща уха (С49.0)

С31 Злокачественное новообразование придаточных пазух**С31.0** Верхнечелюстной пазухи**С31.1** Решётчатой пазухи**С31.2** Лобной пазухи**С31.3** Клиновидной пазухи**С31.8** Поражение придаточных пазух, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций**С31.9** Придаточной пазухи неуточненное**С32 Злокачественное новообразование гортани****С32.0** Собственно голосового аппарата**С32.1** Над собственно голосовым аппаратом

Исключено: передней поверхности надгортанника (С10.1)
черпалонадгортанной складки:
– БДУ (С13.1)
– краевой зоны (С13.1)
– нижнеглоточной части (С13.1)

С32.2 Под собственно голосовым аппаратом**С32.3** Хрящей гортани**С32.8** Поражение гортани, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций**С32.9** Гортани неуточненное**С33 Злокачественное новообразование трахеи****С34 Злокачественное новообразование бронхов и лёгкого****С34.0** Главных бронхов**С34.1** Верхней доли бронхов или лёгкого**С34.2** Средней доли бронхов или лёгкого**С34.3** Нижней доли бронхов или лёгкого**С34.8** Поражение бронхов или лёгкого, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

С34.9 Бронхов или лёгкого неуточненной локализации

С37 Злокачественное новообразование вилочковой железы [тимуса]

С38 Злокачественное новообразование сердца, средостения и плевры

Исключено: мезотелиома (С45.-)

С38.0 Сердца

Исключено: крупных сосудов (С49.3)

С38.1 Переднего средостения

С38.2 Заднего средостения

С38.3 Средостения неуточненной части

С38.4 Плевры

С38.8 Поражение сердца, средостения и плевры, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

С39 Злокачественное новообразование других и неточно обозначенных локализаций органов дыхания и внутригрудных органов

*Исключено: грудной клетки БДУ (С76.1)
интраторакальное БДУ (С76.1)*

С39.0 Верхних дыхательных путей неуточненной части

С39.8 Поражение органов дыхания и внутригрудных органов, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

С39.9 Неточно обозначенных локализаций в пределах органов дыхания

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ КОСТЕЙ И СУСТАВНЫХ ХРЯЩЕЙ (С40–С41)

*Исключено: костного мозга БДУ (С96.7)
синовialной оболочки (С49.-)*

С40 Злокачественное новообразование костей и суставных хрящей конечностей

С40.0 Лопатки и длинных костей верхней конечности

С40.1 Коротких костей верхней конечности

С40.2 Длинных костей нижней конечности

С40.3 Коротких костей нижней конечности

С40.8 Поражение костей и суставных хрящей конечностей, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

С40.9 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/3

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/З

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 Слёзной 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: четвёртого 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 параангиоэпителиальных**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** Внутривисцеральных 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: моноцитонидный 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. Профилактика и лечение осложнений противоопухолевой
лекарственной терапии**

Главный редактор Моисеенко В. М.

Научный редактор Гладков О. А.

Редакторы Стенина М. Б., Деньгина Н. В., Карабина Е. В.

Технический редактор-координатор Плыкина А. А.

Формат 148 × 210 мм

Усл. печ. л. 17,4. Уч.-изд. л. 22,6.

Тираж 5000 экз.

Российское общество клинической онкологии (RUSSCO)

127051, г. Москва, Трубная улица, д. 25, корп. 1, этаж 2

+7 (499) 686-02-37, plykina@russco.org

www.malignanttumors.org

© RUSSCO, 2022



malignanttumors.org