

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

спецвыпуск

№ 2

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ Российского общества клинической онкологии

Часть 2

- ◆ Профилактика и лечение осложнений злокачественных опухолей и 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: +7 499 685-02-37 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. 2023

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

Злокачественные опухоли

Международный ежеквартальный научно-практический рецензируемый
журнал по онкологии

Официальный печатный орган RUSSCO

Том 13, №3, 2023, спецвыпуск 2

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Профилактика и лечение осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии

Главный редактор спецвыпуска

Моисеенко Владимир Михайлович,

директор ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический
центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)
им. Н.П. Напалкова», Заслуженный врач Российской Федерации, член-
корреспондент РАН, член Правления RUSSCO, доктор медицинских наук, профессор,
Санкт-Петербург

Научный редактор спецвыпуска

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 противоопухолевой лекарственной
терапии №1 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-SpeI", член
Правления RUSSCO, кандидат медицинских наук, Ульяновск

Редактор спецвыпуска

Карабина Елена Владимировна,

заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии
ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер», член Правления RUSSCO, Тула

Технический редактор-координатор спецвыпуска

Плыкина Анна Андреевна,

менеджер журнала «Злокачественные опухоли»,
Москва

Спецвыпуск выходит 1 раз в год

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Том 13 №3с2 • 2023

Спецвыпуск №2

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ Российского общества клинической онкологии

Часть 2

- ◆ Профилактика
и лечение осложнений
злокачественных опухолей
и противоопухолевой
лекарственной терапии

Злокачественные опухоли [спецвыпуск журнала] : Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Часть 2. Профилактика и лечение осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии / под редакцией: В. М. Моисеенко .— М. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2023 .— 360 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 двенадцатый раз выпускают Практические Рекомендации RUSSCO. В их создании принимает участие большой коллектив отечественных экспертов, которые понятным языком излагают оптимальный объем и последовательность лечебно-диагностических мероприятий для больных злокачественными опухолями.

Практические Рекомендации RUSSCO имеют отличия от Клинических Рекомендаций Минздрава РФ в связи с ежегодным их обновлением. Несмотря на их формальную нелегитимность Правление RUSSCO считает необходимым продолжать их ежегодное издание в связи с их высокой востребованностью и большим удобством для использования практическими врачами, прежде всего потому, что они лишены формальной перегруженности Клинических Рекомендаций Минздрава РФ.

Идея создания Практических рекомендаций появилась более 15 лет назад, когда наше онкологическое сообщество находилось в «информационном вакууме», и отсутствовали стандарты оказания помощи онкологическим больным.

Наш проект поначалу испытывал большие сложности в подготовке, что было связано с отсутствием у авторов соответствующего опыта, и он сводился к копированию аналогичных стандартов ASCO и ESMO. Однако нас вдохновлял энтузиазм, с которым онкологическое сообщество нашей страны их приняло. Практически у каждого онколога на рабочем столе был экземпляр наших рекомендаций.

Их создание — результат многолетней работы команды ведущих онкологов России совместно с лучшими онкологическими центрами мира, результат участия в клинических исследованиях и научных разработках.

Рекомендации призваны помочь практикующему специалисту, прежде всего молодым, любого региона России правильно выбрать алгоритм обследования и выбора терапии.

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).

Мы надеемся, что издание RUSSCO облегчит систематизацию знаний практикующими онкологами и будет способствовать повышению качества оказываемой медицинской помощи онкологическим больным. Вместе с тем, мы прекрасно понимаем, что Рекомендации нуждаются в доработке и постоянном совершенствовании, поэтому авторский коллектив будет благодарен коллегам за продуктивную критику и готовы рассматривать любые предложения по их совершенствованию.

Главный редактор
член-корреспондент РАН, профессор
В.М. Моисеенко

Глубокоуважаемые коллеги!

Ведущие специалисты нашей страны в очередной раз выпускают Практические рекомендации RUSSCO по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии. Практически в каждом разделе можно найти дополнительную новую информацию и уточняющие сведения, которые позволят более полно, в соответствии с современными требованиями проводить терапию, направленную на облегчение состояния онкологических пациентов. В этом году публикуются пять новых разделов рекомендаций, в которых можно будет найти важную информацию по лечение инфузионных реакций, осложнений установки центральных венозных катетеров, коррекции гормоно-опосредованных побочных эффектов, неврологических осложнений, особенностям лечения онкологических пациентов с гепатитами В и С. Добавление новых разделов поможет расширить возможности проведения профилактики и лечения осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии, сделать ее более всесторонней и эффективной.

В отсутствие Клинических Рекомендаций Минздрава РФ Практические рекомендации RUSSCO в настоящее время играют основную роль в качестве настольного руководства для всех онкологов России. Это предъявляет высокие требования к качеству информации и предлагаемым практическим советам. В связи с этим мы надеемся на Ваши конструктивные предложения и критические замечания, которые помогут нам всем устранить возможные недостатки, сделать практические рекомендации более совершенными и удобными.

Научный редактор
доктор медицинских наук
О.А. Гладков

СОДЕРЖАНИЕ

Коллектив авторов	8
Сокращения	13
Анемия	22
Тошнота и рвота	29
Патология костной ткани	44
Фебрильная нейтропения	60
Гепатотоксичность	69
Кардиоваскулярная токсичность	83
Дерматологические реакции	108
Нутритивная поддержка	132
Синдром анорексии-кахексии	143
Заместительная ферментная терапия при РПЖ	148
Нефротоксичность	153
Тромбоэмбolicкие осложнения	167
Экстравазация противоопухолевых препаратов	179
Хронический болевой синдром	190
Иммуноопосредованные нежелательные явления	212
Мукозиты	252
Инфузионные реакции	262
Центральный венозный доступ	282
Хронические вирусные гепатиты	294
Неврологические осложнения	302
Гормоноопосредованные побочные явления	312
ЖНВЛП	321
МКБ-10	333

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ

Главный редактор раздела: **Гладков О.А.**, директор клиники «ЭВИМЕД», Заслуженный врач Российской Федерации, профессор, доктор медицинских наук, Челябинск

Анемия при злокачественных образованиях

Председатель: **Орлова Р.В.**, ФГБОУВО «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», Санкт-Петербург
- **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) им. Н.П. Напалковой», 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», Санкт-Петербург
- **Овчинникова Е.Г.**, ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород
- **Новикова О.Ю.**, ГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии», Хабаровск
- **Корниецкая А.Л.**, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Патология костной ткани при злокачественных образованиях

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
- **Борзов К.А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Бычкова Н.М.**, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва
- **Деньгина Н.В.**, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск
- **Копп М.В.**, Медицинский университет «Реавиз», Самара
- **Крылов В.В.**, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва
- **Кочетова Т.Ю.**, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва
- **Семиглазова Т.Ю.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Диагностика и лечение фебрильнойнейтропении	<p>Председатель: Сакаева Д.Д., Клинический госпиталь «Мать и дитя», Уфа</p> <p>Экспертная группа:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Борисов К.Е., ООО «ПЭТ-Технологии», Балашиха • Булавина И.С., ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург • Когония Л.М., ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва • Курмуков И.А., ГБУЗ «МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ», Москва • Орлова Р.В., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург • Шабаева М.М., ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России, Астрахань
Коррекция гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией	<p>Председатель: Ткаченко П.Е., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ивашин В.Т., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва • Маевская М.В., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва
Кардиоваскулярная токсичность	<p>Председатель: Виценя М.В., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва</p> <p>Экспертная группа:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Агеев Ф.Т., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва • Орлова Р.В., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург • Полтавская М.Г., ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, Москва • Потиевская В.И., МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва
Дermатологические реакции	<p>Председатель: Королева И.А., Медицинский университет «Реавиз», Самара</p> <p>Экспертная группа:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Болотина Л.В., МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва • Гладков О.А., ООО «ЗВИМЕД», 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 • Орлова Е.В., ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва • Орлова Р.В., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург
Нутритивная поддержка онкологических больных	<p>Председатель: Сытов А.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва</p> <p>Экспертная группа:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Зузов С.А., ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62» ДЗМ, Москва • Кукош М.Ю., ГБУЗ «Московская городская клиническая больница № 40» ДЗ, Москва • Лейдерман И.Н., ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург • Потапов А.Л., МРНЦ им. А.Ф. Цыбса — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва • Хотеев А.Ж., ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62» ДЗМ, Москва

Синдром анорексии-кахексии у онкологических больных	<p>Председатель: Сытов А. В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва</p> <p>Экспертная группа:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Зузов С.А., ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62» ДЗМ, Москва • Кукош М.Ю., ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №40» ДЗ, Москва • Лейдерман И.Н., ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург • Потапов А.Л., МРНЦим. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва • Хотеев А.Ж., ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62» ДЗМ, Москва
Заместительная ферментная терапия при раке поджелудочной железы	<p>Председатель: Сытов А. В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва</p> <p>Экспертная группа:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Зузов С.А., ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62» ДЗМ, Москва • Кукош М.Ю., ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №40» ДЗ, Москва • Лейдерман И.Н., ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург • Потапов А.Л., МРНЦим. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва • Хотеев А.Ж., ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62» ДЗМ, Москва • Кучеряный Ю.А., АО «Ильинская больница», Москва
Коррекция нефротоксичности противоопухолевых препаратов	<p>Председатель: Громова Е.Г., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва</p> <p>Экспертная группа:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Бирюкова Л.С., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва • Джумабаева Б.Т., Медицинский центр «СМ-Клиника», Москва • Курмуков И.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
Тромбоэмболические осложнения	<p>Председатель: Сомонова О.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва</p> <p>Экспертная группа:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Антух Э.А., ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 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», Уфа • Сельчук В.Ю., ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова» 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 противоопухолевых препаратов	<p>Председатель: Буйденок Ю.В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва</p> <p>Экспертная группа:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Обухова О.А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Хронический болевой синдром у взрослых онкологических больных

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», Уфа

Иммuno-опосредованные нежелательные явления

Председатель: **Проценко С.А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
 Экспертная группа:
 • **Баллюзек М.Ф.**, ФГБУ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН», Санкт-Петербург
 • **Берштейн Л.М.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
 • **Жукова Н.В.**, ФГБОУ ВО «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 «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента России, 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) им. Н.П. Напалкова», 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.**, ГБУ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», Архангельск
 • **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

Инфузионные реакции	Председатель: Орлова Р.В. , ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург Экспертная группа: <ul style="list-style-type: none">• Жабина А. С., ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург• Иванова А. К., СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург• Наталенко К. Е., СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург• Телетаева Г. М., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
Центральный венозный доступ	Председатель: Исянгулова А. З. , ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. профессора М.З. Сигала Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань Экспертная группа: <ul style="list-style-type: none">• Шин А. Р., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва• Петкай В. В., ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург
Хронические вирусные гепатиты	Председатель: Феоктистова П. С. , ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова ДЗМ», Москва Экспертная группа: <ul style="list-style-type: none">• Винницкая Е. В., ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова ДЗМ», Москва• Нурмухаметова Е. А., ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1 ДЗМ», Москва• Тихонов И. Н., ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Неврологические осложнения противоопухолевой терапии	Председатель: Латипова Д. Х. , ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург Экспертная группа: <ul style="list-style-type: none">• Андреев В. В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург• Маслова Д. А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург• Новик А. В., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург• Проценко С. А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
Коррекция гормONO-опосредованных побочных явлений	Председатель: Стенина М. Б. , ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва Экспертная группа: <ul style="list-style-type: none">• Протасова А. Э., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург• Самушия М. А., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ, Москва• Юренева С. В., ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АБ — антибактериальные (средства)
 АГ — артериальная гипертония
 АД — артериальное давление
 АКТГ — адренокортикотропный гормон
 5-АЛА — 5-аминолевулиновая кислота
 АЛТ — аланинаминотрансфераза
 АСВП — акустические стволовые вызванные потенциалы
 АСТ — аспартатаминотрансфераза
 АТФ — аденоинтрифосфат
 АТХ — анатомо-терапевтическо-химическая (классификация)
 АФП — альфа-фетопротеин
 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))
 БОС-терапия — форма тренинга на основе биологической обратной связи
 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
 ВГВ — вирусный гепатит В
 ВГС — вирусный гепатит С
 ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
 ВПЧ — вирус папилломы человека
 г — грамм
 5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота
 ГКС — глюкокортикоиды
 Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
 Гр — Грэй (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 — дециллитр
- 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)
- ИКТИО — ингибиторы контрольных точек иммунного ответа
- ИЛ — интерлейкин
- ИМ — инфаркт миокарда
- ИМТ — индекс массы тела
- ИОЛТ — интраоперационная лучевая терапия
- ИПК — ингибиторы протеинкиназ
- ИТК — ингибиторы тирозинкиназ
- ИФН — интерферон
- ИЦХ — иммуноцитохимическое (исследование)
- КИ — клинические исследования
- Ки — Кюри (внесистемная единица измерения активности)
- КСО — краиноспинальное облучение
- КТ — компьютерная томография
- КФК — креатинфосфокиназа
- КЩС — кислотно-щелочное состояние
- ЛАГ — лёгочная артериальная гипертония
- 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 холангипанкреатография
- 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 — нестериоидные 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
ОШ — отношение шансов
п/к — подкожно
Пг — пикограмм
ПДКТ — плоскодетекторная компьютерная томография
ПМЛ — прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия
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
СЛТ — стереотаксическая лучевая терапия
см — сантиметр
СН — сердечная недостаточность
СОД — суммарная очаговая доза
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
СТБ — стереотаксическая биопсия
СТР — стереотаксическая радиотерапия
сут. — сутки
Т3 — трийодтиронин
Т4 — тироксин

- ТАРЭ — трансартериальная радиоэмболизация
- ТАХЭ — трансартериальная химиоэмболизация
- ТГВ — тромбоз глубоких вен
- ТНФ — туморонекротический фактор
- ТРУЗИ — трансректальное ультразвуковое исследование
- ТГГ — тиреотропный гормон
- ТТС — трансдермальная терапевтическая система
- ТУР — трансуретральная резекция
- ТЭЛА — тромбоэмболия лёгочной артерии
- УЗДГ — ультразвуковая допплерография
- 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
- Эндо-УЗИ — эндоскопическое ультразвуковое исследование
- ЭРХПГ — эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
- ЭхоКГ — эхокардиография
- ЭЭГ — электроэнцефалография
- AJCC — Американский объединённый комитет по раку (American Joint Committee on Cancer)
- ALA — альфа-липоевая кислота (alpha lipoic acid)
- ALBI-score — коэффициент «альбумин-билирубин» (albumin-bilirubin score)
- ALK — киназа (тирозинкиназный рецептор) анапластической лимфомы (anaplastic lymphoma kinase, ALK tyrosine kinase receptor)
- APC — adenomatозный полипоз кишки (ген) (adenomatous polyposis 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)
- CK — цитокератин (cytokeratin)
- 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 — микросфера, 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)
- EMEA — 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)
- EpCAM — молекула клеточной адгезии эпителия (Epithelial cell adhesion molecule)
- 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 объём опухоли (gross tumor volume)
- Hb — гемоглобин
- HBV — вирус гепатита В (hepatitis B virus)
- HBcAg — ядерный антиген гепатита В (hepatitis B core Antigen)
- HBeAg — антиген e вируса гепатита В (hepatitis Be Antigen)
- HBeAb — антитела к HBeAg (antibody to 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)
- IASP — Международная ассоциация по изучению боли (International Association for the Study of Pain)
- IDH — изоцитратдегидрогеназа (isocitrate dehydrogenase)
- Ig — иммуноглобулин (immunoglobulin)
- IgM — иммуноглобулин класса M (immunoglobulin M)
- IgG — иммуноглобулин класса G (immunoglobulin G)

- 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)
- LAC-L — ацетилкарнитин (Acetyl L-Carnitine)
- 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)
- NGS — секвенирование нового поколения (next generation sequencing)
- NK1 — нейрокинин 1 (neurokinin 1)
- NRAS — один из генов RAS, первоначально идентифицированный в клетках нейробластомы человека (neuroblastoma RAS viral oncogene homolog)
- NSS — шкала симптомов нейропатии (Neuropathy Symptom Score)

- NTproBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрий-уретического пептида (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide)
- NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация (New York Heart Association)
- paCO₂ — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
- PALBI-score — коэффициент «тромбоциты-альбумин-билирубин» (Platelet-Albumin-Bilirubin Score)
- paO₂ — парциальное давление кислорода в артериальной крови
- pH — водородный показатель, кислотность (pondus hydrogenii)
- PARP — поли (АДФ-рибоза)-полимеразы (poly (ADP-ribose) polymerase)
- PD-1 — рецептор (белок) программируемой клеточной гибели (programmed death)
- PDGF — фактор роста тромбоцитов (platelet-derived growth factor)
- PDGFRA — рецептор α фактора роста тромбоцитов (platelet-derived growth factor receptor A)
- PD-L1 — лиганд рецептора (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-В (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 —protoонкоген, кодирующий рецепторную тирозинкиназу (rearranged during transfection)
- Rg — рентгенография
- ROS1 — protoонкоген
- SCC — маркёр плоскоклеточных карцином (squamous-cell carcinoma)
- SISH — гибридизация *in situ* с серебром (silver *in situ* hybridization)
- SpO₂ — сатурация периферической крови кислородом
- TGF β — 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: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-22-28

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. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 22–28.

АНЕМИЯ

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 91 до 119 г/л, анемия средней степени — концентрация гемоглобина от 70 до 90 г/л, тяжёлая анемия — ниже 70 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	< 120 г/л	—
2	80–100 г/л	—
3	< 80 г/л	Показана гемотрансфузия
4	Жизнеугрожающее состояние, необходимо срочное медицинское вмешательство	—
5	Смерть	—

Клиническая значимость анемии определяется:

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

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 объёма 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 эритропоэтимулирующих 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 процессом (распад

опухоли, интоксикация) и противоопухолевым лечением, гемотрансфузии не являются безопасным и эффективным методом. Переливания эритромассы 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 — 1:100000). 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 РФ от 20 октября 2020 г. № 1128Н гемотрансфузии при снижении концентрации Hb < 70–80 г/л показаны только в случае острых постгеморрагических анемий при одномоментном снижении гематокрита ≤ 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 АЭН 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 АЭН, 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 тромбозмоболических осложнений (ВТЭО), относительный риск которых увеличивается на 67% по сравнению с плацебо

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

2.2.1.2. Противопоказания

- Известная гиперчувствительность к ЭСП или их компонентам;
- Неконтролируемая АГ;
- Высокий риск тромбоэмбологических 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;
- Артрит;
- 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, так как 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 (антраклины, препараты платины) необходимо воздерживаться от введения препаратов железа в дни введения противоопухолевых препаратов.

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

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

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

Параметры	Эпоэтин альфа ¹	Эпоэтин бета ¹	Эпоэтин тета ¹	Дарбэпоэтин альфа ¹
Начальная доза	150 МЕ/кг × 3 раза в нед. 12 000 МЕ × 3 раза в нед. 36 000 МЕ × 1 раз в нед. 40 000 МЕ × 1 раз в нед.	30 000 МЕ × 1 раз в нед.	20 000 МЕ × 1 раз в нед.	2,25 мкг/кг × 1 раз в нед. 500 мкг × 1 раз в нед.
Снижение дозы при достижении целевого уровня гемоглобина 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 нед.

Таблица 3. Рекомендуемые режимы внутривенного введения препаратов железа.

Препарат	Способ введения и дозировка	Тест-доза
Железа [III] гидроксид сахарозный комплекс ¹	<ul style="list-style-type: none"> В/в струйно 200 мг × 3 раза в нед. В/в капельно 7 мг/кг, однократная доза — не более 500 мг железа; минимальное время введения — 3,5 часа 	В/в медленно (в течение 1–2 мин.) 20 мг — для взрослых и детей весом более 14 кг, для детей весом менее 14 кг — 1,5 мг/кг; ожидание — 15 мин., при отсутствии нежелательных явлений возможно введение полной дозы с рекомендованной скоростью

Препарат	Способ введения и дозировка	Тест-доза
Железа карбоксимальтозат ¹	<ul style="list-style-type: none"> В/в струйно 15 мг/кг или В/в капельно 20 мг/кг в максимальной однократной дозе до 1000 мг железа; минимальное время введения — 15 мин. <p>Суммарная курсовая доза в соответствии с определенной потребностью в железе</p>	Нет
Железа [III] гидроксид декстрран ¹	Зависит от точного типа декстрамана, 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 олигоизомальтозат ¹	<ul style="list-style-type: none"> До 500 мг в/в струйно до 3 раз в неделю со скоростью до 250 мг железа/мин. Препарат в дозах до 1000 мг вводят строго в течение более 15 мин. Препарат в дозах выше 1000 мг вводят строго в течение более 30 мин. 	Нет

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

Таблица 4. Рекомендуемые режимы введения витаминов.

Препарат	Способ введения и дозировка	Тест-доза
Витамин B12	0,5 мг/мл — 1,0 мл, п/к через день	Нет
Фолиевая кислота	2–5 мг/сут. внутрь	Нет

Гемоглобин \leq 120 г/л или снижение на \geq 20 г/л от базового уровня

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ АНЕМИИ

- Общий анализ крови с определением концентрации Hb, гематокрита (Hct), количества эритроцитов и ретикулоцитов, среднего объема эритроцитов (MCV), среднего содержания Hb в эритроците (MCH) и средней концентрации Hb в эритроците (MCHC); кровотечение (каш на скрытую кровь, эндоскопическое обследование)
- Гемолиз (проба Кумбса, ДВС-панель, гаптаглобин, непрямой билирубин, ЛДГ)
- Алиментарная анемия (сыровороточное железо, ОЖСС, ферритин, витамин B12, фолиевая кислота)
- Наследственность (семейный анамнез)
- Почечная дисфункция (клубочковая фильтрация)
- Миелосупрессия, вызванная противоопухолевой терапией (ЛТ, ХТ)
- Метастатическое поражение костного мозга

ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДОМИНИРУЮЩЕЙ ПРИЧИНЫ

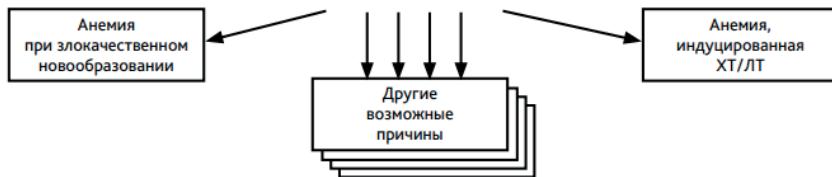


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм обследования онкологического больного с анемией.

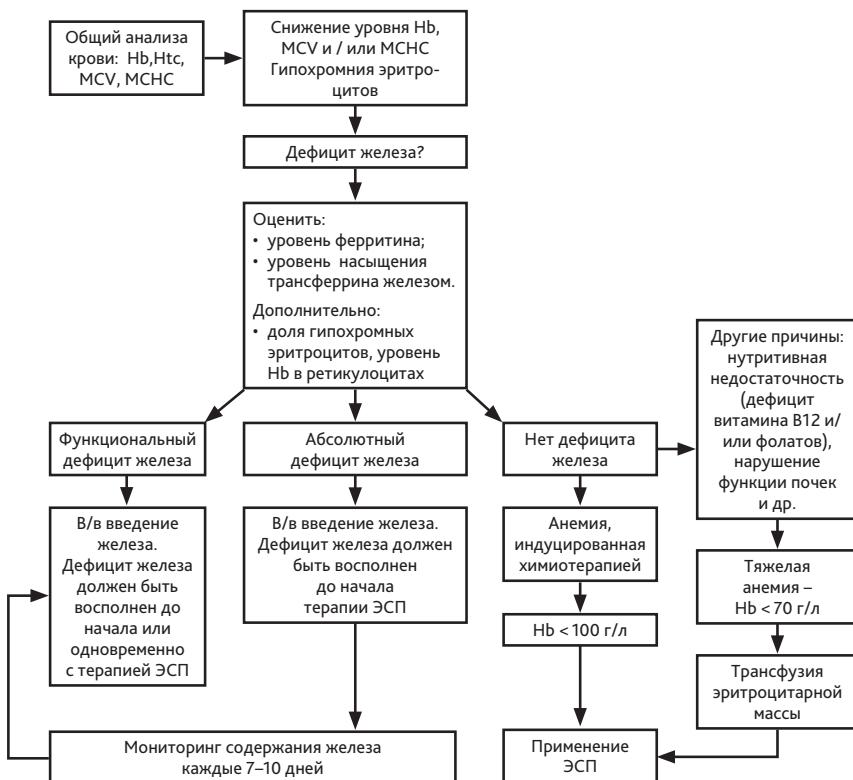


Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечения анемии у онкологических больных.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-29-43

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. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 29–43.

ТОШНОТА И РВОТА

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., Корниецкая 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, в т. ч. тошнота и рвота на фоне беременности.

1.2. Эметогенный потенциал противоопухолевого препарата

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

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

Эметогенность комбинированного режима химиотерапии определяется, как правило, препаратом, обладающим наибольшим эметогенным потенциалом. Это положение является абсолютно верным для режимов, включающих высокоэметогенные цитостатики. Комбинация умеренноэметогенных противоопухолевых препаратов может повышать эметогенность режима в целом (табл. 1).

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

Уровень эметогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для приёма внутрь
Высокий (рвота у 90% больных и более)	<ul style="list-style-type: none"> • Антрациклин/циклофосфамид • Дакарбазин • Кармустин > 250 мг/м² • Стрептозоцин • Циклофосфамид > 1500 мг/м² • Цисплатин • Карбоплатин AUC ≥ 4 • Доксорубицин ≥ 60 мг/м² • Ифосфамид ≥ 2000 мг/м² (одна доза) • Эпиродицин > 90 мг/м² • Мехлоретамин • Трастузумаб дерукстекан • Сацитузумаб говитекан 	<ul style="list-style-type: none"> • Гексаметилмеламин • Прокарбазин

Уровень эметогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для приёма внутрь
Умеренный (рвота у 30–90% больных)	<ul style="list-style-type: none"> • Азацитидин • 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 • Клофарбин • Метотрексат ≥ 250 мг/м² • Оксалиплатин • Темозоломид • Тиотепа • Трабектедин • Циклофосфамид ≤ 1500 мг/м² • Цитарабин > 200 мг/м² • Эпирубицин ≤ 90 мг/м² • Ромидепсин • Дактиномицин • Мелфалан 	<ul style="list-style-type: none"> • Босутиниб • Винорельбин • Иматиниб • Кризотиниб • Ленватиниб • Темозоломид • Церитиниб • Циклофосфамид • Олапариб • Этопозид • Кабозантиниб
Низкий (рвота у 10–30%)	<ul style="list-style-type: none"> • Афлиберцепт • Блинатумомаб • Бортезомиб • Брентуксимаб • Винфлунин • Гемцитабин • Доксорубицин пегилированный липосомальный • Доцетаксел • Иксабепилон • Кабазитаксел • Карфилзомиб • Катумаксумаб • Метотрексат > 50 мг/м² — < 250 мг/м² • Митоксантрон • Митомицин • Наб-паклитаксел • Паклитаксел • Пеметрексед • Темсиролимус • Топотекан • Трастузумаб-эмтансин • Цитарабин 100–200 мг/м² • Эрибулин • Этопозид • 5-фторурацил • Белиностат 	<ul style="list-style-type: none"> • Акситиниб • Афатиниб • Вандетаниб • Венетоклакс • Вориностат • Дабрафениб • Дазатиниб • Ибрутиниб • Иксазомиб • Капецитабин • Кобиметиниб • Лапатиниб • Леналидомид • Нилотиниб • Осимертиниб • Пазопаниб • Палбоциклиб • Панобиностат • Регорafenеб • Сунитиниб • Тегафур/урацил • Траметиниб • Флударабин • Эверолимус • Иделалисиб • Талидомид • Понатиниб

Уровень эметогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для приёма внутрь
Минимальный (< 10% больных)	<ul style="list-style-type: none"> Алемтузумаб Аспарагиназа Атезолизумаб Авелумаб Бевацизумаб Блеомицин Блинатумумаб Бортезомиб Бусульфан Винбластин Винクリстин Винорельбин Даратумумаб Кладрибин Ниволумаб Обинутузумаб Офатумумаб Пембролизумаб Пиксанtron Рамуцирумаб Ритуксимаб Трастузумаб Флударабин 2-хлордезоксиаденозин праларексат Цемиплимаб Цетуксимаб Цитарabin < 100 мг/м² Децитабин Достарлимаб Дурвалумаб Элотузумаб Ипилимумаб Метотрекаст < 50 мг/м² Панитумумаб Пертузумаб 	<ul style="list-style-type: none"> Вемурафениб Висмодегиб Гефитиниб Гидроксиуреа 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, 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	Группы препаратов/препараты
Антагонисты 5-HT3-рецепторов: ондансетрон, гранисетрон, тролисетрон, палоносетрон	У пациентов с синдромом врождённого удлинения интервала QT следует избегать применения препаратов первого поколения 5-HT3-антагонистов. Палоносетрон не оказывает влияния на параметры ЭКГ (интервал QT). Палоносетрон имеет длительный период полувыведения (до 40 часов), в 30 раз более сильное средство к 5HT3 рецепторам, чем препараты первого поколения. Применяется однократно с 1-го дня 1-го цикла. При многодневных курсах химиотерапии возможно применение препарата через день
Глюокортикоиды: 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: апредипитант, фосапредипитант, нетупитант	Являются умеренными ингибиторами и индукторами CYP3A4, что необходимо учитывать при одновременном использовании препаратов, метаболизирующихся этой же системой. Например, апредипитант снижает эффективность гормональных контрацептивов, в связи с чем необходимо использование альтернативных методов контрацепции. Апредипитант повышает концентрацию кортикоидов. Следует рассмотреть возможность снижения дозы дексаметазона у пациентов, получающих апредипитант или фосапредипитант. У пациентов, получающих антивитамины К (варфарин), необходимо дополнительно, до 2 раз в неделю, контролировать уровень МНО (международного нормализованного отношения).
Блокаторы рецепторов допамина: бензамида (метоклопрамид, ито-прил), фенотиазины (хлорпромазин или аминазин), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол)	Обладают седативными и анксиолитическими свойствами. Метоклопрамид может вызывать экстрапирамидные расстройства, в связи с чем прием его должен быть ограничен и не превышать 12 нед.

Группы препаратов/препараторы	Группы препаратов/препараторы
Бензодиазепины (диазепам, лоразепам, альпразолам)	Обладают седативными и анксиолитическими свойствами. Целесообразно использовать при наличии тошноты и рвоты ожидания.
Нейролептики: оланzapин	Обладает аффинностью к множеству рецепторов в центральной нервной системе, участвующих в патогенезе тошноты и рвоты на фоне проведения химиотерапии, включая 5-НТ3 рецепторы, H1-гистаминорецепторы, D1–4-рецепторы. Может вызвать седацию, особенно у пожилых. Предпочтительно применение препарата в вечернее время (перед сном). По данным некоторых рандомизированных исследований оланzapин обеспечивает лучший контроль тошноты по сравнению с апРЕПИТАНТОМ. Не рекомендуется использовать метоклопрамид у пациентов, получающих оланzapин.

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, и перед выполнением противоопухолевого лекарственного, лучевого или химиолучевого лечения:

- определить эметогенный потенциал назначенного режима ХТ (табл. 1);
- назначить профилактическую терапию, исходя из эметогенности режима ХТ, начиная с первого курса;
- в ряде случаев также обращать внимание на наличие или отсутствие у пациента индивидуальных факторов риска;
- 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 высокоземетогенной однодневной химиотерапии

- Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении химиотерапии с высокоземетогенным потенциалом, должна начинаться до начала химиотерапии и проводиться не менее 3 дней после проведения химиотерапии. В настоящее время наиболее эффективной антиэметическими режимами являются следующие комбинации противорвотных препаратов:
 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 высокоземетогенной терапии допустимо применение как 2-х, так и 3- и 4-компонентных режимов профилактики. Профилактика должна начинаться до начала химиотерапии и проводиться в течение не менее 3 дней после проведения химиотерапии. Для пациентов с низким индивидуальным риском развития тошноты и рвоты на фоне химиотерапии возможно применение двухкомпонентных режимов профилактики (5-HT3-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 однодневной высокоземетогенной химиотерапии.

Группа	Препарат	День 1	День 2	День 3	День 4
Блокаторы NK1-рецепторов	Апрепитант или	125 мг внутрь 1 раз в день за 60 мин до ХТ	80 мг внутрь 1 раз утром	80 мг внутрь 1 раз утром	–
	Фосапрепитант	150 мг в/в, капельно (однократно) за 30 минут до ХТ	–	–	–
Нейролептики	Оланзапин ²	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

Группа	Препарат	День 1	День 2	День 3	День 4
Блокатор 5-HT3-рецепторов	Палоносетрон или	0,25 мг в/в (одно-кратно) за 30–60 минут до ХТ	–	–	–
	Ондансетрон или	8–16 мг в/в или 8–16 мг внутрь за 30–60 минут до ХТ	–	–	–
	Гранисетрон или	1–3 мг в/в или 2 мг внутрь за 30–60 минут до ХТ	–	–	–
	Трописетрон	5 мг в/в или внутрь за 30–60 минут до ХТ	–	–	–
Комбинированный блокатор NK1-рецепторов и 5-HT3-рецепторов	Нетупитант + палоносетрон	300 мг + 0,5 мг			
Глюкокортико-стериоиды	Дексаметазон	12 мг внутривенно 1 раз за 30–60 минут до ХТ	8 мг внутрь или в/м 2 раза в день	8 мг внутрь или в/м 2 раза в день	8 мг внутрь или в/м 2 раза в день, до 5 дней
± Бензодиазепины	Лоразепам	0,5–2 мг внутрь, внутримышечно или 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.

² Данные отдельных рандомизированных исследований указывают, что возможно назначение оланzapина в низких дозах (например, постоянный прием препарата в дозе 2,5 мг в сутки в течение 12 недель), что способствует большей эффективности контроля тошноты и рвоты у пациентов.

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 палоносетрона доза дексаметазона может быть уменьшена до 8 мг в 1 день профилактики и не использоваться на 2-й и 3-й дни.

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

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

- Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении химиотерапии с умеренноэметогенным потенциалом, должна начинаться до начала химиотерапии и проводиться не менее 3 дней после химиотерапии. В настоящее время наиболее предпочтительной антиэметической комбинацией для начальной профилактики тошноты и рвоты у пациентов, получающих умеренноэметогенную химиотерапию, является комбинация противорвотных препаратов, включающая (табл. 4) антагонист рецепторов серотонина (5-HT₃) + дексаметазон.
- При наличии других индивидуальных факторов риска развития тошноты и рвоты рекомендуется рассмотреть возможность назначения трехкомпонентных режимов профилактики тошноты и рвоты с использованием оланzapина или апРЕПИТАНТА/фосапРЕПИТАНТА с первого курса химиотерапии. Профилактика должна начинаться до начала химиотерапии и проводиться не менее 3 дней после химиотерапии. При недостаточной эффективности двухкомпонентной схемы профилактики тошноты и рвоты рекомендуется ее эскалация на последующих курсах до трех- или четырехкомпонентной

Таблица 4. Профилактика рвоты и тошноты при умеренноэметогенной однодневной химиотерапии.

Группа	Препарат	День 1	День 2	День 3
Блокатор 5-HT ₃ -рецепторов	Палоносетрон или	0,25 мг в/в (однократно) за 30–60 минут до ХТ	-	-
	Ондансетрон или	8 мг в/в или 8–16 мг внутрь за 30–60 минут до ХТ	-	-
	Границетрон 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	-	-
Глюокортикоиды	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 палоносетрона 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 умеренноэметогенной терапии однократно утром в 1 день. Пациентам на умеренноэметогенной терапии, а также при плохой переносимости глюкокортикоидов (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

Возможно проведение противоопухолевой лекарственной терапии без специальной профилактики тошноты и рвоты с последующим подбором индивидуальной противорвотной терапии при возникновении тошноты/рвоты на фоне лечения.

Для этого следует использовать только один из препаратов: дексаметазон, антигистер 5-HT3-рецепторов или антигистер 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-HT3-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 палоносетрон 0,25 мг в/в за 30–60 минут до ХТ
или	
Блокатор рецепторов допамина	Метоклопрамид 10–40 мг внутрь или внутривенно за 30–60 мин до ХТ. 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 еще в течение 2–3 дней после его окончания. Антиэметики назначают ежедневно (исключение составляет палоносетрон, 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 высокозметогенного препарата. По данным клинических исследований, при многодневных курсах химиотерапии возможно введение палоносетрона 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 высокозметогенного или умеренноэметогенного препарата.

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

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

Апрелитант рекомендуется назначать при высокозметогенной 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 оланzapина в дозе 5–10 мг внутрь в дни введения высокозметогенных препаратов и до трех дней после завершения многодневной химиотерапии.

При проведении первого курса умеренноэметогенной многодневной терапии рекомендуется применение 2-компонентных режимов профилактики в течение первых 3 дней, затем при необходимости переход на монотерапию антагонистом 5-HT3-рецепторов или антагонистом рецепторов допамина. 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-НТ3-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, краиноспинальной зоны	Антагонисты 5-НТ3-рецепторов	Палоносетрон 0,25 мг внутривенно однократно в день (через день) или ондансетрон 16–24 мг внутрь, ректально (предпочтительно), 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), внутривенно или внутримышечно в день
	Глюкокортикоиды (в сочетании с антагонистами 5-НТ3-рецепторов при недостаточной их эффективности в монотерапии)	Дексаметазон 4 мг внутрь (предпочтительно), внутривенно или внутримышечно. Препараты применяют за 30–60 мин до облучения
Облучение черепа, области головы и шеи, нижней части грудной клетки, таза, 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-НТ3-рецепторов. Препараты применяют за 30–60 мин до облучения. Предпочтительны пероральные формы.	

При недостаточной эффективности антагонистов 5-НТ3-рецепторов в монотерапии возможно присоединение глюкокортикоидов. Предпочтительно использовать препараты в пероральных формах.

Различные радиофармацевтические препараты также могут вызывать тошноту и рвоту у пациентов, получающих высокоземогенную химиотерапию (табл. 7). Рекомендуется использовать подходы к профилактике тошноты и рвоты в соответствии с перечисленными группами эметогенности.

Для пациентов, получающих Lu-177 дотатат, целесообразно ограничить применение глюкокортикоидов в составе режимов профилактики тошноты и рвоты, так как это может способствовать снижению эффективности терапии за счет подавления синтеза рецепторов соматостатина 2 типа.

Таблица 7. Эметогенный потенциал радиофармацевтических противоопухолевых агентов.

Уровень эметогенности	Препарат
Умеренный (30–90%)	Лютеция-177 дотатат
Низкий (10–30%)	Лютеция-177 випивотид тетраксетан
Минимальный	Радия-223 дихлорид Натрия йодид-131 Иттрия-90 ибритумомумба тиуксетан Стронция-89 хлорид Микросфера с иттрием-90

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, 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 глюокортикоиды, 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:

- оланzapин 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 палоносетрон 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, оланzapин 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; необходимо 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 этого 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: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-44-59

Цитирование: Багрова С.Г., Басин Е.М., Борзов К.А., Бычкова Н.М., Деньгина Н.В., Копп М.В. и соавт. Профилактика и лечение патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 44–59.

ПАТОЛОГИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ

Коллектив авторов: Багрова С.Г., Басин Е.М., Борзов К.А., Бычкова Н.М., Деньгина Н.В., Копп М.В., Крылов В.В., Кочетова Т.Ю., Семиглазова Т.Ю.

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

1. ПОТЕРЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ — ОСТЕОПОРОЗ

1.1. Эпидемиология

Остеопороз — метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ), нарушением микроархитектоники, повышением хрупкости костей и, как следствие, нарастающим риском переломов. На развитие остеопороза в целом влияют: возраст > 65 лет, наследственность, прием стероидов, ранняя менопауза, нарушение питания, курение и др. 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).

Медицинская и социальная значимость этой патологии определяется её последствиями — переломами тел позвонков и костей периферического скелета, которые возникают при минимальной травме, что ведет к повышению уровня нетрудоспособности и инвалидности.

1.2. Этиология и патогенез

Эстрогены играют важную роль в процессах костного гомеостаза как у женщин, так и у мужчин. Они являются мощными антирезорбтивными агентами, способными контролировать экспрессию ряда цитокинов, участвующих в процессах резорбции костной ткани.

Аналоги гонадотропин-рилизинг гормонов гипофиза, применяемые при лечении РМЖ и РПЖ, блокируют продукцию тестостерона и эстрадиола. Ингибиторы ароматазы (ИА), назначаемые при РМЖ, подавляют конверсию андрогенов в эстрогены; что способствует резорбтивным процессам в костной ткани.

Депривация эстрогенов у женщин с РМЖ приводит к уменьшению МПКТ и увеличению частоты возникновения переломов костей на 40–50%.

1.3. Диагностика

В большинстве случаев диагноз остеопороза устанавливается уже после случившегося перелома. Типичная локализация переломов: грудные и поясничные позвонки, дистальный отдел лучевой кости и проксимальный отдел бедренной кости. До перелома жалоб, как правило, нет. Заподозрить остеопороз можно по следующим клиническим признакам: уменьшение роста на 2 см за год, увеличение грудного кифоза, боль в спине при отсутствии неврологической симптоматики.

Рутинно используемые в клинической практике рентгенография и КТ фиксируют, как правило, уже выраженную потерю МПКТ.

Для оценки риска переломов можно использовать онлайн-калькулятор FRAX (<https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=13>), который 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, у онкологических больных с гормонозависимыми опухолями полагаться на результат FRAX нельзя, поскольку анкета не учитывает таких облигатных факторов развития остеопороза как прием ИА или аналогов ГРГ гипофиза.

«Золотым» стандартом диагностики остеопороза является денситометрия (двуэнергетическая 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.

При назначении гормонотерапии ингибиторами ароматазы всем пациентам рекомендуется выполнение денситометрии вначале лечения; динамический контроль ДЭРА оптимально проводить ежегодно.

1.4. Лечение

Решить вопрос о назначении профилактической антирезорбтивной терапии необходимо не позднее первых 6 месяцев приема ИА.

Показаниями для назначения остеомодифицирующих агентов являются:

- значение Т-показателя < -2 , согласно денситометрии, или
- сочетание любых двух из нижеперечисленных 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 нередки 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.

Период применения составляет 2–5 лет под контролем денситометрии.

Особые указания

При назначении противоопухолевого лечения, которое неблагоприятно влияет на здоровье костей, необходимо проинформировать пациентов о риске развития остеопороза, рекомендовать диету, обогащенную кальцием, умеренные физические тренировки, дополнительный прием витамина D.

В случае применения деносумаба следует помнить о синдроме «рикошетного остеолиза» после его отмены. Поэтому при завершении терапии деносумабом 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 остеодеструктивный процесс при множественной миеломе достигает 95%.

Поражение костей ухудшает качество жизни больных: сопровождается болью, ограничением подвижности. Развитие скелетных осложнений еще более усугубляет социальное функционирование больного, увеличивает затраты на лечение и сокращает продолжительность жизни.

2.2. Этиология и патогенез

Процесс метастазирования опухоли чрезвычайно сложен. В образовании метастатического очага в кости участвуют не только опухолевые клетки, но и клетки микроокружения: гемопоэтические стволовые клетки, остеобlastы, клетки эндотелия сосудов, макрофаги и др. Продуцируемые опухолью цитокины и факторы роста стимулируют остеобlastы на выработку лиганда активатора рецептора ядерного фактора каппа В (RANK-L). Соединение RANK-L с рецепторами RANK на поверхности молодых остеокластов запускает их созревание, активацию, тем самым ускоряется резорбция костной ткани. В то же время в процессе остеолиза высвобождаются биологически активные вещества, которые 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 этот тип характеризуется высокой частотой 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 нормальной. Встречаются при РПЖ, мелкоклеточном раке легкого.
- Смешанные метастазы характеризуются одновременным присутствием у пациента как литических, так и бластических очагов или наличием в метастазе как участков разрежения костной ткани, так и очагов остеосклероза. Встречаются при РМЖ, раке желудка, колоректальном раке и др.

Анализ результатов 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 важным является локализация метастатических очагов в скелете: принципиально разделение на поражение опорных костей (позвоночник, таз, трубчатые кости) и иных.

2.4. Диагностика метастазов в костях

2.4.1. Клиническая картина

Поражение костей у онкологических пациентов часто протекает бессимптомно. Основной жалобой является боль, которая характеризуется хроническим течением и устойчивостью к стандартным методам лечения.

При прогрессировании процесса возникают скелетные/костные события: это необходимость в ЛТ (наиболее часто), хирургическом вмешательстве вследствие патологического перелома или его угрозы, компрессия спинного мозга. К костным осложнениям относят гиперкальциемию, хотя она может иметь паранеопластическое происхождение и наблюдаться в отсутствие метастазов в костях.

2.4.2. Физикальное обследование

Всем пациентам рекомендуется измерение роста и веса с определением индекса массы тела (ИМТ), проведение физикального осмотра костно-мышечной системы, при котором оценивают:

- целостность костных структур;
- симметричность парных костных структур;
- оптическую локализацию боли (особенно в области позвоночника);
- наличие патологических симптомов в области костей (отек, гиперемия кожи, болезненность, связь с нагрузкой 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 активации остеобластов и повышение уровня кальция в сыворотке крови.

Мониторинг уровня креатинина и кальция необходим в случае назначения остеомодифицирующих агентов (ОМА).

2.4.4. Инструментальные диагностические исследования

Общие положения

- Для диагностики метастатического поражения скелета используются изотопные, рентгенологические методы исследования, МРТ и их комбинации. Для более точной интерпретации необходима тщательная интеграция данных об изменениях костной ткани, полученных различными методами.
- Скрининговым методом выявления метастазов в скелете является остеосцинтиграфия.
- Диагноз «метастазы в кости» может быть установлен только при помощи рентгеновских методов исследования либо МРТ. Эти же методы являются приоритетными в плане оценки эффективности противоопухолевого лечения. Рекомендуется в динамике использовать тот же метод визуального контроля за метастатическими очагами, который был применен при первоначальной диагностике.
- Оптимальный интервал для обследования костной системы составляет 3–6 месяцев, однако, интервалы могут быть изменены в зависимости от конкретной клинической ситуации: курсовое лечение при ХТ, контроль после хирургического пособия, ЛТ, РНТ.
- При наличии локальных проявлений патологического процесса (синдром компрессии спинного мозга, локализованный болевой синдром, подозрение на перелом), первичным методом обследования служит КТ или МРТ, в некоторых случаях достаточно рентгенографии.

Основные методы визуализации

Сцинтиграфия рекомендована всем больным с подозрением на метастатическое поражение костей. Метод позволяет обнаружить метастазы во всем скелете (за исключением миеломной болезни), зачастую задолго до появления рентгенологических изменений. РФП, меченные радиоактивным изотопом технеция (^{99m}Tc), накапливаются 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.

ОФЭКТ-КТ (однофотонная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией) является дополнением к остеосцинтиграфии, обладает большей чувствительностью и специфичностью, что позволяет дифференцировать опухолевый и неопухолевый процесс.

Рентгенография — малочувствительный метод, способный распознать деструктивный очаг губчатой кости размером > 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 позволяет выявить остеолитические метастазы в губчатых костях и поражение трубчатых костей. Метод применим для оценки динамики лекар-

ственного лечения 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 самостоятельно, также необходим для навигации при проведении биопсии костных очагов. Применение контрастного усиления при проведении КТ-исследования продиктовано в большей степени необходимостью комплексного обследования пациента: для обнаружения и/или динамической оценки висцеральных проявлений болезни.

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}F -ФДГ) и комбинированный метод (ПЭТ-КТ) возможно использовать только для оценки распространенности опухолей, характеризующихся высоким метаболизмом глюкозы (РМЖ, рак легкого, рак щитовидной железы, меланома, саркомы, опухоли головы и шеи, рак пищевода, поджелудочной железы, рак шейки матки и др.). Не используется при раке простаты, раке почки, гепатоцеллюлярном раке.

Изотоп ^{18}F -ФДГ — неспецифичный для костной ткани РФП, не всегда позволяющий дифференцировать опухолевые и дистрофические изменения, особенно при малых размерах. Использование ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ в качестве самостоятельного метода оценки эффективности 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 множественных новых очагов в сочетании с повышением уровня накопления РФП. Критериями ПЭТ-ответа на лечение при солидных опухолях (по критериям PERCIST) является снижение метаболической активности на $\geq 30\%$ максимально активного очага.

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 изменении объема опухоли. Оценить реакцию на лечение довольно сложно, процессы репарации костной ткани развиваются медленно, начинают проявляться только через 3–6 месяцев, а для полного созревания требуется около года.

Изотопные методы не могут быть использованы для оценки динамики в процессе противоопухолевого лечения, 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.

Метастатические очаги в костях оцениваются как «неизмеряемые» по критериям RECIST 1.1. Измеряемым очагом может считаться внекостный мягкотканый компонент.

Появление рентгенологических признаков остеосклероза латентических 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.

Прогрессированием процесса будет считаться нарастание имеющейся деструкции кости после как минимум 3–4 месячного интервала; появление новых латентических очагов либо мягкотканного внекостного компонента.

При множественном поражении скелета в динамике целесообразно оценивать изменения метастатических очагов, расположенных в клинически значимых зонах: позвоночнике, трубчатых костях, костях таза, шейке бедра.

Другие участки скелета не требуют прицельного и частого динамического контроля.

2.4.5. Иные диагностические исследования

Биопсия кости

В большинстве случаев необходимость 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.

2.5. Лечение

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

Основным является лекарственное лечение, включающее противоопухолевую терапию и использование остеомодифицирующих агентов — бисфосфонатов и деносумаба. В случае угрозы развития и/или наличия костных осложнений применяют лучевую терапию (ЛТ), хирургические пособия. При множественном поражении скелета с болевым синдромом с паллиативной целью проводят радионуклидную терапию (РНТ).

2.5.1. Лекарственное лечение

Основные положения

- Рассмотреть вопрос о назначении ОМА рекомендуется в каждом клиническом случае сразу после факта выявления метастазов в костях и оценивать необходимость их применения регулярно на протяжении всего заболевания.

- При этом, пациентам с РМЖ и кастрационно-резистентным РПЖ 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, или в том случае, если симптомы являются клинически значимыми.
- Основными антирезорбтивными препаратами, применяемыми при метастатическом поражении костей, являются бисфосфонаты и деносумаб. Одновременное применение двух разных ОМА противопоказано. В случае необходимости смены ОМА — возможен переход с одного препарата на другой с соблюдением рекомендованных сроков введения.
- Всем больным рекомендован дополнительный прием кальция 1000 мг/сут и витамина D 1000 ЕД на протяжении всего периода антирезорбтивной терапии.
- Всех больных необходимо информировать о риске возникновения остеонекроза челюсти и рекомендовать осмотр стоматолога перед началом применения ОМА.

БИСФОСФОНАТЫ

Бисфосфонаты — это аналоги эндогенного пирофосфата костного матрикса. Механизм их действия точно не определен, однако, известно, что они нарушают метаболизм остеокластов, подавляют миграцию опухолевых клеток и их адгезию к костному матриксу, а также активируют апоптоз остеокластов.

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

Рекомендуемые препараты и режимы применения представлены в таблице 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, артраптальгия или миалгия), которые, как правило, купируются назначением НПВС, и, редко — отсроченные осложнения (гипокальциемия, почечная недостаточность).

Пациентам с умеренными нарушениями функций почек требуется корректировка дозы (табл. 3), адекватная гидратация, с выраженным (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.

Больным со стабилизацией состояния костных очагов на протяжении 3–6 ежемесячных введений золедроновой кислоты рекомендуется переход на применение этого препарата каждые 12 недель.

При наличии бессимптомных метастазов (как правило, при олигометастатической болезни), без угрозы костных осложнений, возможно исходно назначить золедроновую кислоту в режиме 1 раз в 12 недель.

При достижении стойкой ремиссии опухолевого процесса в костях терапию бисфосфонатами можно прервать через 2 года применения.

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА (ДЕНОСУМАБ)

Деносумаб — моноклональное антитело, аналог естественного белка остеопротегерина. Связывая RANK-лиганд, деносумаб блокирует процесс созревания остеокластов и 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 остеолиз). Исходя из этого, удлинение интервалов между введениями не рекомендуется.

По данным рандомизированных исследований при метастатическом процессе деносумаб имеет преимущество в 17% по сравнению с золедроновой кислотой в снижении

риска развития костных осложнений при всех типах опухолей, более значимо уменьшает болевой синдром.

Препарат обладает благоприятным профилем безопасности и более удобен в применении: подкожная инъекция в область бедра, плеча или живота в дозе 120 мг 1 раз в 4 нед.

Деносумаб является препаратом выбора для следующих пациентов:

- с нарушением функции почек по клиренсу креатинина;
- с существующей угрозой патологического перелома;
- при неэффективности терапии бисфосфонатами (возникновение новых очагов, усугубление болевого синдрома, развитие костных событий);
- при сохраняющейся гиперкальциемии на фоне в/в бисфосфонатов;
- при отсутствии адекватного венозного доступа.

Особые указания

- В случае вынужденной отмены деносумаба на срок \geq 6 месяцев для предотвращения так называемого «крикошетного остеолиза», необходимо рекомендовать продолжение лечения бисфосфонатами.
- У пациентов с почечной недостаточностью коррекции режима дозирования препарата не требуется.
- Пациенты, находящиеся на анализе подвержены большему риску развития гипокальциемии, поэтому им необходим мониторинг концентрации кальция перед каждым введением.

2.5.2. Хирургическое лечение

Основные положения

- 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 предпочтительнее фиксации после перелома за счет лучшего функционального восстановления больного.
- Радикальное хирургическое лечение рекомендуется при наличии строгих критериев: солитарный метастаз опухоли в сочетании с благоприятным онкологическим прогнозом по данным онкоортопедических шкал.

Паллиативное хирургическое лечение

При патологическом переломе трубчатых костей и клинических симптомах компрессии спинного мозга рекомендуется срочное хирургическое вмешательство, объем которого решается 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 лизической деструкции рекомендуется дополнительное укрепление костным цементом. При патологических переломах костей, не несущих опорной нагрузки, рекомендуется шинирование (ребро) или иммобилизация повязкой (плечевая кость, ключица).

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 сборкой фиксирующей системы.

В случае развития симптомов сдавления спинного мозга с наличием или с рентгенологической угрозой патологического перелома позвонка рекомендуется декомпрессивная ламинэктомия с задней транспедикулярной стабилизацией, передняя декомпрессия спинного мозга с замещением дефекта эндопротезом (корпорэктомия). При нарастании неврологического дефицита хирургическое лечение необходимо провести в срочном порядке в течение 48–72 часов.

2.5.3. Лучевая терапия

Дистанционная лучевая терапия

ЛТ 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.

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 лечащим 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 настороженности 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 или 24–30 Гр за 3 фракции. Проведение SBRT при множественном костном поражении нецелесообразно.

Радионуклидная терапия

РНТ рекомендуется в качестве паллиативного лечения пациентам с множественными остеобластическими или смешанными метастазами в кости с болевым синдромом.

В настоящее время имеется немалое число публикаций по безопасности и эффективности применения различных остеотропных короткоживущих радиоизотопов (самарий-153, стронций-89, рений-186), в том числе и в комбинации с ЛТ. Эти препараты применяются

вне зависимости от локализации первичной опухоли; условием для назначения является повышенное накопление диагностических РФП по данным остеосцинтиграфии.

Радий-223 одобрен при кастрационно-резистентном РПЖ с метастазами в кости при отсутствии висцеральных метастазов.

Применение туморотропных радиоизотопов отражено в соответствующих рубриках по нозологиям.

Тактика лечения определяется индивидуально.

Одновременное применение РНТ и цитостатической терапии не рекомендуется в связи с высоким риском миелотоксичности.

Применение ОМА на фоне любых методов лучевой терапии является целесообразным и снижает риск костных осложнений

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, ромосорумаб и антиангиогенные препараты: бевацизумаб, афлиберцепт, а также другие таргетные препараты: сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб, иматиниб, регографениб, ритуксимаб, инфликсимаб, эверолимус, темизоролимус. Описаны случаи ОНЧ при использовании РФП (радий-223), ралоксифена, метотрексата, кортикоステроидов.

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:

- текущее или завершившееся лечение с использованием антирезорбтивных препаратов или их комбинаций с иммуномодуляторами или антиангиогенными препаратами;
- наличие обнаженной костной ткани, определяемой при зондировании через внешние и внутримаргинальные свищевые ходы в челюстно-лицевой области, в течение 8 и более недель;
- отсутствие лучевой терапии на область лицевого скелета и метастатического поражения челюстей.

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 с длительностью лечения и при совместном применении ОМА и антиангиогенных препаратов.

Перед назначением ОМА необходима санация полости рта, осмотр стоматолога и информирование пациента о первичных 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 2 раза в год и незамедлительное обращение при наличии жалоб. При необходимости экстракции зуба, рекомендовано приостановить применение ОМА, выполнить процедуру на фоне антибактериального лечения, рекомендованного стоматологом, и возобновить применение ОМА только после полного заживления раны.

В случае развивающегося остеонекроза челюсти терапию любыми ОМА целесообразно отменить (исключение — случаи тяжелой гиперкальциемии), хотя убедительных данных усугубления течения ОНЧ на фоне продолжения антирезорбтивной терапии нет.

3.2. Гиперкальциемия

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

Гиперкальциемия является смертельно опасным осложнением, как правило, встречается при распространенных формах болезни, однако, в ряде случаев может иметь парапластическое 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 3,0–3,2 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 кортикоステроидов.

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

Контроль за состоянием скелета необходим как пациентам с метастазами в костях, так и при ранних стадиях болезни. ОМА являются неотъемлемым и эффективным средством лечения больных, наряду с противоопухолевой терапией, ЛТ и РНТ. Выбор препарата, продолжительность терапии и режим введений (в случае применения золедроновой кислоты) осуществляется индивидуально. Показания для применения антирезорбтивных средств должны оцениваться на протяжении всего периода лечения больного.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-60-68

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. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 60–68.

ФЕБРИЛЬНАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ

Коллектив авторов: Сакаева Д.Д., Борисов К.Е., Булавина И.С., Когония Л.М., Курмуков И.А., Орлова Р.В., Шабаева 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 прикованного 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 органных повреждений) и атрибутивную летальность, увеличиваю вероятность своевременного продолжения противоопухолевого лечения.

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

2.1. Антибиотики, прием внутрь

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

- моксифлоксацин (по 0,4 г один раз в день);
- левофлоксацин (по 0,5 г каждые 12 часов или по 0,75 г один раз в день) и амоксициллин/клавуланат (по 0,875/0,175 г каждые 8 часов или 1,0/0,25 г каждые 12 часов);
- ципрофлоксацин (по 0,75 г каждые 12 часов) и амоксициллин/клавуланат (по 0,875/0,175 г каждые 8 часов или 1,0/0,25 г каждые 12 часов);
- ципрофлоксацин (по 0,75 г каждые 12 часов) и клиндамицин (по 0,3 г каждые 8 часов).

2.2. Антибиотики, парентеральное введение

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

- цефепим (по 2,0 г каждые 8 часов, внутривенно);
- имипенем/циластатин (по 0,5 г каждые 6 часов, внутривенно);
- меропенем (по 1,0 г каждые 8 часов, внутривенно);
- пиперациллин/тазобактам (по 4,5 г каждые 6 часов, внутривенно).

При аллергии на бета-лактамные антибиотики могут использоваться комбинированные схемы, например, азtreонам (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-лактамный антибиотик 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 (галактоманнан) инфекций. Если общее состояние не ухудшается до анализа результатов повторного обследования, то необходимости в эскалации эмпирической антибиотикотерапии, как правило, нет. При ухудшении общего состояния, прогресси-

ровании 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, доксорубицин, цисплатин), ddM-VAC Паклитаксел, цисплатин
Рак молочной железы	Дозо-уплотнённые режимы AC/P (доксорубицин, 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, доксорубицин, этопозид
Саркомы	Доксорубицин, ifosfamid, дакарбазин VAI (винクリстин, доксорубицин, ifosfamid) Доксорубицин, цисплатин IA (доксорубицин, ifosfamid) IE-VAC (ifosfamid, этопозид — винクリстин, доксорубицин, циклофосфамид) GEMTAX (гемцитабин, доцетаксел)
Рак яичников	Топотекан 1,5 мг/м ² (1–5–й дни)
Опухоли яичка	PEI (этопозид, ifosfamid/ + месна, цисплатин) TIP (паклитаксел, ifosfamid/ + месна, цисплатин) VEIP (винбластин, ifosfamid/ + месна, цисплатин)
Рак головы и шеи	TIP (паклитаксел, ifosfamid/ + 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 (эпиродицин, цисплатин, фторурацил), ECX (эпиродицин, 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 коньюгат филграстима с одной молекулой полиэтилен-гликоля, 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	Гликопегилированный 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 пегилированный Г-КСФ (филграстим), коньюгированный 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 негликозированный 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 гликозированный 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

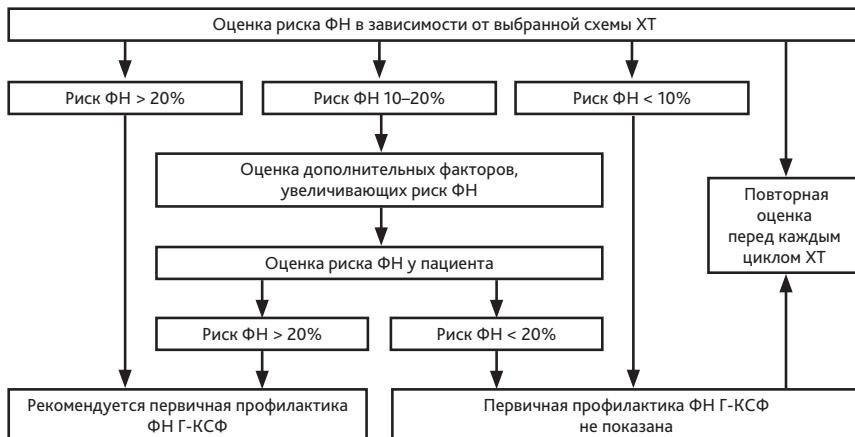


Рисунок 1. Алгоритм для назначения первичной профилактики ФН.

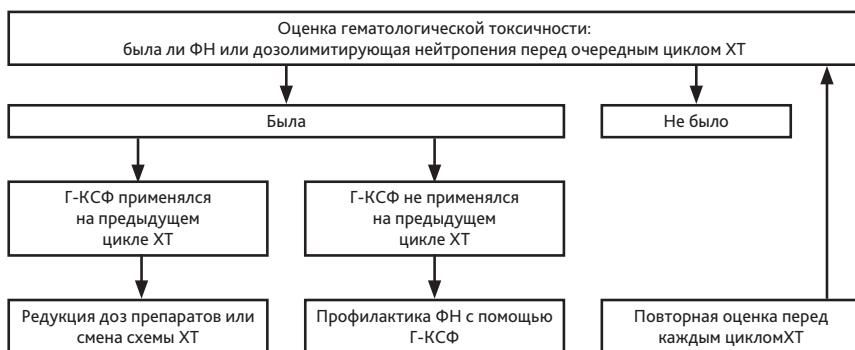


Рисунок 2. Алгоритм принятия решения перед вторым и последующими циклами ХТ.

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 $\geq 40-50 \times 10^9 / \text{л}$.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-69-82

Цитирование: Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Практические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 69–82.

ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ

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.

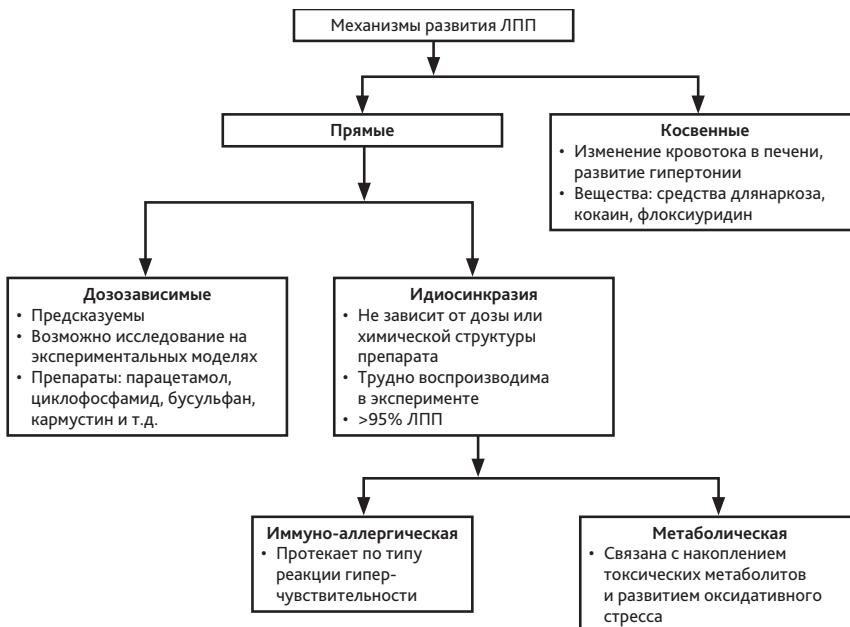


Рисунок 1. Лекарственное поражение печени.

1.2.2. Определяемые препаратом

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

2. КЛАССИФИКАЦИЯ

По клинико-морфологической картине выделяют следующие формы ЛПП:

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

3. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Гепатоцеллюлярная форма поражения печени характеризуется повышением АЛТ более, чем в 2 раза относительно верхней границы нормы (ВГН). При этом также возможно повышение щелочной фосфатазы (ЩФ), являющейся 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, при чём 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	
	Фluвастатин	
	Ципрофлоксацин	
CYP2B6		
Ифосфамид	Амлодипин	Верапамил
Циклофосфамид (индуктор)	Доксорубицин	Аторвастатин
	Итраконазол	Фluвастатин
	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
Доксорубицин (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	
	Эторикоксив	
	Изониазид	
	Итраконазол	
	Мидазолам	
	Никотинамид	
	Нифедипин	
	Пропофол	
	Силденафил	
	Тиклопидин	
	УДХК	

Спектр клинических проявлений ЛПП варьирует от бессимптомного повышения печеночных аминотрансфераз до развития желтухи, холестаза, обструкции синусоидов, прогрессирования фиброза и развития фулминантной печеночной 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, печеночной артерии, печеночной 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 маркеров 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, цитарabin, циклофосфамид, карmustин, митомицин, 6-меркаптотурин, 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 пёчёночных 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 пёчёночного 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) анализ 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.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2291100/>?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 трепомор)	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
Алкилирующие агенты	Циклофосфамид	Повышение АСТ/АЛТ в 70% случаев
	Ифосфамид	Умеренное повышение АСТ/АЛТ
	Оксалиплатин	Умеренное повышение АСТ/АЛТ
	Цисплатин	Небольшое повышение АСТ/АЛТ
	Карбоплатин	Повышение АСТ/АЛТ в 30% случаев
	Дакарбазин	Умеренное повышение АСТ/АЛТ
Противо-опухолевые антибиотики	Доксорубицин и эпирорубицин	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 ACT/АЛТ Повышение ACT/АЛТ > 5 ВГН в > 10% случаев
	Гефитиниб	Повышение ACT/АЛТ от 9 до 13% случаев Повышение ACT/АЛТ > 5 ВГН в 2–4% случаев
	Лапатиниб	Повышение ACT/АЛТ от 5% до 15% случаев Повышение ACT/АЛТ > 5 раз — редко
	Сорафениб	Умеренное повышение ACT/АЛТ Повышение ACT/АЛТ > 5 ВГН 1–3% случаев
	Пазопаниб	Повышение ACT/АЛТ в > 50% случаев Повышение ACT/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 ACT/АЛТ в > 40% случаев Повышение ACT/АЛТ > 5 ВГН в > 2–3% случаев Редко — гипераммониемия и развитие печёночной энцефалопатии
	Регоррафениб	Повышение ACT/АЛТ в 39–45% случаев Повышение ACT/АЛТ > 5 ВГН в 3–6% случаев Редко — гипераммониемия и развитие печёночной энцефалопатии
	Вемурафениб	Повышение ACT/АЛТ в 30% случаев Повышение ACT/АЛТ > 5 ВГН в 3% случаев
Гормональные препараты	Тамоксифен	Развитие неалкогольной жировой болезни печени в 40% случаев к 1 году применения
	Абираптерон	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, неопухолевый рефрактерный асцит) и детоксикационной (общий билирубин > 51,3 мкмоль/л) функций печени. При наличии исходной печёночной недостаточности назначение

определенных 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 лекарственно-индуцированной 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 печеночных 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 печеночной недостаточности.

Таблица 7. Коррекция доз противоопухолевых химиопрепаратов.

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

Препарат	Общий билирубин, мг/дл	Амино-трансферазы	Щелочная фосфатаза	Снижение дозы от исходной (%)
5-фторурацил	> 5,0	–	–	0
Этопозид	1,5–3,0	ACT > 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	ACT > ВГН		400 мг 2 раза в сутки
	1,5–3 ВГН	Любой уровень ACT		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 гепатоцитах.

Основываясь на доступном клиническом опыте, назначение 5-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 5-аденозилметионином необходимо оценивать по степени снижения уровня печеночных аминотрансфераз.

При холестатическом/смешанном варианте поражения печени возможно совместное назначение 5-аденозилметионина с препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе 15–20 мг/кг массы тела в 2–3 приёма до разрешения холестаза.

Препарат бициклол, обладающий выраженным противовоспалительным и антиапототическим 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	<ul style="list-style-type: none"> • Продолжить терапию • Б/х анализ крови, оценка функции печени раз в неделю

Степень гепатотоксичности	Изменение лабораторных показателей	Тактика ведения
2	АЛТ, АСТ $> 3 \leq 5$ ВГН; Общий билирубин $> 1,5 \leq 3$ ВГН	<ul style="list-style-type: none"> Приостановить терапию Исключить вирусные гепатиты, аутоиммунные заболевания печени, билиарную обструкцию, новые метастазы или тромбоз Назначить преднизолон 0,5–1 мг/кг/сут (или метилпреднизолон в эквивалентной дозе) на 4 недели, с последующим уменьшением дозировки Контроль б/х показателей дважды в неделю При необходимости — проведение биопсии печени Возобновить терапию ингибиторами контрольных точек возможно при снижении дозы преднизолона до 10 мг/сут (улучшение б/х показателей до 1 степени гепатотоксичности)
3–4	АЛТ, АСТ > 5 ВГН; Общий билирубин > 3 ВГН	<ul style="list-style-type: none"> Полностью прекратить терапию ингибиторами контрольных точек Контроль б/х показателей крови каждые 1–2 дня Назначить преднизолон в дозе 1–2 мг/мг/сут При отсутствии положительной динамики через 3 дня лечения добавить мофитил 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 печеночных 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: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-83-107

Цитирование: Вицена М.В., Агеев Ф.Т., Орлова Р.В., Полтавская М.Г., Потиевская В.И. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 83–107.

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

Коллектив авторов: Вицена М.В., Агеев Ф.Т., Орлова Р.В., Полтавская М.Г., Потиевская В.И.

Ключевые слова: поддерживающая терапия, химиотерапия, кардиотоксичность, дисфункция левого желудочка, сердечная недостаточность, артериальная гипертония, 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, анти-HER2 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/ejhf.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, фторприимидины, 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 использо-

ванием 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, системического 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 кардиовазотоксичности 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 и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений;
- с плохо контролируемыми факторами риска (АД, холестерин);
- с существенным повышением сердечных биомаркеров (тропонин, натрий-уретические пептиды и др.) или значимой патологией при инструментальных исследованиях (ЭКГ, ЭхоКГ).

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

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Антрациклиновые антибиотики Доксорубицин и др.															
Анти-HER2 терапия Трастузумаб, пертузумаб и др.															
Ингибиторы VEGF Сунитиниб, сорафениб, пазопатиб, бевасизумаб 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															

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Ингибитор циклин-зависимых киназ 4/6 Рибоциклиб															
Комбинированная терапия ингибиторами RAF и MEK Дабрафениб + траметиниб, вемурафениб + кобиметиниб, энкорафениб + биниметиниб															

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 или новое значительное повышение от исходного уровня.

Дисфункция сердца наиболее часто связана с применением антрациклических антибиотиков и анти-HER2 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 доксорубицина, ≥ 600 мг/м² эпирорубицина);

- высокая доза лучевой терапии (≥ 30 Гр) на область средостения или левую половину грудной клетки;
- терапия антрациклиноми в низких суммарных дозах в сочетании с лучевой терапией на область средостения или левую половину грудной клетки в низких дозах;
- последовательная терапия антрациклиноми и трастузумабом;
- терапия антрациклиноми в низких дозах или трастузумабом в сочетании с наличием у пациента двух и более факторов риска ССЗ (АГ, курения, дислипидемии, сахарного диабета, ожирения), сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда в анамнезе, умеренные и тяжелые клапанные пороки сердца), исходной дисфункцией ЛЖ (ФВЛЖ < 55%), возрастом пациента более 60 лет.

1.2. Диагностика

1.2.1. До начала противоопухолевой терапии рекомендованы обследования

- Сбор жалоб с целью выявления симптомов, типичных для СН (одышка, утомляемость, плохая переносимость нагрузок, отёки нижних конечностей, ортопноэ, сердечная астма), анамнеза (сведения о наличии ИБС, АГ и других ССЗ и их факторов риска, семейный анамнез).
- Физикальное обследование с измерением офисного АД.
- ЭхоКГ для оценки ФВЛЖ, общей продольной деформации миокарда (GLS) ЛЖ (при доступности метода) и других показателей структурно-функционального состояния сердца. При недостаточной информативности ЭхоКГ в качестве дополнительного метода исследования возможно использовать МРТ сердца, при ее недоступности — равновесную изотопную вентрикулографию. Для определения ФВЛЖ в динамике рекомендуется использовать один и тот же визуализирующий метод.
- ЭКГ в 12 отведениях с расчётом QTc.
- Биохимический анализ крови с определением липидного спектра, глюкозы, креатинина с расчётом клиренса креатинина и/или СКФ, калия, натрия, АСТ, АЛТ.
- Сердечные биомаркеры: тропонин I или T (предпочтительно высокочувствительный), натрийуретические пептиды (BNP, NT-proBNP), 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, GLS ЛЖ (при доступности метода). Для повышения точности исследования ЭхоКГ желательно выполнять на одном приборе и одним оператором. 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 антрациклинов-содержащей ХТ, если доза доксорубицина не превышает 250 мг/м²

(или эквивалентной дозы другого антрациклина). При кумулятивной дозе доксорубицина $> 250 \text{ мг}/\text{м}^2$ дополнительное обследование рекомендовано после каждого повышения дозы примерно на $100 \text{ мг}/\text{м}^2$ (или примерно $200 \text{ мг}/\text{м}^2$ эпирюбицина).

У бессимптомных пациентов с исходно нормальной функцией сердца ЭхоКГ рекомендовано проводить каждые 3 месяца в процессе анти-HER2 терапии и по ее завершении. При проведении анти-HER2 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 (с периодичностью, аналогичной ЭхоКГ) при доступности у пациентов с высоким/очень высоким сердечно-сосудистым риском или при появлении клинических и эхокардиографических признаков дисфункции сердца.

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 (доксорубицин $< 360 \text{ мг}/\text{м}^2$, даунорубицин $< 800 \text{ мг}/\text{м}^2$, эпирюбицин $< 720 \text{ мг}/\text{м}^2$, идарубицин $< 150 \text{ мг}/\text{м}^2$, митоксантрон $< 160 \text{ мг}/\text{м}^2$);
- использование менее кардиотоксичных режимов противоопухолевой терапии (без антрациклинов), если имеются доказательства не меньшей их эффективности;
- использование липосомальной формы доксорубицина (при раке яичников, ВИЧ-ассоциированной саркоме Капоши, при неэффективности по крайней мере одной линии предшествующей терапии, при метастатическом РМЖ);
- 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 (предпочти-

тельно 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 эпирорубицина — 540 мг/м², в случае целесообразности продолжения терапии антрациклином, а также при исходном поражении сердца (наряду с проводимой кардиологической терапией) больным, которым показана терапия антрациклином, независимо от типа онкологического заболевания;
- регулярные аэробные физические нагрузки (не менее 150 мин в нед.) при терапии антрациклином.

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. 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 антрациклином рекомендовано прекратить.
- При симптомной умеренной дисфункции сердца рекомендовано приостановить терапию антрациклином, направить пациента на консультацию кардиолога для назначения или коррекции терапии СН. Решение о возобновлении противоопухолевой терапии должно приниматься мультидисциплинарной командой.
- При симптомной легкой дисфункции сердца рекомендована терапия СН, решение о приостановлении или продлении терапии антрациклином должно приниматься мультидисциплинарной командой.
- При бессимптомной умеренной и тяжелой дисфункции сердца рекомендовано приостановить терапию антрациклином, направить пациента на консультацию кардиолога для назначения или коррекции терапии СН. Решение о возобновлении противоопухолевой терапии должно приниматься мультидисциплинарной командой.
- При бессимптомной легкой дисфункции сердца терапия антрациклином 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 терапию, направить пациента на консультацию кардиолога для назначения или коррекции терапии СН. Решение о возобновлении противоопухолевой терапии должно приниматься мультидисциплинарной командой.

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

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

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

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

Больным высокого и 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.

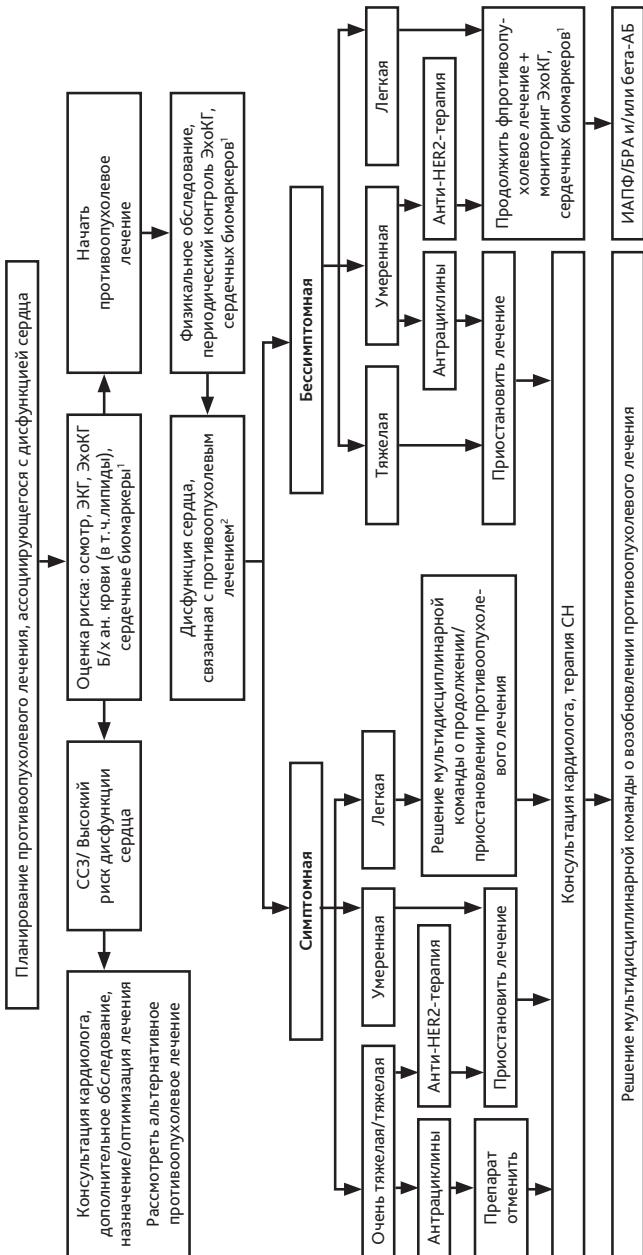
¹ При доступности.² Критерии симптомной и бессимптомной дисфункции сердца, связанный с противоопухолевым терапией, см. раздел 1.1.

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

Факторы риска развития ишемических осложнений:

- ИБС (стенокардия, безболевая ишемия, ИМ, коронарная реваскуляризация в анамнезе);
- АГ;
- сахарный диабет;
- дислипидемия;
- курение;
- ожирение;
- малоподвижный образ жизни;
- семейный анамнез раннего развития ИБС или инсульта (у мужчин до 55 лет, у женщин — до 60 лет);
- 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 (VELOЭРГОМЕТРИЯ, 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 (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: <ul style="list-style-type: none"> боль за грудиной, возможно с иррадиацией в левую руку, спину, челюсть (одышка как эквивалент) длительностью до 5 мин; привокация 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

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 безболевой ишемии миокарда необходимо приостановить терапию, рекомендована консультация кардиолога для определения оптимальной тактики дальнейшего обследования и лечения.

общепринятым рекомендациям. У больных ИБС при возможности следует избегать продолжительной и высокодозной терапии фторпиrimидинами 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 изосорбida 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 болясное, а не продолжительное инфузционное 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 (разжевывать), 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.

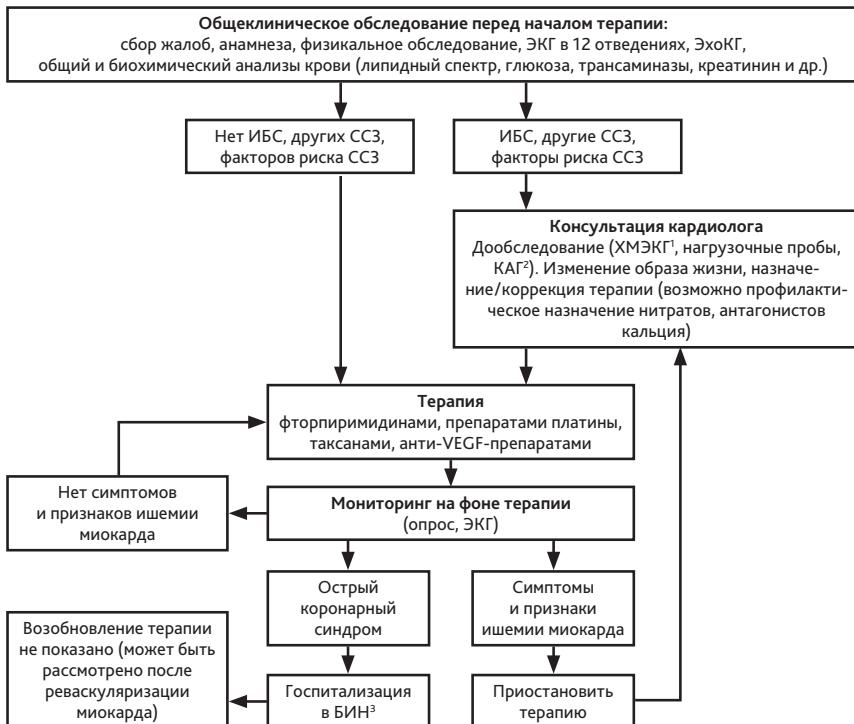
Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при назначении противоопухолевых препаратов, ассоциирующихся с развитием ИБС, представлен на рис. 2.

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:

- 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.



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.

3. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

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

3.1. Факторы риска АГ и других сердечно-сосудистых осложнений в процессе анти-VEGF терапии

- АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. до начала терапии;
- ССЗ: нарушения мозгового кровообращения в анамнезе; ИБС (ИМ, стенокардия, коронарная реваскуляризация в анамнезе), СН, кардиомиопатия, болезни периферических артерий, перенесенные тромбоз глубоких вен/ТЭЛА;
- Факторы риска ССЗ: сахарный диабет, дислипидемия, ожирение, курение, хроническая болезнь почек, протеинурия;
- Пожилой возраст;
- Предшествующая терапия антрациклинами и ЛТ.

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 Эхо-КГ 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. 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 или блокаторами рецепторов ангиотензина II и дигидропиридиновыми антагонистами кальция рекомендована пациентам при уровне АД систолического ≥ 160 мм рт. ст., диастолического ≥ 100 мм рт. ст.

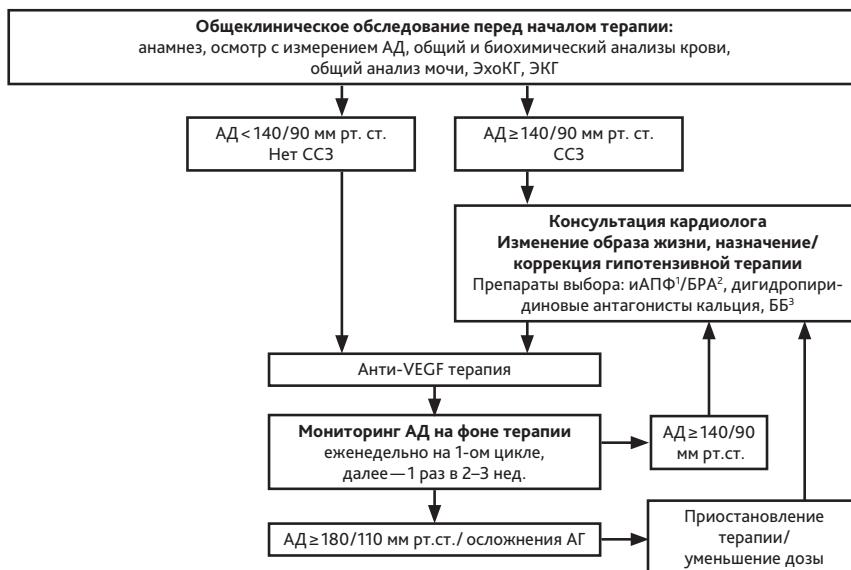
У пациентов с ИБС или риском развития дисфункции ЛЖ/СН помимо ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II рекомендовано использование бета-адреноблокаторов (предпочтительно небиволол, карведилол).

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., диастолическое ≥ 110 мм рт. ст.) или осложнённой АГ. При достижении уровня АД

sistолического < 160 мм рт. ст., диастолического < 100 мм рт. ст. терапия может быть возобновлена при тщательном мониторинге.

Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при назначении анти-VEGF терапии представлен на 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 при назначении анти-VEGF терапии.

4. НАРУШЕНИЯ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА

У онкологических пациентов часто развиваются различные нарушения ритма и проводимости сердца, которые затрудняют проведение противоопухолевого лечения. Причинами могут быть прямое поражение сердца (первичная опухоль, метастазирование в сердце, амилоидоз), паранеопластические процессы, гипоксия, электролитные расстройства, дисбаланс вегетативной нервной системы, исходные заболевания сердечно-сосудистой системы, хирургические вмешательства, осложнения лучевой терапии и противоопухолевая лекарственная терапия (табл. 1). Важное клиническое значение имеют удлинение интервала QT и фибрилляция предсердий.

4.1. Факторы риска удлинения интервала QT

Удлинение интервала QT может приводить к развитию жизнеугрожающих аритмий — желудочковой тахикардии, в том числе тахикардии типа «пируэт», и фибрилляции желудочков. Удлинение QT наиболее часто наблюдается при назначении таких противоопухолевых средств как триоксид мышьяка, оксалиплатин, пазопаниб, нилотиниб, рибоклиб, сунитиниб, торемифен, акларубицин, вандетаниб, а также может быть вызвано электролитными расстройствами, сопутствующей медикаментозной терапией и другими предрасполагающими факторами (табл. 4).

Таблица 4. Факторы, предрасполагающие к удлинению интервала QT.

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

4.2. Диагностика при назначении препаратов, удлиняющих интервал QT

4.2.1. До начала лечения

- Сбор жалоб (перебои в работе сердца, неритмичное сердцебиение, синкопальные состояния) и анамнеза (сведения о наличии нарушений ритма сердца и других ССЗ);
- Физикальное обследование;
- ЭКГ в 12 отведениях с определением корригированного интервала QT (QTc) и оценкой факторов, потенциально влияющих на его величину. Величина QTc определяется автоматически (на современных электрокардиографах) или по формуле Фредерика ($QTc = QT/3 \sqrt{RR}$, сек). 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 с определением QTc в соответствии с протоколом для препарата, если $QTc \leq 480$ мс;
- ЭКГ в 12 отведениях с определением QTc еженедельно, если $QTc > 480$ мс;
- ЭКГ в 12 отведениях с определением QTc при каждом повышении дозы препарата.

4.3. Профилактика и 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. Профилактика и лечение при назначении препаратов, удлиняющих интервал QT

- До начала лечения препаратами, влияющими на продолжительность интервала QT, рекомендована коррекция исходных модифицируемых факторов риска его удлинения, в т. ч. электролитного дисбаланса и пересмотр сопутствующей терапии препаратами, удлиняющими QT;
- При $QTc > 480$ мс до начала лечения следует рассмотреть альтернативные методы терапии препаратами, не влияющими на его продолжительность. При $QTc \geq 500$ мс рекомендован выбор альтернативных препаратов;
- Если в процессе лечения $QTc > 480$ мс, но < 500 мс, рекомендована коррекция обратимых причин, еженедельный контроль ЭКГ;
- При бессимптомном увеличении длительности $QTc \geq 500$ мс следует приостановить противоопухолевое лечение, устраниить возможные предрасполагающие факторы, контролировать ЭКГ каждые 24 часа. Лечение может быть возобновлено с прежней дозой препарата, если $QTc < 480$ мс. Лечение может быть возобновлено с применением редуцированной дозы препарата, если $QTc > 480$ мс, но < 500 мс. После возобновления терапии в течение месяца рекомендован контроль ЭКГ один раз в неделю, затем один раз в месяц. Если $QTc \geq 500$ мс, следует обсудить альтернативную терапию;
- При развитии тахикардии типа «пириуз» или устойчивой желудочковой тахикардии следует отменить противоопухолевое лечение и устраниить возможные предрасполагающие факторы. В случае возникновения пробежек желудочковой тахикардии типа «пириуз» следует назначить внутривенную инфузию 10 мл 25% раствора магния сульфата, при тенденции к брадикардии возможно использование учащающей (а+) трансвенозной кардиостимуляции или внутривенно инфузии допамина или добу-

тамина. При развитии устойчивого пароксизма желудочковой тахикардии типа «пируэт» проводят электрическую кардиоверсию.

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

4.3.2. Профилактика и лечение при фибрилляции и трепетании предсердий

Фибрилляцию предсердий могут индуцировать антрациклины, антиметаболиты, алкилирующие агенты, ингибиторы протеасом, иммуномодулирующие препараты, ингибиторы гистон деацетилазы, ИКТИ и CART-терапия. Фибрилляция предсердий также может возникать в периодическом периоде, при проведении лучевой терапии.

При возникновении фибрилляции или трепетания предсердий рекомендована консультация кардиолога для назначения или коррекции терапии и последующего контроля её эффективности и безопасности.

При нестабильной гемодинамике проводится электрическая кардиоверсия. В остальных случаях решается вопрос о выборе стратегии контроля ритма или контроля частоты сердечных сокращений. Необходимо учитывать, что ряд препаратов, используемых для контроля ритма, может иметь нежелательные межлекарственные взаимодействия с противоопухолевыми препаратами и удлинять интервал QT (амиодарон, сotalол). Для контроля частоты сердечных сокращений предпочтительно назначение бета-адреноблокаторов (бисопролол, метопролол и др.).

Фибрилляция и трепетание предсердий сопряжены с повышением риска инсульта и системных тромбоэмбологических осложнений, что требует рассмотрения вопроса о назначении антикоагулянтной терапии. Для оценки риска развития инсульта и тромбоэмбологических 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 целесообразно рассмотреть назначение антикоагулянтов, если нет высокого риска кровотечений. Риск кровотечений определяется по наличию факторов риска (модифицируемых и немодифицируемых) на основании шкал риска кровотечений, наиболее часто — по шкале HAS-BLED. Следует учесть, что, с одной стороны, злокачественные новообразования увеличивают риск тромбоза, а с другой — риск кровотечений. К факторам риска кровотечений у онкологических пациентов относят:

- наличие массивного опухолевого конгломерата любой локализации с распадом;
- опухоли, локализованные в области головы и шеи с высоким уровнем кровоснабжения;
- опухоли центральной нервной системы;
- опасность аррозивного кровотечения;
- высокая вероятность массивной интраоперационной кровопотери (более 1 объема циркулирующей крови);
- коагулопатии с состоянием гипокоагуляции.

В качестве антикоагулянтов предпочтительно назначение низкомолекулярных гепаринов или новых оральных антикоагулянтов (НОАК) (апиксабан, ривароксабан и дабигатран) при уровне тромбоцитов не менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$. При уровне тромбоцитов $20\,000\text{--}50\,000$ НОАК могут применяться с большой осторожностью по решению консилиума при условии тщательного наблюдения и мониторинга количества тромбоцитов. При этом рекомендуется рассмотреть сниженную дозу НОАК, особенно при наличии более одного фактора риска кровотечений.

НОАК 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 или тяжелым митральным стенозом, в этих случаях назначается варфарин).

У пациентов с противопоказаниями к назначению антикоагулянтов и ожидаемой продолжительностью жизни более 12 месяцев может быть рассмотрена установка окклюдера в ушко левого предсердия. Назначение антиагрегантной терапии или низкомолекулярных гепаринов в профилактической дозе не рекомендуется у пациентов со злокачественными новообразованиями и фибрилляцией предсердий.

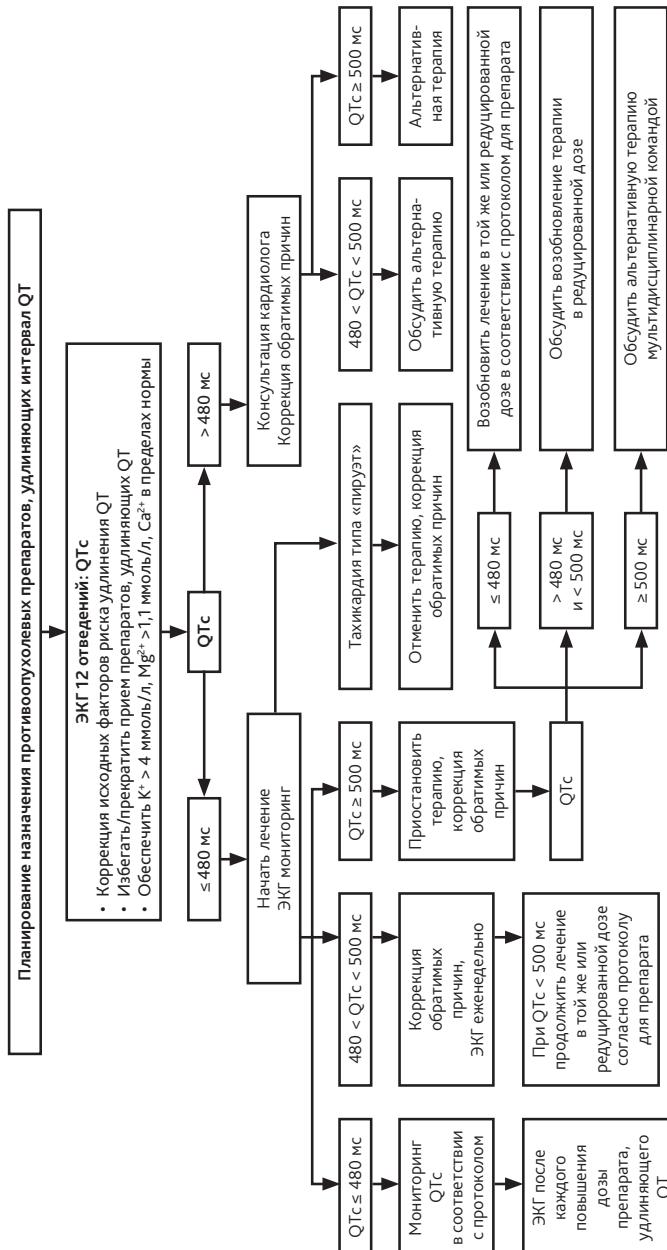


Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при назначении противоопухолевых препаратов, удлиняющих интервал QT.

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 тромбоэмбolicкие 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 эндомиокардиальной биопсии (мультифокальные воспалительные клеточные инфильтраты с явной потерей кардиомиоцитов при световой микроскопии), либо клинических критерий: 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 Такоцубо;
- другие иммуноопосредованные 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 аритмии, 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;
- 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) — перед 2,3,4, затем после каждого из трех доз ИКТИ до окончания терапии;
 - физикальное обследование и липидный профиль — после каждого из 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.

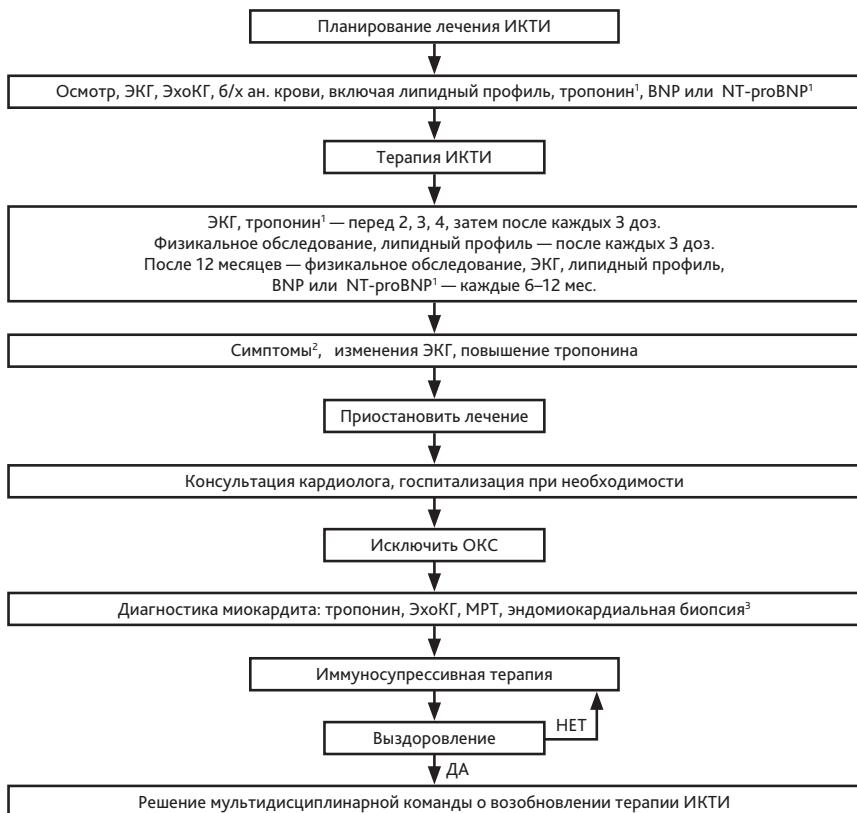
При подозрении или подтвержденном диагнозе миокардита терапию ИКТИ следует прервать и госпитализировать пациента в кардиологическое отделение или отделение интенсивной терапии при фульминантном миокардите. В острой фазе симптомного ИКТИ-

ассоциированного миокардита рекомендуется постоянный мониторинг ЭКГ для выявления АВ блокад и тахиаритмий. При подтвержденном миокардите следует максимально быстро (желательно в первые 24 часа) начать лечение высокими дозами кортикоидов (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 Т1 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.

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.

Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при назначении ИКТИ представлен на рис. 5.



¹ При доступности.

² Любой из следующих симптомов: слабость, утомляемость, миалгии, боль в груди, диплопия, птоз, затруднение дыхания, одышка, ортостаз, 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 ИКТИ.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-108-131

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. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 108–131.

ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

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

Ключевые слова: поддерживающая терапия, химиотерапия, таргетная терапия, акнеподобная сыпь, макуло-папуллезная сыпь, зуд, сухость кожи, трещины кожи, паронихий, ладонно-подашвенная реакция, ЛПР, ладонно-подашвенный синдром, ЛПС, EGFR

При проведении лекарственной терапии опухолей могут развиваться различные дерматологические реакции (кожная токсичность). 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 Р13К (альфа-изоформа фосфатидилинозитол-3-киназы), ингибиторов контрольных точек и противоопухолевых химиопрепаратов. 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-папуллезная сыпь	Ингибитор Р13К	2 недели	Да
	Ингибиторы контрольных точек	1–3 недели	Профилактика 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

Дermатологическая реакция	Группа препаратов/препарат	Сроки развития дерматологической реакции после начала терапии	Профилактика и лечение
Изменения волос: трихомегалия, гипертрихоз	Ингибиторы EGFR	5 и более недель	Тримминг, химическая или лазерная эпилияция
Алопеция	Химиопрепараты	2–4 недели	Нет
Алопеция (диффузная, 1 степени)	Антиэстрогены, ингибиторы BRAF, интерфероны	2–4 месяца	Нет
Ладонно-подошвенный синдром	Химиопрепараты: капсцитабин, липосомальный доксорубицин и др.	8–12 недель	Да
Ладонно-подошвенная реакция	Ингибиторы EGFR	2–3 недели	Да
Синдром Лайелла, токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)	Ингибиторы контрольных точек, реже химиопрепараты	Развивается остро	Профилактики нет
Синдром Стивенса–Джонсона (ССД)	Ингибиторы контрольных точек, ингибитор Р13К (алпелисив).	Развивается остро	Профилактики нет

1. ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ПРИ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ EGFR

1.1. Акнеподобная сыпь (папуло-пустулезные 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 высыпанием 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 психологоческое 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, ингибиторами тирозинкиназ, мультикиназными ингибиторами.

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 Осимертиниб	47% 45%	4,2%
Афатиниб	73%	4%
Сорафениб	34–48%	9–17%
Сунитиниб Кризотиниб Церитиниб Алектиниб Бригатиниб Дабрафениб Траметиниб	19–36% ≥ 10% ≥ 1/10 20% 1/4 1/10 1/20	6–23% ≥ 1/1000

Первым симптомом, появляющимся в первые 2–3 недели терапии ингибиторами EGFR, является акнеподобная папуло-пustулезная 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. Отдельные вновь рекомендованные препараты для лечения НМРЛ, например капматиниб (ингибитор протеинкиназы MET) часто вызывает крапивницу, кожный зуд, флегмону.

1.1.2. Профилактика

Памятка для пациентов доступна на сайте ros oncweb.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.). Необходимо использовать бережное очищение кожи.

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), чек-лист для назначения доступен на сайте ros oncweb.ru в разделе «Справочные материалы».

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
Бережное очищение кожи	-	Использовать для очищения кожи молочко и тоник
Глюокортикоид (ГКС) для местного применения (ГКС 1 класса активности)	Гидрокортизоновая мазь 1%	Наносить перед сном на лицо, кисти рук, стопы, шею, верхнюю часть туловища (площадь не более 20% поверхности тела)
Солнцезащитный крем	Средства с солнцезащитным фильтром SPF > 30, 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 развивается сыпь I-II степени, то следует продолжить терапию ингибитором EGFR, продолжить или начать прием системного антибиотика тетрациклического ряда в терапевтических дозировках, прекратить использование гидрокортизона наружно, продолжить использование увлажняющих и солнцезащитных средств (табл. 6, 7) и назначить терапию местным антбиактериальным средством (табл. 6, 7). При выраженным отеке и зуде кожи лица назначается комбинированный препарат, содержащий топический ГКС II-III класса (высокой степени) активности (табл. 5) и антбиактериальный компонент, для уменьшения зуда назначают пимекролимус или таクロлиму (табл. 6, 7).

При появлении сыпи III-IV степени следует прервать терапию ингибитором EGFR до стихания сыпи до 0-I степени. Показана консультация дерматолога. Если пациент ранее не получал доксициклин, то следует назначить терапию доксициклином по 100 мг 2 раза в сутки, при необходимости системный ГКС короткими курсами, назначить терапию местным антбиактериальным средством (табл. 6, 7). Редукцию 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 и отсутствуют дальнейшая отрицательная динамика на фоне назначенного сопроводительного лечения акнеподобной сыпи (табл. 7).

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

Действующее вещество	Фармакологические свойства	Форма выпуска
ГКС с низкой активностью (I класс — слабые)		
Гидрокортизона ацетат 1%	Кортикоидный 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 гидрокортизона ацетатом		
ГКС с умеренной активностью (II класс — умеренно сильные)		
Алклометазона дипропионат 0,05%	Галогенизированный кортикоидный препарат, содержащий в молекуле 1 атом хлора. Обладает умеренно выраженным и средним по продолжительности действием, используется 2-3 раза в сутки	Крем, мазь

Действующее вещество	Фармакологические свойства	Форма выпуска
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 ГКС (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		
Гидрокортизона бутират 0,1%	Негалогенизированный 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%	Негалогенизированный 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

Действующее вещество	Фармакологические свойства	Форма выпуска
Высокоактивные ГКС (IV класс — сверхсильные)		
Клобетазола пропионат 0,05%	Галогенизированный 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 ГКС. Препарат нельзя применять при наличии инфекции (бактериальной, вирусной, грибковой) и под окклюзию. С осторожностью применять у лиц пожилого возраста. Не использовать на коже лица и в зонах с повышенной чувствительностью.	Крем, мазь

Таблица 6. Алгоритм терапии акнеподобной сыпи¹.

Степень тяжести	Рекомендованная терапия
I	<ul style="list-style-type: none"> Противоопухолевый препарат в прежней дозе. Продолжить применять увлажняющий крем. Продолжить применять солнцезащитный крем. Продолжить или начать прием антибиотика внутрь в течение 6 недель: доксициклин 100 мг внутрь 2 раза в день или миноциклин 50 мг внутрь 2 раза в день (в случае аллергии на доксициклин или миноциклин — возможно назначение триметоприм + сульфаметоксазола 160/800 мг внутрь 2 раза в день — 14 дней) Наружно: <ul style="list-style-type: none"> топические ГКС слабой/средней активности (I-II класс активности). Для кожи лица может быть использован метилпреднизолона ацепонат 0,1% (III класс активности). <p>Контроль через 2 недели: если тяжесть сыпи нарастает или не уменьшается, перейти к следующему этапу.</p> <p>Контроль через 6 недель: если тяжесть сыпи уменьшилась, возможно снизить дозу доксициклина до 100 мг в день внутрь или миноциклина до 50 мг в день внутрь. Продолжить наружно топические ГКС слабой активности (I класс активности).</p>

Степень тяжести	Рекомендованная терапия
II	<ul style="list-style-type: none"> Противоопухолевый препарат в прежней дозе. Продолжить применять увлажняющий крем. Продолжить применять солнцезащитный крем. Продолжить или начать: доксициклин 100 мг внутрь 2 раза в день или миноциклин 50 мг внутрь 2 раза в день (в случае аллергии на доксициклин или миноциклин — возможно назначение триметоприм + сульфаметоксазола 160/800 мг внутрь 2 раза в день —14 дней) Наружно: <ul style="list-style-type: none"> — топические ГКС комбинированные с фузиевой кислотой (III класс активности) или топические ГКС (III класс активности) в комбинации с местным антибактериальным средством; — местное антибактериальное средство (если не назначен комбинированный препарат с фузиевой кислотой): метронидазол 1%, или клиндамицин 1%, или бензоила пероксид 2,5–5%; — такролимус 0,03%, или такролимус 0,1%, или пимекролимус 1% при зуде и отеке. <p>Контроль через 2 недели: если тяжесть сыпи нарастает или не уменьшается, перейти к следующему этапу.</p> <p>Контроль через 6 недель: если тяжесть сыпи уменьшилась, возможно снизить дозу доксициклина до 100 мг в день или миноциклина до 50 мг в день. Наружно топические ГКС слабой/умеренной активности (I–II класс активности) + местное антибактериальное средство: метронидазол 1%, или клиндамицин 1%, или бензоила пероксид 2,5–5%</p>
III–IV	<ul style="list-style-type: none"> Отменить таргетную терапию до достижения 0/1 степени тяжести; Консультация дерматолога; Бактериологическое/вирусологическое/микологическое культуральное исследование при подозрении на инфекцию; Продолжить применять увлажняющий крем; Продолжить применять солнцезащитный крем; Продолжить или начать: доксициклин 100 мг внутрь 2 раза в день или миноциклин 50 мг внутрь 2 раза в день (случае аллергии на доксициклин или миноциклин — возможно назначение триметоприм + сульфаметоксазола 160/800 мг внутрь 2 раза в день —14 дней) ГКС для системного применения (преднизолон 0,5–1 мг/кг массы тела в день или другой ГКС в пересчете дозы — 7 дней). Наружно: <ul style="list-style-type: none"> — топические ГКС комбинированные с фузиевой кислотой (III класс активности) или топические ГКС (III класс активности) в комбинации с местным антибактериальным средством; — местное антибактериальное средство (если не назначен комбинированный препарат с фузиевой кислотой): эритромицин 10 000 ЕД в 1 г, бациллацин и неомицин 250 МЕ + 5000 МЕ/1 г, мупироцин 2% — такролимус 0,03%, или такролимус 0,1%, или пимекролимус 1% при зуде и отеке. <p>Контроль через 2 недели: если тяжесть сыпи уменьшилась до 0–II степени, — возможно возобновить прием ингибитора EGFR, редукцию дозы ингибитора EGFR при возобновлении терапии следует проводить согласно инструкции к каждому препарату;</p> <ul style="list-style-type: none"> — возможно снизить дозу доксициклина до 100 мг в день или миноциклина до 50 мг в день; — наружно топические ГКС слабой/средней активности (1–2 класс активности); — наружно местное антибактериальное средство метронидазол 1%, или клиндамицин 1%, или бензоила пероксид 2,5–5%.

¹ Чек-лист для врача по назначению терапии акнеподобной сыпи доступен на сайте rosconcoweb.ru в разделе «Справочные материалы».

Таблица 7. Препараты для терапии акнеподобной сыпи, трещин кожи, паронихии¹.

Категория средств	Препарат	Способ применения
Дерматотропные средства, антагонист кальциневрина (при сыпи всех степеней при выраженному отеке и зуде)	Пимекролимус крем 1%	При выраженным отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день
	Такролимус мазь 0,03%, 0,1%	
Топический ГКС III класса активности + антибактериальное вещество (при сыпи всех степеней при выраженным отеке и зуде)	Бетаметазон + фузиодовая кислота	При выраженным отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день
ГКС для системного применения (при выраженным зуде)	Бетаметазона динатрия фосфат раствор 1 мл (0,0053 г бетаметазона динатрия фосфата)	1–2 мл внутримышечно один раз в день, на 2-е и 3-е сутки после введения ингибитора EGFR.
Местные антибактериальные средства (при сыпи 1–2 степени)	Метронидазол крем 1%	Наносится на кожу тонким слоем и слегка втирается 1–2 раза в день.
	Клиндамицин гель для наружного применения (в 1 г геля — 10 мг клиндаамицина)	Наносится на кожу тонким слоем и втирается 1–2 раза в день.
	Эритромицин и ацетат цинка. Порошок для приготовления раствора для наружного применения в комплекте с растворителем	Раствор наносится тонким слоем на пораженный участок кожи 2 раза в день.
	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.
	Муцироцин 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.
	Миноциклин капсулы 50 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.

Категория средств	Препарат	Способ применения
Средства, улучшающие трофику и регенерацию тканей, для наружного применения (при трещинах кожи)	Декспантенол 5% мазь, крем Салициловая мазь 2%	Наносить 2–4 раза в день тонким слоем на пораженный участок кожи.
Комбинированный ГКС для местного применения	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% Бензилдиметил [3- (миристоила-мино) пропил] аммоний хлорида раствор 0,01%	Наружно 2–3 раза в день.
Антисептики (при паронихии)	Нитрат серебра Карандаш медицинский	Точечно на пораженный участок 1 раз 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, рекомендованы:

- Консультация хирурга
- Системная антибиотикотерапия (препараторы резерва: цефалоспорины, фторхинолоны)
- Мазь с антибиотиком (табл. 7)
- 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.

1.2. Ксероз

Ксероз — сухость кожи, обусловленная нарушением барьерной функции кожи. Кожа выглядит шершавой, сухой на ощупь, субъективно пациент отмечает чувство стягивания и дискомфорта. Пациента может беспокоить зуд, порой очень интенсивный. Наблюдается шелушение кожи от незначительного до сильного. Возникают трещины кожи, часто на кистях, иногда кровоточащие и болезненные (табл. 8).

Таблица 8. 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

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 акне-подобной сыпью, так и на участках кожи без сыпи. Регулярно применение увлажняющих средств позволяет снизить степень выраженности ксероза.

При зуде рекомендована противозудная терапия (табл. 9), консультация дерматолога. При развитии трещин кожи рекомендованы репаранты (декспантенол), для лечения инфицированных трещин применяют топические средства с антибиотиком/антисептиком (табл. 7).

Таблица 9. Препараты, рекомендованные для купирования зуда.

Топическая терапия	Системная терапия	Дерматокосметика
Топические ГКС I–IV класса активности (табл. 5), Ингибиторы кальцинеурина (табл. 7)	Антигистаминные препараты 2 поколения: <ul style="list-style-type: none"> Цетиризина дигидрохлорид 10 мг в сутки внутрь. Левоцетиризина дигидрохлорид 5 мг в сутки внутрь. Лоратадин 10 мг в сутки внутрь. Дезлоратадин 5 мг в сутки внутрь. Эбастин 10 мг 1 раз в сутки внутрь. 	Специализированные противозудные средства, содержащие: полидоканол, синтетический танин, цинк. Эмоленты.
Местные анестетики: <ul style="list-style-type: none"> Новокаин гель, спрей. Лидокаин гель, спрей. 	Ингибиторы тучных клеток: <ul style="list-style-type: none"> Натрия кромогликат, капсулы 100 мг. По 2 капсулы (200 мг) 4 раза в сутки примерно за 15 минут до еды. Кетотифен таблетки 1 мг. По 1 мг 2 раза в сутки утром и вечером. 	
	ГКС для системного применения (в эквиваленте преднизолона 20–60 мг в сутки).	

На фоне терапии ингибиторами EGFR у пациентов отмечается фотосенсибилизация, поэтому тактика ведения больных включает обучающие программы и фотопротекцию (солнцезащитные средства с SPF > 30, фильтрами от UVA излучения, голубого спектра и инфракрасного излучения). Лечение фотоиндуцированных реакций включает системные и топические ГКС.

1.3. Изменение ногтей

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 околононгтевого 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. 10). 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 10. 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 пластиинки	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 (необрзного) маникюра и педикюра целесообразно до начала терапии.

1.3.2.2. Лечение паронихий

- Местная терапия: хлоргексидин, эритромициновая мазь, крем бетаметазон + фуизовая кислота, мазь гидрокотизон + неомицин + натамицин для ежедневного использования (табл. 7)
- Системная терапия: доксициклин (табл. 7)
- 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 РІЗК (АЛЬФА-ИЗОФОРМА ФОСФАТИДИЛИНОЗИТОЛ- З-КИНАЗЫ) АЛПИЛИСИБОМ

Развивается у 35% пациентов. РІЗК в норме регулирует рост и дифференцировку кератиноцитов эпидермиса. Блокада этого пути ингибитором РІЗК 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 РІЗК

Частоту сыпи можно существенно снизить, применяя антигистаминные препараты без седативного эффекта (2 поколение) 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, левоцетиризина в дозе 5 мг 1 раз в сутки. У пациентов с аллергическими реакциями в анамнезе профилактический прием блокаторов Н1-гистаминовых рецепторов без седативного эффекта рекомендуется как обязательный. Рекомендуется использовать увлажняющие кремы, тёплую воду, мягкое мыло и моющие средства без отдушек, носить свободную одежду из натуральных тканей. Нельзя использовать спиртосодержащие растворы для очищения кожи лица. Хотя алпелисиб не оказывает прямого фототоксического действия, рекомендуется защищать кожу от воздействия солнечных лучей.

2.2. Лечение сыпи при терапии ингибитором Р1ЗК

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 алпелисиба. Описание IV степени относится к другим видам сыпи (акнеподобная, макуло-папулезная и др.).

При 3 степени тяжести рекомендована отмена противоопухолевой терапии, консультация дерматолога. Тактика ведения пациента включает:

- Рассмотрение вопроса о проведении биопсии кожи;
- Начало терапии преднизолоном внутрь или внутривенно метилпреднизолоном (или эквивалентом) в дозе 1 мг/кг/сут, снижая в течение 4 недель или при необходимости дольше;
- При быстром улучшении на фоне терапии ГКС можно отменить быстрее, в течение 2 недель;
- При отсутствии эффекта на фоне терапии преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут в течение 5 дней рассмотреть возможность повышения дозы ГКС до 2 мг/кг/сут (или 1 мг/кг два раза в день);
- При рецидиве на фоне снижения или отмены ГКС рассмотреть поддерживающую терапию преднизолоном внутрь (например, 10 мг/сут), и возобновление противоопухолевой терапии, либо дополнительная дерматологическая терапия (например, узкополосная УФ-В фототерапия 2–3 раза в неделю в течение нескольких недель или месяцев с отменой после регресса сыпи).

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.

При 4 степени тяжести проводится срочная госпитализация в дерматологическое отделение для проведения биопсии кожи и определения тактики ведения. Терапия включает внутривенное введение метилпреднизолона или эквивалента в высокой дозе (1–2 мг/кг/сут до уменьшения тяжести сыпи, с постепенной отменой в течение как минимум 4 недель или при необходимости дольше).

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.

Таблица 11. Ведение пациентов с кожной сыпью, получающих ингибитор Р13К (алпелисив).

0 степень (превентивные меры до начала приема алпелисиба)	I степень (пятна и/или папулы, поражающие менее 10% поверхности кожных покровов с субъективными симптомами (зуд, жжение, др.) или без них)	II степень (пятна или папулы, поражающие 10–30% поверхности кожных покровов с субъективными симптомами (зуд, жжение, др.) или без них, ограничение повседневной активности; психоэмоциональное влияние)
<p>1. Оценка состояния кожи при первом посещении и лечение сопутствующего заболевания кожных покровов при необходимости</p> <p>2. Цетиризин 10 мг (левоцетиризин 5 мг) 1 раз в сутки в течение 4–8 недель</p> <p>3. Рекомендации по уходу за кожей:</p> <ul style="list-style-type: none"> – избегание частого мытья горячей водой (мытье рук, душ, ванны) с использованием антимикробных моющих средств; – избегание воздействия химических веществ: раздражающих веществ на кожу, растворителей или дезинфицирующих средств; – ежедневное использование увлажняющих и смягчающих средств (эмолентов и хумиксантов); – увлажняющие кремы предпочтительно с содержанием 5–10% мочевины; – избегание чрезмерного пребывания на солнце: использование солнцезащитных кремов SPF ≥ 15 на открытые участки тела и каждые 2 часа при пребывании на улице (при УФ-индексе > 3) 	<p>Продолжить прием алпелисиба в текущей дозе и следить за изменением степени тяжести сыпи</p> <p>1. Топические ГКС II–IV класса активности (табл. 5) наносятся тонким слоем только на пораженные участки с кратностью и продолжительностью согласно инструкции к препарату:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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 <p>2. При уменьшении выраженности кожных высыпаний и при истечении разрешенных сроков применения топических ГКС возможен переход на ингибиторы кальцинерины, которые наносятся тонким слоем только на пораженные участки с кратностью и продолжительностью согласно инструкции к препарату:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Такролимус 0,1% мазь 2 раза в сутки до исчезновения объективных и субъективных симптомов; – Пимекролимус 1% крем 2 раза в сутки до исчезновения объективных и субъективных симптомов. <p>3. При субъективных симптомах назначить неседативный блокатор Н1-гистаминовых рецепторов с кратностью и продолжительностью применения согласно инструкции к препарату:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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) <p>4. При интенсивном зуде (нарушение ночного сна) назначить седативные блокаторы Н1-гистаминовых рецепторов:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Хлоропирамин 20 мг 3–4 раза в сутки (продолжительность курса лечения зависит от характера, симптомов заболевания, степени их проявления, длительности и течения заболевания). <p>5. При интенсивном зуде (нарушение ночного сна) и психоэмоциональном влиянии (тревожности) назначить анксиолитическое средство (транквилизатор):</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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) <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Преднизолон 20–40 мг/сутки (0,25–0,5 мг/кг/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. 	

3. ЛАДОННО-ПОДОШВЕННЫЙ СИНДРОМ/РЕАКЦИЯ

Ладонно-подошвенный синдром (ЛПС, ладонно-подошвенная эритродизестезия) — токсическая реакция с проявлением на коже ладоней и подошв высыпных элементов, возникающая в результате применения цитостатиков. Характерна симметричная реакция на ладонях и подошвах, диффузная эритема, дизестезия, выраженный физический дискомфорт, парестезии, отек, десквамация, трещины. Развитие и степень тяжести ЛПС коррелирует с ответом на терапию: выживаемость без прогрессирования у пациентов с ЛПС больше, чем у других пациентов.

Помимо ЛПС выделяют ладонно-подошвенную кожную реакцию (ЛПКР, hand-foot skin reaction, HFSR), возникающую в результате применения мультикиназных ингибиторов. 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 12. Частота возникновения ЛПС.

Препарат	Частота возникновения
Капецитабин	60%
Фторурацил длительные инфузии	35%
Липосомальный доксорубицин	75%
Цитарabin	14–33%
Доцетаксел	37%
Регорефениб	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, эпирбицин.

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 обусловливают нарушение микроциркуляции в коже, это приводит к замедлению процессов репарации и к развитию гиперкератоза и пузьрей в местах наибольшего (табл. 12). Оценка степени выраженности ЛПС основывается, прежде всего, на том, насколько ЛПС нарушает функции конечностей и влияет на качество жизни пациента (табл. 13).

Таблица 13. 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, пузьри, окруженные ободком эритемы
Локализация на подошвах и ладонях	Дорсальная поверхность	Центральная поверхность или диффузное поражение	<ul style="list-style-type: none"> 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	Под ногтевые гематомы

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

Таблица 14. 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 про-консультирован 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 загруевшие 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. 15);
- 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 (ортопедическими) 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, клавишиные 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 15. 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
Нестероидные противовоспалительные средства	Диклофенак натрия 1%, гель, мазь	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. 16). При возобновлении приема цитостатика или таргетного препарата необходима редукция дозы, при этом следует руководствоваться инструкцией к конкретному препарату.

Таблица 16. Медикаментозная терапия ладонно-подошвенного синдрома.

Степень ЛПС	Редукция дозы противо-опухолевого препарата	Категория средств	Препарат	Способ применения
1	Нет	Кератолитический 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.
		ГКС, применяемые в дерматологии (II–IV класса активности)	Гидрокотизона 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)	2–4 раза в день
			Обезболивающие средства	Лидокайн гель, спрей лидокайн аспен 10%
2	Редукция дозы препарата ¹	ГКС в комбинациях (II–IV класса активности)	Комбинированные составы (ГКС + антибактериальный и/или антимикотический компонент)	Применять 2 раза в день на воспаленные участки (не более 14 дней).
		ГКС в комбинациях	Фиксированная комбинация (бетаметазон + кальципотриол)	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).

Степень ЛПС	Редукция дозы противоопухолевого препарата	Категория средств	Препарат	Способ применения
3 (продолжение)		Антиаритмические препараты	Лидокайн 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 волоссянного 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 17. Частота развития алопеции при монотерапии различными противоопухолевыми препаратами.

Высокая частота	Умеренная частота	Низкая частота
Циклофосфамид Доксорубицин Эпирубицин Даунорубицин Доцетаксел Паклитаксел Этопозид в/в Ифосфамид Топотекан Иринотекан Виндезин Винорелбин в/в	Блеомицин 5-фторурацил Цитарабин Гемцитабин Ломустин Мелфалан Тиофосфамид Винblastин Винクリстин	Карбоплатин Цисплатин Капецитабин Карmustин Флударабин 6-меркаптотурин Метотрексат Митоксантрон Прокарбазин Винорелбин капс.
Сорафениб Вемурофениб 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. Охлаждающие шлемы для уменьшения выраженности алопеции при проведении химиотерапии могут быть использованы при запланированном ограниченном числе циклов химиотерапии. Их применение 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 эпилляцию.

Таблица 18. 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 эпилляции для маскировки; оказывает психосоциальное воздействие.

4.3. 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, гнездная алопеция.

Таблица 19. 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 элементами сыпи или без них
Синдром Лайелла	Крайняя форма кожной токсичности — токсический эпидермальный некролиз	Буллезные сливающиеся элементы, как правило: эритема, пурпур, контактная отслойка эпидермиса, мукозит, отслойка слизистых
Синдром Стивенса-Джонсона	Тяжелый пузырный кожно-слизистый синдром, вызывающий поражение как минимум 2 участков слизистой оболочки	Эритематозные папулы, везикулы темного цвета, пурпур, мишеневидные очаги, чаще на лице и туловище. Отмечается также поражение слизистых, иногда — конъюнктивы.

Таблица 20. 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 Лайелла, токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)	–	–	–	Шелушение кожных покровов, покрывающее > 30% площади поверхности тела, с сопутствующими симптомами (эритеема, пурпурা или отслоение кожи)
Синдром Стивенса–Джонсона (ССД)	–	–	Отслойка кожи менее 10% поверхности тела с сопутствующими симптомами (эритеема, пурпурा, контактная отслойка эпидермиса, мукозит, отслойка слизистых)	Отслойка 10–30% поверхности тела с сопутствующими симптомами (эритеема, пурпурा, 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: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-132-142

Цитирование: Сытов А.В., Зузов С.А., Кукощ М.Ю., Лейдерман И.Н., Потапов А.Л., Хотеев А.Ж. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 132–142.

НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА

Коллектив авторов: Сытов А.В., Зузов С.А., Кукощ 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 инсулинерезистентностью 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 серьёзным заболеванием (или находится в отделении реанимации и интенсивной терапии)?	Да	Нет

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

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

Таблица 2. Основной скрининг недостаточного питания.

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

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

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

Таблица 3. Окончательный скрининг недостаточности питания.

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

При планировании серьёзной операции необходимо соблюдать план профилактического питания.

4. ВИДЫ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Выделяют три вида нутритивной поддержки:

- Дополнение к пероральному питанию (сипинг — пероральный приём лечебного (специализированного) питания маленькими глотками (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 юностомы.

4.1.3. Классификация смесей для энтерального питания

- Полимерные: состоят из неизмененных белков, жиров и углеводов;
- олигомерные (полиэлементные): состоят из расщепленных белков и простых углеводов и содержат масла среднечепочечных триглицеридов;
- специализированные питательные смеси (смеси для определенных состояний), изготавленные 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 антiemетической терапией;
- гипоксия ($\text{paO}_2 < 60 \text{ мм рт. ст.}$);
- дыхательный и метаболический ацидоз ($\text{pHарт.} < 7,2 \text{ моль/л}$; $\text{paCO}_2 > 70 \text{ мм рт. ст.}$).

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 макронутриенты (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 ($paO_2 < 60$ мм рт. ст.);
- дыхательный и метаболический ацидоз ($pH < 7,2$; $paCO_2 > 70$ 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. Исходно истощённых пациентов нутритивную поддержку перед операцией следует проводить вне стационара для сниже-

ния частоты нозокомиальных инфекций. Показаниями к проведению предоперационной нутритивной поддержки являются:

- потеря более 5% массы тела за последние 6 мес.;
- ИМТ < 20 кг/м²;
- гипопротеинемия < 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 (опухоли 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 объёма питания в течение 24–48 часов. Отсутствие выслушиваемой перистальтики не является противопоказанием для начала зондового питания. В случае непереносимости скорости введения энтерального питания реко-

мендуется 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 гастро-интестинальная токсичность различной степени тяжести, некурируемая 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, некурируемая 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 ($ИМТ=18,5-25 \text{ кг}/\text{м}^2$) 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 гастростому или назогастральный зонд.

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

6.2. Показания к нутритивной поддержке при химио- и лучевом лечении

- Индекс массы тела <20 кг/м²;
- потеря более 5% массы тела за 6 мес.;
- гипопротеинемия <60 г/л или гипоальбуминемия <30 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:

- кортикоステроидов 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 ибупрофен), 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: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-143-147

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. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 143-147.

СИНДРОМ АНОРЕКСИИ-КАХЕКСИИ

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, инсулинерезистентность и катаболизм (комплекс метаболических нарушений, обусловленных использованием тканевых белков для покрытия высоких энерготрат организма). Кахексия у онкологического больного отличается от простого голодаания, возрастной потери мышечной массы, первичной депрессии, нарушения всасывания и гипертриеоза, 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, посвященных 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 констipation, 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 кatabолических 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 натощак, 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 m^2 . Согласно определению ВОЗ, «нормальным диапазоном, при котором риск проблем со здоровьем наименьший, является ИМТ от 18,5 до 25 кг/ m^2 ». При этом нижняя граница ИМТ коррелирует с возрастом: до 30 лет — 18,5 кг/ m^2 ; от 30 до 60 лет — 19,5 кг/ m^2 ; старше 60 лет — 21 кг/ m^2 . 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 инструмен-

тальных 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 чётких рекомендаций относительно алгоритма диагностики САКОБ не существует.

2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ КАХЕКСИИ

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

- прекахексия:
 - потеря массы тела на $\leq 5\%$ за последние 6 мес;
 - признаки системного воспалительного ответа;
 - анорексия и метаболические изменения;
- кахексия:
 - потеря массы тела на $> 5\%$ за последние 6 мес (при условии, что пациент не голодал специально) или
 - продолжающаяся потеря массы тела более, чем на 2%, индекс массы тела менее $20 \text{ кг}/\text{м}^2$ или
 - потеря скелетной мускулатуры и продолжающаяся потеря массы тела более 2%;
 - признаки системного воспалительного ответа, анорексия, снижение потребления объёма 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 объёма 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 глюкокортикоиды (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. Глюкокортикоиды

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 прокинетиков, 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, мильтазапин/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: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-148-152

Цитирование: Сытов А.В., Зузов С.А., Кукощ М.Ю., Лейдерман И.Н., Потапов А.Л., Хотеев А.Ж. и соавт. Практические рекомендации по заместительной ферментной терапии при раке поджелудочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 148–152.

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ФЕРМЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РАКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

Ключевые слова: поджелудочная железа, панкреатит, панкреатин

Синдром внешнесекреторной недостаточности при раке поджелудочной железы (ПЖ) обусловлен уменьшением массы ее функционирующей экзохринной паренхимы после операций на ПЖ (дистальная резекция, панкреато-дуоденальная резекция, панкреатэктомия) при злокачественных и доброкачественных опухолях за счет замещения опухолевой тканью функционирующей паренхимы, а также при операциях на желудке, осложненных послеоперационным панкреатитом. При неоперабельном раке поджелудочной железы вероятность возникновения внешнесекреторной недостаточности доходит до 90%, а при операбельном — до 60% в послеоперационном периоде.

Кроме этого, существует множество механизмов, приводящих к вторичной панкреатической недостаточности. 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. При приеме ингибиторов протонной помпы, иммуносупрессии, изменении рациона питания, нарушении желчевыделения развивается избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, способствующей замедленной активации или инактивации панкреатических ферментов в просвете кишечника.

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 гастроинтестинальной 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 полностью ее купированию. Таким образом, генез экзокринной панкреатической недостаточности при раке ПЖ и после хирургических вмешательств на ПЖ сложен и не всегда компенсируется резервными возможностями ПЖ, требуя заместительной ферментной терапии и адьювантных средств. При неоперабельном раке ПЖ заместительная ферментная терапия способствует снижению симптоматики, связанной с внешнесекреторной недостаточностью, способствует лучшему усвоению пищи и улучшению нутритивного статуса.

Мальабсорбция (нарушение всасывания нутриентов в тонкой кишке) при раке ПЖ имеет вторичный характер. В зависимости от тяжести проявлений выделяют легкую (I степень), среднетяжелую (II степень) и тяжелую (III степень).

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 (в том числе, 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), стеаторея, хологенная диарея
- Абдоминальный болевой синдром
- Кишечный дискомфорт (метеоризм, газообразование, урчание, флатуленция)
- Похудание, боязнь приема пищи
- Геморрагический синдром
- Общий анемический синдром
- Сидеропенический синдром
- Дисэлектролитный (гипокальциемический, гипокалиемический, гипонатриемический, гипомагниемический) синдром
- Гиповитаминозы, в первую очередь, жирорастворимых витаминов
- Синдром белково-энергетической недостаточности
- Синдром повышенной транзптиелиальной проницаемости

- Синдром энтеральной недостаточности
- Рефидинг-синдром в исходе длительной декомпенсации пищеварения и выраженного энергетического дефицита.

2. ДИАГНОСТИКА

1. Клинический анализ крови: макро- и/или микроцитарная анемия
2. Биохимический анализ крови: нарушения белкового, жирового, углеводного, электролитного обмена
3. Коагулограмма: гипопротромбинемия, гипофibrиногенемия
4. Определение в крови уровня витамина B12, фолиевой кислоты, железа, ферритина, витамина D, A, E, цинка
5. Тест на толерантность к глюкозе: плоская гликемическая кривая
6. Исследования кала: масса суточного кала более 300 г/сут, цвет (желтый, зеленый), рН, вид (пенистый, блестящий), запах (кислый, гнилостный), примеси; анализ на фекальную эластазу (при сгущенном стуле, в том числе на фоне приема ферментных препаратов, так как используются моноклональные человеческие антитела, перекрестно не реагирующие со свиным панкреатином)
7. Гормональные исследования: повышение серотонина, гистамина
8. Гликированный гемоглобин.

Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы может быть установлена при наличии двух из трех составляющих: симптомы мальдигестии/мальабсорбции, снижение уровня нутритивных маркеров и снижение экзокринной функции по результатам теста на фекальную эластазу.

3. ЛЕЧЕНИЕ

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

- Экстракти 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
- Дисахариазы.

У пациентов с экзокринной панкреатической недостаточностью, в первую очередь, используются препараты панкреатина без добавок, в виде минимикросфер менее 2-х мм, покрытых энтеросолюбильной оболочкой. Это обеспечивает иную, чем при применении микросфер и микротаблеток, фармакокинетику, способствует оптимальному перемещению с пищей и повышает эффективность препарата в среднем на 25 %.

Все остальные группы ферментных средств используются в качестве дополнительных средств по четким показаниям. Например, лактаза — при лактазной недостаточности, желудочные ферменты при сопутствующем тяжелом атрофическом гастрите, растительные ферменты — при тяжелом избыточном бактериальном росте с мальабсорбией углеводов.

Итак, 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, 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 200 тыс. ЕД/сут., а после панкреатэктомии — не менее 300 тыс. ЕД/сут. Традиционно рекомендуется назначать 75–80 тыс. ЕД липазы на основной прием пищи, 40–50 тыс. в зависимости от калорийности принимаемых продуктов — на промежуточный, 10 тыс. ЕД — при перекусе и небольшом приеме пищи.

Решение о выборе дозы ферментного препарата должно приниматься индивидуально. При выборе активности ферментов, входящих в состав препарата, можно руководствоваться данными активности фекальной эластазы, снижение содержания которой свидетельствует о выраженной экзокринной недостаточности ПЖ. При панкреатэктомии данный тест не используется. 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 с контролем каждые 6–12 месяцев, однако доза может варьировать в зависимости от многих факторов, в том числе и от соблюдения больным рекомендованной диеты. Таким образом, решение о выборе дозы ферментного препарата должно приниматься индивидуально для каждого больного. После тотальной панкреатэктомии и при опухолевой деструкции головки поджелудочной железы ферментзаместительная терапия может назначаться без проведения диагностических тестов.

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

¹ Только для микрогранулированных препаратов панкреатина в энтеросолюбильной оболочке.

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	50000–150000
Умеренно выраженная экзокринная недостаточность	100–199	200000
Выраженная экзокринная недостаточность	< 100	250000 и более

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 подвергается 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 микрогранулированных) для снижения общей стоимости лечения.

Таблетированный панкреатин сегодня не рекомендуется к применению для коррекции внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы вне зависимости от количества заявленной липазы.

Алиментарная поддержка при недостаточности ПЖ заключается в формировании специальной диеты и, при необходимости, назначении адекватной нутритивной поддержки. К особенностям диеты относят её достаточную калорийность и нитрогенность, сбалансированность по микронутриентному составу. Рекомендован дробный приём пищи небольшими порциями, что способствует лучшему перемешиванию химуса с ферментами ПЖ. Не рекомендуется количественное ограничение жиров из-за риска снижения калорийности рациона и потребления жирорастворимых витаминов. Пациенты должны быть информированы о необходимости полного отказа от алкоголя.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-153-166

Цитирование: Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Джумабаева Б.Т., Курмуков И.А. Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 153–166.

НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ

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.

- 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 микроangiопатией, мембранопролиферативным гломерулонефритом, фокально-сегментарным гломерулосклерозом и проч.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ

Препараты, обладающие нефротоксическим действием:

- Алкилирующие агенты:
 - комплексные соединения платины (цисплатин, карбоплатин);
 - хлорэтиламины (циклоfosфамид, ifосфамид и др.);
 - производные нитрозомочевины (кармустин, ломустин и др.).
- Антиметаболиты:
 - антагонисты фолиевой кислоты (метотрексат);
 - антагонисты пиrimидина (цитарабин, гемцитабин);
 - ингибиторы рибонуклеозидредуктазы (гидроксимочевина).
- Противоопухолевые антибиотики:
 - антрациклины (даунорубицин, доксорубицин);
 - прочие противоопухолевые антибиотики (митомицин 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	$144 \times (0,993) \times \text{Возраст} \times (\text{креатинин крови}/62) - 0,328$
	≥ 62 мкмоль/л	$144 \times (0,993) \times \text{Возраст} \times (\text{креатинин крови}/62) - 1,210$
Мужчины	< 80 мкмоль/л	$141 \times (0,993) \times \text{Возраст} \times (\text{креатинин крови}/80) - 0,412$
	≥ 80 мкмоль/л	$141 \times (0,993) \times \text{Возраст} \times (\text{креатинин крови}/80) - 1,210$
Азиаты		
Женщины	< 62 мкмоль/л	$151 \times (0,993) \times \text{Возраст} \times (\text{креатинин крови}/62) - 0,328$
	≥ 62 мкмоль/л	$151 \times (0,993) \times \text{Возраст} \times (\text{креатинин крови}/62) - 1,210$
Мужчины	< 80 мкмоль/л	$149 \times (0,993) \times \text{Возраст} \times (\text{креатинин крови}/80) - 0,412$
	≥ 80 мкмоль/л	$149 \times (0,993) \times \text{Возраст} \times (\text{креатинин крови}/80) - 1,210$

2. ДИАГНОСТИКА

2.1. Хроническая болезнь почек

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

- 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 реальным уровнем поражения.

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

Таблица 4. Варианты нефропатий, вызываемых противоопухолевыми препаратами, 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-азасцитидин, иматиниб, пеметрексед
	Сольтерящая почка с развитием тяжёлой гипонатриемии	Цисплатин, 5-азасцитидин
	Нефрогенный несахарный диабет	Ифосфамид и пеметрексед
	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона	Циклофосфамид, винкристин
	Нарушение реабсорбции магния с развитием выраженной гипомагниемии	Цисплатин, цетуксимаб, панитумумаб
Поражение мелких кровеносных сосудов почек	«Синдром капиллярной утечки»	ИЛ 2
	Тромботическая микроangiопатия (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 винクリстином 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, гипермагнизиурии и параллельное снижение концентрации магния в крови; гипокалиемия и гипокальциемия. Индуцированная цисплатином гипонатриемия может персистировать в течение 6 лет и более.

Для профилактики нефротоксичности цисплатина необходимы следующие мероприятия:

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

- Назначить нефропротекторы (амифостин и тиофосфат).

Не существует эффективных методов лечения повреждения почек, вызванного цисплатином, но применение средств, защищающих структуры почек от токсического воздействия препарата, позволяет уменьшить риск этого осложнения. 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 гемолитоуре米ческого синдрома в 2,5% случаях. Гемодиализ позволяет снизить концентрацию препарата в крови, и в большинстве случаев удается 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. Экстракоронарные 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/ м^2) сочетают с усиленной гидратацией (до 2 л жидкости в сутки). Привыялении 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/ м^2) 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/ м^2 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 концентрация 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 позволяет своевременно организовать необходимые экстренные меры, включающие назначение лейковорина и тимицидина в дозе 8 г/ м^2 /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 ингибитируется 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. Антрациклическая нефропатия характеризуется ранними повреждениями клубочков и отсроченными повреждениями канальцев. Клубочковые и особенно канальцевые изменения возникают вследствие повреждения митохондрий, т. к. выявлено снижение соотношения цитохрома С и оксидаз подтипов I и IV. Поскольку препарат частично (около 5–12% в течение 5 дней) выводится почками в неизмененном виде и в виде метаболитов, в качестве профилактики нефропатии, помимо соблюдения кумулятивной дозы и кардиопротективной терапии, показана инфузционная терапия 0,9% раствором NaCl в дозе 20–30 мл/кг/сут. в течение 5–7 дней.

3.5. Митомицин С

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

3.6. Ифосфамид

Является структурным аналогом циклофосфамида. Острая и хроническая почечная недостаточность развивается в 18–28% случаях при лечении ифосфамидом. Нефротоксичность 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 времененным повышением экскреции белка. Возможны повреждения дистальных отделов канальцев, приводящие к почечному диабету. Токсической кумулятивной дозой препарата является 60–72 г/м² за период лечения. Риск нефротоксичности ифосфамида значительно возрастает с возрастом и при наличии сопутствующего заболевания почек.

При комбинации ифосфамида с аллопуринолом или сульфинпиразоном повышается концентрация мочевой кислоты в крови, что увеличивает риск нефропатии и усиливает миелотоксическое действие препарата. Для предотвращения нефротоксичности препарата и развития геморрагического цистита необходимо:

- Введение физиологического раствора из расчёта 25–30 мл/кг/сут до введения ифосфамида.
- В период введения ифосфамида необходимо назначение месны, являющейся антидотом акролеина и метаболитов оксазафосфоринов (циклофосфамида и ифосфамида). Разовая доза месны для взрослых составляет 20% от дозы цитостатика, первое введение проводят одновременно с первым введением ифосфамида, второе и третье — через 4 и 8 часов после первого введения. У детей разовая доза месны составляет 60% дозы цитостатика, введение препарата продолжают каждые 3 часа. При непрерывной 24-часовой инфузии ифосфамида или циклофосфамида месну следует вводить в дозе 20% от дозы цитостатика в начале инфузии, затем — в дозе 100% от дозы цитостатика в виде 24-часовой инфузии; по окончании введения цитостатика введение месны продолжают ещё 6–12 часов в той же дозе. В случае применения оксазафосфоринов в очень высоких дозах, например, перед трансплантацией костного мозга, общая доза месны может быть увеличена до 120–160% от дозы 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. Гипонатриемия обычно развивается остро и разрешается после прекращения введения препарата, приблизительно через 24 ч. Для профилактики этого осложнения перед введением циклофосфамида 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 секreтируется 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 глюкокортикоидов (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 гломеруллярный склероз в сочетании с фиброзом. У 65–75% больных, длительно получавших стрептозотоцин, также могут наблюдаться признаки нефротоксичности. Первым признаком повреждения почек часто оказывается протеинурия, затем появляются признаки поражения проксимальных отделов канальцев: фосфатурия, глюкозурия, аминоацидурия, урикозурия и бикарбонатурия. При появлении указанных симптомов следует отменить препарат. Симптомы поражения почек могут сохраняться примерно 2–3 нед. Меры профилактики не разработаны.

3.11. Гидроксимочевина

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

3.12. Флударабин

Часто приводит к почечной дисфункции и почечной недостаточности вследствие развития синдрома лизиса опухоли, который чаще всего наблюдается у гематологических пациентов с большой опухолевой массой (массивная лимфаденопатия, спленомегалия, лейкоцитоз $> 100,0 \times 10^9$ л, опухолевое поражение почек) и высокой чувствительностью опухоли к лекарственной терапии. Лабораторными критериями синдрома лизиса опухоли являются гиперурикемия, гиперкалиемия, 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 $2 \text{ л}/\text{м}^2/\text{сутки}$, 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 $300 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сутки}$ 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

Лекарственное средство	Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин.		
	30–60	10–30	< 10
Цитозин-арабиноза	50	Отмена	Отмена
Дакарбазин	75	50	Отмена
Этопозид	Коррекция дозы не требуется	Коррекция дозы не требуется	50
Флударабин	75	50	Отмена
Гидроксимочевины 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 экстравенальной 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 мембранны диализатора, скорости потоков крови и диализата и проч.), особенностями пациента (уровень сывороточного альбумина, остаточная функция почек). Наряду с вышеизложенным, 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	C
Капецитабин	После ГД	Нет данных	—
Цисплатин	После ГД	Редукция дозы на 50–70%	B
Карбоплатин	После ГД	Доза = AUC × (25 = 0) Период между введением ЛС и ГД — не более 16 часов	B
Оксалиплатин	После ГД	Редукция дозы на 30%	C
Этопозид	До/после ГД	Редукция дозы на 50%	B
Гемцитабин	За 6–12 часов до ГД	Стандартная доза	B
Метотрексат	После ГД	Редукция дозы на 75%	C
Циклофосфамид	После ГД	Редукция дозы на 25% ГД — через 12 часов после введения ЦФ	B
Доцетаксел	До/после ГД	65 мг/м ²	C
Иринотекан	После ГД	Редукция дозы: 50 мг/м ² /нед	—
Ифосфамид	Не рекомендован		—
Антибиотики (митомицин, дактиномицин)	Нет данных	Не рекомендованы высокие дозы	—
Антрациклины (доксорубицин, эпирубицин, даунорубицин)	После ГД	Стандартная доза	C
Винкаалкалоиды (винкристин, винblastин, 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: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-167-178

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 тромбоэмбологических осложнений у онкологических больных. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 167–178.

ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

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, тромбоэмбологические осложнения, низкомолекулярные гепарины, гепарин натрия, фондапаринукс, прямые оральные антикоагулянты

Венозные тромбоэмбологические 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.

1. 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, обозначены в табл. 1.

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

Таблица 1. Факторы риска венозных тромбоэмбологических осложнений.

Факторы риска	
<p>Клинические:</p> <ul style="list-style-type: none"> возраст старше 40 лет индекс массы тела $\geq 35 \text{ кг}/\text{м}^2$ постельный режим (более 3-х суток), длительное положение лежа ТГВ или ТЭЛА в анамнезе сердечная, дыхательная недостаточность инфаркт миокарда в анамнезе инфаркт катетер в центральной вене беременность и ближайший послеродовый период контрацептивы или гормональная заместительная терапия сдавление вен (опухолью, гематомой и др.) инфекции варикозная болезнь 	<p>Гемостазиологические признаки гиперкоагуляции:</p> <ul style="list-style-type: none"> фибриноген $> 400 \text{ мг}/\text{мл}$ Д-димер $> 0,5 \text{ мкг}/\text{мл}$ <p>Другие:</p> <ul style="list-style-type: none"> количество тромбоцитов $> 350 \times 10^9/\text{л}$ количество лейкоцитов $> 11 \times 10^9/\text{л}$ гемоглобин $< 100 \text{ г}/\text{л}$ лечение эритропоэтином

2. ДИАГНОСТИКА

2.1 Лабораторная диагностика

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.

Пациентам с клиническими признаками, позволяющими заподозрить ВТЭО, при отсутствии возможности выполнить в ближайшие часы компрессионное ультразвуковое ангиосканирование рекомендуется определить уровень Д-димера. В случае нормального 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 ривароксабана или апиксабана или фондапаринука натрия или гепарина натрия. НМГ или фондапаринукус 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 после начала антикоагулянтной терапии при условии положительной клинической динамики (уменьшение отека, болей).

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

Препараторы	Первоначальное лечение		Длительная терапия (6 мес.)
	Дозы антикоагулянтов, п/к ¹	Длительность	
Низкомолекулярные гепарины:		30 дней	<ul style="list-style-type: none"> • 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 или • варфарин под контролем МНО на уровне 2–3
• далтепарин натрия	• 100 МЕ/кг 2 раза в сутки		
• эноксапарин натрия	• 100 МЕ/кг 2 раза в сутки или • 150 МЕ/кг 1 раз в сутки		
• надропарин кальция	• 86 МЕ/кг 2 раза в сутки или • 172 МЕ/кг 1 раз в сутки		
• надропарин кальция форте (фраксипарин форте)	• 200 МЕ/кг 1 раз в сутки		
Парнапарин натрия	• 6400 МЕ анти-Ха активности 2 раза в сутки	7–10 дней	<ul style="list-style-type: none"> • 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 или • варфарин под контролем МНО на уровне 2–3

Препараторы	Первоначальное лечение		Длительная терапия (6 мес.)
	Дозы антикоагулянтов, п/к ¹	Длительность	
Фондапаринукс натрия	• 5–10 мг 1 раз в сутки	5–9 дней	<ul style="list-style-type: none"> 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 или варфарин под контролем МНО на уровне 2–3
Гепарин натрия	<ul style="list-style-type: none"> болюс в/в 80 МЕ/кг и инфузия со скоростью 18 МЕ/кг в час до целевых значений АЧТВ в 1,5–2,5 раза выше нормы внутривенно болюсно 5000 МЕ, затем 150 МЕ/кг 3 раза в сутки 	5–7 дней	<ul style="list-style-type: none"> 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 или варфарин под контролем МНО на уровне 2–3
Прямые оральные антикоагулянты:			
• апиксабан	• по 10 мг 2 раза в сутки	7 дней	• по 5 мг 2 раза в сутки
• ривароксабан			
– взрослые	• по 15 мг 2 раза в сутки	21 день	• по 20 мг 1 раза в сутки
– дети в возрасте до 18 лет ³			
• масса тела от 30 кг до 50 кг	• 15 мг 1 раз в день		• по 15 мг 1 раза в сутки
• масса тела 50 кг и более	• 20 мг 1 раз в день		• по 20 мг 1 раза в сутки
Эдоксабан ³	<ul style="list-style-type: none"> 60 мг 1 раз в день 30 мг 1 раз в день⁴ 		<ul style="list-style-type: none"> 60 мг 1 раз в день 30 мг 1 раз в день
Дабигатран этексилат ³	• 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 (клиренс креатинина < 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. Отмечено снижение частоты рецидивирующих тромбозов, но увеличение клинически значимых небольших кровотечений при применении прямых ингибиторов фактора Xa по сравнению с НМГ. У больных с высоким риском кровотечения (пациенты с опухолями верхних отделов желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, больные с нефротомами, центральным венозным катетером, эрозивно-язвенными поражениями желудочно-кишечного тракта, заболеваниями печени, тромбоцитопенией, клиренс креатинина 15–29 мл/мин) предпочтительнее НМГ или фондапаринукс натрия.

ПОАК следует осторожно применять в комбинации с препаратаами, подавляющими активность CYP3A4 и Р-гликопротеина (иматиниб, кризотиниб, абиратерон, энзулатамид, циклоспорин, таクロимус, доксорубицин, винblastин) или повышающими активность CYP3A4 и Р-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.

⁴ Эдоксабан в дозе 30 мг рекомендован у пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина 15–50 мл/мин), низкой массе тела (< 60 кг), сопутствующей терапии ингибиторами Р-гликопротеинами: циклоспорином, дронедароном, эритромицином и кетоконазолом. Препарат эдоксабан в дозе 15 мг применяется только в процессе перехода с препарата эдоксабан в дозе 30 мг на варфарин параллельно с приемом подходящей дозы варфарина.

Рекомендуется продолжать лечение антикоагулянтами не менее 6 месяцев. НМГ, эдоксабан, ривароксабан или апиксабан предпочтительнее АВК, так как более эффективны. АВК могут быть альтернативой при недоступности НМГ или прямых ингибиторов фактора Xa .

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 продолжения 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

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).

по данным ЭХО-КГ 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.

3.1.2. Антикоагулянтная терапия у больных с рецидивом венозного тромбоэмболического осложнения

При рецидиве тромбоэмболического 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 тромбоэмболического осложнения у больного, получающего ПОАК, необходимо перевести больного на НМГ. При рецидиве тромбозэмболического 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 тромбоэмболического осложнения у больного, длительно получающего АВК при значении МНО = 2–3, необходимо: 1) выбрать другой метод антикоагулянтной терапии (низкомолекулярные гепарины, или гепарин натрия, или фондапаринукс натрия, или 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. Прямого сравнения между НМГ, прямыми пероральными антикоагулянтами и антагонистами витамина К не проводилось.

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 тромбоэмбологического 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 тромбоэмбологических 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 фондапаринуксом и 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.

Препараторы	Дозы антикоагулянтов, п/к ^{1,4,5,6}	Режимы введения ^{2,3}
Низкомолекулярные гепарины:		
• далтепарин натрия	• 5000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	За 12 часов до операции и далее с первых суток послеоперационного периода
• эноксапарин натрия	• 4000 МЕ, 5000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	
• надропарин кальция	• 2850–5700 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	
• бемипарин натрия	• 3500 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	
• парнапарин натрия	• 4250 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	
Гепарин натрия	• 5000 ЕД 3 раза в сутки	
Фондапаринукс натрия ^{7,8}	• 2,5 мг 1 раз в сутки • 1,5 мг 1 раз в сутки ⁹	Через 6–24 часа после операции

¹ Доза антокоагулянта подбирается индивидуально в зависимости от 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 (клиренс креатинина < 30 мл/мин) доза НМГ может быть уменьшена в 2 раза.

⁵ У пациентов с массой тела меньше 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 × 10⁹/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 со сниженным уровнем тромбоцитов.

⁸ Фондапаринукс при использовании для продленной профилактики обеспечивает меньшее число больших кровотечений, смерти по любым причинам, а также других комбинированных исходов.

⁹ 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;
- эластичное бинтование;
- перемежающаяся пневматическая компрессия нижних конечностей;
- венозный насос для стопы.

5.2. Профилактика венозных тромбоэмбологических 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 фондапаринуса 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 опухолью 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 с 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, мочевой пузырь, 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) $\geq 35 \text{ кг}/\text{м}^2$	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	
• далтепарин натрия	• 5000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	За 2 часа до начала терапии, в течение всего курса противоопухолевой терапии и 1–2 дня после окончания каждого курса лечения
• эноксапарин натрия	• 4000 МЕ, 5000 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	• 5000 ЕД 3 раза в сутки	

Препараты	Дозы антикоагулянтов	Режимы введения
Прямые оральные антикоагулянты: • апиксабан • ривароксабан	Дозы антикоагулянтов, таблетки ^{1,2} • по 2,5 мг 2 раза в сутки • по 20 мг или 10 мг 1 раз в сутки	Непрерывно на фоне проводимой противоопухолевой лекарственной терапии и в течение двух недель после ее завершения

Исследование коагулограммы, включающей определение АЧТВ, протромбинового времени, концентрации фибриногена и, возможно, Д-димера, целесообразно проводить до начала первого курса и каждого из 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, тромбокитопатией, СКФ 15–29 мл/мин) предпочтительнее НМГ.

² ПОАК следует осторожно применять в комбинации с препаратами, подавляющими активность СУР3A4 и Р-гликопротеина (иматиниб, кризотиниб, абиратерон, энзулатамид, циклоспорин, таクロимус, доксорубицин, винblastин) или повышающими активность СУР3A4 и Р-гликопротеина (паклитаксел, вемурафениб, дазатиниб), 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 нафрокарин 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 тромбоэмбологических 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 кавафильтра в нижнюю полую вену как мера профилактики ТЭЛА у онкологических больных

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

Показаниями для имплантации кавафильтра 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);
- Острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей и таза у диссеминированных больных, получающих лечение по поводу онкологического заболевания.

Решение об установке кавафильтра должно приниматься коллегиально и оформляться консиллиумом у каждого больного.

Имплантация кавафильтра онкологическому больному не показана в следующих случаях:

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

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

Приложение. АЛГОРИТМЫ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА

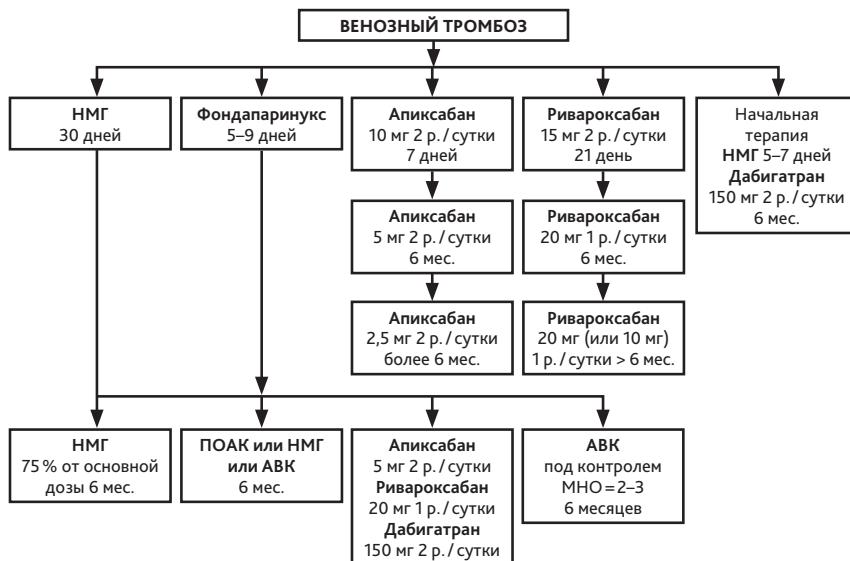


Рисунок 1. Лечение ВТЭО и профилактика рецидивов у онкологических больных.



Рисунок 2. Тактика врача при развитии ВТЭО.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-179-189

Цитирование: Буйденок Ю.В., Обухова О.А. Рекомендации по профилактике и лечению последствий экстравазации противоопухолевых препаратов. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 179–189.

ЭКСТРАВАЗАЦИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Авторы: Буйденок Ю.В., Обухова О.А.

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

Экстравазация — процесс случайного попадания лекарственных препаратов внутрикожно и/или в подкожную клетчатку в месте сосудистого доступа (внутривенного или внутриартериального). Экстравазация сопровождается различными осложнениями, которые зависят от типа препарата, его количества, скорости и длительности введения с выходом во внесосудистое пространство. Экстравазация считается сравнительно редким ятрогенным осложнением инфузационной 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 инфузационной терапии и правильно выбирать устройство венозного доступа для онкологического пациента. В зависимости от характера осложнений экстравазации и степени тяжести могут потребоваться наблюдение, консервативное лечение, а также хирургические вмешательства вплоть до кожно-пластика операций. Важно помнить, что при выполнении инфузационной терапии противоопухолевыми препаратами, степень повреждения при экстравазации зависит от вида лекарственного средства, его химико-физических свойств (рН, осмолярности), механизма его действия, концентрации и объема. Применение инфузационной 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 (болевой 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 инфузционной 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		Иrrитанты	Невезиканты
ДНК-связывающие	ДНК-несвязывающие		
Доксорубицин	Паклитаксел	Флуороцил (фторурацил, 5-фторурацил)	Циклофосфамид
Кармустин	Доцетаксел	Метотрексат	Паклитаксел + Альбумин
Дакарбазин	Кабазитаксел	Паклитаксел + Альбумин	Метотрексат

Везиканты		Иrrитанты	Невезиканты
ДНК-связывающие	ДНК-несвязывающие		
Даунорубицин	Трабектидин	Цисплатин	Мышьяка триоксид
Эпирубицин	Винбластин	Карбоплатин	Аспарагиназа
Идарубицин	Винкристин	Кармустин	Блеомицин
Митомицин	Винфлуенин	Бендамустин	Бортезомиб
Треосульфан	Винорелбин	Этопозид	Кладрибин
Дактиномицин		Ифосфамид	Цитарабин
Митоксантрон		Иринотекан	Эрибулин
Бендамустин		Доксорубицин липо-сомальный	Флударабин
		Даунорубицин липо-сомальный	Гемцитабин
		Мелфалан	Моноклональные антитела
		Митоксантрон	Пеметрексед
		Оксалиплатин	Ралитрексед
		Темсиролимус	Тиотепа
		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 химиопрепараторов, 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 мОsm/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 химиопрепараторов. 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

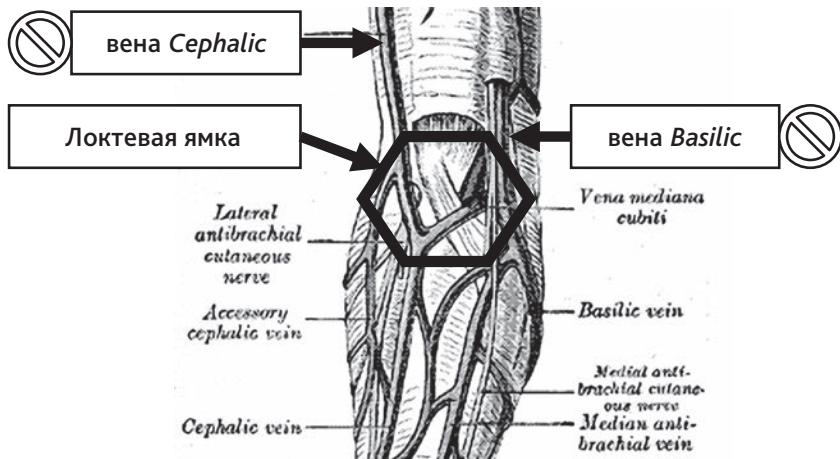


Рисунок 1. Части периферических вен cephalic и basilic.

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 химиопрепараторов 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 осуществляется врачом-онкологом, 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.

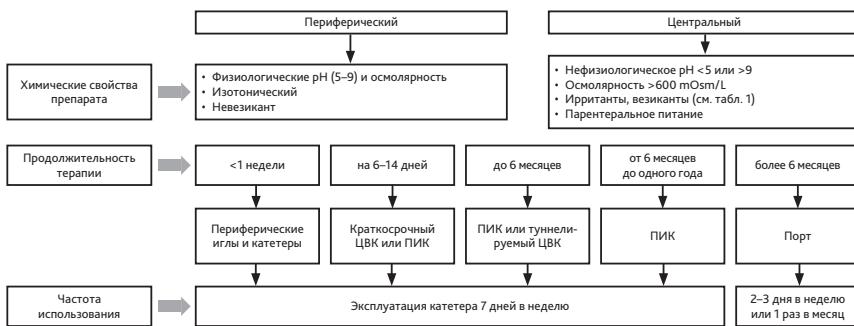


Рисунок 2. Алгоритм выбора устройства венозного доступа в онкологии.

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, оснащенными 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 химиопрепараторов обязательна проверка тока крови. В период инфузии необходимо периодически проверять места пункции вены на наличие симптомов экстравазации: отёка, припухлости, покраснения, боли. Болюсное введение химиопрепараторов, 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
Даунорубицин	Цисплатин
Доксорубицин	Дакарбазин
Эпирубицин	Эпирубицин
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 втиrания, 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. Диметильсульфоксид должен быть нанесён как можно быстрее при экстравазации антрациклином, митомицином С, производными платины. Необходимо помнить, что диметилсульфоксид может вызывать локальное покраснение в месте нанесения, что говорит о правильности и своевременности применения.

Дексразоксан, комплексообразующий 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 индурации тканей, флебитов, флеботромбозов, использовалось переменное магнитное поле, сгенерированное на стационарных, профессиональных аппаратах «Полюс-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 препараторами, 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.

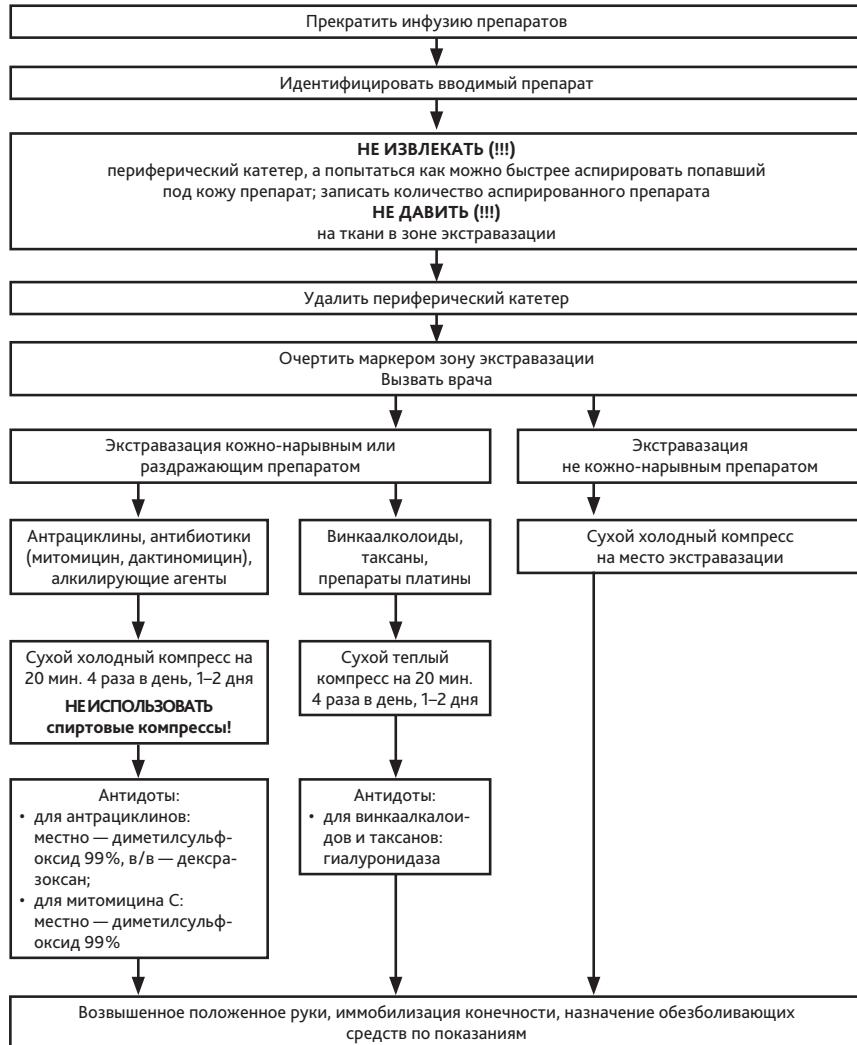


Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм действий при экстравазации противоопухолевых препаратов через периферический сосудистый доступ.

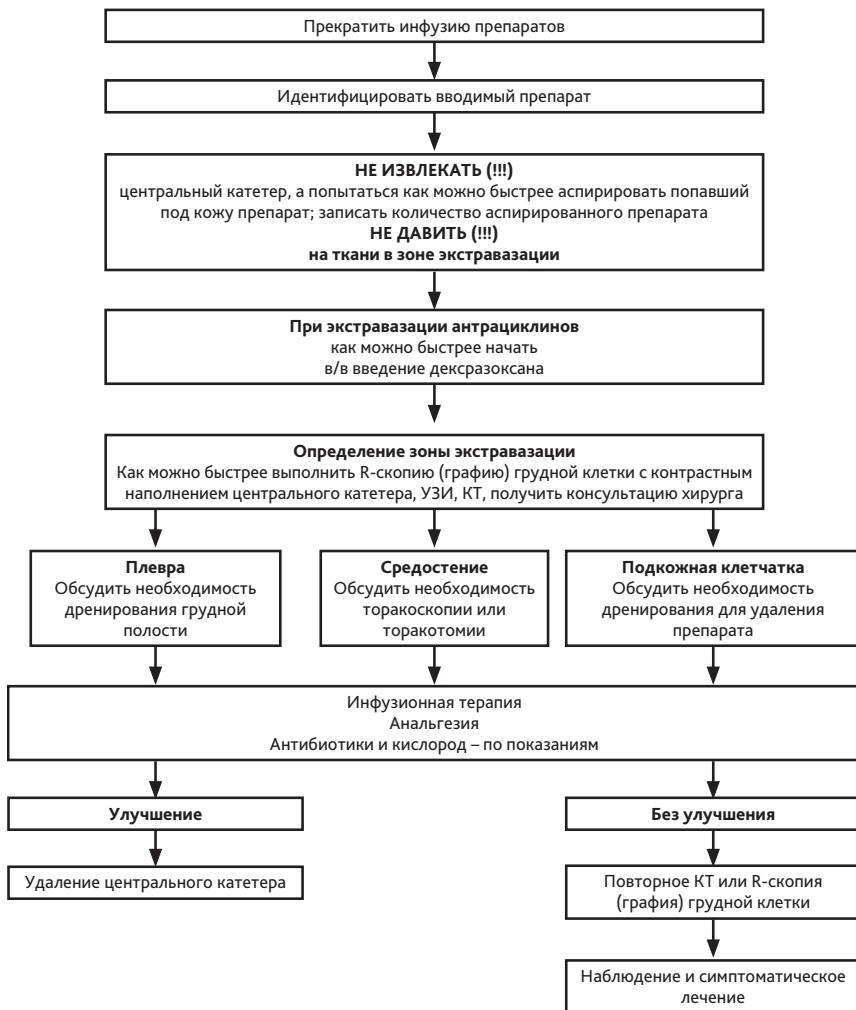


Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм действий при экстравазации противоопухолевых препаратов через центральный сосудистый доступ.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-190-211

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. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 190–211.

ХРОНИЧЕСКИЙ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ 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, адьювантные средства

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Международная ассоциация по изучению боли (IASP) в 2018 предложила следующее определение: «Боль — неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с 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, артриты);
 - 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 верbalных 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).

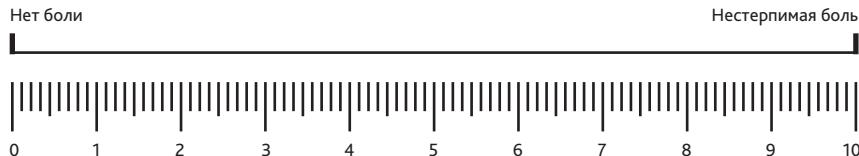


Рисунок 1. Визуально-аналоговая шкала для оценки интенсивности боли.

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

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 аналгезии 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 радиофармпрепарата при сканировании.

4. ЛЕЧЕНИЕ

4.1. Принципы терапии ХБС

Эффективная терапия хронической боли — сложная задача, которая требует многостороннего 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 полуыведения 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 адьювантов

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, глюкокортикоидами 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 интрапекальное введение опиоидов.

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

4.2.1. Нейромодулирующие техники

К ним можно отнести интрапекальное или эпидуральное введение опиоидов или других активных препаратов, а также воздействие специальным образом модулируемого электрического тока на отдельные нервы или нервные стволы. Импульсная радиочастотная аблация 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, адьювантные лекарственные средства, использование контролируемой пациентом анальгезии, регионарные методы обезболивания (проводниковые блокады нервных стволов и сплетений, эпидуральная, субарахноидальная, сакральная анестезия, хроническая эпидуральная электростимуляция), консервативные методы денервации (алкоголизация, химическая денервация периферических и центральных нервных структур, радиочастотный нейролизис), хирургические методы (хордотомия, ризотомия, микрохирургические методы), лучевая терапия, чрескожная электростимуляция, иглотерапия.

4.3. Фармакотерапия хронического болевого синдрома

Согласно рекомендациям ВОЗ (2018), у взрослых (в т. ч. пожилых лиц) и подростков в качестве стартовой терапии болевого синдрома онкологического генеза следует использовать НПВП, пептидные анальгетики, парацетамол и опиоиды, как в виде монотерапии, так 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 лечения умеренной и сильной боли у пациентов с распространенным или метастатическим онкологическим процессом применяется высокоселективный агонист μ 1-опиоидных рецепторов тафалгин. Препарат также эффективен при болевом синдроме, обусловленном противоопухолевым лечением (химиотерапия, лучевая терапия, гормонотерапия, хирургические вмешательства, фотодинамическая терапия). Тафалгин является высокоспецифичным агонистом μ 1-опиоидных рецепторов и практически не взаимодействует с остальными опиоидными рецепторами (взаимодействие с δ -рецепторами на 3 порядка ниже, чем с μ -опиоидными рецепторами, с остальными рецепторами взаимодействие не определяется).

Наличие антиноцицептивного действия тафалгина обеспечивает минимальное влияние на сердечно-сосудистую и дыхательную системы, отсутствие эйфорического действия, физического и психологического привыкания, низкий наркогенный потенциал при многократном введении.

Для поддерживающей терапии онкологической боли у взрослых (в т. ч. пожилых лиц) и подростков может использоваться тафалгин, 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, пептидные анальгетики, показанные для терапии боли онкологического генеза, представлены в табл. 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	<ul style="list-style-type: none"> Таблетки сублингвальные 0,2 мг/0,2 мг¹
2.	Морфин	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 5 мг/2,5 мг; 10 мг/5 мг; 20 мг/10 мг; 40 мг/20 мг
4.	Пропионилфенил-этоксизтилперидин	<ul style="list-style-type: none"> Таблетки защечные, 20 мг
5.	Тапентадол	<ul style="list-style-type: none"> Таблетки, покрытые пленочной оболочкой² 50 мг, 75 мг, 100 мг Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг
6.	Трамадол	<ul style="list-style-type: none"> Капсулы 50 мг Таблетки 50, 100 Таблетки с пролонгированным высвобождением (пролонгированного действия), покрытые пленочной оболочкой 100, 150, 200 мг Суппозитории ректальные 100 мг²
7.	Парацетамол + трамадол	<ul style="list-style-type: none"> Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 325 мг + 37,5 мг
8.	Тримеперидин	<ul style="list-style-type: none"> Таблетки 25 мг³

9.	Фентанил	<ul style="list-style-type: none"> Трансдермальная терапевтическая система (пластырь) 12,5 мкг/ч, 25 мкг/ч, 50 мкг/ч, 75 мкг/ч, 100 мкг/ч Спрей назальный дозированный² 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 ввиду 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 + носкагин + 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 ступени 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 ввиду 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 исключительно центральное анальгетическое действие и не обладают клинически значимым противовоспалительным эффектом. В свою очередь, НПВП за счет периферического компонента действия уменьшают перифокальное воспаление, отек и сдавление тканей. НПВП являются ко-анальгетиками и препаратами выбора в терапии костно-мышечной боли, в т. ч. связанный с метастазами.

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

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

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

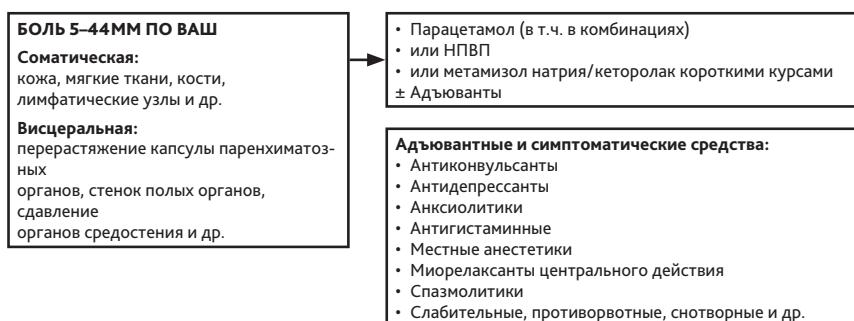


Рисунок 4. Алгоритм терапии ХБС слабой интенсивности.

4.3.2. Лечение боли умеренной интенсивности

При болях умеренной интенсивности или непереносимости ненаркотических анальгетиков и НПВП применяются слабые опиоиды или малые дозы сильных опиоидов, пептидные анальгетики.

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 ингибицированием 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 аналгезии»). 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 выше 300 мг.

Возможно применение препарата тафалгин в дозе 4 мг подкожно 2–3 раза в сутки, у пациентов с умеренным болевым синдромом, в том числе получающим противоопухолевое лечение, которым требуется избежать риска эйфорического действия, физического и психологического привыкания, риска лекарственного взаимодействия, а также иных опиоид-ассоциированных нежелательных явлений.

Тафалгин целесообразно применять у пациентов для разрешения опиоид-ассоциированных нежелательных явлений, развивающиеся на фоне применения опиоидов. Назначение тафалгина возможно для улучшения контроля боли или для уменьшения нежелательных явлений.

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 защечных таблеток, эффект которого развивается в течение 5–10 мин и продолжается 3–4 ч, может применяться для терапии умеренной боли в качестве альтернативного препарата в суточной дозе до 120 мг. Однако его наиболее целесообразно использовать для терапии прорывов боли.

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

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

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

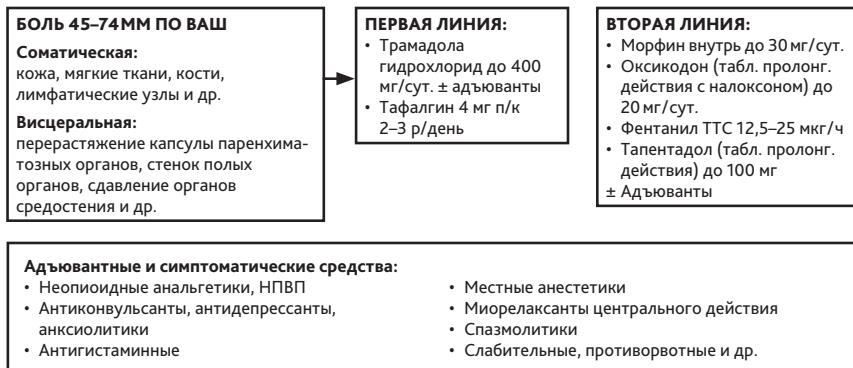


Рисунок 5. Алгоритм терапии ХБС умеренной интенсивности.

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.

Пропионилфенилэтоксистилпиперидин в форме защечных таблеток, обеспечивающих быстрый, но непродолжительный эффект, требует частого приема. При регулярном приеме

в высоких дозах значительно повышается его наркогенный потенциал. Это ограничивает применение пропионилфенилэтоксизилпептидина 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 опиоидам. 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 пластиря).

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.

В последние годы интерес для лечения выраженной боли представляет отечественный препарат тафалгин, который благодаря пептидной природе активного вещества не накапливается в организме и не нарушает естественного процесса десенсибилизации и восстановления рецепторов после активации, что обеспечивает отсутствие развития толерантности к антиноцицептивному действию при многократном введении.

В клинических исследованиях была показана высокая анальгетическая эффективность препарата, сопоставимая с действием морфина, и более благоприятный профиль его безопасности относительно морфина [1–3]. Эквианальгетический потенциал препарата — 1:3 относительно морфина. Нежелательные явления были выражено слабо или умеренно и не являлись жизнеугрожающими. На фоне использования тафалгина отмечены снижение числа опиоид-индуцированных побочных эффектов у пациентов, изначально получавших морфин, меньшая заторможенность, сонливость, более высокая дневная активность пациентов, что может свидетельствовать об улучшении качества их жизни.

Препарат выпускается в растворе для подкожного введения (4 мг/1 мл) по 1,0 мл в ампулах или по 1,0 мл в шприцах с иглой. Подбор дозы осуществляется индивидуально, титрацией, до достижения адекватного обезболивания, с учетом переносимости.

Рекомендуемая начальная разовая доза препарата составляет 4 мг, рекомендуемый диапазон разовых до от 2 до 7 мг, увеличение разовой дозы рекомендуется с шагом не более 2 мг. Оптимальным режимом дозирования является введение по 4 мг 2–3 раза в сутки. Может применяться длительно. Продолжительность терапии устанавливается лечащим врачом. Тафалгин необходимо хранить в холодильнике (2–8 °C).

На практике показано, что под кожный способ инъекций позволяет пациентам вести привычный образ жизни, не затрудняя их мобильность.

Тафалгин позволяет избежать воздействия на трансформацию химиотерапевтических препаратов в печени и почках. Может применяться при неэффективности и непереносимости НПВС, у пациентов с орофациальной болью (мукозит, опухоли головы и шеи), с дисфагией, неконтролируемой рвотой или обструкцией желудочно-кишечного тракта, которые не могут принимать пероральные анальгетики или в случаях, когда введение препаратов посредством трансдермальных терапевтических систем недостаточно эффективно или противопоказано (кахексия, гипертермия, гипергидроз, аллергические реакции, пожилые пациенты), а также при плохой переносимости опиоидных анальгетиков.

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

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

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

БОЛЬ 75–100 ММ ПО ВАШ

Соматическая:
кожа, мягкие ткани, кости, лимфатические узлы и др.

Висцеральная:
перерастяжение капсулы паренхиматозных органов, стенок полых органов, сдавление органов средостения и др.

ОСНОВНАЯ ТЕРАПИЯ:

- Морфин (таблетки/капсулы, р-р д/приема внутрь) более 30 мг/сут.
- Оксикодон (таблетки пролонг. действия с налоксоном)
- 30–80 мг/сут.
- Фентанил
- ТТС от 25 мкг/ч
- Бупренорфин
- ТТС от 52,5 мкг/ч
- Тапентадол (таб пролонг. действия) до 500 мг/сут.
± адъюванты
- Тафалгин — оптимальный режим дозирования 4 мг п/к 2–3 р/день, Возможна разовая доза 7 мг и суточная доза 42 мг.

ТЕРАПИЯ ПРОРЫВОВ БОЛИ:

- Морфин в формах с немедленным высвобождением (таб., р-р д/приема внутрь)
- Морфин (р-р для инъекц. 10 мг/мл в амп.) п/к, в/в
- Пропионил-фенилэтокси-этилпиперидин (таб. защечн.) защечно или под язык
± Адъюванты

Адъювантные и симптоматические средства:

- Неопиоидные анальгетики, НПВП
- Антиконвульсанты, антидепрессанты, анксиолитики
- Антигистаминные
- Местные анестетики
- Миорелаксанты центрального действия
- Спазмолитики
- Слабительные, противорвотные и др.

Рисунок 6. Алгоритм терапии ХБС сильной интенсивности.

4.3.4. 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 амп по 5 мл (0,5 мл препарата). С целью титрования дозы опиоида допустимо использовать малые дозировки перорального морфина в формах с модифицированным высвобождением вещества (10 мг дважды в сутки), также дополняя их морфином быстрого действия по потребности для купирования прорывов боли.

Инъекционный морфин также можно использовать для определения суточной дозы опиоида. В этом случае раствор морфина 1 мг/мл вводится подкожно каждые 4 ч в дозе 5 мг (0,5 мл раствора) и, при необходимости, дополнительно 5 мг того же препарата используется для купирования прорывов боли между основными инъекциями (вплоть до ежечасного введения). У пациентов с очень сильной болью рекомендуется внутривенное титрование дозы морфина (например, по 1,5 мг каждые 10 мин) для быстрого достижения обезболивания.

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 (пролонгированного 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 эквипотенциальных (эквианальгетических) 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 защечно или под язык.

За рубежом для купирования прорывной боли также применяются трансмукозальные формы фентанила с немедленным высвобождением вещества (интраназальный спрей, сублингвальные таблетки, «леденцы» и т. д.). Они отличаются наибольшей скоростью развития эффекта среди всех неинвазивных форм опиоидов. В РФ зарегистрирован спрей

назальный дозированный фентанила в 3 дозировках: 50 мкг, 100 мкг и 200 мкг/доза. Однако до настоящего времени препарат недоступен для применения на практике.

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

Для онкологических больных с болевым синдромом актуальной продолжает оставаться проблема прорывной боли. Отсутствие прорывной боли на фоне применения тафалгина объясняется его скрым достижением терапевтического эффекта (менее 30 мин), достаточно пролонгированным эффектом, благоприятным профилем безопасности, а также отсутствием лекарственного взаимодействия с опиоидными препаратами.

Возможно применение препарата тафалгин в дозе 4 мг подкожно 2–3 раза в сутки, у пациентов, с выраженным болевым синдромом, в том числе получающим противоопухолевое лечение, которым требуется избежать риска эйфорического действия, физического и психологического привыкания, риска лекарственного взаимодействия, а также иных опиоид-ассоциированных нежелательных явлений.

Тафалгин целесообразно применять у пациентов для разрешения опиоид-ассоциированных нежелательных явлений, развивающиеся на фоне применения опиоидов. Назначение тафалгина возможно для улучшения контроля боли или уменьшения нежелательных явлений.

4.3.6. Адъювантные средства в терапии ХБС

К адъювантным средствам относятся антиконвульсанты, антидепрессанты, спазмолитики, анксиолитики, антигистаминные средства, глюокортикоиды, 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 невропатиях 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 ввиду 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 нейролептиков. Терапия запоров предполагает применение слабительных осмотического (лактулоза, 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 устранимое внутривенным введением налоксона. Необходимо учитывать короткую продолжительность действия налоксона и необходимость повторного введения препарата через 40–60 мин при возобновлении симптомов респираторной депрессии.

При применении трамадола возможно развитие дополнительных неопиоидных побочных эффектов. Они обусловлены серотониномиметическим стимулирующим действием на ЦНС. Может отмечаться эйфоризирующий эффект, ажитация, лабильность психики, галлюцинации, нарушения сна, судороги и пр. Потенциально жизнеугрожающим состоянием является серотониновый синдром. Риск его развития повышается при одновременном приеме трамадола с другими серотонинергическими препаратами: антидепрессантами (селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина, трициклическими антидепрессантами, ингибиторами 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 ципропентадин.

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: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-212-251

Цитирование: Проценко С.А., Баллюзек М.Ф., Васильев Д.А., Жукова Н.В., Новик А.В., Носов Д.А. и соавт. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 212–251.

ИММУНООПОСРЕДОВАННЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Коллектив авторов: Проценко С.А., Баллюзек М.Ф., Васильев Д.А., Жукова Н.В., Новик А.В., Носов Д.А., Петенко Н.Н., Семенова А.И., 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 на фоне иммунотерапии и не являющийся ее основной целью. К препаратам, применение которых ассоциируется с иНЯ, относятся анти-CTLA-4, анти-PD-1 и анти-PDL-1 препараты, цитокины (ИФН и ИЛ-2 и др.) и отдельные моноклональные антитела (блинатумомаб). 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 наблюдении для адекватного контроля иНЯ. В условиях пандемии COVID-19 риск развития отдельных иНЯ (например, пульмониты, 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, артralгии, 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, печечночную 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		
Пульмонит	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 элементами сыпи или без них
Синдром Лайела	Крайняя форма кожной токсичности — токсический эпидермальный некролиз	Буллезные сливающиеся элементы, как правило эритема, пурпур, контактная отслойка эпидермиса, мукозит, отслойка слизистых
Синдром Стивенса—Джонсона	Тяжелый пузырный кожно-слизистый синдром, вызывающий поражение как минимум 2 участков слизистой оболочки	Эритематозные папулы, везикулы темного цвета, пурпур, 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 поперечно-полосатой 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		
Автоиммунный тиреоидит	Иммуноопосредованное воспаление ткани щитовидной железы	Симптомы чаще проходят фазы воспаления: сначала гипертиреоза легкой степени, не требующие лечения, затем эутиреоза с последующим развитием стойкого гипотиреоза. Гипотиреоз может протекать под различными масками
Гипофизит	Иммуноопосредованное воспаление гипофиза	Следствие недостаточности гипофизарных гормонов: головная боль, усталость, слабость, гипотония, тошнота, сонливость, потеря либido, эректильная дисфункция

иНЯ (синдром, заболевание)	Определение	Симптомы
Несахарное мочеизнурение (несахарный диабет)	Следствие иммуноопосредованного повреждения задней доли гипофиза, в которой в норме накапливается антидиуретический гормон/вазопрессин	Повышенное потребление жидкости, усиленный диурез (не менее 4–5 л/сут), низкий удельный вес мочи
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 (инсулин-зависимый)	Следствие аутоиммунного повреждения островкового аппарата поджелудочной железы	Похудание, 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: генетическая предрасположенность, избыточная масса тела, иммуноопосредованное повреждение бета-клеток дефицита и снижения их функции	Гипергликемия, сухость во рту, жажда, учащенное мочеиспускание, кожный зуд, возможно обнаружение глюкозы в моче
Гипопаратиреоз	Следствие иммуноопосредованного повреждения околощитовидных желез	Возможна гипокальциемия (оправдано определение ионизированного кальция), тенденция к снижению уровня паратгормона, парестезии в пальцах рук и ног, мышечные подергивания
Поражение сердечно-сосудистой системы		
Миокардит	Следствие иммуноопосредованного повреждения миокарда	Одышка или ее усиление относительно имевшейся, удушье с ортопноз, сердцебиения, аритмии, боли в области сердца, синкопальные состояния
Перикардит, миoperикардит	Следствие иммуноопосредованного повреждения миокарда и перикарда	Боль в грудной клетке длительная, зависит от положения тела, усиливается при кашле, одышка, удушье без ортопноз, слабость, периферические отеки, синкопальные состояния
Острый коронарный синдром: нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, в том числе, и без обструкции коронарных артерий	Иммуноопосредованный атеротромбоз коронарных артерий или микроваскулярная дисфункция; прогрессирование атеросклероза, разрыв бляшки.	Частые кратковременные боли, ощущения сдавления в области сердца при нагрузках, или приступы длительной боли в левой половине грудной клетки возможно с иррадиацией в шею, челюсть, спину, руки, сердцебиения, аритмия, одышка, удушье с ортопноз, слабость

Среди всего разнообразия методов иммунотерапии, существующих сегодня, лишь некоторые сопровождаются выраженным 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 (блиннатумомаб). Другие методы иммунотерапии в онкологии редко приводят к развитию иНЯ. Профиль безопасности препаратов различных групп существенно различается по частоте, но не по перечню вызываемых ими иНЯ. 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 НЯ.

иНЯ могут быть разделены по времени их возникновения на острые (возникают в процессе лечения ингибиторами контрольных точек и сохраняются менее 12 недель), хронические (возникают на фоне лечения и сохраняются в течение ≥ 12 недель) и отсроченные (возникают от 12 месяцев после прекращения иммунотерапии).

Оценка степени тяжести иНЯ проводится с помощью универсальной шкалы токсичности CTC AE. В настоящее время действует 5-я версия данной классификации. Описание иНЯ на основе данной шкалы представлено в табл. 2.

Таблица 2. Клинические симптомы иНЯ и принципы оценки степени их тяжести.

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (среднетяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
АЛТ	ВГН – 3 ВГН	3 ВГН – 5 ВГН	5 ВГН – 20 ВГН	> 20 ВГН
АСТ	ВГН – 3 ВГН	3 ВГН – 5 ВГН	5 ВГН – 20 ВГН	> 20 ВГН
Гипергликемия	Значения глюкозы натощак $>$ ВГН, не требует лечения	Изменение ежедневной терапии для больных диабетом, показаны пероральные антидиабетические средства, обследование для диагностики диабета	Показана инсулинотерапия; госпитализация.	Жизнеугрожающие последствия; показано неотложное вмешательство.
Гиперкалиемия	ВГН – 5,5 ммоль/л	5,5–6 ммоль/л	6–7 ммоль/л	> 7 ммоль/л, жизнеугрожающие последствия

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (среднетяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизне-угрожающие)
Гипертиреоз	Отсутствие симптомов, показано только клиническое и диагностическое наблюдение.	Наличие симптомов; показаны терапия, подавляющая функцию щитовидной железы, ограничение ежедневной активности.	Тяжелые симптомы; ограничение в самообслуживании; показана госпитализация.	Жизнеугрожающие последствия; показано срочное вмешательство в условиях стационара
Гиперурикемия (повышение уровня мочевой кислоты в крови)	< 590 мкмоль/л (10 мг/дл) без физиологических последствий	–	< 590 мкмоль/л (10 мг/дл) с физиологическими последствиями	> 590 мкмоль/л (10 мг/дл), жизнеугрожающее состояние
Гипоальбуминемия	НГН – 30 г/л	30–20 г/л	< 20 г/л	Жизнеугрожающие последствия, неотложная терапия
Гипонатриемия	НГН – 130 ммоль/л	–	120–130 ммоль/л	< 120 ммоль/л, жизнеугрожающие последствия
Гипотиреоз	Отсутствие симптомов, 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 плавнового 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.	Умеренно выраженные симптомы; показано минимальное 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	–

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (среднетяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
Депрессия	Легкие симптомы	Умеренные симптомы, нарушает повседневную активность	Выраженные симптомы, нарушает 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
Диарея	Учащение стула на 1–3 раза за сутки по сравнению с исходным уровнем.	Учащение стула на 4–6 раз в сутки по сравнению с исходным уровнем; не нарушает повседневной активности.	Учащение стула на 7–10 раз в сутки по сравнению с исходным уровнем; недержание кала; препятствует повседневной активности. Показана госпитализация	Учащение стула более чем на 10 раз в сутки по сравнению с исходным уровнем; показана интенсивная терапия
Колит (гастро-энтероколит)	Бессимптомный, лечение не требуется	Боли в животе, слизь или кровь в стуле	Выраженные боли в животе, перитонеальные симптомы, изменение работы кишечника, показано медвмешательство	Жизнеугрожающие последствия, показана срочная терапия
Лихорадка	38–39°C	39–40°C	> 40°C менее 24 ч.	> 40°C более 24 ч.
Моторнаянейропатия	Бессимптомная; показано наблюдение	Умеренные симптомы, нарушение работоспособности	Выраженные симптомы, нарушение самообслуживания	Жизнеугрожающие последствия, показано неотложное лечение
Недостаточность надпочечников	Отсутствие симптомов или слабо выраженные симптомы, показано только клиническое и диагностическое (лабораторное) наблюдение.	Умеренно выраженные симптомы; показано медицинское вмешательство.	Тяжелые симптомы; показана госпитализация.	Жизнеугрожающие последствия; показано срочное вмешательство в условиях стационара
Общий билирубин	ВГН – 1,5 ВГН	1,5 ВГН – 3 ВГН	3 ВГН – 10 ВГН	> 10 ВГН

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (среднетяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизне-угрожающие)
Острая почечная недостаточность	ВГН до 1,5 ВГН	Повышение креатинина >1,5–3 ВГН или в 1,5–3 раза от исходного значения	Повышение креатинина >3 ВГН или более 3 и до 6 раз от исходного значения	Жизнеугрожающие последствия, показан диализ ¹
Повышение креатинина	ВГН до 1,5 ВГН	1,5 ВГН – 3 ВГН	3 ВГН – 6 ВГН	>10 ВГН
Пульмонит	Отсутствие симптомов; только рентгенологические изменения; только клиническое и диагностическое наблюдение; вмешательство не показано.	Появление симптомов; ограничение работоспособности. Показано медицинское вмешательство.	Тяжелые симптомы; ограничение в самообслуживании; необходимы кислородные ингаляции.	Жизнеугрожающая дыхательная недостаточность; гипоксия; показано срочное вмешательство (трахеотомия или интубация).
Сенсорная нейропатия	Бессимптомная; потеря глубоких сухожильных рефлексов или парестезии	Умеренные симптомы, нарушение работоспособности	Выраженные симптомы, нарушение самообслуживания	Жизнеугрожающие последствия, показано неотложное лечение
Синдром выброса цитокинов	Умеренные симптомы (гриппоподобный синдром лихорадка, гипотония), не требующие лечения	Требует лечения, быстро отвечает на инфузционную терапию или однократное введение низкой дозы вазопрессоров	Снижение АД >20% от исходного >24 ч, несмотря на инфузционную 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 >30% площади поверхности тела, с сопутствующими симптомами (эритема, пурпурра или отслоение кожи)

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (среднетяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
Миозит	Миалгии, мышечная слабость легкой степени выраженности	Умеренная 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	–	Наличие симптомов, 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, пурпур, контактная отслойка эпидермиса, мукозит, отслойка слизистых)	Отслойка 10–30% поверхности тела с сопутствующими симптомами (эритема, пурпур, контактная отслойка эпидермиса, мукозит, отслойка слизистых)
Слабость (утомляемость, астения)	Слабость проходит после отдыха	Слабость не проходит после отдыха, нарушается работоспособность	Слабость не проходит после отдыха, нарушается самообслуживание	–
Сыпь	Элементы сыпи покрывают < 10% площади поверхности тела, могут сопровождаться зудом или повышенной чувствительностью	Элементы сыпи покрывают 10–30% площади поверхности тела, могут сопровождаться зудом или повышенной чувствительностью, связаны с психологическим воздействием; ограничением работоспособности	Элементы сыпи покрывают > 30% площади поверхности тела, могут сопровождаться зудом или повышенной чувствительностью, связаны с психологическим воздействием; ограничение самообслуживания, показаны пероральные антибиотики при локальных суперинфекциях.	Папулы и/или пустулы, покрывающие любой % площади поверхности тела, могут сопровождаться зудом или повышенной чувствительностью, сопровождаются распространенной 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 ФВЛЖ > 50%.	Умеренно выраженные симптомы, отклонения в сердечных биомаркерах и ЭКГ. ЭХО КГ – снижение ФВ ЛЖ на ≥ 10%, но в пределах 40–49%	Выраженные симптомы сердечной недостаточности, отклонения в сердечных биомаркерах, ЭКГ-блокады, аритмии, ЭХО КГ – ФВЛЖ < 40%	Жизнеугрожающие состояния: отек легких, жизнеспасные аритмии, кардиогенный шок. Показаны меры интенсивной терапии. Гемодинамическая поддержка
Острый коронарный синдром: нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда.	–	–	–	Всегда жизнеугрожающее состояние. Приступ боли за грудиной, или учащение приступов стенокардии. Изменения на ЭКГ, повышение уровня тропонина. Госпитализация, лечение в палате интенсивной терапии или отделении реанимации. Рассмотреть вопрос о реваскуляризации

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (среднетяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
Перикардит	Бессимптомное течение. Расхождение листков перикарда > 0,4 см, но < 1 см (примерно 300 мл выпота)	Наращающая одышка при нагрузках, тупые длительные боли в прекардиальной области. Гемодинамика стабильная. Умеренный выпот в полости перикарда – расхождение листков перикарда на 1–2 см (около 500 мл выпота)	Гемодинамические нарушения – тахикардия, снижение АД, одышка в покое, пастозность лица, обмороки. ЭХО КГ – признаки предтампонады, парадоксальное диастолическое движение межжелудочковой перегородки	Признаки тампонады: парадоксальный пульс, резкая слабость, головокружения, обмороки, одышка с вынужденным положением больного с наклоном вперед. Отечность лица, набухание шейных вен ЭХО КГ- признаки тампонады

¹ НЯ не классифицируется с использованием данной степени

² СКФ рекомендуется рассчитывать по формуле CKD-EPI:

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

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

Рекомендуется при постановке диагноза использовать термины нозологических единиц или объединять симптомы в соответствующие синдромы.

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:
 - иммunoопосредованных заболеваний (иммунодефициты, ревматические аутоиммунные заболевания, аллергические реакции);
 - патологии эндокринной системы (прежде всего, тиреоидной патологии и сахарного диабета, как первого, так и второго типа, а также несахарного мочеизнурения и надпочечниковой недостаточности);

- сопутствующей патологии ЖКТ (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и др.);
- перенесенных инфекционных заболеваний (дизентерия, холера);
- травм и оперативных вмешательств на органах ЖКТ;
- патологии печени (вирусные гепатиты, цирроз печени, болезнь Жильбера);
- 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 иммunoопосредованных заболеваний, обострений инфекционных процессов и возможных показаний к проведению терапии).

2.1.1. Лабораторные диагностические исследования

- Рекомендовано всем больным перед проведением иммунотерапии 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 сvT4, по возможности — сvT3 и антитела к рецептору ТТГ);
 - 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, мочевина, мочевая кислота, креатинфосфокиназа, тропонин, С-реактивный белок;

- При выявлении отклонений в результатах эндокринологического обследования или симптомов, которые свидетельствуют 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.

2.1.2. Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендовано выполнение следующих обследований 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 табл. 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. Ключевые факторы риска развития иНЯ приведены в разделе 1.2 («Этиология и патогенез»).

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

Обследование	Анти-CTLA-4, анти-PD, анти-PD-L1	Цитокины, низкие дозы ⁵	Блинатумомаб
Физикальное обследование	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

Обследование	Анти-CTLA-4, анти-PD, анти-PD-L1	Цитокины, низкие дозы ⁵	Блинатумомаб
КЦС, электролиты ²	По показаниям	По показаниям	2 раза в день ⁴
Клинический анализ крови	Перед каждым введением	1 раз в мес.	1 раз в нед.
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, температура тела, диурез.

² Калий, натрий, кальций.

³ АСТ, АЛТ, билирубин общий, креатинин, глюкоза (дополнительно при наличии обоснованных показаний: общий белок, альбумин, ЩФ, амилаза, электролиты (калий, натрий, кальций), липаза, мочевина, мочевая кислота, 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 могут быть включены следующие лабораторные показатели:
 - 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 гипофизит или надпочечниковую недостаточность

- Консультация эндокринолога;
- Определение уровня калия, натрия, кортизола и АКТГ в крови;
- МРТ гипофиза с контрастированием;
- Общий анализ мочи;
- Дополнительно в плане обследования по показаниям возможно исследование на:
 - ФСГ, ЛГ;
 - Тестостерон (у мужчин), эстрадиол (у женщин);
 - ТТГ, свТ3 и свТ4;
 - Пролактин.

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

- Консультация эндокринолога;
- Определение ТТГ, уровня глюкозы;
- Общий анализ мочи;
- Дополнительно в план обследования рекомендуется по возможности включать определение свТ3, свТ4, антитела к ТПО и к рецептору ТТГ (однократное определение при нормальном уровне), С-пептида (однократно), гликированного гемоглобина, пробу Зимницкого.

2.3.5. Дополнительные обследования при подозрении на пульмонит

- КТ грудной клетки;
- Оценка сатурации кислорода в крови.

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

- Определение СРБ;
- Оценка сатурации кислорода в крови;
- Контроль АД, ЧСС, температуры каждые 15–30 мин;
- Контроль водного баланса каждый час;

- Контроль электролитов 2–3 раза в день;
- 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, мочевина).

2.3.8. Дополнительные обследования при наличии нарушения функции печени

- Определение HBs, HCV; при ранее положительных тестах — определение вирусной нагрузки;
- 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–Барр.

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

Рекомендовано при подозрении на наличие иммуноопосредованной кардиотоксичности приостановить лечение 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 — кардиомагнитный резонанс (cardiac magnetic resonance — CMR);
- Эндомиокардиальная биопсия миокарда (ЭБМ) с выполнением гистологии, гистохимии, вирусологическим исследованием биоптата.

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) до улучшения состояния. После улучшения состояния частота обследования и наблюдения может быть уменьшена в соответствии с клинической ситуацией и течением иНЯ.

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.
Пульмонит 1 ст.	Оценка наличия симптомов	Каждые 2–3 дня
	КТ грудной клетки	1 раз в месяц, по возможности — каждые 3–4 нед. или перед каждым циклом терапии
Пульмонит 2 ст.	Оценка наличия симптомов	Каждый день
	КТ грудной клетки	1 раз в месяц, по возможности — каждые 2–3 нед. или перед каждым циклом терапии
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 1–3 месяца, по возможности перед каждым введением или каждые 2–4 недели в случае остановки иммутерапии по любой причине
	Антитела к тиреопероксидазе	Однократно
Нарушение функции щитовидной железы 3–4 ст.	Свободные Т3 и Т4, ТТГ	2 раза в мес.
Надпочечниковая недостаточность	АКТГ, кортизол, ДГЭА-С, ренин, альдостерон, калий, натрий	Частота и объем обследований определяются клинической картиной и заключением эндокринолога
Гипергликемия 2 ст.	Глюкоза	Ежедневно
Синдром выброса цитокинов 1 ст.	Жизненно важные показатели (АД, ЧСС, температура, SpO2)	Каждые 2–3 ч.

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

У пациентов, требующих длительного применения иммunoупрессивной терапии (ГКС более 1 мес. или необходимость применения антицитокиновых препаратов, цитостатиков или иных иммunoупрессантов), рекомендуется проводить оценку возможных оппортунистических инфекций. Перечень обследований определяется конкретной клинической ситуацией. В него могут быть включены:

- Тест на наличие микобактерий туберкулеза;
- Определение антител антитела к вирусам герпеса человека 1–6 типов;
- Тест крови на мананы и галактомананы;
- Определение антигенов аспергилла в бронхоальвеолярном смыте.

2.5. Длительность наблюдения за пациентом при проведении иммунотерапии.

Мониторинг за пациентом с целью оценки возможных иНЯ должен проводиться не менее 3 мес. после окончания иммунотерапии с использованием графика, аналогичного графику во время терапии. Длительность наблюдения определяется тяжестью перенесенных иНЯ.

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	2 ³ –3 ст. токсичности	4 ст., неэффективность предшествующей терапии	Неэффективность предшествующей терапии
Препарат (иммунотерапевтическое средство)	Продолжение лечения	Перерыв в лечении ^{1,2}	Отмена терапии ⁴	Отмена терапии
Симптоматическая терапия	Применяются	Усиленная	Усиленная	Максимальная
Иммuno-супрессивные 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, тоцилизумаб), цитостатики (циклофосфамид, миофенолат 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 препарата 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 (который будет применяться) ⁶	Экви-валентная доза, мг	Применяемый препарат ^А			
		Предни-золон ^А	Метил-предни-золон ^А	Декса-метазон ^А	Гидро-кортизон ^А
Преднизолон ^Б	5	1 ^с	1,25 ^с	6,6 ^с	0,25 ^с
Метилпреднизолон ^Б	4	0,8 ^с	1 ^с	5,3 ^с	5 ^с
Дексаметазон ^Б	0,75	0,15 ^с	0,1875 ^с	1 ^с	0,0375 ^с
Гидрокортизон ^Б	20	4 ^с	5 ^с	26,7 ^с	1 ^с

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 дексаметазона (третья строка слева) при применении преднизолона А в дозе 60 мг (столбец В применяемых препаратах), дозу преднизолона необходимо умножить на коэффициент в соответствующей строке С (0,15), т. е. $60 \times 0,15 = 9$ мг дексаметазона.

- За исключением ИФН и блинатумомаба 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 пантангин 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, 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);
- При переходе ко 2–3 линии иммуносупрессивной терапии прием ГКС должен быть продолжен. При достижении эффекта иммуносупрессивной терапии возможна постепенная отмена ГКС, как указано выше;
- Во всех случаях при пероральном приёме самая высокая доза должна назначаться утром после пробуждения, следующая днем (около 14 ч) при 2-кратном режиме, либо в полдень и днем (около 16 ч) при 3-кратном режиме;
- Применение самой иммуносупрессивной терапии не влияет на противоопухолевую эффективность лечения;
- При длительном (более 4 нед.) применении высоких доз (> 1 мг/кг) ГКС или других иммуносупрессивных препаратов (циклофосфамид, миофенолат мофетил, таクロлимус возможно проведение профилактики инфекций антибиотиками широкого спектра действия (например, амоксикилав 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 или иммуносупрессивных препаратов. Следует учитывать, что риск развития инфекционных осложнений при использовании иммуносупрессивных препаратов очень высокий. Применение антибиотиков может снизить противоопухолевый эффект терапии;
- Длительная терапия ГКС, проводимая для купирования иНЯ, может приводить к появлению нежелательных ятрогенных осложнений (в частности, стероидного диабета как своеобразного эквивалента сахарного диабета 2 типа) и требует коррекции и наблюдения эндокринолога в течение всего времени и после окончания лечения;

- При перерыве в лечении из-за иНЯ возобновление терапии возможно только после купирования иНЯ до 1 ст. или полного разрешения иНЯ. Допустим перерыв в проведении иммунотерапии до 3 мес. При более длительном перерыве лечение следует полностью прекратить;
- При возобновлении иммунотерапии на фоне лечения системными ГКС доза последних к моменту начала терапии должна составлять не более 10 мг/сут (по преднизолону). Увеличивать скорость снижения дозы ГКС для более быстрого начала терапии недопустимо.
- Обобщенный алгоритм терапии иНЯ представлен на рис. 1.
- Профилактическое применение ГКС с целью предупреждения иНЯ, в том числе в виде премедикации перед введением моноклональных антител, не рекомендуется.

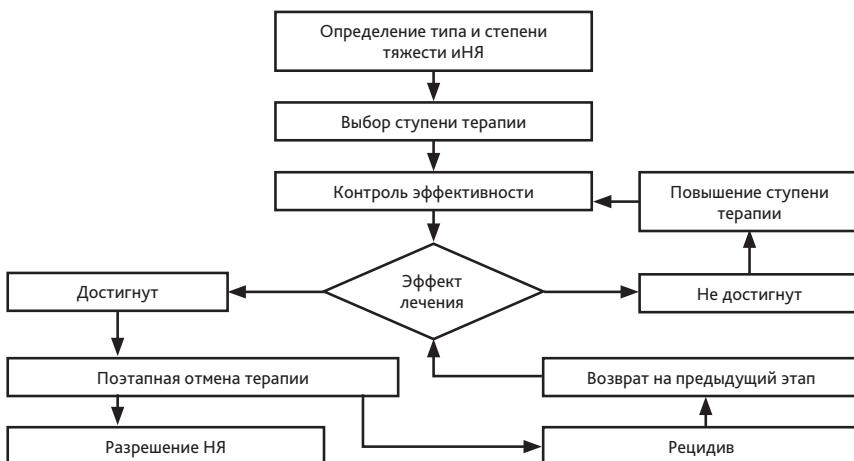


Рисунок 1. Алгоритм лечения иНЯ.

3.2. Лечение отдельных иНЯ

3.2.1. Особенности лечения иНЯ со стороны кожи

Рекомендуется использовать мази с ГКС (например, гидрокортизоновая мазь) только в отсутствие системного применения ГКС. При зуде дополнительно рекомендуется использовать антигистаминные препараты в максимальных суточных дозах. Как дополнительная мера, могут быть использованы топические ГКС III и IV класса: 1) очень сильные — клобетазола пропионат, хальциномид; 2) сильные — бетаметазон, будесонид, мометазон, гидрокортизон, дексаметазон, триамцинона ацетонид, метилпреднизолона ацепонат, флуметазона пивалат, флуоцинона ацетонид, флутиказона пропионат. Не рекомендуется применение топических антигистаминных препаратов при зуде. При выраженному зуде может использоваться охлажденный гель с полидоканолом. В качестве иммуно-

супрессивной терапии рекомендуется последовательное использование системных ГКС в дозе 1 мг/кг, а при неэффективности — 2 мг/кг (по преднизолону).

- При отсутствии эффекта в течение 48 часов рекомендуется усилить терапию.
- 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 циклофосфамида в дозе 100 мг/сут. внутрь, или миофенолата мофетила 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. > 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 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
Показания к применению ступени	1 ст., 2 ст. с улучшением в течение 7 дней	2 ст. без улучшения в течение 7 дней	3 или 4 ст.	Отсутствие улучшения в течение 48 ч. при 3 или 4 ст.
Препарат (иммунотерапевтическое средство)	Продолжение лечения	Перерыв в лечении ^{1,2}	Перерыв в лечении ^{1,2}	Перерыв в лечении ¹
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, инфузционная терапия при необходимости

Категория	1 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
Иммуносупрессивные средства	Нет	ГКС (преднизолон 1 мг/кг/сут.)	ГКС (преднизолон 2 мг/кг/сут.)	ГКС (преднизолон 2 мг/кг/сут.) и либо инфликсимаб 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 внутрь). 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 миофенолата мофетила в дозе 1000 мг 2 раза в день, или добавление к терапии циклофосфамида 50 мг в день внутрь ежедневно;
- При неэффективности (отсутствие снижения АЛТ, АСТ или билирубина) применения миофенолата мофетила или циклофосфамида в течение 5–7 дней рекомендована его смена на таクロлимус 0,1–0,15 мг/кг в день. При использовании таクロлимуса принято ориентироваться на целевые концентрации препарата в плазме, которые при комбинированной иммуносупрессии у больных после трансплантации печени должны составлять 6–10 нг/мл в первые 4 нед. и 5–8 нг/мл в последующем [44]. Принимая во внимание разрешение иммуноопосредованного гепатита, как правило, в течение 1 мес. [45] и наличие только отдельных сообщений о его применении при иНЯ, целевая доза для лечения иНЯ может быть рекомендована в диапазоне 5–10 нг/мл. На время приёма таクロлимуса обязательна антимикробная профилактика. Отмена комбинированной иммуносупрессивной терапии при улучшении при этом проводится постепенно, начиная с глюокортикоидов;

- При неэффективности последовательного применения микофенолата мофетила и таクロлимуса возможно однократное введение инфликсимаба в дозе 5 мг/кг. Введение инфликсимаба необходимо по возможности избегать из-за риска дальнейшего повреждения печени, вызванного данным препаратом;
- Рекомендовано принимать микофенолата мофетил или таクロлимус до купирования иНЯ до уровня 2 ст. и далее отменять полностью. Прием ГКС в дозе 2 мг/кг в это время продолжается. После уменьшения токсичности до уровня 2 ст. микофенолата мофетил или таクロлимус отменяются, при сохранении динамики разрешения иНЯ начинается постепенное медленное титрование дозы ГКС 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 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 НЯ и снижении дозы ГКС по преднизолону до 10 мг/сут;
- При развитии гепатотоксичности 3 ст. 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. При 3 ст. иНЯ на фоне терапии цитокинами возможно возобновление лечения после купирования нежелательного явления с редукцией дозы препарата.

Алгоритм лечения иНЯ с поражением печени представлен в табл. 8.

Таблица 8. Алгоритм терапии иНЯ с поражением печени.

Категория	1 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
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, а при 4 ст. — постоянная отмена терапии ^{2,6}	Постоянная отмена

Категория	1 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
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
Иммуно-супрессивные 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 (микрофенолата мофетил в дозе 1000 мг 2 раза в день, при неэффективности в течение 5–7 дней — смена на тациролимус 0,1–0,15 мг/кг в день), антитимоцитарный глобулин (1,5 мг/кг). В тяжелых случаях может быть использован плазмоферез

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 отсутствии 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 наблюдалемого НЯ. 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, сульфафазин 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 опортунистическими 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 таблицей 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 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., 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 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
Показания к применению ступени	1 ст.	2 ст.	2 ст. — персистирующие симптомы более 5 дней, 3 и 4 ст.	Неэффективность терапии предыдущей ступени в течение 72 ч.

Категория	1 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
Препарат (иммунотерапевтическое средство)	Продолжение терапии	Приостановить лечение ^{1,4}	Приостановить лечение/ 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
Иммuno-супрессивные 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 ⁶

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 препарата 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.

⁶ Ведолизумаб применяется в дозе 300 мг в соответствии с инструкцией по применению при неэффективности других иммuno-супрессивных средств в течение 1 мес. от начала иНЯ [32]. Препарат может вводится повторно через 2 нед. после первого введения.

3.2.4. Терапия иНЯ со стороны легких (пульмонит)

Рекомендуется полностью исключить инфекционную природу наблюдаемого НЯ. При лечении иНЯ с поражением легких в качестве симптоматической терапии используются антигистаминные препараты любого поколения, бронхолитики, антибиотики широкого спектра, кислородотерапия. В качестве иммuno-супрессивной 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. Рекомендовано при неэффективности проводимой терапии ГКС добавить к лечению тоцилизумаб 8 мг/кг в/в. При отсутствии эффекта тоцилизумаба в течении 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. возможно возобновление терапии. При проведении поддерживающей иммунотерапии после завершения химиолучевой терапии выявление пульмонита 1 степени не является основанием для отказа от продолжения лечения.

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 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
Показания к применению ступени	1 ст.	2 ст.	3–4 ст., 2 ст. (при неэффективной предшествующей терапии в течение 72 ч.)	Неэффективность терапии предыдущей ступени в течение 48 ч.
Препарат (иммунотерапевтическое средство)	Приостановить лечение	Приостановить лечение ¹	Постоянная отмена терапии	Постоянная отмена
Симптоматическая терапия	Антигистаминные препараты, бронхолитики	Антигистаминные препараты, бронхолитики, кислородотерапия, антибиотики внутрь	Антигистаминные препараты, бронхолитики, кислородотерапия, антибиотики широкого спектра и антимикотики, инфузионная терапия	Антигистаминные препараты, бронхолитики, кислородотерапия, антибиотики широкого спектра и антимикотики, инфузионная терапия
Иммuno-супрессивные 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 инфицимабом 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. При лечении иНЯ с вовлечением эндокрин-

ной системы в качестве симптоматической терапии рекомендовано использовать соответствующую гормонозаместительную терапию (при гипотиреозе — левотироксин, 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 клинической практике чаще вначале наблюдается развитие гипертиреоза с последующим (через 1–3 мес) развитием гипотиреоза. В связи с тем, что гипертиреоз чаще является 1 фазой деструктивного безболевого тиреоидита, то без клинических проявлений прием тиамазола или пропилтиоурацила не требуется, достаточно ограничиться приемом бета блокаторов — метопролола, анаприлина.

В качестве иммunoсупрессивной терапии возможно последовательное использование системных ГКС в дозе 1 мг/кг/сут внутрь, а при неэффективности в течение 72 ч — в дозе 2 мг/кг/сут (по преднизолону) парентерально (например, при гипофизите 3–4 степени тяжести или при выраженным гипертиреозе со значительным воспалительным увеличением щитовидной железы со сдавлением соседних структур и/или болевом синдроме). Для лечения остальных иНЯ с вовлечением эндокринной системы применение иммunoсупрессивной терапии нецелесообразно. Однако эта рекомендация поддерживается не всеми специалистами. В случае необходимости эндокринологом может быть назначена дополнительная антитиреоидная терапия в соответствии с рекомендациями по лечению выявленного патологического состояния.

- При подозрении на острую недостаточность коры надпочечников (тяжелая дегидратация, гипотензия, шок) необходимо приостановить лечение, исключить возможность наличия сепсиса (прокальцитониновый тест, СРБ, определение уровня лактата крови, клинический анализ крови, посевы крови, мочи), получить консультацию эндокринолога, оценить уровень необходимых гормонов (см. выше), калия, натрия и глюкозы. Следует начать симптоматическую инфузционную 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 натрия и калия) проводится терапия как при соответствующей симптоматической эндокринопатии с постепенным переходом на прием ГКС внутрь и добавлением при необходимости минералокортикоидов (кортинейф). 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 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
Показания к применению ступени	1 ст.	2 ст.	3 ст., 2 ст. (при неэффективной предшествующей терапии)	Не применимо
Препарат (иммунотерапевтическое средство)	Продолжение терапии	Приостановить лечение ^{1,2}	Приостановить лечение ²	Приостановить лечение ⁵ или постоянная отмена терапии
Симптоматическая терапия	Диета ³ Заместительная гормональная (корригирующая) терапия ⁴	Диета ³ Заместительная гормональная (корригирующая) терапия ⁴	Диета ³ Заместительная гормональная (корригирующая) терапия ⁴	Диета ³ Заместительная гормональная терапия ⁴

¹ При гипо- или гипертриреозе, 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 гипертриреозе — бета-блокаторы. Дозы определяются эндокринологом на основе рекомендаций по лечению соответствующего состояния. Терапия может быть расширена по рекомендации эндокринолога. При СД1 типа — инсулин**, при СД2 типа — инсулин** и/или пероральные антидиабетические препараты. При несахарном мочеизнурении (диабете) — мини-рин (десмопрессин**) или аналоги. Вся указанная терапия согласовывается с эндокринологом.

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

⁵ 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 сепсис у больного;
- Рекомендуется использовать НПВС, инфузционную 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 (возможна постепенная, но относительно быстрая отмена). Назначение иммуносупрессивной терапии используется только при неэффективности симптоматической терапии или выраженной степени иНЯ. При выявлении критериев неэффективности

терапии (нестабильность жизненно важных функций, требующая усиления терапии или не поддающаяся быстрому контролю при инициации соответствующей ступени лечения) рекомендуется интенсификация лечения;

- Рекомендуется при 2 ст. иНЯ; ввиду умеренности симптомов, ожидать эффекта проводимой терапии стоит 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 блиннатумомаба — 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 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
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 (иммунотерапевтическое 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

Категория	1 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
Иммуно-супрессивные средства	Не показаны	Тоцилизумаб 8 мг/кг (до 800 мг) в/в, до 3 введений в день, максимум — 4 введения. При гипотонии после 1–2 доз анти-IL6-дексаметазон ² 10 мг каждые 6 ч.	Тоцилизумаб ³ 8 мг/кг (до 800 мг) в/в, до 3 введений в день, максимум — 4 введения. При гипотонии после 1–2 доз анти-IL6-дексаметазон ² 10 мг каждые 6 ч. При неэффективности — метилпреднизолон ⁵ 1000 мг/сут в/в	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, эндокринопатии. Несвоевременность распознавания более легких форм иммуноопосредованных миокардитов ввиду неспе-

цифичности 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 Такоцубо).

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

Особенности течения кардиологических ИНЯ, 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 ступень	2 ступень	3 ступень
Показания к применению ступени	2 ст.	3–4 ст., неэффективность терапии предыдущей ступени в течение 72 ч.	Неэффективность терапии предыдущей ступени в течение 24 ч.
Препарат (иммuno-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
Иммunoупрессивные средства	ГКС ¹ : метилпредназолон в дозе 1–2 мг/кг в сутки перорально или в/в ²	Пульс терапия ГКС ¹ метилпредназолон в дозе 1000 мг/сут 3–5 дней ² , далее — ГКС ¹ : метилпредназолон в дозе 1–2 мг/кг в сутки перорально или в/в ²	Продолжение терапии ГКС ² + антитимоцитарный глобулин 5 мг/кг/сут в течение 5 дней или инфликсимаб 5 мг/кг или миофенолата мофетил 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 метилпредназолону.

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 инфузционной терапии. При панкреатите 2 степени тяжести необходимо приостановить иммунотерапию. Целесообразна консультация гастроэнтеролога. В большинстве случаев достаточно проведения симптоматической терапии, включая внутривенные инфузии. При панкреатите ≥ 2 степени тяжести необходимо проведение иммуносупрессивной терапии ГКС в дозах от 1 до 2 мг/кг/сут по преднизолону в зависимости от тяжести НЯ. Необходима консультация гастроэнтеролога. При панкреатите ≥ 3 ст. иммунотерапию необходимо прекратить. В отдельных случаях возобновление анти-PD-1 монотерапии может быть рассмотрено после разрешения панкреатита 3 ст.
- 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 плазмафереза. При недостаточной эффективности ГКС могут быть использованы другие иммуносупрессивные препараты, такие как циклофосфамид, миофенолат мочевитил. 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.

- При развитии увеита 1–2 ст. рекомендована терапия топическими ГКС в каплях, при увеите 3–4 ст. или отсутствии улучшения при более низких степенях токсичности — системные ГКС 1 мг/кг/сут внутрь, при неэффективности — 2 мг/кг/сут парентерально (дозы по преднизолону). Терапию иммунотерапевтическим средством можно продолжать при 1 ст. токсичности. 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. ПРИЛОЖЕНИЕ 1. СОСТАВ ДИЕТ, ИСПОЛЬЗУЮЩИХСЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНЯ

4.1. Диета при иммуноопосредованном повреждении печени

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

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

Группа продуктов	Продукты питания, которые можно употреблять	Продукты питания, которые нельзя употреблять
Напитки	Слабый чёрный чай с лимоном, полусладкий или с заменителем сахара (кислитом), молоком. Отвар шиповника. Соки, разбавленные водой (при переносимости). Протертые компоты из свежих и сухих фруктов. Желе. Муссы на заменителе сахара (кислите) или полусладкие на сахаре. Морс и кисель (не кислые). Заваренная ромашка.	Кофе, какао, шоколад, цикорий. Газированные и холодные напитки. Алкогольные напитки (включая слабо-алкогольные). Зеленый чай, листья стевии, трава спорыш, экстракт стевии. Молочная сыворотка. Каркаде. Любые соки. Крэб.
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).

Группа продуктов	Продукты питания, которые можно употреблять	Продукты питания, которые нельзя употреблять
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, яичная, кукурузная крупа ограничиваются. Чечевица.
Макароны	Нежирная паста с разрешенными продуктами	Жирные пасты. Макароны с запрещенными в диете ингредиентами. Паста с острым, сливочным или томатным соусами.
Мясо/Рыба/ Мясопродукты	Нежирная говядина, телятина, крольчатина, курятинा, 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 рисом (не кислый соус). Молочные сосиски (очень ограниченно). Нежирные сорта рыбы (судак, треска, хек, минтай, тунец) варить или запекать после варки. Можно делать кнели или фрикадельки, суфле рыбное или целым куском филе. Употребление ограничивается до трех раз в неделю. Свежие устрицы. Креветки, кальмары, мидии — ограниченно. Лосось — ограниченно по содержанию жиров и в качестве закуски, а не основного блюда. Пельмени с телятиной или курицей (тесто, нежирное мясо, вода соль) — очень ограничено по содержанию жиров и обязательно — не жареные. Конина (в вареном и запеченнном 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.

Группа продуктов	Продукты питания, которые можно употреблять	Продукты питания, которые нельзя употреблять
Хлеб	Отрубной хлеб, ржаной хлеб, сухари. Пшеничный хлеб из муки 1-го и 2-го сортов подсущеный 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/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 г. Можно также и творожные блюда, супф и запеканки, вареники ленивые и ватрушки, простокваша, пудинги. Сыр фета — ограничено по содержанию жиров. Йогурты (без консервантов)	Исключаются сыры соленых сортов; Жирные молочные продукты. Сливки, молоко 6%, ряженка, жирный творог. Молочная сыворотка.
Овощи	Крахмалистые овощи, отварные и запеченные в протертом виде: картофель, цветная капуста, морковь, кабачки, тыква, свекла, пекинская капуста. Салаты (ромен, корн, айсберг и другие нейтральные по вкусу салаты) в ограниченном количестве. Болгарский перец (в ограниченном количестве). Авокадо. Морская капуста. Огурцы. Помидоры (в очень ограниченном количестве, при обострении — исключить). Стручковую фасоль — сами стручки можно готовить на пару или запекать. Сельдерей, брокколи (лучше после тепловой обработки).	Из овощей исключаются: грибы, кукуруза, щавель, шпинат и ревень, редька, редис, репа, баклажаны, чеснок, лук, спаржа, перец сладкий в приготовленном виде. Лук зеленый, маринованные овощи, консервированные продукты, включая консервированный горошек. Травы и салаты горькие, кислые, пряные (петрушка, укроп, шпинат, цикорий, руккола, фризе и пр.) — нельзя в качестве основного компонента или основного блюда, только в качестве украшения или для аромата в минимальном количестве. Томатная паста. Белокочанная капуста в сыром виде (для приготовления блюда с термической обработкой в минимальном количестве разрешена).

4.2. Диета при колитах и иНЯ с поражением ЖКТ

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

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

Группа продуктов	Продукты питания, которые можно употреблять	Продукты питания, которые нельзя употреблять
Фаза 1		
Хлеб, крупы, продукты, содержащие крахмал	Хлеб из пшеничной муки высшего сорта, сухие завтраки из муки высокоочищенной муки, рисовые чипсы, манная и овсяные каши (на воде, «размазня»), простые макароны, белый рис, соленые сухие печенье или пряники, крекеры из муки грубого помола	Крупы с высоким содержанием клетчатки, такие как отруби из темного хлеба, измельченная пшеница, овсянка, цельнозерновой хлеб, цельнозерновые макароны
Овощи		Все овощи
Фрукты	Яблочный сок, бананы, консервированные в соке или легком сиропе персики или груши.	Все прочие фрукты
Молочные продукты	Безлактозное молоко, миндальное молоко, рисовое молоко, соевое молоко	Любые другие виды молока, сыров, молочных продуктов, йогуртов
Мясные продукты, бобовые, орехи		Все мясные продукты, бобы, горошек, орехи, зерна
Напитки и прочие жидкости	Вода, декофеинизированный чай, разведенный сок, бульон	Любой кофе, обычный чай (черный, зеленый, фруктовый), газированные напитки, неразведенный сок, любой сливовый сок
Фаза 2		
Хлеб, крупы, продукты, содержащие крахмал	Хлеб из пшеничной муки высшего сорта, сухие завтраки из муки высокоочищенной муки, рисовые чипсы, манная и овсяные каши (на воде, «размазня»), простые макароны, белый рис, соленые сухие печенье или пряники, крекеры из муки грубого помола	Крупы с высоким содержанием клетчатки, такие как отруби из темного хлеба, измельченная пшеница, овсянка, цельнозерновой хлеб, цельнозерновые макароны
Овощи	Вареная морковь и зеленые бобы, картофельное пюре на воде	Все прочие овощи, сырье 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 жареная кура или индейка (без кожи), нежирная (постная) ветчина, яйца, жареная или сваренная на медленном огне рыба, мягкое арахисовое масло, вареный тунец	Жареное мясо, домашняя птица, рыба; все бобы, все орехи и зерна, плотное арахисовое масло
Напитки и прочие жидкости	Вода, чай и кофе без кофеина, разведенный сок, бульон, восстановленные соки	Обычный чай и кофе, газированные напитки, неразведенный сок, любой сливовый сок

Группа продуктов	Продукты питания, которые можно употреблять	Продукты питания, которые нельзя употреблять
Фаза 3		
Хлеб, крупы, продукты, содержащие крахмал	Хлеб из пшеничной муки высшего сорта, сухие завтраки из муки высокочищенной муки, рисовые чипсы, манная и овсянные 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, сырье овощи
Фрукты	Консервированные или термически обработанные фрукты	Свежие, неочищенные фрукты, сухофрукты
Молочные продукты	Безлактозное молоко, миндальное молоко, рисовое молоко, соевое молоко, сыр, йогурт	Любые другие виды молока
Мясные продукты, бобовые, орехи	Печеная или жареная курица или индейка (без кожи), нежирная (постная) ветчина, яйца, 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 сливочный 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 можно употреблять	Продукты питания, которые нельзя употреблять
Напитки	Кофе с молоком, чай, соки овощные, из малосладких ягод и фруктов, отвар шиповника	Газированные напитки с сахаром, сок виноградный и прочие сладкие соки
Сладости	Муссы, желе, компоты на сахарозаменителях. Свежие кисло-сладкие ягоды и фрукты в любом виде за исключением киви, бананов, хурмы	Инжир, изюм, финики, бананы, виноград, конфеты, сахар, варенье, мороженое

Группа продуктов	Продукты питания, которые можно употреблять	Продукты питания, которые нельзя употреблять
Супы	Борщ, свекольник, щи, овощная и мясная окрошка, любые овощные супы. Бульоны — грибные, рыбные и мясные с овсяной крупой, гречневой, картофелем, овощами, фрикадельками	Бульоны жирные и наваристые, молочные супы с лапшой, рисом, манной крупой
Каши/Крупы	Бобовые, каши из ячневой крупы, гречневой, овсяной, перловой, пшеничной. Крупяные изделия употребляют ограниченно, укладываясь в пределы нормы углеводов	Макаронные изделия, манная крупа, рис — эти продукты резко ограничивают или совсем исключают
Яйца	Всемяту, омлеты белковые, до 1,5 в день, желтки с ограничением	Жареные
Мясо/Рыба/ Мясопродукты	Постная телятина, говядина, мясная и обрезная баранина, свинина, мясо кролика, индейки, кур в отварном, а также жареном (после отваривания) и тушеном виде, как рубленые, так и цельным куском. Отварной язык, диетическая колбаса. Разрешается употребление печени (ограниченно). Рыба нежирных пород в запеченном, отварном, иногда жареном виде. Рыбные консервы в томате или собственном соку	Утка, гусь, мясные консервы, жирные сорта мяса, колбасы, большинство видов колбас и сосисок. Рыба жирных пород, соленая, копченая, икру, рыбные консервы в масле и с добавлением масла
Хлеб	Белково-отрубной, пшеничный из муки второго сорта, ржаной, белково-пшеничный. Итого хлебобулочных изделий в день — не более 300 г. За счет уменьшения дневной нормы хлеба разрешается включать в рацион несдобные мучные изделия	Изделия и выпечка из слоеного теста и сдобного
Молочные/ Кисло- молочные 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 (холодац) 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 — хрень, горчица, перец	Соусы соленые, острые и жирные, типа майонез, соевый, табаско и подобные

* Рекомендуется вымачивать.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-252-261

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. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 252–261.

МУКОЗИТЫ

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 цитотокическое 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-кБ), 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%, наиболее тяжелые осложнения развиваются у пациентов, получающих высокодозную лучевую терапию по поводу рака головы и шеи (85–100%, а у 25–45% из них — 3–4-й степени), при подготовке к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (75–100%, у 25–60% — 3–4-й степени), а также при некоторых миелосупрессивных режимах терапии онкогематологических больных (5–40%, у 5–15% из них — 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 мало-выраженное 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
Эзофагит	Бессимптомное течение	Нарушение приема пищи/глотания	Выраженное нарушение приема пищи/глотания	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 снейтропенией высок риск развития сепсиса, часто дебютирующего в виде 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 микробиологиче-

ского 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, аденоовирус).

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 (натрия хлорид раствор 0,9%, содовый раствор, кипяченая вода). При их недостаточной эффективности добавляют местные анестетики (например, 2% раствор лидокаина). При наличии обширных болезненных язв к лечению добавляют системные анальгетики (см раздел 4.7.).

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 3 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 рег ос в течение 10–14 дней; метронидазол 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней.

Гастроинтестинальный мукозит может быть проявлением иммунопосредованного нежелательного явления при проведении иммунотерапии. Тактика лечения представлена в рекомендациях по управлению иоНЯ <https://rosoncoweb.ru/standarts/supotherapy/2023/>.

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 высокоеффективные 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 стоматитах (степень ≥ 3) с сильной и нестерпимой болью 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 фентамила.

Дополнительно к использованию местных средств, большинству пациентов с тяжелым мукозитом требуется назначение системных анальгетиков, включая опиоиды, для полноценного обезболивания.

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 ее модификации при сопутствующих патологиях (щадящая диета без сахара). При полиморбидности патологических процессов рекомендованы персонализированные лечебные диеты, которые, в том числе, должны отвечать следующим требованиям:

- полноценность химического состава и суточной калорийности;
- наличие в рационе блюд с мягкой консистенцией, теплых, прошедших термическую обработку;
- отсутствие раздражающих продуктов (кислые, горькие, соленые продукты и блюда, кислые фрукты и ягоды, цитрусовые), агрессивных механически (леденцы, семечки, сухари, сушки) и термически необработанных продуктов;
- предпочтение тушеных, вареных, протертых 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 мониторирование 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 (сиплинг). 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 (сиплинг). При этом следует помнить, что пища, наряду с нутритивными и регуляторными, обладает еще сенсорными и знаковыми свойствами, имеющими также немаловажное значение для активации процессов ее 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 учетом противопоказаний), дополняя из приемов необходимого количества сбалансированных ПС (частичный сиплинг). При проведении сиплинга необходимо соблюдать следующие условия: употребление небольшими глотками, в качестве отдельного приема пищи, температура смеси должна быть не ниже комнатной. При выраженным поражении слизистой оболочки ротовой полости, при выраженным болевом синдроме при употреблении любого вида питания перорально, рекомендована установка назогастрального зонда. При тяжелом поражении слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта,

сопровождающегося прогрессирующими мальабсорбией 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 3–4 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 трубы. 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.

4.7. Тактика противоболевой терапии

Мукозит может сопровождаться болью различной степени тяжести. Эффективная терапия болевого синдрома при мукозитах требует комплексного подхода, в большинстве случаев основанного на фармакотерапии:

- При наличии легкой боли в ротовой полости следует начинать лечение с полосканий, при их недостаточной эффективности добавляют местные анестетики (2% раствор лидокaina).
- Для умеренного обезболивания рекомендуются местные анестетики для полоскания рта и/или системные анальгетики. В качестве вариантов лечения могут быть предложены местные нестероидные противовоспалительные препараты или парацетамол в сочетании с пероральным опиоидом немедленного высвобождения или быстро-действующим препаратом фентамила.
- Большинству пациентов с тяжелым мукозитом для полноценного обезболивания требуется назначение системных опиоидов. Пациентам после трансплантации костного мозга (периферических стволовых клеток) рекомендуется с обезболивающей целью назначать морфин. Коррекцию болевого синдрома при мукозитах, ассоциированных с таргетной терапией см. в разделе 4.3.
- Применение пептидных анальгетиков (тафалгина в дозе 4 мг подкожно 2–3 раза в сутки) возможно у пациентов, с умеренным и выраженным болевым синдромом, которым требуется избежать риска эйфорического действия, риска лекарственного взаимодействия, а также иных опиоид-ассоциированных нежелательных явлений.

Тактика противоболевой терапии подробно изложена в рекомендациях по коррекции болевого синдрома <https://rosoncoweb.ru/standarts/suptherapy/2023/>.

5. ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика мукозитов ротовой полости включает в себя несколько важных аспектов:

- базовый уход за полостью рта;
- деконтаминация флоры ротовой полости;
- профилактика сухости во рту;
- профилактическая криотерапия;
- адекватное питание.

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.

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.

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 кипяченую воду мелкими глотками, полоскать рот раствором соды, использовать жевательную резинку, не содержащую сахар. В ряде случаев может рассматриваться вопрос о введении холиномиметиков.

Пероральная 30-минутная криотерапия может использоваться для предотвращения стоматитов у пациентов, получающих болюсную инфузию 5-фторурацила.

Рекомендовано адекватное питание, принципы которого подробно изложены в практических рекомендациях по нутритивной поддержке <https://rosoncoweb.ru/standarts/suptherapy/2023/>

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-262-281

Цитирование: Орлова Р.В., Жабина А.С., Иванова А.К., Наталенко К.Е., Телетаева Г.М. Практические рекомендации по лечению инфузионных реакций при проведении противоопухолевой лекарственной терапии. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 262–281.

ИНФУЗИОННЫЕ РЕАКЦИИ

Коллектив авторов: Орлова Р.В., Жабина А.С., Иванова А.К., Наталенко К.Е., Телетаева Г.М.

Ключевые слова: инфузионные реакции, премедикация, анафилаксия

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Большинство противоопухолевых методов лечения сопряжены с риском развития инфузионных реакций (ИР), частота может увеличиваться при одновременном применении различных препаратов.

Инфузионные реакции относятся к неблагоприятным побочным реакциям типа В — дозонезависимые, непредсказуемые, не связанные с фармакологическим действием препарата, обычно купируются после отмены лечения. В основе патогенеза лежит индивидуальная чувствительность пациента — лекарственная непереносимость, идиосинкразия, аллергические и псевдоаллергические (анафилактоидные) реакции. Аллергические реакции могут проявляться по типу гиперчувствительности немедленного типа и гиперчувствительности замедленного типа (табл. 1).

Таблица 1. Классификация реакций гиперчувствительности по Джейлу (Gell) и Кумбсу.

Тип реакции	Фактор патогенеза	Механизм патогенеза	Клинический пример
I тип — анафилактический. Гиперчувствительность немедленного типа	IgE IgG4	Анафилактические реакции: образование рецепторного комплекса IgE (G4) — тучных клеток и базофилов → взаимодействие эпитопа аллергена с рецепторным комплексом → активация тучных клеток и базофилов → высвобождение медиаторов воспаления и других биологически активных веществ	Анафилактический шок, поллинозы

Тип реакции	Фактор патогенеза	Механизм патогенеза	Клинический пример
II тип — цитотоксический. Гиперчувствительность немедленного типа	IgM IgG	Цитолитические (цитотоксические) реакции: выработка цитотоксических антител → активация антителозависимого цитолиза	Лекарственная волчанка, аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения, гемотрансфузионные реакции
III тип — иммунокомплексный. Гиперчувствительность немедленного типа	IgM IgG	Иммунокомплексные реакции: образование избытка иммунных комплексов → отложение иммунных комплексов на базальных мембранных, эндотелии и соединительнотканной строме → активация антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности → запуск иммунного воспаления	Сывороточная болезнь, системные заболевания соединительной ткани, феномен Артюса, «легкое фермера»
IV тип — клеточно-опосредованный. Гиперчувствительность замедленного типа	Т-лимфоциты	Клеточно-опосредованные реакции: сенсибилизация Т-лимфоцитов → активация макрофага → запуск иммунного воспаления	Кожно-аллергическая проба, контактная аллергия, белковая аллергия замедленного типа

В настоящее время для описания инфузионных реакций, возникших на введение противоопухолевого препарата, используются следующие термины:

- Инфузионные реакции — неблагоприятные реакции на введение фармакологических или биологических веществ;
Реакция лекарственной гиперчувствительности (лекарственная аллергическая реакция) — неблагоприятная местная или общая реакция на воздействие аллергена (хотя, согласно СТСАЕ v. 5.0, рекомендуется использовать термин «инфузионные реакции», а не «аллергические реакции», если реакции связаны с инфузией);
- Анафилаксия — острая воспалительная реакция, возникающая в результате высвобождения гистамина и гистаминоподобных веществ из тучных клеток; является крайним проявлением аллергической реакции;
- Синдром высвобождения цитокинов — неблагоприятная реакция, вызванная за счет высвобождения цитокинов.

2. ДИАГНОСТИКА

2.1. Факторы риска

- Реакции чаще возникают при внутривенном введении по сравнению с пероральным или внутрибрюшинным введением;

- Быстрая инфузия препарата;
- Чаще возникают после нескольких циклов;
- Чаще у пациентов с предшествующей инфузационной реакцией на препарат того же химического класса;
- Наличие в анамнезе пищевой аллергии, аллергии на укусы пчел, клещей, рентгено-контрастные вещества;
- Наличие в анамнезе множественной лекарственной аллергии, независимо от класса препарата;
- Молодой возраст;
- Женский пол;
- Сопутствующие заболевания: хронические респираторные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, мастоцитоз или клональные нарушения тучных клеток и тяжелая атопическая болезнь;
- Прием некоторых препаратов для коррекции сопутствующей патологии: бета-адреноблокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;
- Синдром лизиса опухоли при большом опухолевом распространении;
- Некоторые противоопухолевые препараты (табл. 5).

2.2. Симптомы

Клинические проявления достаточно вариабельны. У 90% пациентов типичными проявлениями являются кожные симптомы (сыпь, гиперемия, крапивница, зуд), у 40% — респираторные симптомы (одышка, бронхоспазм), у 30–35% — абдоминальные симптомы (тошнота, рвота, спазмы, боли в животе, диарея) и сосудистые нарушения (гипотония, головокружение). Симптомы могут возникнуть в течение первых нескольких минут до нескольких часов после окончания инфузии. Чем быстрее развивается реакция, тем она тяжелее протекает.

Синдром выброса цитокинов клинически похож на реакцию гиперчувствительности I типа. Как правило, имеет легкую или среднюю степень тяжести и проявляется лихорадкой, ознобом, тахипноэ, головной, мышечной болью, гипотензией, сыпью и/или гипоксией; может также проявляться неврологическими и психическими нарушениями (судорогами, tremором, дисфазией, галлюцинациями, спутанностью сознания). Симптомы возникают в течение первых двух часов, чаще всего после первой инфузии.

Анафилаксия является наиболее серьезным осложнением, проявляется затруднением дыхания, головокружением, гипотонией, цианозом, потерей сознания, может привести к летальному исходу.

Анафилактическая реакция вероятна при наличии хотя бы одного из критерий:

- Острое начало болезни (минуты-часы) с вовлечением кожи и/или слизистых оболочек и хотя бы одного из следующих критерий:
 - Респираторные нарушения (диспноэ, одышка/бронхоспазм, стридор, гипоксемия)
 - Снижение АД (гипотония, коллапс, обморок).
- Два признака или более после контакта с предположительным аллергеном:
 - Острая реакция со стороны кожи/слизистых

- Респираторные нарушения
- Снижение АД
- Гастроинтестинальные симптомы (боли, рвота).
- Снижение АД после контакта с аллергеном:
 - Снижение АД после введения известного для пациента аллергена (минуты-часы). У взрослых систолическое АД < 90 мм Hg или снижение на > 30% от рабочего АД.

Обычно инфузионные реакции на таксаны или моноклональные антитела возникают в течение 1-й или 2-й инфузии, в то время как на соединения платины — через несколько циклов.

3. КЛАССИФИКАЦИЯ ИНФУЗИОННЫХ РЕАКЦИЙ ПО СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Для оценки тяжести инфузионной реакции используется шкала оценки инфузионных реакций, а также отдельные шкалы оценки аллергических реакций (которые подходят для неинфузионных препаратов) и анафилаксии «Общих терминологических критериив нежелательных явлений» (CTCAE, версия 5, 2017 год) национального института рака (NCI) (табл. 2–5).

Таблица 2. Инфузионные реакции NCI CTCAE v5.0.

1 степень	2 степень	3 степень	4 степень	5 степень
Легкая реакция, прерывание инфузии не показано, не требуется медицинское вмешательство/терапия	Показано прерывание вызвавшей нарушение терапии или инфузии. Симптоматическое лечение включает применение антигистаминных препаратов, НПВС, обезболивающие препараты, внутривенные растворы. Профилактическое лечение показано на срок менее 24 часов или равный этому	Длительная реакция на терапию, при которой не происходит быстрого улучшения состояния в ответ на лечение и прерывание вызвавшей нарушение терапии. Рецидив симптомов после первоначального улучшения. Госпитализация показана в связи с осложнениями, например, почечной недостаточностью	Угрожающие жизни последствия. Показано срочное вмешательство	Смерть

Таблица 3. Аллергические реакции NCI CTCAE v5.0.

1 степень	2 степень	3 степень	4 степень	5 степень
Не требуется системная терапия	Требуется прием таблетированных препаратов	Бронхоспазм. Госпитализация показана при других клинических проявлениях. Показана внутривенная терапия	Угрожающие жизни последствия. Показано срочное вмешательство	Смерть

Таблица 4. Анафилаксия NCI CTCAE v5.0.

1 степень	2 степень	3 степень	4 степень	5 степень
		Симптоматический бронхоспазм с крапивницей или без нее. Показано внутривенная терапия. Отек, связанный с аллергией/ангионевротический отек. Артериальная гипотензия	Угрожающие жизни последствия. Показано срочное вмешательство	Смерть

Таблица 5. Синдром высвобождения цитокинов NCI CTCAE v5.0.

1 степень	2 степень	3 степень	4 степень	5 степень
Лихорадка с или без системных реакций	Гипотезния, купирующаяся введением жидкости. Гипоксия, купирующаяся < 40% кислородотерапией	Гипотензия, купирующаяся одним вазопрессором. Гипоксия, купирующаяся > 40% кислородотерапией	Угрожающие жизни последствия. Показано срочное вмешательство	Смерть

4. ЛЕЧЕНИЕ

4.1. Наблюдение во время введения

- Измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений
- При развитии ИР прекратить введение препаратов!
- Необходимо быстрое распознавание и немедленная медицинская помощь, при подозрении на анафилаксию — вызов реаниматолога, решение вопроса о переводе пациента в ОРИТ

4.2. Коррекция ИР

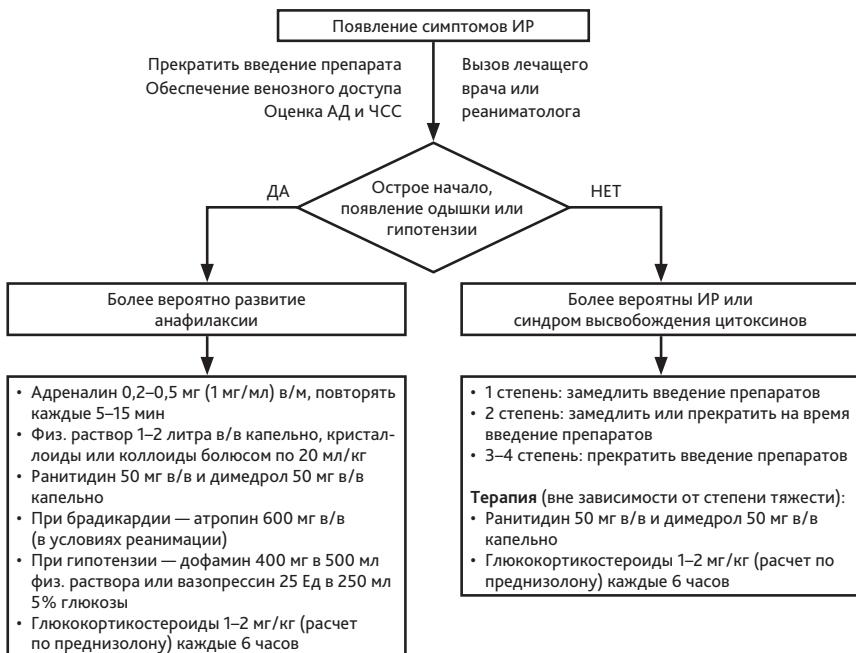


Рисунок 1. Алгоритм коррекции ИР.

4.3. Коррекция синдрома высвобождения цитокинов

Синдром высвобождения цитокинов отличается от других реакций, связанных с инфузией, и может быть купирован с помощью:

- кратковременного прекращения инфузии;
- симптоматической терапии:
- H2-гистаминоблокаторов;
- глюкокортикоидов в дозе 1–2 мг/кг веса (расчет дозы по преднизолону);
- жаропонижающих средств.

После исчезновения симптомов инфузию можно возобновить с 50% скоростью и титровать до переносимости.

4.4. Последующая реакция

- Следует контролировать жизненно важные показатели и контролировать симптомы рецидива ИР;
- После тяжелой ИР рекомендуется тщательное наблюдение в течение 24 ч в условиях ОРИТ.

4.5. Повторное назначение препаратов

Тяжесть и характер реакции будут определять решение о возобновлении лечения, основанное на клинических факторах, таких как риск серьезной повторной реакции и потенциальная клиническая польза от дальнейшего лечения. После устранения всех симптомов повторное назначение с уменьшенной скоростью инфузии и дополнительной премедикацией (кортикоиды и H2-гистаминоблокаторы) обычно оказывается успешным. Однако от повторного назначения препаратов после ИР 3 степени тяжести по CTCAE или выше следует воздержаться. Также, пациентам, у которых наблюдается тяжелая гиперчувствительность к таксанам, не следует повторно назначать эти препараты.

При рецидивах ИР на фоне премедикации в опытных центрах могут применяться протоколы снижения чувствительности к определенным препаратам. При проведении десенсибилизации вводят начальную небольшую разведенную дозу препарата с увеличенным временем введения и постепенным увеличением дозы. Десенсибилизация вызывает толерантность к лекарственному средству лишь временно.

При развитии инфузионных реакций на фоне терапии ингибиторами контрольных точек в последующем рекомендована премедикация парацетамолом, димедролом и H2-гистаминоблокаторами. При реакциях 2 степени тяжести рекомендовано рассмотреть возможность премедикации глюокортикоидами. При реакциях 3–4 степени тяжести рекомендовано сменить класс ингибиторов контрольных точек.

5. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕПАРАТОВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ ИНФУЗИОННЫЕ РЕАКЦИИ

5.1. Химиотерапия

Острая реакция на химиотерапевтические препараты встречается нечасто и обычно протекает в легкой форме, но некоторые препараты, такие как платина, таксаны и другие, по-прежнему имеют значительную частоту возникновения ИР. Физиопатология, клинические проявления, начало заболевания и лечение различны. Схемы химиотерапии, сочетающие различные препараты, очень распространены в онкологии, и крайне важно распознать особенности ИР, чтобы определить, какой препарат с наибольшей вероятностью вызвал его, и действовать соответствующим образом. Примеры характеристик и ведения ИР при применении различных химиотерапевтических препаратов приведены в табл. 7.

Антраклины

Антраклины редко вызывают ИР, большинство реакций протекают в легкой форме. Частота развития ИР выше при применении пегилированного липосомального доксорубицина и даунорубицина (около 7–11% пациентов). Активация комплемента может играть ключевую роль в реакции гиперчувствительности на пегилированный липосомальный доксорубицин. О реакции гиперчувствительности, опосредованной IgE, сообщается редко.

Производные платины

ИР на фоне производных платины чаще IgE-опосредованные и связаны с повторным воздействием агента. Сообщалось о высокой частоте анафилактических реакций (до 10–27%). Реакции замедленного типа (IV типа) также описаны при применении препаратов платины. Частота реакций гиперчувствительности при применении карбоплатина составляет около 12%, и развиваются они в основном у пациентов, которые длительное время получали лечение карбоплатином. Интервал повторного лечения менее 2 лет увеличивает риск развития ИР.

Оксалиплатин редко вызывает ИР (в 0,5–25% случаев), а максимальная частота ИР наблюдается при седьмом–восьмом введении. Первая ИР при применении оксалиплатина обычно протекает в легкой форме, но при повторном назначении может усиливаться. Примерно у 50% пациентов, повторно получавших препараты платины, наблюдаются рецидивы ИР, несмотря на премедикацию.

Для пациентов, у которых развивается острые ларингофарингеальная дизестезия во время или после инфузии оксалиплатина, для улучшения симптомов достаточно повысить температуру в палате, никаких других мер не требуется.

Таксаны

Побочные реакции при применении паклитаксела наблюдаются до 30% пациентов, однако длительная инфузия препарата и премедикация снижают частоту тяжелых реакций до 2–4%. Считается, что реакции на таксаны являются анафилактоидными, не опосредуемыми IgE, вероятно, из-за прямого высвобождения медиаторов тучными клетками, таких как гистамин и триптаза. Неясно, являются ли реакции на паклитаксел результатом неиммунного действия препарата или вспомогательного вещества-эмультгатора, добавляемого для солюбилизации препарата. Неполное смешивание паклитаксела и эмульгатора перед введением может привести к активации комплемента, что объясняет быструю реакцию при первом использовании. В отношении доцетаксела было высказано предположение, что это может быть вызвано вспомогательным веществом полисорбат-80.

Все пациенты должны получать премедикацию глюкокортикоидами и антигистаминными препаратами перед введением таксанов (табл. 6).

Таблица 6. Премедикация перед введением таксанов.

Препарат	Премедикация	
Паклитаксел	Дексаметазон	20 мг внутрь или в/в за 12 и 6 часов или в/в за 30–60 минут до введения однократно
	Дифенгидрамин	50 мг в/в за 30–60 минут до введения
	Циметидин или Ранитидин	300 мг в/в за 30–60 минут до введения 50 мг в/в за 30–60 минут до введения
Доцетаксел	Дексаметазон (стандартная премедикация)	16 мг внутрь или в/в (по 8 мг \times^2 раза в сутки) в течение 3 дней (начиная за 1 день до введения доцетаксела)
	Дексаметазон (премедикация у пациентов с РПЖ на терапии преднизолоном)	8 мг за 12 часов, 3 часа и 1 час до введения

В рандомизированном исследовании сравнивалась эффективность и частота развития ИР на фоне введения паклитаксела с премедикацией дексаметазоном перорально и внутривенно. Не было получено разницы в частоте ИР, однако отмечалось меньшее количество побочных явлений дексаметазона при внутривенном введении. После ИР, несмотря на адекватную премедикацию антигистаминными препаратами и глюкокортикоидами, у 40% пациентов развиваются ИР 1–2 степени и примерно у 1–2% пациентов — 3 степени.

Таблица 7. Характеристика и лечение ИР на фоне введения цитостатиков.

Препарат	Частота ИР	Манифестация	Симптомы	Профилактика	Коррекция ИР
Антра-циклины	7–11% при применении пегилированного липосомального доксорубицина и даунорубицина	Большинство ИР возникают при первой инфузии	Боль в груди, зуд, обморок, гиперемия, озноб, лихорадка, крапивница, ангионевротический отек, сыпь, тахикардия, артериальная гипотензия, одышка, тошнота, рвота, головная боль, боли в спине	Медленная инфузия. Премедикация рутинно не требуется	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию. Симптоматическая терапия. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивная симптоматическая терапия. Рассмотреть десенсибилизацию

Препарат	Частота ИР	Манифес-тация	Симптомы	Профилактика	Коррекция ИР
Аспараги-наза	60% реакций гиперчувствительности 10% тяжелых реакций	Обычно после нескольких введений, в течение 1 часа после введения. Осторожно при ретрите-ментах.	Зуд, одышка, сыпь, крапивница, боль в животе, бронхоспазм, артериальная гипотензия, ангионевротический отек, ларингоспазм.	Ранитидин 50 мг в/в или хлор-пирамин 25 мг в/в. Глюкокортико-стериоиды 1-2 мг/кг (расчет по преднизолону) каждые 6 часов.	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию. Симптоматическая терапия. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивная симптоматическая терапия. Рассмотреть замену на пэгас-паргаз.
Блео-мицин	1%	Немедленная или отсроченная на несколько часов реакция, обычно после 1 или 2 введений	Гипотензия, спутанность сознания, лихорадка, озноб, одышка.	Из-за возможности развития анафилактоидной реакции пациентов с лимфомой следует лечить с редукцией на 2 единицы или меньше для первых 2 доз. Если ИР не возникает, то можно придерживаться обычной схемы дозирования	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию. Симптоматическая терапия. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивная симптоматическая терапия.
Карбо-платин	12% реакций гиперчувствительности	Сильно вариируется (от минут до часов). Риск возрастает с увеличением кумулятивных доз. Самая высокая заболеваемость на 8 цикле.	Сыпь, зуд, эритема на ладонях и подошвах, спазмы в животе, отек лица, бронхоспазм, артериальная гипотензия, тахикардия, одышка, боль в груди.	Глюкокортико-стериоиды и антагонисты Н1/Н2 рецепторов обычно не рекомендуются. Рассмотреть у пациентов с высоким риском развития ИР. Возможно развитие ИР на фоне премедикации.	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию. Симптоматическая терапия. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивная симптоматическая терапия. Рассмотреть десенсибилизацию

Препарат	Частота ИР	Манифес- тация	Симптомы	Профилактика	Коррекция ИР
Доце- таксел	30% ИР без премеди- кации. 2% тяжелых реакций на фоне пре- медиации	Первое или второе введение, в течение первых 10 минут введения.	Гипотензия, одышка, бронхоспазм, крапив- ница, кожные реакции, ангидроневро- тический отек, приливы, зуд, тахикардия, боль в груди или спине.	Стандартное назначение: пероральный прием дексамета- зона в дозе 8 мг в течение 3 дней (начиная за 1 день до приема доцетаксела). Рак предста- тельной железы при дополнитель- ном назначении преднизолона: пероральный дексаметазона 8 мг за 12, 3 и 1 час до начала инфузии.	Степень 1/2: остановить или за- медлить инфузию. Симптоматическая терапия. Степень 3/4: остановить инфу- зию, агрессивная симптоматическая терапия. Рассмотреть десенсибилизацию
Этопозид	Анафилак- тические реакции в 1–3%	Обычно после первого введения	Гипотензия, лихо- радка, озноб, крапивница, бронхоспазм, ангидроневро- тический отек, дискомфорт в груди.	Медленная инфузия за 30–60 минут. Ранитидин 50 мг в/в или хлоро- пиримин 25 мг в/в. Глюкокортико- стериоиды 1–2 мг/кг (расчет по преднизолону) каждые 6 часов.	Степень 1/2: остановить или за- медлить инфузию. Симптоматическая терапия. Степень 3/4: остановить инфу- зию, агрессивная симптоматическая терапия. Рассмотреть десенсибилизацию
Оксали- платин	0,5–25% реакций гиперчувстви- тельности. < 1% тяжелых реакций	В течение первых 60 минут после начала инфузии (обычно 5–10 минут). Выше вероятность на 7–8 ци- клах	Потливость, слезотечение, зуд, сыпь, боль в спине или груди, спазм гор- тани, одышка, лихорадка, крапивница, бронхоспазм, артериальная гипотензия.	Глюкокортико- стериоиды и антагонисты H1/H2 рецепторов обычно не реко- мендуются. Рассмотреть у пациентов с высоким риском развития ИР. Возможно раз- витие ИР на фоне премедикации.	Степень 1/2: остановить или за- медлить инфузию. Симптоматическая терапия. Степень 3/4: остановить инфу- зию, агрессивная симптоматическая терапия. Рассмотреть десенсибилизацию

Препарат	Частота ИР	Манифес-тация	Симптомы	Профилактика	Коррекция ИР
Пакли-таксел	30% ИР без премедикации. Тяжелые анафилактические реакции в 2–4%	Возникает при первом или втором введении в течение первых 10 минут инфузии	Гиперемия, кожные реакции, одышка, артериальная гипотензия, тахикардия, бронхоспазм, ангионевротический отек, крапивница.	20 мг дексаметазона и 50 мг димедрола внутривенно и антагонист H2-рецепторов (ранитидин 50 мг или циметидин 300 мг внутривенно) за 30 мин до инфузии паклитаксела	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию. Симптоматическая терапия. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивная симптоматическая терапия. При острой ларинго-фарингеальной дистесии: повысьте температуру в палате при возможности, внутривенной терапии не требуется, оксалиплатин следует вводить в течение 6 ч. Рассмотреть десенсибилизацию
Прокарбазин	6–18%. Выше при сочетанном использовании с антиконвульсантами	Большинство ИР возникает на фоне первых введений	Лихорадка, макулопапулезная сыпь, крапивница, ангионевротический отек, лихорадка, токсический эпидермальный некролиз.	При развитии ИР премедикация глюкокортико-стероидами не эффективна	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию. Симптоматическая терапия. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивная симптоматическая терапия.

5.2. Моноклональные антитела.

Моноклональные антитела (МКА) — это неэндогенные белки, которые могут вызывать все четыре вида реакций гиперчувствительности. Химерные МКА состоят из мышного компонента, который является основной мишенью и человеческого Fc Ig, который снижает иммуногенность антитела. В гуманизированных антителах человеческая часть составляет более 90% антител. Полностью человеческие антитела являются 100% человеческими. Несмотря на разное строение МКА, корреляции между инфузионными осложнениями, возникающими на фоне их введения в зависимости от их состава продемонстрировано не было. Вероятность возникновения ИР снижается с каждым последующим циклом лечения. Характерным побочным эффектом МКА является неаллергическая ИР, вызванная высвобождением цитокинов в течение первых часов после инфузии. Считается,

что взаимодействие МКА с мишенью может привести к высвобождению цитокинов, которые вызывают ряд симптомов, сходных с теми, которые наблюдаются при аллергических реакциях гиперчувствительности I типа, однако, в отличии от них симптомы при ИР на введение МКА проявляются меньше с каждой последующей дозой. Реже МКА могут вызывать аллергические ИР (табл. 8).

Цетуксимаб

Цетуксимаб представляет собой химерное МКА IgG1, нацеленное на рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). Инфузионные реакции могут иметь анафилактическую или анафилактоидную природу или представлять собой синдром высвобождения цитокинов. Частота анафилактических реакций довольно мала. Первую дозу следует вводить медленно, как минимум, в течении 2 часов, контролируя все жизненно важные показатели. Премедикация кортикостероидами в сочетании с антигистаминными препаратами снижает риск развития ИР 3 или 4 степени до 1%, тогда как при применение только антигистаминных препаратов до 4,7%.

Ритуксимаб

Ритуксимаб — это химерное МКА IgG1, целью которого является антиген CD20 на поверхности В-лимфоцитов. Применение ритуксимаба сопряжено с высоким риском возникновения ИР, что может быть связано с высвобождением цитокинов из лимфоцитов, синдромом лизиса опухоли и развитием анафилактического типа реакции гиперчувствительности. Частота ИР при первом введении ритуксимаба составляет 77%, при последующих применениях возникновение ИР снижается. Тяжелые реакции возникают у 10% пациентов (80% при первой инфузии ритуксимаба) и обычно возникают у пациентов с высоким количеством циркулирующих лимфоцитов, эти ИР обратимы при соответствующем вмешательстве. С целью профилактики возникновения ИР рекомендуются медленная начальная скорость инфузии, а также премедикация, состоящая из жаропонижающих и антигистаминных препаратов. Пациенты с высокой опухолевой нагрузкой имеют более высокий риск возникновения тяжелого синдрома высвобождения цитокинов. Следует снизить скорость инфузии при первом введении ритуксимаба у этих пациентов или разделить дозу на 2 дня в течение первого цикла и любых последующих циклах, если количество лимфоцитов сохраняется $> 25 \times 10^9 / \text{л}$.

Трастузумаб

Трастузумаб представляет собой рекомбинантное ДНК-производное гуманизированное МКА, которое избирательно взаимодействует с внеклеточным доменом рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (HER2). Большинство ИР протекают в легкой форме и возникают при первой инфузии. Частота ИР снижается при последующих инфузиях. Тяжелые ИР, включая анафилаксию, встречаются редко. При 1 и 2 степени реакций, после купирования симптомов, инфузию трастузумаба можно возобновить.

5.3. Иммунотерапия

Введение иммунопрепаратов редко приводит к возникновению ИР и большинство из них легкой или умеренной степени. При использовании иммунопрепаратов, блокирующих путь PD-1/PD-L1 ИР возникают в < 1% случаев, но при добавлении пептидной вакцины к ниволумабу частота развития ИР возрастает более чем на 20%, это связано с выбросом цитокинов и неспецифической активацией иммунного ответа. Публикаций об этих нежелательных явлениях очень мало. Ретроспективное исследование, сравнивающее частоту возникновения инфузионных реакций на введение CTLA-4-блокирующих антител (ипилимумаб) у пациентов, которые получали дозу 3 или 10 мг/кг (в течение 90 или 30 минут), показало, что ИР на ипилимумаб чаще возникает после первой дозы, предполагая, что первая доза является сенсибилизирующей.

В табл. 8 приведены примеры характеристик некоторых иммунотерапевтических препаратов и МКА и рекомендации по лечению ИР.

Таблица 8. Характеристика и лечение ИР на фоне введения некоторых моноклональных антител, иммунопрепаратов.

Препарат	Частота встречаемости	Жалобы/симптомы	Профилактика	Лечение
Авелумаб	Тяжелые реакции в 2,7%	Повышение температуры тела, озноб, покраснение кожи, снижение АД, появление одышки, свистящего дыхания, боль в спине, боль в животе и сыпь.	Перед первыми 4 инфузиями пациенту следует промедикацию антигистаминными средствами и парацетамолом. Если четвертая инфузия завершается без развития ИР, премедикация перед введением последующих доз назначается по усмотрению врача.	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивное симптоматическое лечение. После купирования всех симптомов инфузию можно возобновить, за исключением серьезной реакции
Алемтузумаб	Тяжелые реакции в 3%	Головная боль, головокружение, сыпь, лихорадка, тошнота, крапивница, зуд, бессонница, озноб, приливы, утомляемость, одышка, дискомфорт в грудной клетке, тахикардия.	Можно вводить дробно. Премедикация: глюкокортикоиды (метилпреднизолон 1 г с 1–3 день) Антигистаминные препараты и/или жаропонижающие.	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивное симптоматическое лечение. После купирования всех симптомов инфузию можно возобновить, за исключением серьезной реакции

Препарат	Частота встречаемости	Жалобы/симптомы	Профилактика	Лечение
Атезолизумаб	Тяжелые реакции 1–2%	Озноб, зуд, гиперемия, одышка, отек, головокружение, лихорадка, боль.	Премедикация не рекомендуется, но при развитии ИР на ИКТ ¹ в последующем рекомендована премедикация парацетамолом, димедролом и антагонистом H2-рецепторов, при реакциях 2 степени тяжести рекомендовано рассмотреть возможность премедикации глюокортикоидами, при реакциях 3–4 степени тяжести рекомендовано сменить класс ИКТ.	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивное симптоматическое лечение, окончательно прекратить инфузию.
Бевацизумаб	ИР при первом введении в < 3% случаев; тяжелые реакции в < 1% случаев	Одышка, приступы, сыпь, изменения артериального давления, боль в груди, озноб, тошнота, рвота.	Первую дозу препарата рекомендуется вводить в течение 90 мин, последующие — в течение 30–60 мин. Премедикация не рекомендуется	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивное симптоматическое лечение. После купирования всех симптомов инфузию можно возобновить с более медленной скоростью, за исключением серьезной реакции
Блинатумомаб	ИР в 44–67%. Тяжелые реакции в 0,5% случаев Среднее время до начала ИР — 2 дня.	Лихорадка, астения, головная боль, артериальная гипотензия, тошнота, ДВС-синдром	Дексаметазон 20 мг в/в за 1 час до инфузии препарата. Рекомендуется жаропонижающее в течение первых 48 часов каждого цикла.	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. 3 степень: остановить инфузию, агрессивное симптоматическое лечение. После устранения всех симптомов лечение можно возобновить в дозе 9 мкг/день. Увеличить до 28 мкг/день через 7 дней, если реакция не повторится. Степень 4: окончательно прекратить введение препарата.

¹ Ингибиторы контрольных точек.

Препарат	Частота встречаемости	Жалобы/симптомы	Профилактика	Лечение
Брентук-симаб ведотин	11–15%, в основном 1–2 степени.	Головная боль, сыпь, боль в спине, рвота, озноб, тошнота, одышка, зуд, кашель.	Если ИР возникла, то при следующем введении препарата рекомендована премедикация: парацетамол, антигистаминный препарат и глюкокортикоиды	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. 3 степень: остановить инфузию, агрессивное симптоматическое лечение, после купирования всех симптомов инфузию можно возобновить с более медленной скоростью. 4 степень: окончательное прекращение
Даратумумаб	ИР возникает в 40–50% случаев, от самых легких до средней степени тяжести. 82–95% при первой инфузии.	Заложенность носа, озноб, кашель, аллергический ринит, раздражение горла, одышка и тошнота. Реже: бронхоспазм, артериальная гипертензия и гипоксия	Премедикация за 1 ч до каждой инфузии: в/в метилпреднизолон 100 мг или эквивалент, пероральные жаропонижающие (парацетамол 650–1000 мг) или антигистаминные препараты (дифенгидрамин 25–50 мг или эквивалент). После второй инфузии доза в/в глюкокортикоида может быть снижена до 60 мг метилпреднизолона. Постинфузионное лечение: перорально глюкокортикоиды: 20 мг метилпреднизолон или эквивалент в течении 2 дней после инфузии	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. Как только пациент стабилизируется, инфузию следует возобновить на $\frac{1}{2}$ скорости и титруют до толерантности. 3 степень: остановить инфузию, агрессивное симптоматическое лечение. Если степень снизится до 2-лечения можно возобновить в $\frac{1}{2}$ скорости и титровать до толерантности. Если степень 3 при последующей инфузии, окончательно прекратите. 4 степень: окончательное прекращение.
Дурвалумаб	ИР у 1,9% пациентов, тяжелые у 0,3%.	Лихорадка, периферические отеки, крапивница	Премедикация не рекомендуется, но при развитии ИР на ИКТ в последующем рекомендована премедикация парацетамолом, димедролом и антагонистом H2-рецепторов, при реакциях 2 степени тяжести рекомендовано рассмотреть возможность премедикации глюкокортикоидами, при реакциях 3–4 степени тяжести рекомендовано сменить класс ИКТ	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивное симптоматическое лечение. После купирования всех симптомов инфузию можно возобновить, за исключением серьезной реакции

Препарат	Частота встречаемости	Жалобы/симптомы	Профилактика	Лечение
Ипили-мумаб	ИР в 2–5% большинство 2 степени. Чаще ИР после первой инфузии	Зуд, макуло-папулезная сыпь, кашель, одышка, озноб, покраснение лица, груди, живота или спины, боль.	Примедикация не рекомендуется, но при развитии ИР на ИКТ* в последующем рекомендована примедикация парацетамолом, димедролом и антагонистом H2-рецепторов, при реакциях 2 степени тяжести рекомендовано рассмотреть возможность примедикации глюкокортикоидами, при реакциях 3–4 степени тяжести рекомендовано сменить класс ИКТ	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. После наблюдения за пациентов можно возобновить инфузию. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивное симптоматическое лечение (включая кортикоиды). Окончательное прекращение.
Ниволумаб	ИР в 5%, в том числе 3–4 степени.	Покраснение лица, крапивница, ангионевротический отек	Примедикация не рекомендуется, но при развитии ИР на ИКТ* в последующем рекомендована примедикация парацетамолом, димедролом и антагонистом H2-рецепторов, при реакциях 2 степени тяжести рекомендовано рассмотреть возможность примедикации глюкокортикоидами, при реакциях 3–4 степени тяжести рекомендовано сменить класс ИКТ	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. 3/4 степень: агрессивное симптоматическое лечение. Окончательное прекращение
Офатумумаб	ИР в 61% случаев, большинство — 1–2 степени. Чаще ИР после первой инфузии.	Бронхоспазм, озноб, кашель, диарея, одышка, утомляемость, приливы, гипертония, гипотензия, тошнота, боль, отек легких, зуд, лихорадка, сыпь.	Примедикация от 30 мин до 2 ч до офатумумаба: парацетамол 1 г перорально или в/в антигистаминные препараты (например, дифенгидрамин 50 мг или цетиризин 10 мг), в/в глюкокортикоиды (преднизолон: при ранее нелеченном или рецидивирующем ХЛЛ 50 мг и при рефрактерном ХЛЛ 100 мг). Если при первой и второй инфузии ИР не возникает — доза глюкокортикоидов может быть снижена или их введение отменено.	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. Перезапустите с $\frac{1}{2}$ скоростью инфузии и титруйте до толерантности. 3 степень: остановить инфузию. Агрессивное симптоматическое лечение. Перезапустите со скоростью 12 мл/ч и титруйте до толерантности. 4 степень: окончательное прекращение.

Препарат	Частота встречаемости	Жалобы/симптомы	Профилактика	Лечение
Панитутумаб	ИР в 4% случаев, тяжелые в < 1% случаев	Озноб, одышка, приступы, изменения артериального давления, лихорадка, тахикардия, рвота, анафилаксия, ангиоедема, бронхоспазм	Первое введение в течении 60–90 мин, последующие дозы в течении 30 мин. Примедикация не рекомендуется.	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение, после купирования — возобновить инфузию с ½ скоростью. Уровень 3/4: окончательное прекращение.
Пембролизумаб	ИР в 3% случаев, тяжелые в < 1% случаев	Пирексия, озноб	Примедикация не рекомендуется, но при развитии ИР на ИКТ в последующем рекомендована примедикация парацетамолом, димедролом и антагонистом H2-рецепторов, при реакциях 2 степени тяжести рекомендовано рассмотреть возможность примедикации глюкокортикоидами, при реакциях 3–4 степени тяжести рекомендовано сменить класс ИКТ.	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. Уровень 3/4: окончательное прекращение
Пертузумаб	ИР в 13%, большинство реакций легкие, и в < 1% случаев 3/4 степени	Лихорадка, озноб, утомляемость, головная боль, астения, гиперчувствительность и рвота.	Примедикация не рекомендуется. Пациенты должны находиться под пристальным наблюдением в течение 60 минут после первой инфузии и не менее 30 минут после последующих инфузий.	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. Уровень 3/4: окончательное прекращение
Пролголимаб	Тяжелых ИР не зарегистрировано	Слабость, лихорадка, озноб, потливость, гриппоподобный синдром	Примедикация не рекомендуется, но при развитии ИР на ИКТ в последующем рекомендована примедикация парацетамолом, димедролом и антагонистом H2-рецепторов, при реакциях 2 степени тяжести рекомендовано рассмотреть возможность примедикации глюкокортикоидами, при реакциях 3–4 степени тяжести рекомендовано сменить класс ИКТ.	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивное симптоматическое лечение. После купирования всех симптомов инфузию можно возобновить, за исключением серьезной реакции

Препарат	Частота встречаемости	Жалобы/симптомы	Профилактика	Лечение
Рамуцирумаб	ИР в 16% случаев, тяжелые в < 1% случаев	Озноб, боль в спине, дискомфорт в груди, озноб, приливы, одышка, гипоксия, парестезия, бронхоспазм, артериальная гипотензия, наджелудочковая тахикардия.	Премедикация внутривенным антагонистом гистаминовых H1-рецепторов (например, дифенгидрамином) перед каждой инфузией, при ИР 1 или 2 степени, рекомендуется премедикация дексаметазоном и ацетаминофеном перед каждой последующей инфузией.	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивное симптоматическое лечение. После купирования всех симптомов инфузию можно возобновить с более медленной скоростью, за исключением серьезной реакции
Ритуксимаб	77% на первой инфузии. Тяжелые реакции 10%.	Лихорадка, озноб, сыпь, одышка, артериальная гипотензия, тошнота, ринит, крапивница, зуд, астения, ангиоедема, бронхоспазм. Может быть связано с признаками лизиса опухоли синдром.	Рекомендована медленная начальная скорость инфузии. Премедикация: жаропонижающие и антигистаминные средства (например, парацетамол и дифенгидрамин). Глюкокортикоиды следует рассматривать при неходжкинской лимфоме и ХЛЛ. Если высокая опухолевая нагрузка, рассмотрите снижение скорости инфузии в первое введение или дробное дозирование в течение 2 дней	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивное симптоматическое лечение. После купирования — возобновить инфузию с 1/2 скоростью, за исключением серьезной реакции
Трастузумаб	20–40% на первой инфузии, тяжелые реакции < 1%.	Озноб, лихорадка, изменения артериального давления, бронхоспазм, зуд, одышка, свистящее дыхание, аритмия, ангиоедема	Первое введение в течении 90 мин, последующие дозы в течении 30 мин. Премедикация не рекомендуется.	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. Тримеперидин при ознобе. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивное симптоматическое лечение. После купирования всех симптомов инфузию можно возобновить с более медленной скоростью, за исключением серьезной реакции.

Препарат	Частота встречаемости	Жалобы/симптомы	Профилактика	Лечение
Цетуксимаб	ИР при первом введении — 90% Тяжелые — 2–5%.	Приливы, сыпь, лихорадка, крапивница, озноб, бронхоспазм, одышка, тошнота, рвота, изменения артериального давления, стенокардия, инфаркт миокарда	Первая доза вводится за 90 минут. Премедикация перед первой инфузией: глюкокортикоиды, антигистаминные препараты. После второй инфузии премедикация может не проводится, если нет ИР	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивное симптоматическое лечение. После купирования всех симптомов инфузию можно возобновить с более медленной скоростью, за исключением серьезной реакции

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-282-293

Цитирование: Исянгулова А.З., Шин А.Р., Петкау В.В. Центральный венозный доступ. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 282–293.

ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ВЕНОЗНЫЙ ДОСТУП

Коллектив авторов: Исянгулова А.З., Шин А.Р., Петкау В.В.

Ключевые слова: центральный венозный доступ, катетер, порт-катетер, центральные вены

1. ВИДЫ УСТРОЙСТВ ЦЕНТРАЛЬНОГО ВЕНОЗНОГО ДОСТУПА

Устройства длительного центрального венозного доступа имеют важное значение при лечении онкологических больных, поскольку они сводят к минимуму дискомфорт от частых венепункций и катетеризации.

Существует четыре основные классификации центральных венозных катетеров (ЦВК):

- Нетуннельные катетеры, которые показаны для краткосрочного использования сроком до 72 часов эксплуатации, когда доступ к периферическим венам недостижим. Обычным типом нетуннельного ЦВК является катетер Квинтона.
- Периферические имплантируемые центральные катетеры (PICC) заводятся в систему ВПВ через глубокие вены плеча. Их основными ограничениями являются синдром верхней полой вены и сложности в уходе со стороны пациента. Среднесрочный периферически вводимый центральный венозный катетер вводится сроком от 6 дней до 3 месяцев. При грамотном уходе такой доступ может поддерживаться до 6 месяцев.



- Туннельные центральные катетеры используются, когда требуется длительный доступ (более 6 недель) для введения химиотерапии, антибиотиков, парентерального питания и препаратов крови. Вводятся по плановым показаниям сроком от 1 до 6 месяцев при эксплуатации 7 дней в неделю.



- Полностью имплантируемые или хирургически имплантируемые катетеры (порты или порт-катетеры), предназначенные для длительного использования (более 1 года) и связанные с низким риском инфицирования. Устройство, состоящее из камеры (полностью металлической, пластиковой или и той, и другой), соединенной с катетером, помещается под кожу. Катетер вводят в подключичную, яремную или бедренную вену. Под кожей резервуар помещают в карман, созданный впереди большой грудной мышцы, в подключичной области. Доступ к резервуару осуществляется с помощью специальной иглы через неповрежденную кожу.



Вены для устройств центрального венозного доступа:

- Внутренняя яремная вена
- Наружная яремная вена
- Подмышечная вена
- Подключичная вена.

Другие возможные места доступа включают головную вену в дельтопекторальной борозде, подмышечную вену и бедренную вену. Недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать конкретное место введения, но следует избегать бедренной вены, если нет противопоказаний к другим местам (например, при синдроме ВПВ) из-за повышенного риска инфекции и тромбоза.

Показаниями к катетеризации центральных вен служат:

- исходная тяжесть состояния пациента, требующая массивной инфузационно-трансфузионной терапии, контроля центральной гемодинамики или центрального венозного давления, повторных анализов крови;
- полихимиотерапия с ожидаемой глубокой и продолжительной цитопенией, в том числе трансплантация костного мозга;
- необходимость длительной внутривенной терапии: инфузий гиперосмолярных растворов, парентерального питания, антибиотикотерапии, трансфузий компонентов крови;
- повторные сеансы экстракорпоральной обработки крови;
- отсутствие доступных периферических вен.

К противопоказаниям относятся:

- инфекция кожных покровов в области выбранного доступа;
- флеботромбоз или тромбофлебит магистральной вены, предполагаемой для центрального венозного доступа;
- местные анатомические деформации;
- нарушение кровотока (например, синдром верхней полой вены);
- синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и прочие врожденные и приобретенные коагулопатии при высоком риске геморрагических осложнений;
- отсутствие условий для соблюдения правил установки и использования ЦВК.

2. ОСЛОЖНЕНИЯ

Осложнения катетеризации центральных вен подразделяются на ранние и поздние. К ранним осложнениям относятся кровотечение из несдавливаемого сосуда с формированием гематомы и/или гемоторакса, и/или кровопотери, пневмоторакс, аритмия (вероятный признак того, что конец катетера находится в желудочке сердца), воздушная эмболия. К поздним осложнениям катетеризации относятся инфекционные и тромботические осложнения. К редким осложнениям относятся гидроторакс, хилоторакс, перфорация центральных сосудов и/или камер сердца, тампонада перикарда, миграция катетера, узлообразование/миграция проводника и пр. Частота осложнений катетеризации центральных вен увеличивается в 6 раз, если один и тот же врач выполняет подряд более 3 попыток на одном и том же сосуде.

Более чем у 15% пациентов с установленным ЦВК развиваются осложнения. Из них наиболее частыми и требующими удаления сосудистого катетера являются инфекционные (5–26%) и механические (до 25%). Непосредственные осложнения возникают во время процедуры и обычно состоят из повреждения окружающих жизненно важных структур или неправильного положения кончика катетера. К наиболее частым непосредственным осложнениям относятся: сердечная аритмия (23–25%), случайная артериальная пункция (0–15%), гемоторакс (0,1–11%), пневмоторакс (1–4%) и воздушная эмболия (редко).

При специфических непосредственных осложнениях рекомендуется следующее лечение:

Сердечная аритмия: возникает во время введения, если катетер вводится слишком глубоко.

Аритмия будет видна на мониторе ЭКГ и корректируется путем оттягивания катетера назад.

Случайная артериальная перфорация: удалите канюлю и надавите на нее в течение 10 минут, следите за неврологическими, гемодинамическими параметрами и параметрами дыхательных путей.

Гемоторакс: ввести плевральную дренажную трубку большого диаметра для дренирования плевральной крови.

Пневмоторакс, диагностированный и подтвержденный с помощью рентгенографии органов грудной клетки: у пациентов без спонтанного выздоровления следует установить плевральную дренажную трубку для облегчения дренирования.

Воздушная эмболия: немедленно уложите пациента в положение лежа на боку головой вниз и подайте 100% кислород.

Миграция или поломка кончика катетера, смещение: немедленное лечение с помощью интервенционной радиологии для изменения положения или удаления.

2.1. Пути и способы снижения риска осложнений катетеризации центральных вен

Если ожидается, что катетер будет находиться в сосуде длительно, более 3–5 суток, и нет специальных показаний (эндокардиальная кардиостимуляция, кардиохирургические вмешательства, установка катетера Свана — Ганца и пр.), предпочтение следует отдавать подключичной вене в связи с меньшим риском инфекционных осложнений. Вследствие нарастающего риска стеноза подключичной вены не рекомендуется, чтобы катетер находился в ней более 3 недель. В этой ситуации необходима переустановка катетера или установка туннельного катетера во внутреннюю яремную вену. Как во время выполнения пункции и катетеризации центральной вены, так и после установки катетера в венозное русло его положение должно быть верифицировано одним из доступных методов.

При наличии технической возможности, специальной подготовки и должного опыта оператора для уменьшения частоты осложнений все попытки катетеризации яремной вены рекомендуется проводить под контролем с применением УЗИ. Запрещается предпринимать более 3 попыток пункции и/или катетеризации одной и той же центральной вены. В последующем разрешается еще одна попытка пункции и/или катетеризации более опытным врачом (3 + 1). В отсутствие должного эффекта от дальнейших попыток следует отказаться и использовать альтернативные пути доступа к венозному руслу, например, периферическую венесекцию, дистантный доступ. При неудачной попытке катетеризации подключичной вены или внутренней яремной вены проводить катетеризацию разрешается только при полном исключении развития пневмоторакса/гематомы на стороне манипуляции.

ляции и не ранее чем через 6 часов. В течение 6 часов после как удачной, так и неудачной попытки катетеризации следует в обязательном порядке выполнить рентгенологический контроль с применением УЗИ и/или РКТ для исключения гемо/пневмоторакса.

2.2. ЦВК-ассоциированная инфекция

Наличие внутрисосудистого инородного тела, непосредственно сообщающегося с внешней средой, увеличивает риск инфицирования. Инфекция остается наиболее частым осложнением у онкологических больных с постоянным ЦВК.

ЦВК-инфекцию определяют как группу инфекционных заболеваний, развивающуюся в результате использования сосудистого катетера, в том числе локальную (в месте введения) и системную инфекцию (кровоток).

Риски для получения ЦВК-инфекции могут быть эндогенными, такими как возраст пациента, анамнез заболевания и сопутствующие заболевания, или экзогенными, такими как тип используемого ЦВК и применяемая техника введения. Отмечено, что разные типы ЦВК связаны с разным уровнем инфекционного риска: имплантируемые порты имеют наименьшую частоту ЦВК-инфекции. Самая высокая частота инфицирования обнаружена при применении нетуннелированных ЦВК.

Для краткосрочных ЦВК (менее 30 дней) основной причиной ЦВК-инфекции является миграция микроорганизмов кожи из места введения по внешней поверхности катетера. При длительном ЦВК узел и просвет ЦВК являются наиболее частым источником инфекции. Колонизирующие микроорганизмы внедряются в микробную биопленку в течение 48–72 часов после введения. У них может развиться резистентность к традиционным системным антибиотикам, их будет трудно искоренить, и они станут рецидивирующей причиной ЦВК-инфекции.

Исторически сложилось так, что наиболее распространенными возбудителями ЦВК-инфекции были грамотрицательные бактерии. Из-за широкого использования постоянных катетеров за последние три десятилетия в большинстве онкологических центров возросла доля грамположительных микроорганизмов. Грамположительные бактерии вызывают ~60% ЦВК-инфекции, грамотрицательные бактерии составляют ~25%, а грибы — около 10%. ЦВК-инфекции чаще всего вызывают коагулазонегативные стафилококки, *Staphylococcus aureus* и *Candida spp.*

Менее частыми возбудителями являются *Bacillus spp.*, энтерококки, микобактерии и грамотрицательные бактерии, не ферментирующие лактозу.

2.2.1. Диагностика ЦВК-инфекций

Инфекции ЦВК можно разделить на следующие виды:

1. Местная инфекция, связанная с ЦВК (без положительного высеива из крови):
 - количественный посев ЦВК $\geq 10^3$ КОЕ/мл или полукаличественный посек ЦВК > 15 КОЕ;
 - воспаление в месте постановки катетера или туннеля.
2. Генерализованная инфекция, связанная с ЦВК (без положительного высеива из крови):

- количественный посев ЦВК $\geq 10^3$ КОЕ/мл или полукаличественный посек ЦВК > 15 КОЕ;
 - улучшение клинической картины в течение 48 часов после удаления катетера.
3. Лабораторно подтвержденная инфекция кровотока, содержащая хотя бы один из следующих критерии:
- обнаружение в одном или нескольких посевах крови патогенного или условно-патогенного микроорганизма;
 - у пациента имеется, по крайней мере, один из следующих признаков или симптомов: лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$, озноб или гипотензия.
4. Микробиологически подтвержденная инфекция кровотока, связанная с ЦВК, учитывая сочетание признаков:
- первичная бактериемия или фунгемия;
 - системные клинические проявления инфекции (гипертермия $\geq 38^\circ\text{C}$, озноб или/и гипотензия);
 - отсутствие других явных источников инфекции;
 - выделение с поверхности катетера количественным методом посева ЦВК $\geq 10^3$ КОЕ/мл или полукаличественным методом посева ЦВК > 15 КОЕ того же микроорганизма, что и из крови;
 - при получении 5-кратной разницы количества микробных клеток в гемокультурах, взятых одновременно из ЦВК и периферической вены, или при дифференциальном времени до положительного результата этих гемокультур (более 2 часов).

Редко инфузат является источником инфекции. Возможные осложнения из-за гематогенного обсеменения: эндокардит, гнойный тромбоз, остеомиелит и метастатические инфекции.

При диагностической оценке посев крови показан до начала лечения антибиотиками. Если невозможно получить культуры периферических вен, необходимо взять два образца крови (в разное время) из двух разных просветов катетера.

2.2.2. Лечение ЦВК-инфекций

При принятии решения о лечении следует учитывать: статус заболевания пациента, сопутствующие болезни, тип катетера, инфекцию места выхода, предшествующее воздействие антибиотиков, тяжесть миелосупрессии и признаки туннельной или портовой инфекции.

Эмпирическую антибактериальную терапию следует начинать при появлении клинических признаков инфекции. Начало антибактериальной терапии не следует откладывать до получения результатов посева крови. Поскольку наиболее частыми инфекционными агентами являются коагулазоотрицательные стафилококки и устойчивые к метициллину *S. aureus* (MRSA), рекомендуемым лечением является ванкомицин. Даптомицин можно использовать в случаях повышенного риска нефротоксичности или при высокой распространенности штаммов MRSA при минимальной ингибирующей концентрации (МПК) ванкомицина ≥ 2 мкг/мл. Линезолид не рекомендуется для эмпирического применения.

В случаях с тяжелыми симптомами (сепсис, нейтропения) рекомендуется эмпирическое использование антибиотиков против грамотрицательных бацилл, таких как цефалоспорины четвертого поколения, карбапенемы или комбинации β -лактам/ β -лактамаза с аминогликозидами или без них. При выборе типа антибиотика следует руководствоваться данными тестирования чувствительности к противомикробным препаратам каждого учреждения.

Лекарственная устойчивость представляет собой серьезную проблему и является важным фактором риска, особенно у пациентов с гематологическими заболеваниями, с тяжелым иммунодефицитом и у тех, кто длительное время подвергался терапии антибиотиками. Наиболее частыми возбудителями в этой ситуации являются *Enterococcus faecium*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp.*

Рекомендуемым эмпирическим лечением кандидемии у пациентов в критическом состоянии является эхинокандин (каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин), если присутствует один из следующих факторов риска: гематологическое злокачественное новообразование, недавняя трансплантация костного мозга или солидных органов, наличие бедренных катетеров, колонизация *Candida spp.* в нескольких местах или при длительном применении антибиотиков широкого спектра действия.

Флуконазол можно использовать, если пациент клинически стабилен, не применял азолы в течение предыдущих 3 месяцев, и если риск колонизации *C. krusei* или *C. glabrata* низкий.

3. ПОКАЗАНИЯ К УДАЛЕНИЮ ЦВК

Удаление ЦВК показано при диагностировании:

- тяжелого сепсиса;
- гнойного (септического) тромбофлебита;
- эндокардита;
- туннельной инфекции;
- абсцесса порта;
- нарушения целостности катетера;
- экстравазации;
- ЦВК-ассоциированной инфекции, которая продолжается более 48–72 часов, или инфекции *S. aureus*, грибов или микобактерии.

Возбудителями, которые имеют высокий риск рецидива инфекции и могут потребовать удаления катетера, являются: *Bacillus spp.*, *Corynebacterium jeikeium*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas spp.* и *Enterococcus*, устойчивые к ванкомицину.

4. ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ЦВК

ЦВК-ассоциированная инфекция является ятрогенной проблемой, которая вызывает значительную заболеваемость и смертность. Соблюдение профилактических мер оказывает существенное влияние на снижение риска инфекций, связанных с ЦВК.

Профилактика ЦВК-ассоциированной инфекции включает в себя:

- обучение и постоянную подготовку медицинского персонала;
- использование максимальных мер предосторожности в отношении стерильного барьера во время введения ЦВК;
- использование $> 0,5\%$ раствора хлоргексидина для обработки кожи со спиртом для антисептика;
- избегание рутинной замены ЦВК в качестве профилактики инфекции;
- использование антисептических или пропитанных антибиотиками ЦВК кратковременного действия и губчатых повязок, пропитанных хлоргексидином, если частота инфекций не снижается, несмотря на соблюдение других стратегий;
- внедрение комплексных стратегий, включая документирование и отчетность о степени соответствия всех компонентов пакета в качестве контрольных показателей для обеспечения качества и повышения производительности;
- внедрение соответствующих программ обучения пациентов, включающих инструкции по обеззараживанию рук и предотвращению перекрестной контаминации у пациентов со стомами.

Стандартной практикой является промывание туннельных катетеров с манжетами и линий PICC еженедельно, а подкожных портов — 1 раз в 4 недели (когда они не используются) с использованием гепарина или 0,9% физиологического раствора. Медицинские сестры, прошедшие обучение в больнице, должны использовать асептическую технику, которая включает использование 2% спиртового чистящего средства с хлоргексидином для обеззараживания катетерных узлов перед использованием. Рекомендуется использовать коннекторы с механическим клапаном нейтрального давления, чтобы избежать риска инфицирования.

5. КАТЕТЕР-АССОЦИИРОВАННЫЙ ТРОМБОЗ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ВЕН

Катетер-ассоциированные тромбозы (КАТ) центральных вен у пациентов с гемобластозами наблюдаются реже, чем у больных с солидными опухолями, что объясняется длительной и глубокой тромбоцитопенией, снижающей риск тромбоза. По данным проспективных исследований, проведенных с использованием рентгеноконтрастных или ультразвуковых методов диагностики, бессимптомный КАТ выявляется у 1,5–34,1% онкогематологических больных, а клинически значимый (симптомный) — у 1,2–13,0%. Частота КАТ варьирует в широких пределах, отражая различия типов ЦВК и протоколов исследований. ТЭЛА встречается у 15–25% пациентов с симптомным КАТ. Посттромбо-

флебитический синдром возникает у 14,8% пациентов с тромбозом глубоких вен верхней конечности. Как клинически значимый, так и бессимптомный КАТ увеличивает риск катетер-ассоциированной инфекции.

Диагноз КАТ устанавливается на основании клинических симптомов и визуализирующих методов диагностики. Окклюзирующий тромбоз центральной вены часто проявляется классической картиной венозной недостаточности: болью или тяжестью в области венозного бассейна, парестезиями, отеком, цианозом, расширением подкожной венозной сети за счет компенсаторного коллатерального кровотока. До 10% окклюзирующих тромбов бывают бессимптомными. В ряде случаев первым признаком венозного тромбоза служит нарушение функции ЦВК. Изредка первым симптомом начинающегося тромбоза бывает вытекание инфильтрируемого раствора из канала ЦВК, зависимое от давления жидкости при подаче раствора. Такая картина наблюдается при «замуровывании» дистального участка катетера фибриновым «чехлом». Средние сроки возникновения КАТ — 16–23 дня после установки ЦВК. В некоторых случаях симптомы венозной недостаточности появляются после удаления ЦВК, что говорит о целесообразности продолжения профилактики тромбозов в течение 3–5 дней после удаления катетера. Иногда частичная или полная окклюзия центральной вены выявляется случайно при повторной установке ЦВК в ту же вену после перерыва в лечении.

Осложнения КАТ проявляются соответствующей симптоматикой, а именно:

- септическим тромбофлебитом — повышением температуры, болью, признаками местного воспаления вены (см. раздел «Катетер-ассоциированная инфекция»);
- ТЭЛА — одышкой, тахикардией, цианозом, болью, кашлем, кровохарканьем;
- хронической венозной недостаточностью — отеком, лимфостазом и др. (при тромбозах системы верхней полой вены эти симптомы наблюдаются редко благодаря коллатеральному кровотоку и провоцируются физической нагрузкой).

При появлении клинических признаков КАТ или подозрении на него показаны ультразвуковое исследование или флегография («золотой стандарт»), исключающие или подтверждающие наличие КАТ, позволяющие уточнить его локализацию и размеры. Флегографическими критериями КАТ центральных вен служат дефект заполнения контрастом венозного сегмента или отсутствие наполнения венозного сегмента в сочетании с заполнением контрастом коллатералей.

5.1. Лечение катетер-индуцированного тромбоза

К основным компонентам лечения относятся: тромболитическая терапия, системная антикоагулянтная терапия, удаление ЦВК. Антикоагулянты играют основную роль и используются практически во всех случаях КАТ при отсутствии абсолютных противопоказаний (кровотечение).

Когда ЦВК больше не нужен или противопоказана длительная антикоагулянтная терапия, рекомендуется короткий курс (3–5 дней) антикоагулянтной терапии перед удалением катетера, чтобы избежать эмболизации тромбом. Продолжительность терапии после удаления ЦВК точно не установлена. У негематологических пациентов с КАТ

предпочтительна комбинация низкомолекулярного гепарина (НМГ) с последующим приемом антикоагулянтов внутрь в течение как минимум 3–6 месяцев, а некоторые авторы предлагают даже более короткие курсы. Лечение тромбозов у гематологических больных затрудняет тромбоцитопения, которая служит относительным противопоказанием к использованию НМГ и пероральных антикоагулянтов из-за высокого риска тяжелых кровотечений.

Варфарин может вызывать осложнения у онкологических больных (например, взаимосвязь между дозировкой варфарина и некоторыми химиотерапевтическими препаратами, тромбоцитопения, нутриционный статус, метастатическое заболевание печени). НМГ более эффективен в предотвращении рецидивов тромбоза — монотерапия НМГ.

Применяемые антикоагулянты:

- Нефракционированный гепарин (НФГ) является препаратом выбора для пациентов, получающих интенсивное лечение в стационаре с использованием постоянного венозного доступа. НФГ эффективен при постоянном круглосуточном внутривенном введении в индивидуально подобранный дозе. Подбор дозы проводится под контролем АЧТВ, которое необходимо поддерживать в пределах 1,5–2,0 нормальных значений. Обычно для больных без тромбоцитопении лечебная доза НФГ составляет от 1000 до 2000 ед. в час. При снижении числа тромбоцитов (до $50 \times 10^9/\text{л}$) или их функции (агрегация < 50% от нормальной) необходимо уменьшение дозы НФГ до профилактической (но не отмена) с целью поддержания нормального или немого удлиненного АЧТВ. Обычно профилактическая доза составляет от 300 до 700 ед. в час. Тромбоцитопения, развившаяся вследствие введения НФГ (гепарин-индуцированная тромбоцитопения), требует обязательной отмены НФГ.
- Низкомолекулярный гепарин (НМГ) назначается амбулаторным больным или пациентам, которым не нужен венозный доступ. Лечебная доза НМГ определяется из расчета 100 анти-Ха МЕ на килограмм массы тела два раза в сутки под кожу живота с интервалом 12 часов. При снижении числа или функции тромбоцитов доза уменьшается до профилактической — от 50 до 100 анти-Ха МЕ/кг один раз в сутки.
- Новые оральные антикоагулянты (НОАК) — дабигатран, ривароксабан и апиксабан. На сегодняшний день отсутствуют убедительные доказательства преимущества НОАК перед НМГ в лечении КАТ у онкологических пациентов. В данный момент проводятся несколько мультицентровых проспективных исследований. Обновленные рекомендации будут написаны после публикации финальных данных.

Обычно в остром периоде тромбоза лечение начинают с внутривенного введения НФГ через сохраненный ЦВК или периферический венозный катетер, установленный в дистальный участок тромбированной вены (например, для подключичной или подмышечной вены катетер устанавливается в вены предплечья или плеча на стороне тромбоза). Такой вариант лечения сохраняется, пока больной проходит курс терапии основного заболевания. По мере уменьшения интенсивности лечения (отмены внутривенных инфузий) больного переводят на лечение НМГ в зависимости от клинической ситуации. Нельзя допускать потери контроля гемостаза, так как неадекватность дозы или перерыв в лечении антикоагулянтами с высокой вероятностью приводят к рецидиву тромбоза. Плавная замена

одного препарата другим с отменой предыдущего только после развития эффекта нового антикоагулянта гарантирует успех лечения. При этом необходимо учитывать скорость развития терапевтического эффекта при назначении и темп элиминации препарата при его отмене. В начале лечения НФГ целесообразно одномоментное внутривенное введение 2500 ед. и дальнейшее постоянное введение. При переходе от НФГ к НМГ подкожная инъекция НМГ выполняется одновременно с прекращением внутривенной инфузии НФГ, так как период полувыведения НФГ примерно равен периоду достижения максимального эффекта при подкожном введении НМГ и составляет 3–4 часа.

Другие компоненты лечения:

- Трансфузии свежезамороженной плазмы в дозе 10 мл/кг 1–2 раза в сутки назначают для повышения фибринолитической активности плазмы (увеличения уровня плазминогена) и концентрации естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов C и S). При проведении тромболизиса трансфузии СЗП и криопреципитата восполняют потери фибриногена. При низкой активности ATIII (менее 70%) показана заместительная терапия препаратом ATIII до целевого уровня 100–120 %.
- Антибиотики: КАТ нередко сочетаются с инфекционными осложнениями (предшествующими или присоединившимися).
- Улучшение венозного оттока — повышенное положение зоны дистального тромба (возможное положение конечности при тромбозе подключичной или бедренной вен, повышенное положение головы при тромбозе внутренней яремной вены).
- При сердечной недостаточности, являющейся причиной ухудшения венозного возврата и замедления венозного кровотока, проводится соответствующее лечение (сердечные гликозиды, мочегонные, нитраты или ингибиторы АПФ, антиаритмические средства и т. п.).

Тромболитическая терапия (урокиназа, стрептокиназа и альтеплаза) не рекомендуется в качестве терапии первой линии из-за повышенного риска тромбоза. Проведение медикаментозного фибринолиза с использованием тромболитической терапии показано:

- при тромботической окклюзии ЦВК или формировании фибринового «чехла» с нарушением функции ЦВК;
- при окклюзирующем симптомном КАТ центральной вены;
- при массивной ТЭЛА.

Дополнительные варианты лечения — фильтр ВПВ, механическая тромбэктомия, венозная ангиопластика и хирургическая декомпрессия.

Таким образом, опубликованные данные и клинический опыт позволяют предположить, что:

- катетерный тромбоз связан с низким риском рецидива и посттромботического синдрома, поэтому рекомендуется консервативное лечение;
- удаление ЦВК требуется в случаях сопутствующего тромбоза глубоких вен, сепсиса, нефункционирующих или при отсутствии необходимости в центральном доступе;
- только НМГ следует использовать в течение как минимум 3–6 месяцев.

5.2. Профилактика катетер-индуцированного тромбоза

Обширная рутинная профилактика антикоагулянтами не рекомендуется. Использование тромболитических средств (например, урокиназы) показывает неубедительные результаты в различных испытаниях и недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать их.

Периодическое промывание гепарином является стандартной практикой для поддержания проходимости ЦВК. Однако по сравнению с промыванием 0,9% нормальным физиологическим раствором не было обнаружено различий в частоте тромбозов. Профилактика окклюзии катетера введением гепарина широко обсуждается. При использовании следует вводить нефракционированный гепарин (> 500 МЕ).

Профилактика КАТ должна проводиться при следующих факторах риска:

- КАТ или другие варианты венозных тромбозов в анамнезе;
- бедренный венозный доступ;
- синдром верхней полой вены;
- лабораторные маркеры выраженной гиперкоагуляции: укорочение хронометрических коагулогических тестов, гиперфибриногенемия, снижение уровня антитромбина III, тромбоцитоз или повышение агрегации тромбоцитов;
- сочетание нескольких факторов риска.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-294-301

Цитирование: Феоктистова П.С., Винницкая Е.В., Нурмухаметова Е.А., Тихонов И.Н. Практические рекомендации по профилактике и лечению реактивации/обострения хронических вирусных гепатитов у пациентов, получающих противоопухолевую терапию. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 294–301.

РЕАКТИВАЦИЯ / ОБОСТРЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ ВО ВРЕМЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Коллектив авторов: Феоктистова П.С., Винницкая Е.В., Нурмухаметова Е.А., Тихонов И.Н.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, реактивация вирусного гепатита В, противоопухолевая химиотерапия, анти PD-L1 ингибиторы

Значимость выделения группы пациентов с хроническим вирусным гепатитами, получающими противоопухолевое лечение, определяется как распространностью заболевания, так и ухудшением прогноза лечения онкологических пациентов в случае реактивации вирусного гепатита. Во всем мире около 296 миллионов человек инфицированы вирусом гепатита В и 58 миллионов инфицированы вирусом гепатита С. До 8% (6–9 млн) людей являются бессимптомными носителями поверхностного антигена ВГВ (HBsAg+), а 1% — носителями антител к ВГС (anti-HCV+). Ежегодно регистрируется около 1,5 миллионов новых случаев ВГВ и ВГС. Около 1% пациентов имеют ко-инфекцию ВИЧ. Наиболее значимым с точки зрения прогноза является вирусный гепатит В, в первую очередь за счет рисков реактивации, препятствующих лечению основного заболевания или приводящих к декомпенсации функции печени.

1. ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В

1.1. Понятие хронического вирусного гепатита В, понятие реактивации ВГВ и обострения ВГВ

Хронический вирусный гепатит В: стадия инфекции ВГВ, при которой в крови пациентов в течение более чем 6 месяцев после острой инфекции определяется HBsAg. При этом в практике довольно часто встречаются пациенты, у которых в крови отсутствует HBsAg, но при этом обнаруживаются anti-HBc с/без anti-HBs. В общей популяции прогрессирование ХГВ у этих пациентов встречается крайне редко, но для иммунокомпрометированных лиц, в том числе получающих противоопухолевое лечение, такая картина представляет собой опасность в плане потенциальной реактивации ХГВ: при наличии anti-HBc вероятность реактивации ХГВ — 5%, а в отсутствии — у 14% больных.

Понятие реактивации вирусного гепатита включает острое повышение уровня ДНК вируса гепатита В (ВГВ) и повышение активности аминотрансфераз (АЛТ и АСТ) в сыворотке крови. Необходимо отметить, что единое и общепризнанное определение реактивации вирусного гепатита отсутствует, можно выделить вирусологические и биохимические критерии реактивации ВГВ.

1.1.2. Вирусологические критерии

- Обнаружение ДНК ВГВ *de novo* у пациентов с ранее неопределенной ДНК ВГВ (серопреверсия)
- Увеличение ДНК ВГВ не менее чем на 1 log (10-кратное) МЕ/мл
- Рост ДНК ВГВ выше условного порога (например, 20000 МЕ/мл) у пациентов с ухудшением биохимических показателей.

1.1.3. Биохимические критерии

- 2-х или 3-х кратное повышение АЛТ выше верхней границы нормы.

В соответствии с определением AASLD 2018 г., «ОБОСТРЕНИЕ ХГВ» — это повышение АЛТ > 3 норм или на 100 Е/л и нарастание уровня ДНК ВГВ.

Важно подчеркнуть, что понятия реактивации ВГВ-инфекции и понятия обострения ХГВ различаются, поскольку реакцией можно назвать любое появление ДНК ВГВ в крови больных, у которых она исходно не обнаруживалась, а обострение обязательно предполагает повышение активности АЛТ. Так, по данным систематического обзора 14 исследований, у пациентов с HBsAg, находившихся на иммуносупрессивной терапии и не получавших противовирусного лечения, реактивация ВГВ-инфекции произошла у 39% больных, а обострение ХГВ — у 33%.

1.2. Инфекция вгв у пациентов с медикаментозной иммуносупрессией

Реактивация вирусного гепатита В — одно из самых тяжелых осложнений иммуносупрессивной терапии.

Чаще всего реактивацию могут вызывать препараты для биологической терапии, в частности, наибольший риск отмечен при применении ритуксимаба. Риск реактивации ХГВ выше у пациентов онкогематологическими заболеваниями — от 18% у пациентов с анти-НВс до 48% у пациентов с хроническим ВГВ.

У пациентов с солидными опухолями риск реактивации ВГВ относительно невысок: ~ 3% у анти-НВс-позитивных пациентов до 25% у пациентов с хроническим ВГВ. Несвоевременно начатая противовирусная терапия при реактивации ВГВ на фоне иммуносупрессивной противоопухолевой терапии может привести к летальному исходу или вынужденной отмене лечения.

Риск развития реактивации определяется серологическим статусом ВГВ, уровнем виремии и иммуносупрессивной активностью применяемых препаратов (таблицы 1, 2).

Таблица 1. Частота реактивации ВГВ инфекции в различных группах пациентов, получающих иммunoсупрессивную/противоопухолевую терапию.

Тип лечения	Риск реактивации ВГВ	
	HBsAg (+), %	HBsAg (-), HBcoreAg (+), %
Трансплантация КМ, стволовых клеток	32–50	до 50
Анти-CD20 (ритуксимаб)	50	18
Анти-ФНО (инфликсимаб и др.)	39	5
Трансплантация солидных органов	50–90	0,9–5
Полихимиотерапия	39–41	3

1.3. Оценка риска реактивации ВГВ

Клинические проявления реактивации вирусного гепатита В могут варьировать от клинически незначимых до фульминантных. В некоторых случаях реактивация вирусного гепатита В может протекать без повышения трансаминаз, оставаясь бессимптомной. По данным крупного исследования, обострение ХГВ у пациентов, получающих иммunoсупрессивную терапию привело к декомпенсации процесса у 13% и у 5,5% — к летальному исходу.

У пациентов с HBsAg в крови реактивация ВГВ может возникнуть при лечении невысокими дозами химиопрепаратов, в то время как пациентам без HBsAg (HBsAg-отрицательные, анти-HBcore положительные, с антителами к HBsAg или без них [анти-HBs]) это происходит при более высоких дозах иммunoдепрессантов (табл. 2).

Таблица 2. Риск реактивации ВГВ инфекции, связанный с иммunoсупрессивной терапией.

Риск реактивации ВГВ	HBsAg-позитивных пациентов	HBsAg-негативных/анти-HBcore-позитивных пациентов
Высокий риск > 10%	<ul style="list-style-type: none"> Генно-инженерные биологические препараты (моно-клональные антитела), включая ритуксимаб, офатумумаб, устекинумаб, натализумаб, алемтузумаб, ибритумомаб Производные антрациклина (например, доксорубицин, эпирюбацин) Умеренные (преднизолон 10–20 мг в день или эквивалент) или высокие дозы (преднизолон > 20 мг в день или эквивалент) дозы ГКС ежедневно в течение ≥ 4 недель 	Генно-инженерные биологические препараты (моноклональные антитела), включая ритуксимаб, офатумумаб, устекинумаб, натализумаб, алемтузумаб, ибритумомаб

Риск реактивации ВГВ	HBsAg-позитивных пациентов	HBsAg-негативных/ анти-HBcore-позитивных пациентов
Средний риск 1-10%	<ul style="list-style-type: none"> Менее мощные ингибиторы ФНО-α, (например, этанерцепт) Ингибиторы цитокинов или интегринов (например, абатацепт, устекинумаб, натализумаб, ведолизумаб) Ингибиторы тирозинкиназы (например, имантиниб, нилотиниб) Ингибиторы иммуноглобулина, включая циклоспорин Ингибиторы протеасом, такие как бортезомиб Ингибиторы гистондеацетилазы (белиностат, вориностат) Низкие дозы ГКС (преднизолон < 10 мг в день или эквивалент) в течение ≥ 4 недель Системная противоопухолевая химиотерапия 	<ul style="list-style-type: none"> Умеренные (преднизолон 10–20 мг в день или эквивалент) или высокие (преднизолон > 20 мг в день или эквивалент) дозы ГКС ежедневно в течение ≥ 4 недель Антрациклины, включая доксорубицин и эпиродицин Мощные ингибиторы ФНО-α, включая инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб, голимумаб Системная противоопухолевая терапия химиотерапия (включая ГЦК) Терапия на основе цитокинов, включая абатацепт, устекинумаб, магамулизумаб, натализумаб, ведолизумаб Ингибиторы иммуноглобулина, включая циклоспорин Ингибиторы тирозинкиназы, включая имантиниб, нилотиниб Ингибиторы протеасом, включая бортезомиб Ингибиторы гистондеацетилазы (белиностат, вориностат)
Низкий риск < 1%	<ul style="list-style-type: none"> Антиметаболиты, азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат Любая доза пероральных кортикоステроидов ежедневно в течение < 1 недели или внутрисуставное введение кортикоステроидов 	<ul style="list-style-type: none"> Антиметаболиты, азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат Низкие (преднизолон < 10 мг в день или эквивалент) дозы кортикоステроидов в течение ≥ 4 недель Любая доза пероральных кортикоステроидов ежедневно в течение < 1 недели или внутрисуставное введение кортикоステроидов

1.4. Рекомендации по обследованию пациентов перед началом терапии

- Всем пациентам перед назначением системной противоопухолевой терапии необходимо определить HBsAg, суммарные анти-HBcore и анти-HBs антитела.
- Пациенты с хроническим ВГВ (HBsAg+), получающие любую системную противоопухолевую терапию, должны получать профилактически противовирусные препараты, во время лечения и не менее 6–12 месяцев после завершения противоопухолевой терапии. Общеизвестно, что предпочтительно использование нуклеозидных аналогов с высоким барьером к резистентности — энтекавира и тенофовира; ламивудин в этой ситуации не рекомендован к применению.
- Риск реактивации ВГВ у пациентов с HBsAg+ или HBsAg-/анти-HBcore+ при применении только гормонотерапии низкий. В случае изменения режима лечения с добавлением к гормонотерапии противоопухолевых лекарственных агентов с иным механизмом действия необходимо рассмотреть вопросы профилактического лечения повторно.
- Пациентам, у которых в крови обнаружены анти-HBs+ (с отрицательным или положительным анти-HBs) без HBsAg-, получающим противоопухолевую терапию,

связанную с высоким риском реактивации ВГВ (например, ритуксимаб), следует начинать противовирусную профилактику в начале противоопухолевой терапии и продолжать её в течение как минимум 12 месяцев после прекращения противоопухолевого лечения. Вирусную нагрузку — ДНК HBV — необходимо оценить до начала лечения и контролировать каждые 6 месяцев во время противовирусной терапии. Пациенты с отрицательным результатом анти-HBs антител могут иметь более высокий риск реактивации ВГВ, чем пациенты с положительным результатом анти-HBs. Для этой категории больных можно предложить следующий подход: тщательный мониторинг HBsAg и ДНК HBV каждые 3 месяца с незамедлительным началом противовирусной терапии при самых ранних признаках реактивации ВГВ (появление HBsAg или ДНК ВГВ > 1000 МЕ/мл) и при условии, что есть возможность активного наблюдения во время противоопухолевой терапии и далее в течение 12 месяцев после последней её дозы. Это связано с тем, что отсроченная реактивация ВГВ может произойти спустя годы после прекращения противоопухолевой терапии. Если уровень ДНК ВНВ определяемый, но менее 1000 МЕ/мл, показано повторное тестирование с интервалом в месяц. Обострение гепатита проявляется повышением активности АЛТ и может возникать после прекращения противовирусной терапии. Таким образом, активность АЛТ следует контролировать регулярно и после завершения противовирусного лечения, как минимум, ежемесячно в течение первых 3 месяцев после прекращения противовирусной терапии и далее каждые 3 месяца в течение 1 года.

- Пациенты, у которых в крови обнаружены анти-HBc (с отрицательным или положительным анти-HBs) без HBsAg (HBsAg-), получающие противоопухолевую химиотерапию, которая несёт очевидно низкий риск реактивации ВГВ (например, схемы, которые не включают моноклональные антитела против CD20 или трансплантацию стволовых клеток), следует контролировать HBsAg статус и активность АЛТ каждые 3 месяца (с последующим определением вирусной нагрузки ДНК HBV в случае обострения гепатита). Начинать противовирусную терапию необходимо только если обнаружен HBsAg или вирусная нагрузка превышает 1000 МЕ/мл.

1.5. Мониторинг

Включает определение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и ДНК ВГВ исходно, перед началом противоопухолевой терапии, а также каждые 6 месяцев в ходе противовирусной терапии. Реактивация гепатита может возникать после прекращения противовирусной терапии. Таким образом, уровень АЛТ необходимо контролировать, по крайней мере, ежемесячно в течение первых 3 месяцев после прекращения противовирусной терапии и каждые 3 месяца — в течение 1 года. Важно учитывать, что после применения энтекавира реактивация после его прекращения происходит позже, чем при применении тенофовира. Поэтому активный мониторинг следует начинать спустя 3 месяца после окончания приема энтекавира. Пациентам настоятельно рекомендуется координировать лечение с врачом, имеющим опыт лечения ВГВ, особенно для наблюдения после отмены противовирусной терапии и оценки состояния печени для исключения цирроза или рака печени.

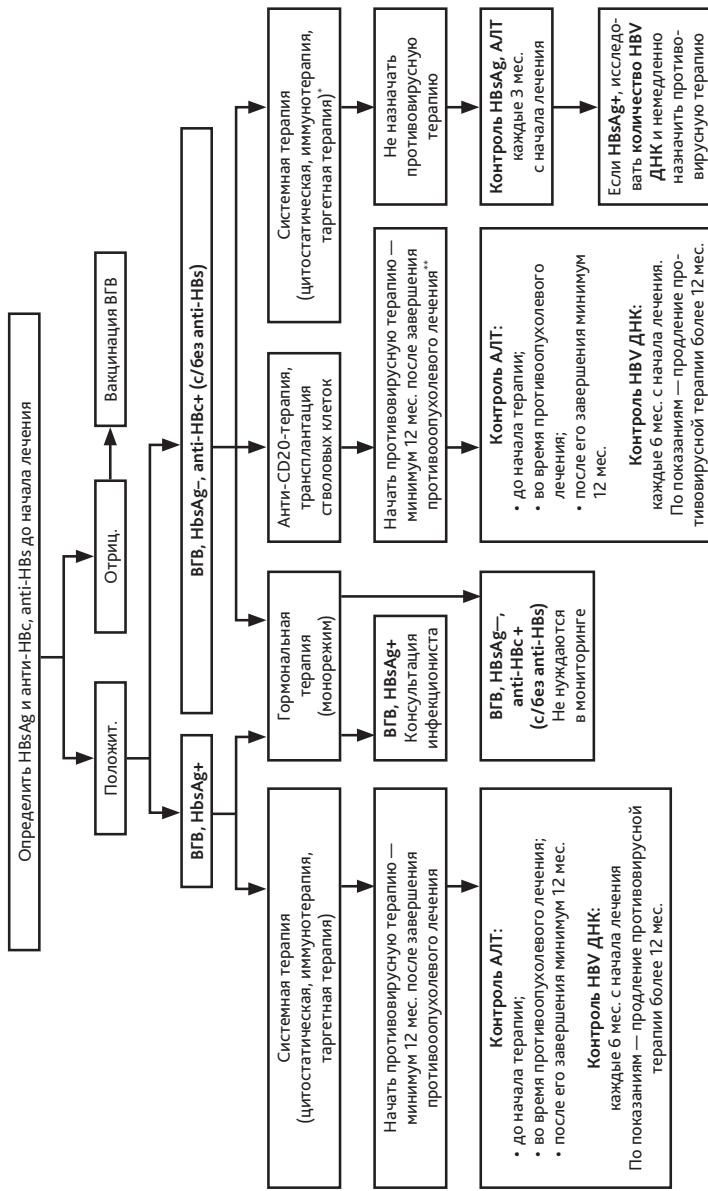


Рисунок 1. Алгоритм обследования, тактики лечения и мониторинга пациентов с ВГВ, получающих системную противоопухолевую терапию

2. ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С

Понятия «реактивация вирусного гепатита С» (или обострение вирусного гепатита С), также как и «профилактическая противовирусная терапия» у пациентов с ВГС и онкологическим заболеванием не существует. Перед назначением противоопухолевой терапии наряду с маркерами ВГВ и ВИЧ-инфекции и печёночными биохимическими тестами следует исследовать суммарные антитела к ВГС (анти-HCV IgM + G). При положительном результате необходима консультация инфекциониста для решения вопроса противовирусной терапии. Она может применяться одновременно с иммуносупрессивными препаратами при условии лекарственной совместимости.

На данный момент в РФ зарегистрировано несколько схем противовирусной терапии, и препараты обладают хорошим профилем эффективности (98–100%) и безопасности, даже на стадии цирроза печени или с сопутствующей хронической болезнью почек. Выбор схемы определяется стадией заболевания, генотипом вируса и риском межлекарственных взаимодействий с другими лекарственными средствами.

Если в результате противовирусного лечения достигнута авиреемия (отрицательный результат ультрачувствительного ПЦР теста на ВГС РНК) на момент завершения терапии и через 12 недель после него, пациент считается излеченным от ХГС и дальнейшему наблюдению (в т. ч. диспансерному) не подлежит.

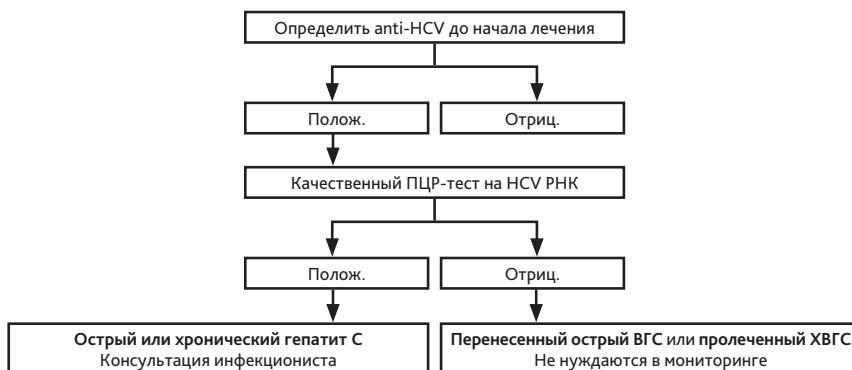


Рисунок 2. Алгоритм обследования и мониторинга пациентов с ВГС, получающих системную противоопухолевую терапию.

3. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИ PD-L1 ИНГИБИТОРОВ

Механизм реактивации ВГВ, вызванный ингибиторам контролльных точек иммунного ответа (ИКТИО), до конца не ясен, однако, по данным исследований, препараты данной группы могут способствовать пролиферации Т-регуляторных клеток, нарушать иммунный гомеостаз или приводить к выходу в кровеносное русло ранее неактивных

вирусов. Отсутствие противовирусной профилактики — важный фактор реактивации ВГВ. По данным некоторых исследований, частота реактивации составляет 5,3% у пациентов с HBsAg+. Однако, по данным других исследований частота реактивации ВГВ значительно ниже: у пациентов с HBsAg — 1%, и вообще отсутствует у HBsAg-негативных пациентов, вне зависимости от статуса анти-HBcore.

Существуют данные, что ИКТИО потенциально обладают противовирусным ответом, снижая количество истощенных Т-клеток и повышая ответ вирус-специфических Т-клеток. Исследования демонстрируют устойчивый противовирусный ответ PD-L1 блокады при хроническом вирусном гепатите В. В pilotном исследовании среди HBeAg-негативных пациентов блокада ИКТИО хорошо переносилась и приводила к снижению уровня HBsAg у большинства пациентов. Эти находки подтверждают данные исследования, которое показало снижение уровня HBsAg, особенно у больных с исходным уровнем HBsAg > 1000 МЕ/мл. Новые данные свидетельствуют о том, что ИКТИО могут играть роль в противовирусном ответе. Таким образом, риск реактивации ВГВ при терапии ИКТИО достоверно не установлен, и чётких рекомендаций по профилактике и мониторингу реактивации ВГВ нет.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-302-311

Цитирование: Латипова Д.Х., Андреев В.В., Маслова Д.А., Новик А.В., Проценко С.А. Неврологические осложнения противоопухолевой лекарственной терапии. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 302–311.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Коллектив авторов: Латипова Д.Х., Андреев В.В., Маслова Д.А., Новик А.В., Проценко С.А.

Ключевые слова: нейротоксичность, химиотерапия, дулоксетин

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ФАКТОРЫ РИСКА.

Неврологическая токсичность является частым и коварным осложнением лекарственной противоопухолевой терапии, с возможностью значимого снижения качества жизни вплоть до полной инвалидизации.

Чаще всего неврологические осложнения проявляются периферической нейропатией (до 40% при химиотерапии), реже — центральной нейротоксичностью (5%).

Полинейропатии — результат нарушения микротубулярной архитектоники аксонов (аксонопатия). Реже отмечаются диффузная или сегментарная демиелинизация нейронов (миелинопатия) или дегенерация их тел (нейронопатия). Основное звено патогенеза периферической аксонопатии — повреждение тубулина, внутриклеточного белка, играющего ведущую роль в обеспечении нормальной физиологии нервной системы.

Из цитостатических препаратов наиболее нейротоксичными являются таксаны (например, паклитаксел, доцетаксел), препараты платины (например, оксалиплатин, цисплатин), алкалоиды барвинка (например, винкристин, винорельбин) и другие. Из таргетных препаратов — ингибиторы тирозинкиназ (гептигиниб, эрлотиниб, сиролимус, темсиролимус, эверолимус, ридафоролимус, сунитиниб), ингибиторы EGFR (цетуксимаб, панитумумаб), антиangiогенные препараты (бевацизумаб), BRAF-ингибиторы (вемурафениб, дабрафениб), ритуксимаб, бортезомиб, трастузумаб, иматиниб, дазатиниб, энзалутамид).

Иммунотерапия PD1/L1, CTLA-4 является причиной нейротоксичности в 3–12% случаев. Осложнения, развившиеся в результате избыточной активации иммунной системы с поражением нервных тканей, называются иммуноопосредованными нежелательными явлениями (иНЯ) и могут протекать в виде:

- энцефалита;
- менингоэнцефалита;
- миастении Гравис;
- синдрома Гийена–Барре;
- миелита;
- периферической невропатии.

Сопутствующая патология, как диабет, дисфункция щитовидной железы, токсическое воздействие различной этиологии (алкоголь и его суррогаты, промышленные токсины, сельскохозяйственные яды, лекарственные средства), инфекционные (гепатит В или С, полиомиелит, ВИЧ) и метаболические процессы, возраст и потенциал токсичности лекарственной терапии являются факторами риска неврологических осложнений, которые должны учитываться при планировании терапии.

Предполагаемый кумулятивный порог некоторых препаратов: паклитаксел > 300 мг/м²; доцетаксел > 100 мг/м²; оксалиплатин > 550 мг/м²; цисплатин > 350 мг/м²; винクリстин > 4 мг/м²; талидомид > 20 г; бортезомиб > 16 мг/м².

2. КЛАССИФИКАЦИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

По локализации поражения:

- 1) Периферическая нервная система
 - сенсорная
 - моторная
 - смешанная (сенсомоторная)
 - вегетативная (автономная)
- 2) Центральная нервная система
 - на уровне спинного мозга (миелопатия)
 - на уровне головного мозга (энцефалопатия)
- 3) Вегетативная нервная система

По течению (по срокам от проведенного лечения):

- Острые (начало заболевания в ближайшие сроки от введения цитостатиков, симптомы достигают максимума в течение нескольких дней или недель)
- Подострые (симптомы нарастают в течение нескольких недель, но не более двух месяцев)
- Хронические (симптомы развиваются на протяжении многих месяцев или лет)
- Рецидивирующие.

По преобладающим клиническим признакам:

- Двигательные (моторные) полинейропатии
- Чувствительные (сенсорные) полинейропатии
- Вегетативные (автономные) полинейропатии
- Смешанные (сенсомоторные и вегетативные) полинейропатии
- Сочетанные: одновременное поражение периферических нервов, корешков (поли-радикулоневропатии) и ЦНС (энцефаломиелополирадикулоневропатия).

По преимущественной локализации симптомов:

- Дистальные
- Проксимальные.

По характеру повреждения структур:

- Аксональные
- Демиелинизирующие
- Аксонально-демиелинизирующие.

Оценка степени тяжести нейротоксичности проводится по критериям токсичности CTCAE v 5. Каждый термин осложнений имеет 5-балльную шкалу оценки, которая указывает на ее тяжесть, при этом 5 степень всегда отражает летальный исход в результате нежелательного явления. Определения степеней тяжести при нейротоксичности, используемых для определения тактики лечения, приведены в табл. 1.

Таблица 1. Неврологические осложнения, градация по CTCAE v. 5.

Нежелательное явление	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Неврологические осложнения	Бессимптомно; необходимо только наблюдение; не требуется медицинское вмешательство	Умеренно выраженные симптомы, ограничивающие повседневную жизнедеятельность	Ярко выраженные симптомы, ограничивающие повседневную жизнедеятельность	Жизнеугрожающее состояние; требуется срочное медицинское вмешательство

3. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Периферическая нейротоксичность

- Двигательные расстройства (периферические дистальные тетрапарезы, парапарезы, мышечная гипотрофия, гипо- или арефлексия сухожильных рефлексов, у некоторых больных наблюдаются фасцикуляции, крампи)
- Нарушение чувствительности:
 - симптомы выпадения — гипестезия (часто по типу «носков и перчаток»), сенситивная атаксия (при поражении волокон глубокой чувствительности), парестезии, гиперестезия, боль;
 - симптомы раздражения — дизестезия (искажение сенсорных ощущений), гиперпатия (когда неболевые стимулы вызывают боль);
 - нейропатическая боль — чувство жжения, прострелов по типу «электрического тока».
- Вегетативная дисфункция (вазомоторные нарушения, расстройства потоотделения, повреждение придатков кожи (ногтевых пластинок, волосяных фолликулов) и другие проявления периферической вегетативной недостаточности; в ряде случаев нестабильность цифр АД, изменение со стороны желудочно-кишечного тракта, нарушение функции тазовых органов — мочеиспускания и дефекации).

Ототоксичность

Ототоксичность развивается при периферическом поражении нейронов улиткового или преддверноулиткового нерва и может привести к двусторонней нейросенсорной тугоухости (чаще при цисплатине). Встречается у 20–75% пациентов, чаще остается долгосрочно (медиана 4–10 лет), в виде шума в ушах, снижения слуха.

Аутоиммунный синдром Гийена–Барре

Данный синдром — особая форма периферической нейропатии, которая возникает остро, достигает максимума на 3–4 неделе после воздействия терапии и характеризуется быстро прогрессирующей воспалительной демиелинизирующей полиневропатией, с умеренным выпадением дистальной чувствительности и развитием мышечной слабости.

Центральная нейротоксичность

- Энцефалопатия без или с судорожным синдромом — симптомы помрачения сознания (от нарушения внимания до спутанности сознания и бреда с психотическими симптомами), выключение сознания (от сонливости до комы), изменения аффекта (апатия, тревога, волнение), очаговая и общемозговая симптоматика в виде парезов, нарушения речи, судорог и дисфункции черепных нервов (краниальные нейропатии)
- Синдром задней обратимой энцефалопатии — изменение сознания, головная боль, судороги, сопровождающиеся нарушениями зрения
- Мозжечковые расстройства — головокружение, атаксия, дизартрия, вертиго, тошнота и рвота, мозжечковые или преддверно–улитковые нарушения движения глаз (нистагм)
- Миелопатия, асептический менингит — головная боль, ригидность затылочных мышц, рвота, лихорадка, вялость, боли в спине, ногах с последующим развитием парапареза или параплегии, нарушениями чувствительности и функции тазовых органов
- Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) — головные боли, миалгия и головокружение
- Инсульт и сосудистые патологии
- Инфекции ЦНС (вторичные).

4. ЭТАПНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

На всех этапах ведения неврологической токсичности обязательна консультация невролога (табл. 2).

Таблица 2. Этапность ведения нейротоксичности.

Мероприятия	Исполнитель
Выявление групп риска	Онколог
Обязательные методы обследования	Онколог и невролог
Определение клинической формы нейропатии	Онколог и невролог

Мероприятия	Исполнитель
Выбор специфического лечения <ul style="list-style-type: none"> • периферической нейропатии • автономной нейропатии • центральной нейротоксичности 	Невролог или онколог Онколог, невролог и врачи других специальностей (кардиолог, гастроэнтеролог, уролог и др) Невролог

5. ДИАГНОСТИКА

Необходимо исключить неврологические проявления злокачественного процесса, который может быть обусловлен деструкцией, прорастанием или сдавлением опухолью, а также исключить другие возможные причины.

5.1. Сбор жалоб и анамнеза

- Наличие неврологических, иммуноопосредованных заболеваний (иммунодефициты, ревматические аутоиммунные заболевания, аллергические реакции)
- Патология эндокринной системы или сахарный диабет
- Сопутствующая патология и ее терапия
- Генетические нарушения, отягощенная наследственность
- Вредные привычки, вредные факторы труда.

Для диагностики нейропатии используют различные диагностические шкалы и опросники, одними из самых практикуемых являются:

- Шкала симптомов нейропатии (Neuropathy Symptom Score, NSS), позволяет оценить выраженность болевой симптоматики. Сумма баллов > 5 говорит о наличии выраженной нейропатии (табл. 3)
- Опросник острой оксалиплатиновой нейропатии (табл. 4).

Таблица 3. Шкала симптомов нейропатии.

Название симптома	Баллы
1. Жжение, онемение, покалывание	2
2. Утомляемость, судороги, боли	1
3. Локализация:	
• стопы	2
• икры	1
• другая	0
4. Время возникновения:	
• только ночью	2
• ночью и днем	1
• днем	0

Название симптома	Баллы
5. Симптоматика вызывает пробуждение	1
6. Уменьшение симптоматики:	
• при ходьбе	2
• стоя	1
• лежа	0
Сумма баллов	

Сумма 3–4 балла соответствует легким проявлениям, показано наблюдение и симптоматическая терапия (указана ниже).

Сумма 5–6 баллов соответствует умеренной болевой полинейропатии.

Сумма 7–10 баллов соответствует выраженной болевой полинейропатии. При умеренной и выраженной полинейропатии показана редукция дозы или отмена химиопрепарата с симптоматической терапией.

Таблица 4. Специальная шкала Санофи для оксалиплатина и оксалиплатин-специфичная шкала Леви.

Баллы	Специальная шкала Санофи для оксалиплатина	Оксалиплатин-специфичная шкала Леви
0	Нет симптомов	Нет симптомов
1	Парестезия/дизестезия, дляющаяся недолго, купируемая, не препятствующая выполнению функций	Парестезия/дизестезия (индуцированная холодом), полностью регрессирующая в течение недели
2	Парестезия/дизестезия, влияющая на выполнение функций, но не на повседневную активность	Парестезия/дизестезия (индуцированная холодом), полностью регрессирующая в течение 21 дня
3	Парестезия/дизестезия, сопровождающаяся болью или функциональными ограничениями и также ограничивающая повседневную активность	Парестезия/дизестезия с неполной регрессией к 21 дню
4	Персистирующая парестезия/дизестезия, инвалидизирующая или жизниугрожающая	Парестезия/дизестезия с функциональными последствиями

Тяжесть острой оксалиплатиновой нейропатии оценивается на основе количества симптомов, которые отражают тяжесть острой оксалиплатиновой нейропатии.

1–2 симптома — степень I, 3–4 симптома — степень II, 5–8 симптомов — степень III и 9–11 симптомов — степень IV.

1 степень — нет модификации, 2 степень — редукция дозы на 25–50%, 3 степень и более — отсрочка или отмена терапии.

5.2. Физикальное обследование

- Внешний осмотр с оценкой соматического, неврологического и психического статусов
- Контроль артериального давления
- Неврологическое обследование (проводится неврологом):
 - определение порога различных видов поверхностной и глубокой чувствительности;
 - двусторонняя оценка сухожильных рефлексов (коленного, ахиллова);
 - оценка силы в различных группах мышц рук и ног (от 0 до 5 баллов);
 - вибрационная чувствительность и мышечно-суставное чувство (камертон 128 Гц или градуированный).

5.3. Лабораторные и инструментальные методы обследования до начала противоопухолевой терапии

Проводятся согласно рекомендациям по лечению злокачественных опухолей.

5.4. Лабораторное обследование при проявлении неврологических осложнений, по показаниям

- Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой
- Биохимический анализ крови: общий белок, АСТ, АЛТ, билирубин общий, креатинин, глюкоза, КФК, электролиты (гликериновый гемоглобин)
- Общий анализ мочи
- Исследование спинномозговой жидкости (прозрачность, белок, цитоз, наличие вирусной, бактериальной инфекции)
- Гистологическое исследование биопсийного материала кожи и мягких тканей (при дифференциальном диагнозе, для подтверждения поражения мелких нервных волокон, а также, при необходимости, очагов, вызывающих сдавление).

5.5. Инструментальное обследование по показаниям, для исключения неврологических проявлений прогрессирования злокачественного процесса

- КТ грудной клетки, брюшной полости и таза с контрастированием, а также других зон при необходимости
- МРТ головного мозга, позвоночника и других структур с контрастированием
- ПЭТ-КТ головного мозга с метионином, ПЭТ-КТ с 18-ФДГ для исключения опухолевого поражения.

5.6. Дополнительные исследования, назначаемые неврологом по показаниям

- Аудиометрия
- Электроэнцефалография
- Электронейромиография стимуляционная или игольчатая, вызванные потенциалы
- Биопсия кожи, мягких тканей (для исключения поражения нервных волокон — при сложностях дифференциальной диагностики), а также опухолевых очагов.

5.7. Дифференциальный диагноз

- Аутоиммунные (острые и хронические) полирадикулонейропатии
- Паранеопластические синдромы
- Нейродегенеративные поражения
- В ряде случаев — компрессионно-ишемические туннельные нейропатии
- Лучевые (радиационные) радикуло-, плексо-, миелопатии.

6. ЛЕЧЕНИЕ

Лечение нейротоксичности проводится совместно с врачом-неврологом. В зависимости от степени тяжести нейротоксичности основным патогенетическим решением управления нежелательным явлением является снижение дозы, отсрочка введения, модификация схемы терапии, а также полная отмена терапии и симптоматическая терапия (табл. 5).

Таблица 5. Модификация дозы препарата при периферической нейротоксичности.

1 степень	Нет модификации
2 степень	Редукция дозы на 25–50%
3 степень и более	Отсрочка или отмена терапии

Нейропатическая боль является основным показанием к терапии (рис. 1). Единственным изученным селективным и сбалансированным ингибитором двойного действия является дулоксетин (I, В), который подавляет обратный захват серотонина и норэпинефрина (норадреналина). У 231 пациента с периферической нейротоксичностью отмечено уменьшение боли при применении дулоксетина по сравнению с плацебо (59% против 38%). Рекомендуемая начальная доза 30 мг/сутки в течение 1 недели, затем 60 мг/сутки внутрь (возможно титрование до 120 мг в сутки) [I, В]. Венлафаксин применяется для лечения нейропатической боли в дозе 75–150 мг/сутки [II, С].

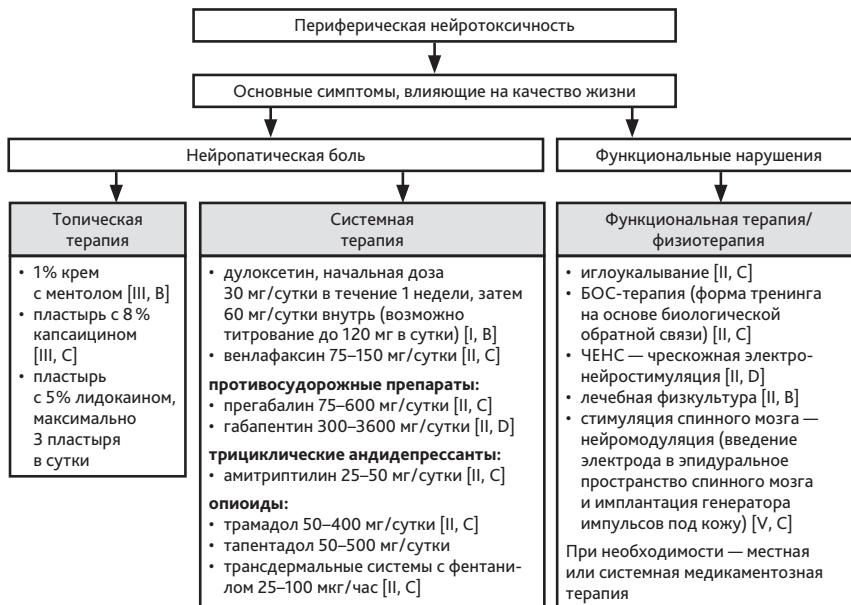


Рисунок 1. Алгоритм лечения нейротоксичности.

В настоящее время концепция выбора лекарственного средства для лечения периферической нейротоксичности такова: используется один препарат, доза которого при необходимости повышается постепенно до максимально переносимой. При недостаточной эффективности одного препарата может быть рассмотрена возможность подключения второго, отличающегося от первого по механизму действия (например, габапентин в сочетании с опиоидным средством), либо полная отмена первого препарата с заменой его на препарат другой группы.

По показаниям, для поддержания обмена веществ, улучшения метаболизма в нервных клетках широко используется сопроводительная терапия:

- Витамины группы В: пиридоксин 50–300 мг в сутки, курс 1–2 мес., тиамин 100 мг 25–300 мг в сутки, курс 1–2 месяца
- Цитофлавин 2 таблетки внутрь 2 раза в день, курс 25 дней, либо в/в 20 мл 1 раз в день, курс 10 дней
- Альфа-липоевая кислота (ALA) 600 мг в сутки, курс 1–3 месяц
- L-ацетилкарнитин (LAC) 1000–5000 мг в сутки в/м или в/в, курс 7–14 дней, далее переход на пероральный прием (1–2 таблетки 1–2 раза в день), курс 1 месяц
- Ипидакрин (ингибитор ацетилхолинэстеразы) 5–200 мг в сутки, курс 10 дней — 3 мес.
- Цитиколин (ноотропное средство) 0,5–2 г в сутки в/в, курс 3–7 дней, с последующим переходом на прием внутрь, курс не менее 6 недель.

Для центральной нейротоксичности используется синдромальный подход, выработанный неврологом (противосудорожные, противоотечные препараты, коррекция электролитных нарушений и т. д.), при необходимости назначение глюкокортикоидов и госпитализация в специализированный стационар (при остром нарушении мозгового и спинального кровообращения).

Терапия иммуноопосредованной токсичности подробно освещена в соответствующей главе на стр. 210 (<https://rosoncoweb.ru/standarts/suptherapy/>).

7. ПРОФИЛАКТИКА

Информирование пациентов о необходимости раннего обращения к лечащему врачу при первых симптомах на фоне и после терапии, о том, что нет симптомов, слишком незначительных, чтобы о них можно было промолчать. Это дает лечащему врачу и пациенту преимущество в борьбе с нейропатией.

- Предотвращение ожогов (всегда использовать защитные прихватки)
- Предотвращение падений (ходьба с опорой, ношение ортезов, достаточное количество поручней в квартире и даже в душе)
- Облегчение самообслуживания (эргономика пространства, молния вместо пуговиц, посуда без осколков)
- Соблюдение рекомендаций врача
- Коррекция терапии сопутствующих неврологических заболеваний (лечение радикулопатии и невропатии отдельных нервов)
- Выбор здорового образа жизни, включая физическую активность и сбалансированное питание.

Таблица 5. Виды физических проб при исследовании нейротоксичности.

Форма нейропатии	Клинические проявления	Методы	
		Обязательные	Дополнительные
Сенсорная	Нарушение чувствительности		
	Вибрационная	Градуированный камертон (128 Гц) на медиальной поверхности головки 1-й плюсневой кости	Биотезиометр
	Температурная	Касание теплым/холодным предметом	
	Болевая	Покалывание неврологической иглой	
	Тактильная	Касание монофиламентом (массой 10 г) подошвенной поверхности стопы в проекции головок плюсневых костей и дистальной фаланги I пальца	
	Проприо-цептивная	Пассивное сгибание в суставах пальцев стопы в положении больного лежа с закрытыми глазами	
Моторная	Мышечная слабость	Определение сухожильных рефлексов (ахиллова, коленного)	Электронейромиография

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-312-320

Цитирование: Стенина М.Б., Протасова А.Э., Самушия М.А., Юрненева С.В. Практические рекомендации по коррекции гормоноопосредованных побочных явлений противоопухолевой терапии. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 312–320.

ГОРМОНООПОСРЕДОВАННЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Коллектив авторов: Стенина М.Б., Протасова А.Э., Самушия М.А., Юрненева С.В.

Ключевые слова: гормонотерапия, тамоксифен-индуцированные состояния эндометрия, овариальная супрессия, климактерический синдром, менопаузальная гормональная терапия, эстрогенды

1. ТАМОКСИФЕН-ИНДУЦИРОВАННЫЕ СОСТОЯНИЯ (АЛЬТЕРАЦИИ) ЭНДОМЕТРИЯ

В основе механизма развития патологических состояний эндометрия лежит эстрогеноподобное действие тамоксифена. Прием тамоксифена ассоциируется с повышенным риском истинной гиперплазии эндометрия, полипов, рака эндометрия, а также саркомы матки. Риск развития рака эндометрия на фоне приема тамоксифена зависит от возраста, дозы и продолжительности лечения и может различаться в 3–6 раз в различных подгруппах больных: среди женщин старше 50 лет коэффициент риска рака эндометрия на фоне приема тамоксифена составляет 5,33 (95% ДИ 2,47–13,17), в то время как у пациенток моложе 49 лет — 1,42 (95% ДИ 0,55–3,81). Кумулятивный риск развития рака эндометрия в группе женщин, принимающих тамоксифен в течение 5–14 лет, составляет 3,1%, смертность — 0,4% по сравнению с 1,6% и 0,2% в контрольной группе соответственно (т. е. абсолютное увеличение смертности на фоне длительного приема тамоксифена составляет 0,2%).

Эстрогеноподобное действие тамоксифена может приводить к избыточной пролиферации стромального компонента и гиперплазии базального слоя эндометрия. При трансвагинальном УЗИ такое состояние эндометрия (кистозная атрофия) проявляется увеличением толщины эндометрия, гиперэхогенной структурой, аваскулярностью, возникновением субэндометриальных кист, неровностью границы эндометрий/миометрий, эндометрий приобретает вид «пчелиных сот». При цитологическом исследовании эндометрия в случае кистозной атрофии обнаруживаются пласти эндометрия индифферентного типа.

Подобные тамоксифен-индуцированные альтерации эндометрия выделены ВОЗ в отдельную гистологическую нозологическую форму, которая не относится к истинным гиперплазиям эндометрия и не должна быть поводом для прекращения лечения антиэстрогенами (тамоксифеном), поскольку положительное влияние препарата на долго-

срочные результаты лечения рака молочной железы (снижение относительного риска рецидива на 39% (абсолютное снижение на 13.2%) и смерти на 30% (абсолютное снижение на 9,2%) на протяжении 15 лет) значительно превышает негативный эффект, связанный с риском развития рака эндометрия.

В настоящее время нет эффективных скрининговых программ раннего выявления рака эндометрия как в популяции здоровых женщин, так и в популяции женщин, имеющих повышенный риск развития заболевания (женщины с ожирением, синдромом поликистозных яичников, сахарным диабетом, бесплодием и поздней менопаузой). В связи с этим нет доказательств целесообразности необоснованных (в отсутствие жалоб) неоднократных инвазивных обследований полости матки, в том числе и у женщин, длительно принимающих тамоксифен.

Все женщины, принимающие тамоксифен, должны быть информированы о риске развития патологии эндометрия и необходимости незамедлительно сообщать врачу о любых вагинальных кровотечениях/выделениях. Перед началом терапии тамоксифеном целесообразно выполнение трансвагинального УЗИ органов малого таза, так как пациентки с исходной патологией эндометрия имеют больший риск развития тамоксифен-индуцированного рака эндометрия.

Результат скринингового гинекологического обследования должен быть учтен при выборе варианта адьювантной ГТ: при наличии исходных патологических состояний эндометрия целесообразно, при наличии такой возможности, отдать предпочтение ингибиторам ароматазы, особенно у пациенток менопаузального возраста; у пациенток с сохранной функцией яичников необходимо оценить целесообразность овариальной супрессии, необходимой для назначения ингибиторов ароматазы. Минимизировать влияние тамоксифена на эндометрий можно путем использования режимов «переключения» (т. е. чередования приема ингибиторов ароматазы 2–3 года и тамоксифена 2–3 года).

Противопоказаниями для назначения тамоксифена являются:

- 1) повышенная чувствительность к тамоксифену;
- 2) беременность;
- 3) период лактации (грудного вскармливания);
- 4) детский возраст (в зависимости от лекарственной формы).

С осторожностью тамоксифен должен применяться у больных с почечной недостаточностью, сахарным диабетом, заболеваниями глаз (в т. ч. катарактой), тромбозом глубоких вен и тромбоэмболической болезнью (в т. ч. в анамнезе), гиперлипидемией, лейкопенией, тромбоцитопенией, гиперкальциемией, сопутствующей терапией непрямыми антикоагулянтами.

Рекомендуется выяснение жалоб и ежегодный осмотр гинекологом женщин, получающих тамоксифен. Любые патологические состояния, подозрительные в отношении рака эндометрия, требуют своевременной диагностики.

Пациентки в постменопаузе в процессе приема тамоксифена требуют тщательного мониторирования симптомов гиперплазии и рака эндометрия (вагинальные кровотечения, кровянистые выделения из половых путей). В отсутствие симптомов не рекомендуется проведение рутинного исследования эндометрия.

Пациенткам в **пременопаузе**, принимающим тамоксифен, в связи с отсутствием повышенного риска развития рака эндометрия не рекомендуются дополнительные обследования между рутинными гинекологическими осмотрами.

УЗИ органов малого таза должно включать не только оценку толщины эндометрия, но и описание его основных характеристик, таких как васкуляризация, гипер- или гипоэхогенность структуры, наличие субэндометриальных кист, неровность границы эндометрий/миометрий.

Клинические исследования показали, что у женщин в постменопаузе, принимающих тамоксифен, толщина эндометрия < 11 мм при отсутствии жалоб (кровянистых выделений из половых путей) считается допустимой и не требует дополнительного обследования; при толщине эндометрия ≥ 11 мм, усилении васкуляризации, неоднородности структуры, наличии жидкости в полости матки в отсутствие симптомов (вагинальных кровотечений) показана консультация гинеколога и углубленное гинекологическое обследование (аспирационная биопсия эндометрия). Риск развития рака эндометрия при толщине эндометрия ≥ 11 мм составляет 7%, а при толщине < 11 мм — 0,002%.

В случае появления вагинальных кровотечений/кровянистых выделений из половых путей независимо от возраста рекомендуется консультация гинеколога.

При необходимости преждевременной отмены тамоксифена следует продолжить ГТ с использованием ингибиторов ароматазы (\pm овариальная супрессия в зависимости от функции яичников) в соответствии с действующими Клиническими рекомендациями по лечению рака молочной железы.

Таким образом, рекомендуется:

- 1) гинекологическое обследования перед началом применения тамоксифена;
- 2) информирование пациенток, принимающих тамоксифен, о риске развития патологии эндометрия и необходимости незамедлительно сообщать врачу о любых аномальных вагинальных кровотечениях;
- 3) хирургическое лечение в случаях гиперплазии эндометрия с атипиею или рака эндометрия, после чего, при необходимости, прием тамоксифена может быть продолжен;
- 4) переход на ГТ ингибиторами ароматазы (\pm овариальная супрессия в зависимости от функции яичников) в соответствии с действующими Клиническими рекомендациями по лечению рака молочной железы при необходимости преждевременной отмены тамоксифена.

Не рекомендуется УЗИ и/или биопсия эндометрия у женщин с низким и средним риском развития рака эндометрия в отсутствие жалоб.

2. СИМПТОМЫ МЕНОПАУЗЫ

2.1. Классификация симптомов менопаузы

Физиологическая менопауза — это стойкое прекращение менструаций и репродуктивной функции, обусловленное возрастным снижением гормональной активности.

Дата наступления менопаузы оценивается ретроспективно: спустя 12 мес. аменореи. Средний возраст наступления менопаузы в РФ находится в диапазоне от 49 до 51 года.

По времени наступления менопаузы выделяют:

- преждевременную (до 40 лет);
- раннюю (40–44 лет),
- своевременную (45–55 лет);
- позднюю (старше 55 лет).

У онкологических больных состояние менопаузы может быть как естественным (возрастным) процессом старения репродуктивной системы, так и следствием лечебных противоопухолевых воздействий, приводящих к овариальной супрессии (побочный эффект ХТ, овариальная супрессия (аналоги ГРГ, овариэктомия) в составе ГТ, лучевая терапия). Следует иметь в виду, что формальное отсутствие менструаций в случае удаления матки при сохранных яичниках не является менопаузой.

Наступление менопаузы ассоциируется с целым рядом патологических состояний, которые являются серьезным самостоятельным заболеванием и кодируются МКБ 10 следующим образом:

N95 Нарушения менопаузы и другие нарушения в околоменопаузном периоде:

- N95.1 Менопауза и климактерическое состояние у женщины
- N95.2 Постменопаузальный атрофический вагинит
- N95.3 Состояние, связанное с искусственно вызванной менопаузой
- N95.8 Другие уточненные нарушения менопаузного и перименопаузного периода
- N95.9 Менопаузные и перименопаузные нарушения неуточненные.

Патологические состояния на фоне менопаузы объединяются понятием климактерический синдром, который включает комплекс вегетативно-сосудистых, психических и обменно-эндокринных нарушений, возникающих у женщин на фоне угасания (или резкой потери) гормональной функции яичников и общего старения организма. Симптомы климактерического синдрома подразделяются на ранние, средневременные и поздние.

Ранние симптомы: вазомоторные симптомы (приливы, нарушения сна, ночная потливость, ознобы, лабильность АД и пульса), депрессия, перепады настроения, ломота в теле и боль в суставах.

Средневременные симптомы: вульвовагинальная атрофия, диспареуния, недержание мочи, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, сексуальная дисфункция, дизурия, изменения кожи и ее придатков.

Поздние симптомы: метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз.

Климактерические симптомы существенно снижают качество жизни женщин и ассоциируются с большим риском сердечно-сосудистых заболеваний: на 34% повышается риск ИБС (ОР 95% ДИ 1,34 [1,13–1,58]); на 30% — риск инсульта (ОР 95% ДИ 1,30 [0,99–1,70]) и на 48% — риск других сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 95% ДИ 1,30 [0,99–1,70]).

Критериями установления диагноза/состояния климактерического синдрома являются симптомы, устанавливаемые на основании выяснения жалоб и сбора анамнеза. Для постановки диагноза достаточно наличия факта аменореи и хотя бы одного симптома (или их сочетания) из числа наиболее часто встречающихся:

- вазомоторные: приливы, повышенная ночная потливость, ознобы;
- психоэмоциональные: депрессия, раздражительность, возбудимость, расстройство сна, слабость, снижение памяти и концентрации внимания;
- урогенитальные и сексуальные: зуд, жжение, сухость во влагалище, диспареуния, дизурия;
- скелетно-мышечные: миалгии, артриты.

2.2. Лечение симптомов менопаузы

Лечение симптомов менопаузы является комплексным и включает:

- изменение образа жизни;
- альтернативную медицину;
- психотропную терапию;
- менопаузальную гормональную терапию (МГТ).

При наличии симптомов менопаузы средней и тяжелой степени выраженности, требующих назначения специальной лекарственной терапии, необходимы консультации соответствующих специалистов: гинеколога (для назначения негормональной или менопаузальной гормональной терапии) и психиатра (для назначения психотропной терапии).

2.2.1. Изменение образа жизни

При приливах онколог может посоветовать следующее:

- избегание «триггеров», например, пряной пищи, яркого света, излишне теплого одеяла, предсказуемых эмоциональных реакций;
- охлаждение окружающей среды, например, уменьшение температуры в комнате/кабинете (с помощью кондиционера), использование вентиляторов;
- ношение одежды из натуральных тканей (хлопок, лен, шерсть, шелк), которую можно легко снять в случае необходимости (при возникновении приливов);
- физическая активность: занятия спортом, прогулки на свежем воздухе, плавание в бассейне, расслабляющие ванны; данных об эффективности физических упражнений в отношении коррекции вазомоторных симптомов недостаточно, однако умеренные физические нагрузки у женщин в пери- и постменопаузе ассоциируются с улучшением качества жизни, когнитивных и физических функций, а также улучшением прогноза при ряде злокачественных новообразований;
- когнитивно-поведенческая терапия способствует снижению тяжести вазомоторных симптомов, но не их количества;
- нормализация веса ассоциируется со снижением степени тяжести и количества вазомоторных симптомов;

- безрецептурные вагинальные лубриканты и увлажняющие средства помогают уменьшить сухость влагалища; регулярное ведение половой жизни, а также использование увлажнителей пролонгированного действия могут уменьшить симптомы генитоуринарного синдрома.

2.2.2. Альтернативная медицина

Альтернативное лечение климактерического синдрома предлагается женщинам, имеющим противопоказания к МГТ (включая пациенток с гормонально-зависимыми онкологическими заболеваниями) или не желающим ее использовать. Методы альтернативной медицины:

- акупунктура является эффективным средством коррекции вазомоторных симптомов;
- клинический гипноз снижает частоту и степень тяжести вазомоторных симптомов, улучшает сон и настроение;
- вещества биологического происхождения, в т. ч. функционально близкие к 17 β -эстрadiолу (связывающиеся со специфическими рецепторами и вызывающие эстрогенные эффекты в 100–1000 раз более слабые, чем оригинальные эстрогены):
 - цимицифуги кистевидной с корнями экстракт сухой (1 таблетка содержит 2,8 мг экстракта) по 1 таблетке 2 раза в день; не является фитоэстрогеном в классическом понимании этого термина и действует через рецепторы серотонина, дофамина и норадреналина в головном мозге; не противопоказан при раке молочной железы;
 - лекарственные препараты бета-аланина (1 таблетка содержит 400 мг бета-аланина) могут рассматриваться для терапии вазомоторных симптомов легкой и средней степени тяжести; прием по 1 таблетке 2–3 раза в день;
- йога, медитация, релаксация и управляемое дыхание, по данным различных клинических исследований, не оказывали значимого влияния на вазомоторные симптомы.

2.2.3. Психотропная терапия

Психотропные препараты назначаются с целью купирования вазомоторных и психо-эмоциональных симптомов и улучшения сна. Для назначения средств психофармакотерапии необходима консультация врача-психиатра.

В рандомизированных клинических исследованиях была показана эффективность в отношении купирования приливов антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) пароксетина, флуоксетина, циталопрама, эсциталопрама, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) венлафаксина, десвенлафаксина, антиконвульсанта габапентина, гипотензивного препарата клонидина, миотропного м-холинолитика оксибутинина. Длительность терапии СИОЗС и СИОЗСН составляет 3–6 мес. Вопрос о продолжении терапии решается индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости. В начале лечения обычно требуется титровать дозу препарата с целью минимизации побочных эффектов. Отмена препарата также должна проводиться с постепенным снижением дозы в течение

не менее чем 2 недель во избежание появления симптомов отмены. В РФ СИОЗС и СИОЗСН не имеют зарегистрированных показаний к применению при климактерическом синдроме.

При выборе средств психофармакотерапии для лечения психопатологических расстройств у пациенток со злокачественными новообразованиями, в т. ч. органов женской репродуктивной системы необходимо учитывать вероятность взаимодействия этой группы препаратов со средствами противоопухолевой терапии, в т. ч. гормональными препаратами.

Ряд антидепрессантов из группы СИОЗС и атипичный антидепрессант бупропион являются ингибиторами изофермента CYP4502D6, способствующего превращению тамоксифена в его активный метаболит эндоксифен, в результате чего эффективность тамоксифена может существенно снижаться. Результаты ряда клинических исследований подтверждают ухудшение прогноза при раке молочной железы при назначении некоторых антидепрессантов из группы СИОЗС (флюоксетина, пароксетина) пациенткам, принимающим тамоксифен. Метаболизм тамоксифена может снижаться также при сочетании с агомелатином. Таким образом, если у пациенток, получающих тамоксифен, возникает потребность в терапии антидепрессантами, предпочтительными вариантами являются вортиоксетин, циталопрам, эсциталопрам, флуоксамин, венлафаксин или миртазапин, которые в значительно меньшей степени влияют на метаболизм тамоксифена. С осторожностью стоит рассматривать совместное применения тамоксифена с большинством типичных и атипичных нейролептиков, что связано с взаимным влиянием на метаболизм лекарственных средств и риски удлинения интервала QT.

Метаболизм торемифена может снижаться при сочетании с милнаципраном (СИОЗСН). Риск удлинения интервала QT может увеличиться при совместном назначении торемифена с трициклическими антидепрессантами (имипрамин, кломипрамин, амитриптилин), мапротилином, циталопрамом и эсциталопрамом, а также почти со всеми антипсихотиками, как традиционными, так и атипичными (алимемазин, амисульпирид, хлорпромазин, флюпентиксол, галоперидол, клозапин, кветиапин, луразидон, оланzapина, арипипразол).

Возможно усиление кардиотоксических эффектов (риск удлинения интервала QT) при совместном назначении ингибиторов ароматазы с антидепрессантами из группы СИОЗС (эсциталопрамом, флюоксетином) и тетрациклическим антидепрессантом мапротилином. Совместное назначение эсциталопрама с анастрозолом приводит к значительному повышению уровня анастрозола в плазме. У пациентов с ожирением совместное назначение эсциталопрама и анастрозола связано с более выраженным увеличением уровней анастрозола в плазме, чем у пациентов без ожирения.

Данные ряда исследований подтверждают увеличение риска гепатотоксичности (включая острый гепатит, хронический фиброз, некроз, цирроз печени и повышение активности ферментов печени) при взаимодействии карбамазепина с антиэстрогенами (тамоксифен, торемифен).

На основании анализа данных о лекарственных взаимодействиях можно выделить ряд препаратов из каждой группы психотропных средств, имеющих наименьший риск взаимодействия и нежелательных эффектов при лечении психических расстройств у женщин, получающих противоопухолевую лекарственную терапию.

Предпочтительными в группе антидепрессантов являются вортиоксетин, венлафлаксин, милнаципран, флуоксамин и миртазапин, не имеющие высоких рисков взаимодействия

с препаратами противоопухолевой терапии, используемой при лечении больных, в т. ч. с опухолями женской репродуктивной системы.

Не выявлены выраженные нежелательные взаимодействия большинства представителей группы анксиолитиков/гипнотиков с противоопухолевыми средствами, применяемыми при раке органов женской репродуктивной системы.

Проверить совместимость психотропных препаратов со средствами противоопухолевой терапии можно с помощью Drug Interaction Checker (программа доступна онлайн; доступ размещен на сайте RosOncoWeb в разделе «Ресурсы. Медицинские онлайн-калькуляторы, номограммы»).

2.2.4. Менопаузальная гормональная терапия

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) является самым эффективным и единственным этиопатогенетическим методом коррекции климактерических расстройств и может предотвратить вазомоторные симптомы в 75% случаев, снизить риски перелома шейки бедра на 30%, случаи развития сахарного диабета — на 30%, сердечно-сосудистую смертность — на 12–54%, а также дополнительно может снизить общую смертность на 31% у женщин в возрасте 50–59 лет.

Для назначения МГТ необходима консультация гинеколога.

Показаниями к назначению МГТ являются:

- вазомоторные симптомы умеренной и тяжелой степени, существенно снижающие качество жизни;
- генитоуринарные менопаузальные симптомы, сексуальная дисфункция;
- профилактика постменопаузального остеопороза;
- преждевременная недостаточность яичников/ранняя менопауза, в т. ч. после билатеральной овариоэктомии/лучевой терапии.

Противопоказаниями к назначению МГТ являются:

- кровотечение из половых путей неясного генеза;
- рак молочной железы (диагностированный, подозреваемый или в анамнезе);
- диагностированные или подозреваемые эстроген-зависимые злокачественные новообразования (эндометрия, яичников, матки);
- острые и хронические заболевания печени в настоящее время или в анамнезе, в том числе злокачественные опухоли печени;
- тромбозы (артериальные и венозные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз глубоких вен; тромбоэмболия легочной артерии);
- инфаркт миокарда;
- ишемические или геморрагические цереброваскулярные нарушения;
- миома матки с субмукозным расположением узла;
- полип эндометрия;
- аллергия к компонентам МГТ;
- кожная порfirия (для эстрогенного компонента);
- прогестагензависимые новообразования (например, менингиома) (для гестагенов).

Выделяют:

- монотерапию эстрогенами для женщин с удаленной маткой;
- комбинированную МГТ (циклическую — с менструально-подобным кровотечением и непрерывную — без менструально-подобного кровотечения).

В Российской Федерации зарегистрированы:

- пероральные комбинированные препараты стандартных (2 мг), низких (1 мг) иультранизких (0,5 мг) доз эстрогенного компонента в сочетании с прогестагенами;
- трансдермальные формы эстрогенов:
 - эстрадиол 0,06% (накожный гель);
 - эстрадиола гемигидрат гель трансдермальный 0,6 мг/г — режим дозирования: 2,5 г геля 1 раз в день, что соответствует 1,5 мг эстрадиола. У большинства пациенток эта доза является эффективной для облегчения симптомов менопаузы. Если после 1 месяца терапии эффективность не достигнута, возможно увеличение суточной дозы препарата до максимальной — 5 г геля, что соответствует 3,0 мг эстрадиола;
- средства локальной МГТ — препараты эстриола для лечения симптомов генито-уринарного менопаузального синдрома; локальная терапия эстриолом не имеет ограничений по возрасту:
 - эстриол (крем вагинальный 1 мг/г, суппозитории вагинальные 0,5 мг);
 - эстриол микронизированный 0,2 мг/прогестерон микронизированный 2 мг/лактобактерии (капсулы вагинальные);
 - эстриол 50 мкг/г (гель вагинальный);
 - эстриол 0,03 мг/лактобактерии (таблетки вагинальные).

Основными принципами назначения МГТ являются:

- подбор минимальной эффективной дозы;
- определение оптимальной лекарственной формы препаратов МГТ (трансдермальная форма, пероральные препараты, локальные эстрогены);
- использование режима терапии и дозы лекарственного препарата с учетом возраста, стадии репродуктивного старения, наличия коморбидных состояний (в т. ч. онкологической патологии) и потребности пациентки.

ПЕРЕЧЕНЬ ЖИЗНЕННО НЕОБХОДИМЫХ ВАЖНЕЙШИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ НА 2023 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 объём 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 2023 год сформирован на основании распоряжения Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год» с изменениями, внесенными распоряжениями Правительства РФ от 23.12.2021, 30.03.2022, 24.08.2022, 06.10.2022, 24.12.2022.

Перечень ЖНВЛП утверждается ежегодно. В этом году он пополнился за счёт противоопухолевого лекарства пэгаспаргаза.

Код ATX	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТХ)	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L	противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы		
L01	противоопухолевые препараты		
L01A	алкилирующие средства		
L01AA	аналоги азотистого иприта	бендамустин	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий; порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		ифосфамид	<ul style="list-style-type: none"> порошок для приготовления раствора для инфузий; порошок для приготовления раствора для инъекций порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Код ATX	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (ATX)	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L01AA	аналоги азотистого иприта	мелфалан	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого введения; таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		хлорамбуцил	таблетки, покрытые оболочкой
		циклофосфамид	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения; порошок для приготовления раствора для внутривенного введения; порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения; таблетки, покрытые оболочкой;
L01AB	алкилсульфонаты	бусульфан	таблетки, покрытые оболочкой
L01AD	производные нитрозомочевины	кармустин	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		ломустин	капсулы
L01AX	другие алкилирующие средства	дакарбазин	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения
		темозоломид	<ul style="list-style-type: none"> капсулы; лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
L01B	антиметаболиты		
L01BA	аналоги фолиевой кислоты	метотрексат	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для инфузий; лиофилизат для приготовления раствора для инфузий; лиофилизат для приготовления раствора для инъекций; раствор для инъекций; раствор для подкожного введения таблетки, покрытые оболочкой; таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		пеметрексед	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		ралтитрексид	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
L01BB	аналоги пурина	меркапто-пурин	таблетки
		неларабин	раствор для инфузий
		флударабин	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения; лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения; таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Код ATX	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (ATX)	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L01BC	аналоги пиримидина	азацитидин	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления суспензии для подкожного введения
		гемцитабин	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий лиофилизат для приготовления раствора для инфузий концентрат для приготовления раствора для инфузий
		капецитабин	<ul style="list-style-type: none"> таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		фторурацил	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для инфузий; раствор для внутрисосудистого введения; раствор для внутрисосудистого и внутриполостного введения
		цитарабин	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для инъекций; раствор для инъекций
L01C	алкалоиды растительного происхождения и другие природные вещества		
L01CA	алкалоиды барвинка и их аналоги	винбластин	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения
		винкристин	<ul style="list-style-type: none"> раствор для внутривенного введения
		винорелбин	<ul style="list-style-type: none"> капсулы; концентрат для приготовления раствора для инфузий
L01CB	производные подофилил-токсина	этопозид	<ul style="list-style-type: none"> капсулы; концентрат для приготовления раствора для инфузий
L01CD	таксаны	доцетаксел	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для инфузий
		кабазитаксел	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для инфузий
		паклитаксел	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для инфузий; лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
L01D	противоопухолевые антибиотики и родственные соединения		
L01DB	антрациклины и родственные соединения	даунорубицин	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения; концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения
		доксорубицин	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для внутриартериального, внутривенного 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 ATX	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (ATX)	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L01DB	антрациклины и родственные соединения	идарубицин	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения; раствор для внутривенного введения
		митоксантрон	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для инфузий
		эпирубицин	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутрипузырного введения; лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутрипузырного введения лиофилизат для приготовления раствора для внутриартериального, внутрипузырного введения
L01DC	другие противоопухолевые антибиотики	блеомицин	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для инъекций
		иксабепилон	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		митомицин	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для инъекций;
L01X	другие противоопухолевые препараты		
L01XA	препараты платины	карбоплатин	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для инфузий; лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		оксалиплатин	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для инфузий; лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий; лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		цисплатин	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для инфузий; раствор для инъекций
L01XB	метилгидразины	прокарбазин	<ul style="list-style-type: none"> капсулы
L01XC	моноклональные антитела	авелумаб	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для инфузий
		атезолизумаб	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для инфузий
		бевацизумаб	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для инфузий
		блинатумомаб	<ul style="list-style-type: none"> порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		брентуксимаб ведотин	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		даратумумаб	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для инфузий
		дурвалумаб	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для инфузий
		изатуксимаб	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для инфузий
		ипилимумаб	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для инфузий
		ниволумаб	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для инфузий
		обинутузумаб	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для инфузий

Код ATX	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (ATX)	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L01XC	моно克лональные антитела	панитумумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		пембролизумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		пертузумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		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
		вандептаниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		вемурафениб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		гепитиниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		дабрафенинб	• капсулы
		дазатиниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		ибротиниб	• капсулы
		иматиниб	• капсулы; • таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		кабозантиниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		кобиметиниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		кризотиниб	• капсулы
		лапатиниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Код ATX	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (ATX)	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L01XE	ингибиторы протеинкиназы	ленватиниб	• капсулы
		мидостаурин	• капсулы
		нилотиниб	• капсулы
		нинтеданиб	• капсулы мягкие
		осимертиниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		пазопаниб	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		палбоциклиб	• капсулы
		рекоррафениб	• 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 внутрглазного 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
		олапарив	• таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Код ATX	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (ATX)	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L01XX	прочие противоопухолевые препараты	пэгаспаргаза	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения и инфузий
		талацопарив	<ul style="list-style-type: none"> капсулы
		третиноин	<ul style="list-style-type: none"> капсулы
		фактор некроза опухоли альфа-1 (тимозин рекомбинантный)	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения
		эрибулин	<ul style="list-style-type: none"> раствор для внутривенного введения
L02	противоопухолевые гормональные препараты		
L02A	гормоны и родственные соединения		
L02AB	гестагены	медроксипрогестерон	<ul style="list-style-type: none"> суспензия для внутримышечного введения; таблетки
L02AE	аналоги гонадотропин-рилизинг гормона	бусерелин	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия
		гозерелин	<ul style="list-style-type: none"> имплантат; капсула для подкожного введения пролонгированного действия
		лейпрорелин	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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

Код ATX	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (ATX)	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L02B	антагонисты гормонов и родственные соединения		
L02BA	антиэстрогены	тамоксифен	<ul style="list-style-type: none"> таблетки; таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		фулвстрант	раствор для внутримышечного введения
L02BB	антиандрогены	апалутамид	таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		бикалутамид	таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		флутамид	<ul style="list-style-type: none"> таблетки; таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		энзалутамид	капсулы
L02BG	ингибиторы ароматазы	анастрозол	таблетки, покрытые пленочной оболочкой
L02BX	другие антагонисты гормонов и родственные соединения	абиратерон	<ul style="list-style-type: none"> таблетки; таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		дегареликс	лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения
L03	иммуностимуляторы		
L03A	иммуностимуляторы		
L03AA	колониестимулирующие факторы	филграстим	<ul style="list-style-type: none"> раствор для внутривенного и подкожного введения; раствор для подкожного введения
		эмпэгфил-грастим	раствор для подкожного введения
L03AB	интерфероны	интерферон альфа	<ul style="list-style-type: none"> гель для местного и наружного применения; капли назальные; лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного, субконъюнктивального введения и закапывания 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 супспензии 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

Код ATX	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (ATX)	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L03AB	интерфероны	интерферон бета-1a	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения; раствор для подкожного введения
		интерферон бета-1b	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения; раствор для подкожного введения
		интерферон гамма	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения; лиофилизат для приготовления раствора для интраназального введения
		пэгинтерферон альфа-2a	<ul style="list-style-type: none"> раствор для подкожного введения
		пэгинтерферон альфа-2b	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения
		цепэгинтерферон альфа-2b	<ul style="list-style-type: none"> раствор для подкожного введения
L03AX	другие иммуностимуляторы	азоксимера бромид	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения; суппозитории вагинальные и ректальные; таблетки
		вакцина для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления суспензии для внутрипузырного введения
		глатирамера ацетат	<ul style="list-style-type: none"> раствор для подкожного введения
		глутамил-цистеинил-глицин динатрия	<ul style="list-style-type: none"> раствор для инъекций
		меглюмина акрилон-ацетат	<ul style="list-style-type: none"> раствор для внутривенного и внутримышечного введения;
		тилорон	<ul style="list-style-type: none"> капсулы; таблетки, покрытые оболочкой; таблетки, покрытые пленочной оболочкой
L04	иммунодепрессанты		

Код ATX	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (ATX)	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L04A	иммунодепрессанты		
L04AA	селективные иммунодепрессанты	абатаципет	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий; раствор для подкожного введения
		алемтузумаб	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для инфузий
		апремиласт	<ul style="list-style-type: none"> таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		барицитиниб	<ul style="list-style-type: none"> таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		белимумаб	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		ведолизумаб	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		иммuno-глобулин антитимоцитарный	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для инфузий; лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		лефлуномид	<ul style="list-style-type: none"> таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		микофенолата мофетил	<ul style="list-style-type: none"> капсулы; таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		микофеноловая кислота	<ul style="list-style-type: none"> таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой
		натализумаб	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для инфузий
		окрелизумаб	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для инфузий
		сипонимод	<ul style="list-style-type: none"> таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		терифлуномид	<ul style="list-style-type: none"> таблетки, покрытые плёночной оболочкой
		тофацитиниб	<ul style="list-style-type: none"> таблетки, покрытые плёночной оболочкой
L04AB	ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа)	адалимумаб	<ul style="list-style-type: none"> раствор для подкожного введения
		голимумаб	<ul style="list-style-type: none"> раствор для подкожного введения

Код ATX	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (ATX)	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L04AB	ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа)	инфликсимаб	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для инфузий; лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		цертолизумаб пэгол	<ul style="list-style-type: none"> раствор для подкожного введения
		этанерцепт	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения; раствор для подкожного введения
L04AC	ингибиторы интерлейкина	анакинра	<ul style="list-style-type: none"> раствор для подкожного введения
		базиликсимаб	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения
		гуселькумаб	<ul style="list-style-type: none"> раствор для подкожного введения
		иксекизумаб	<ul style="list-style-type: none"> раствор для подкожного введения
		канакинумаб	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения раствор для подкожного введения
		левилимаб	<ul style="list-style-type: none"> раствор для подкожного введения
		нетакимаб	<ul style="list-style-type: none"> раствор для подкожного введения
		олокизумаб	<ul style="list-style-type: none"> раствор для подкожного введения
		рисанкизумаб	<ul style="list-style-type: none"> раствор для подкожного введения
		сарилумаб	<ul style="list-style-type: none"> раствор для подкожного введения
		секукинумаб	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения; раствор для подкожного введения
		тоцилизумаб	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для инфузий; раствор для подкожного введения
L04AD	ингибиторы кальциневрина	такролимус	<ul style="list-style-type: none"> капсулы; капсулы пролонгированного действия; концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения; мазь для наружного применения
		циклоспорин	<ul style="list-style-type: none"> капсулы; капсулы мягкие; концентрат для приготовления раствора для инфузий; раствор для приема внутрь

Код ATX	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (ATX)	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L04AX	другие иммунодепрессанты	азатиоприн	<ul style="list-style-type: none"> таблетки
		диметил-фумарат	<ul style="list-style-type: none"> капсулы кишечнорастворимые
		леналидомид	<ul style="list-style-type: none"> капсулы
		пирфенидон	<ul style="list-style-type: none"> капсулы
		помалидомид	<ul style="list-style-type: none"> 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 ямочки

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 гортанный 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 Вальдайера

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 кишki

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 кишki**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.-)*

некоджкинская лимфома (C82–C85)

C26.8 Поражение органов пищеварения, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

Исключено: *кардиально-пищеводного соединения (C16.0)*

C26.9 Неточно обозначенные локализации в пределах пищеварительной системы

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И ГРУДНОЙ КЛЕТКИ (C30–C39)

Включено: *среднего уха*

Исключено: *мезотелиома (C45.-)*

C30 Злокачественное новообразование полости носа и среднего уха**C30.0 Полости носа**

Исключено: заднего края носовой перегородки и хоан (C11.3)
кожи носа (C43.3, C44.3)
костей носа (C41.0)
носа БДУ (C76.0)
обонятельной луковицы (C72.2)

C30.1 Среднего уха

Исключено: кожи (наружного) уха (C43.2, C44.2)
костей уха (прохода) (C41.0)
слухового прохода (наружного) (C43.2, C44.2)
хряща уха (C49.0)

C31 Злокачественное новообразование придаточных пазух**C31.0 Верхнечелюстной пазухи****C31.1 Решётчатой пазухи****C31.2 Любой пазухи****C31.3 Клиновидной пазухи****C31.8 Поражение придаточных пазух, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций****C31.9 Придаточной пазухи неуточненное****C32 Злокачественное новообразование гортани****C32.0 Собственно голосового аппарата****C32.1 Над собственно голосовым аппаратом**

Исключено: передней поверхности надгортанника (C10.1)
черпалонадгортанной складки:
–БДУ (C13.1)
–краевой зоны (C13.1)
–нижнеглоточной части (C13.1)

C32.2 Под собственно голосовым аппаратом**C32.3 Хрящей гортани****C32.8 Поражение гортани, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций****C32.9 Гортани неуточненное****C33 Злокачественное новообразование трахеи****C34 Злокачественное новообразование бронхов и лёгкого****C34.0 Главных бронхов****C34.1 Верхней доли бронхов или лёгкого****C34.2 Средней доли бронхов или лёгкого****C34.3 Нижней доли бронхов или лёгкого****C34.8 Поражение бронхов или лёгкого, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций**

C34.9 Бронхов или лёгкого неуточненной локализации

C37 Злокачественное новообразование вилочковой железы [тимуса]

C38 Злокачественное новообразование сердца, средостения и плевры

Исключено: мезотелиома (C45.-)

C38.0 Сердца

Исключено: крупных сосудов (C49.3)

C38.1 Переднего средостения

C38.2 Заднего средостения

C38.3 Средостения неуточненной части

C38.4 Плевры

C38.8 Поражение сердца, средостения и плевры, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C39 Злокачественное новообразование других и неточно обозначенных локализаций органов дыхания и внутригрудных органов

Исключено: грудной клетки БДУ (C76.1)
интрапракальное БДУ (C76.1)

C39.0 Верхних дыхательных путей неуточненной части

C39.8 Поражение органов дыхания и внутригрудных органов, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C39.9 Неточно обозначенных локализаций в пределах органов дыхания

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ КОСТЕЙ И СУСТАВНЫХ ХРЯЩЕЙ (C40–C41)

Исключено: костного мозга БДУ (C96.7)
синовиальной оболочки (C49.-)

C40 Злокачественное новообразование костей и суставных хрящей конечностей

C40.0 Лопатки и длинных костей верхней конечности

C40.1 Коротких костей верхней конечности

C40.2 Длинных костей нижней конечности

C40.3 Коротких костей нижней конечности

C40.8 Поражение костей и суставных хрящей конечностей, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C40.9 Костей и суставных хрящей конечности неуточненной локализации

C41 Злокачественное новообразование костей и суставных хрящей других и неуточненных локализаций

Исключено: костей конечностей (C40.-)
 хрящей:
 – гортани (C32.3)
 – конечностей (C40.-)
 – носа (C30.0)
 – уха (C49.0)

C41.0 Костей черепа и лица

Исключено: карцинома любого типа, кроме внутрикостной или одонтогенной:
 – верхней челюсти (C03.0)
 – верхнечелюстной пазухи (C31.0)
 челюсти (нижней) костной части (C41.1)

C41.1 Нижней челюсти

Исключено: верхней челюсти костной части (C41.0)
 карцинома любого типа, кроме внутрикостной или одонтогенной:
 – челюсти БДУ (C03.9)
 – нижней (C03.1)

C41.2 Позвоночного столба

Исключено: крестца и копчика (C41.4)

C41.3 Рёбер, грудины и ключицы**C41.4 Костей таза, крестца и копчика****C41.8 Поражение костей и суставных хрящей, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций****C41.9 Костей и суставных хрящей неуточненное****МЕЛАНОМА И ДРУГИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ КОЖИ (C43–C44)****C43 Злокачественная меланома кожи**

Включено: морфологические коды M872–M879 с кодом характера новообразования/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/3

C45.0 Мезотелиома плевры

Исключено: другие злокачественные новообразования плевры (C38.4)

C45.1 Мезотелиома брюшины

Исключено: другие злокачественные новообразования брюшины (C48.-)

C45.2 Мезотелиома перикарда

Исключено: другие злокачественные новообразования перикарда (C38.0)

C45.7 Мезотелиома других локализаций

C45.9 Мезотелиома неуточненная

C46 Саркома Капоши

Включено: *морфологический код M9140 с кодом характера новообразования/3*

- C46.0** Саркома Капоши кожи
- C46.1** Саркома Капоши мягких тканей
- C46.2** Саркома Капоши нёба
- C46.3** Саркома Капоши лимфатических узлов
- C46.7** Саркома Капоши других локализаций
- C46.8** Саркома Капоши множественных органов
- C46.9** Саркома Капоши неуточненной локализации

C47 Злокачественное новообразование периферических нервов и вегетативной нервной системы

Включено: *симпатических и парасимпатических нервов и ганглиев*

- C47.0** Периферических нервов головы, лица и шеи

Исключено: *периферических нервов глазницы (C69.6)*

- C47.1** Периферических нервов верхней конечности, включая область плечевого пояса
- C47.2** Периферических нервов нижней конечности, включая тазобедренную область
- C47.3** Периферических нервов грудной клетки
- C47.4** Периферических нервов живота
- C47.5** Периферических нервов таза
- C47.6** Периферических нервов туловища неуточненное
- C47.8** Поражение периферических нервов и вегетативной нервной системы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C47.9** Периферических нервов и вегетативной нервной системы неуточненной локализации

C48 Злокачественное новообразование забрюшинного пространства и брюшины

Исключено: *мезотелиома (C45.-)*
саркома Капоши (C46.1)

- C48.0** Забрюшинного пространства
- C48.1** Уточнённых частей брюшины
- C48.2** Брюшины неуточненной части
- C48.8** Поражение забрюшинного пространства и брюшины, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C49 Злокачественное новообразование других типов соединительной и мягких тканей

Включено: жировой ткани
кровеносного сосуда
лимфатического сосуда
мышцы
связки, кроме маточной
синовиальной оболочки
суставной сумки
сухожилия (сухожильного влагалища)
фасции
хряща

Исключено: брюшины (C48.-)
забрюшинного пространства (C48.0)
мезотелиома (C45.-)
периферических нервов и вегетативной нервной системы (C47.-)
саркома Капоши (C46.-)
соединительной ткани молочной железы (C50.-)
хряща:
– гортани (C32.3)
– носа (C30.0)
– суставного (C40–C41)

C49.0 Соединительной и мягких тканей головы, лица и шеи

Исключено: соединительной ткани глазницы (C69.6)

C49.1 Соединительной и мягких тканей верхней конечности, включая область плечевого пояса

C49.2 Соединительной и мягких тканей нижней конечности, включая тазобедренную область

C49.3 Соединительной и мягких тканей грудной клетки

Исключено: вилочковой железы [тимуса] (C37)
молочной железы (C50.-)
сердца (C38.0)
средостения (C38.1–C38.3)

C49.4 Соединительной и мягких тканей живота

C49.5 Соединительной и мягких тканей таза

C49.6 Соединительной и мягких тканей туловища неуточненной локализации

C49.8 Поражение соединительной и мягких тканей, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C49.9 Соединительной и мягких тканей неуточненной локализации

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (C50)

C50 Злокачественное новообразование молочной железы

Включено: соединительной ткани молочной железы

Исключено: кожи молочной железы (C43.5, C44.5)

- C50.0** Соска и ареолы
- C50.1** Центральной части молочной железы
- C50.2** Верхневнутреннего квадранта молочной железы
- C50.3** Нижневнутреннего квадранта молочной железы
- C50.4** Верхненаружного квадранта молочной железы
- C50.5** Нижненаружного квадранта молочной железы
- C50.6** Подмышечной задней части молочной железы
- C50.8** Поражение молочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C50.9** Молочной железы неуточненной части

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ (C51–C58)

Включено: кожи женских половых органов

C51 Злокачественное новообразование вульвы

- C51.0** Большой срамной губы
- C51.1** Малой срамной губы
- C51.2** Клитора
- C51.8** Поражение вульвы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C51.9** Вульвы неуточненной части

C52 Злокачественное новообразование влагалища

C53 Злокачественное новообразование шейки матки

- C53.0** Внутренней части
- C53.1** Наружной части
- C53.8** Поражение шейки матки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C53.9** Шейки матки неуточненной части

C54 Злокачественное новообразование тела матки

- C54.0** Перешейка матки
- C54.1** Эндометрия
- C54.2** Миометрия
- C54.3** Дна матки

C54.8 Поражение тела матки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C54.9 Тела матки неуточненной локализации

C55 Злокачественное новообразование матки неуточненной локализации

C56 Злокачественное новообразование яичника

C57 Злокачественное новообразование других и неуточненных женских половых органов

C57.0 Фаллопиевой трубы

C57.1 Широкой связки

C57.2 Круглой связки

C57.3 Параметрия

C57.4 Придатков матки неуточненных

C57.7 Других уточнённых женских половых органов

C57.8 Поражение женских половых органов, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

C57.9 Женских половых органов неуточненной локализации

C58 Злокачественное новообразование плаценты

Исключено: пузырный занос:

–БДУ (O01.9)

–злокачественный (D39.2)

–инвазивный (D39.2)

хорионаденома (деструктирующая) (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 Опущеного 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 уточненных 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:*

– уженщин (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** Парашитовидной [околощитовидной] железы
 - C75.1** Гипофиза
 - C75.2** Краинофарингеального протока
 - C75.3** Шишковидной железы
 - C75.4** Каротидного гломуса
 - C75.5** Аортального гломуса и других параганглиев
 - C75.8** Поражение более, чем одной эндокринной железы, неуточненное
- Примечание: если локализации множественных поражений известны, они должны кодироваться раздельно.
- 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 Внутргрудных лимфатических узлов

C77.2 Внутрибрюшных 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
- C79.9** Вторичное злокачественное новообразование неуточненной локализации
- C80** Злокачественное новообразование без уточнения локализации
- C80.0** Злокачественное новообразование неизвестной первичной локализации, так обозначенное
- C80.9** Злокачественное новообразование неуточненное

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
- C81.4** Классическая лимфома Ходжкина, богатая лимфоцитами
- 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
- C82.3** Фолликулярная лимфома IIIa степени
- C82.4** Фолликулярная лимфома IIIb степени
- C82.5** Диффузная центрофолликулярная лимфома
- C82.6** Кожная центрофолликулярная лимфома
- 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

C84.6 Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-позитивная**C84.7** Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-негативная**C84.8** Кожная Т-клеточная лимфома неуточненная**C84.9** Зрелая Т/NK-клеточная лимфома неуточненная**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.

C85.2 Средостенная (тимусная) большая В-клеточная лимфома**C85.7** Другие уточнённые типы неходжкинской лимфомы**C85.9** Неходжкинская лимфома неуточненного типа**C86** Другие уточненные типы Т/NK-клеточной лимфомы**C86.0** Экстранодальная Т/NK-клеточная лимфома, назальный тип**C86.1** Печеночно-селезеночная Т-клеточная лимфома**C86.2** Т-клеточная лимфома энтеропатического (кишечного) типа**C86.3** Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома**C86.4** Бластическая NK-клеточная лимфома**C86.5** Ангиоиммунобластическая Т-клеточная лимфома**C86.6** Первичные кожные СИЗО-позитивные Т-клеточные пролиферации**C88** Злокачественные иммунопролиферативные болезни

Включено: морфологический код M976 с кодом характера новообразования/3

C88.0 Макроголобулинемия Вальденстрема**C88.1** Болезнь альфа-тяжёлых цепей**C88.2** Болезнь гамма-тяжёлых цепей**C88.3** Иммунопролиферативная болезнь тонкого кишечника**C88.4** Экстранодальная В-клеточная лимфома краевой зоны, ассоциированная с лимфоидной тканью слизистой оболочки**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

C90.3 Одиночная плазмоцитома

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

C91.6 Пролимфоцитарная лейкемия Т-клеточного типа

C91.7 Другой уточненный лимфоидный лейкоз

C91.8 Зрелая В-клеточная лейкемия типа Беркитта

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

C92.6 Острая миелоидная лейкемия с аномалиями 11q23

C92.7 Другой миелоидный лейкоз

C92.8 Острая миелоидная лейкемия с мультилинеарной дисплазией

C92.9 Миелоидный лейкоз неуточненный

C93 Моноцитарный лейкоз

Включено: *моноцитоидный 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****C93.3 Юношеская миеломоноцитарная лейкемия****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: *лейкемический ретикулоэндотелиоз (C91.4)
плазмоклеточный 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****C94.6 Миелодиспластическое и миелопролиферативное заболевание,
не классифицированное в других рубриках****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

C96.4 Саркома из дендритных (вспомогательных) клеток

C96.5 Многоочаговый и односистемный гистиоцитоз из клеток Лангерганса

C96.6 Одноочаговый гистиоцитоз из клеток Лангерганса

C96.8 Гистиоцитарная саркома

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 злокачественных опухолей
и противоопухолевой лекарственной терапии**

Главный редактор Моисеенко В.М.

Научный редактор Гладков О.А.

Редактор Деньгина Н.В.

Технический редактор-координатор Плыкина А.А.

Формат 148 × 210 мм

Усл. печ. л. 19,0. Уч.-изд. л. 20,7

Тираж 5500 экз.

Российское общество клинической онкологии (RUSSCO)

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

+7 (499) 685-02-37, plykina@russco.org

www.malignanttumors.org

© RUSSCO, 2023



malignanttumors.org