

Malignant Tumors

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Спецвыпуск № 2

Том 15
№ 3s2 • 2025

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ



Российского общества
клинической онкологии

Часть 2

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

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, 2025

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

Злокачественные опухоли

Международный ежеквартальный научно-практический рецензируемый
журнал по онкологии

Официальный печатный орган RUSSCO

Том 15, № 3s2, 2025

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Российского общества клинической онкологии

Часть 2

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

Деньгина Наталья Владимировна,

заведующая радиологическим отделением ГУЗ «Областной клинический
онкологический диспансер», директор Центра лучевой терапии "R-Spei",
член Правления RUSSCO, кандидат медицинских наук, Ульяновск

Технический редактор-координатор спецвыпуска

Плыкина Анна Андреевна,

менеджер журнала «Злокачественные опухоли», Москва

Спецвыпуск выходит 1 раз в год

Официальное издание
Российского общества
клинической онкологии (RUSSCO)

Malignant Tumors

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

ISSN 2224-5057 (Print)
ISSN 2587-6813 (Online)

Том 15
№ 3s2 • 2025

Спецвыпуск № 2

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ



Российского общества
клинической онкологии

Часть 2

✦ Профилактика и лечение осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии

Москва • 2025

Злокачественные опухоли [спецвыпуск журнала] : Клинические 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», 2025 .— 528 с.

ISSN 2224-5057 (печатное издание)

ISSN 2587-6813 (электронное издание)

В сборнике представлены современные клинические 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!

Для меня огромная честь и искренняя радость представить вам четырнадцатое издание Клинических рекомендаций RUSSCO — труд, который по праву можно назвать гордостью отечественной онкологической школы. Это не просто документ, а живой, динамично развивающийся организм, воплощающий в себе мудрость и опыт ведущих российских онкологов, их неустанное стремление к совершенству и безграничную преданность делу спасения человеческих жизней.

Создание этих Рекомендаций — поистине уникальный отечественный проект, не имеющий аналогов в российской медицинской практике. Каждый наш доктор вносит в него бесценный вклад, опираясь на богатейший практический опыт, накопленный в самых разных регионах страны, последние достижения мировой науки, на результаты собственных исследований и клинических наблюдений, и, конечно, на Клинические рекомендации Минздрава РФ. Отдельно прошу обратить Ваше внимание на то, что в связи с изменением нормативно-правовых аспектов внедрения Клинических рекомендаций Минздрава РФ в практику, а также в связи с ужесточением контроля за их применением, в наши Клинические рекомендации не включены противоопухолевые препараты, которые не зарегистрированы на территории Российской Федерации. А препараты, зарегистрированные в РФ по показаниям, которые отражены в инструкции в ГРЛС, но пока не включены в Клинические рекомендации Минздрава, а также препараты, зарегистрированные в РФ по другим показаниям и/или в другой дозировке, но не включенные в Клинические рекомендации Минздрава России, дополнительно выделены жирным шрифтом.

Мы приложили максимум усилий, чтобы изложить последовательность лечебно-диагностических мероприятий предельно чётко, структурированно и доступно для каждого врача, работающего с пациентами со злокачественными новообразованиями. Наши Рекомендации — это не свод догм, а гибкий инструмент, помогающий принимать обоснованные клинические решения в самых сложных ситуациях.

Сегодня Клинические рекомендации RUSSCO — это настольная книга для опытных онкологов, учитывающая специфику российского здравоохранения, позволяющая быстро находить ответы на сложные клинические вопросы, и надёжный наставник для молодых специалистов, помогающий уверенно ориентироваться в современных протоколах лечения, а также мост между теорией и практикой, соединяющий последние научные достижения с реальными потребностями клинической работы.

Несмотря на рекомендательный характер документа, его значение для отечественной онкологии трудно переоценить. Рекомендации RUSSCO способствуют стандартизации подходов к лечению, помогают внедрять доказательные методы в повседневную практику, служат основой для непрерывного медицинского образования и поддерживают высокий уровень онкологической помощи во всех регионах страны.

Правление RUSSCO искренне верит, что четырнадцатое издание наших Рекомендаций станет ещё одним важным шагом на пути к улучшению качества жизни онкологических пациентов и поможет врачам достигать лучших результатов в их непростой, но столь важной работе.

От всей души благодарю авторский коллектив за самоотверженный труд, глубину анализа и преданность делу. Ваша работа — это настоящий подвиг во имя здоровья и жизни наших пациентов.

Мы будем бесконечно признательны всем коллегам за конструктивную критику, ценные предложения по доработке и примеры из собственной клинической практики, которые помогут сделать наши Рекомендации ещё полезнее и актуальнее. Вместе мы продолжаем движение вперёд — к новым вершинам онкологической теории и практики!

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

Глубокоуважаемые коллеги!

Современное лекарственное противоопухолевое лечение стало неотъемлемой частью комплексной терапии злокачественных новообразований. Вместе с тем, в большинстве случаев существует потребность проведения коррекции возникающих осложнений не только химиотерапии, но и гормонального, таргетного лечения, иммунотерапии.

Уже в течение тринадцати лет RUSSCO выпускает клинические рекомендации по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии, которые стали уникальным пособием для практикующих онкологов нашей страны. Благодаря большим усилиям экспертной работы ведущих онкологов, кардиологов, пульмонологов, гастроэнтерологов, неврологов, гепатологов, нефрологов, гематологов и врачей других специальностей, мы имеем возможность оказать нашим больным всестороннюю поддержку в соответствии с современными научными достижениями в области сопроводительной и поддерживающей терапии.

Своевременные обновления рекомендаций требуют большого практического опыта и знаний, а также активного участия всего врачебного коллектива нашей страны. Всегда рады присланным замечаниям и пожеланиям, внесению дополнений в существующие разделы. Надеемся, что этот большой раздел работы будет крайне полезен врачам и необходим нашим пациентам.

Научный редактор
доктор медицинских наук

О.А. Гладков

СОДЕРЖАНИЕ

Коллектив авторов	9
Список сокращений	15
Анемия	23
Тошнота и рвота	33
Патология костной ткани	50
Фебрильная нейтропения	64
Тромбоцитопения	74
Гепатотоксичность	89
Кардиоваскулярная токсичность	104
Дерматологические реакции	133
Нутритивная поддержка	176
Синдром анорексии-кахексии	186
Заместительная ферментная терапия при РПЖ	193
Нефротоксичность	199
Тромбоэмболические осложнения	218
Экстравазация противоопухолевых препаратов	233
Хронический болевой синдром	245
Иммуноопосредованные нежелательные явления	271
Лекарственно индуцированные болезни легких	330
Мукозиты	352
Инфузионные реакции	365
Центральный венозный доступ	387
Хронические вирусные гепатиты	401
Неврологические осложнения	410
Гормоноопосредованные побочные явления	426
Депрессивные и тревожные расстройства	444
Нарушения когнитивных функций	472
ЖНВЛП	484
МКБ-10	498

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», Челябинск
- **Кутукова С. И.**, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»; СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург
- **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. Напалкова», Санкт-Петербург
- **Поддубная И. В.**, ФГБОУ ДПО «РМАНПО», Москва
- **Птушкин В. В.**, ГБУЗ «ММНКЦ им. 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», 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.**, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»; СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург
- **Овчинникова Е. Г.**, ГБУЗ «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород
- **Новикова О. Ю.**, КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии», Хабаровск
- **Корниецкая А. Л.**, МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

ПАТОЛОГИЯ
КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
ОБРАЗОВАНИЯХ

Председатель: **Багрова С. Г.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Экспертная группа:

- **Атрушкевич В. Г.**, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва
- **Борзов К. А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Буровик И. А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
- **Бычкова Н. М.**, МНИОИ им. П. А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва
- **Деньгина Н. В.**, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск
- **Крылов В. В.**, 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

<p>ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ</p>	<p>Председатель: Сакаева Д. Д., Клинический госпиталь «Мать и дитя», Уфа Экспертная группа:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Борисов К. Е., Клиника К + 31, Москва • Булавина И. С., ГАУЗ 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 • Шаббаева М. М., ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России, Астрахань
<p>ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ</p>	<p>Председатель: Рыков И. В., Клиника высоких технологий «Белоостров», Санкт-Петербург Экспертная группа:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Зуков Р. А., КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского», Красноярск • Кузин С. О., ООО «Клиника Паллиум», Санкт-Петербург • Фатеева А. В., ГБУЗ Московской области «Химкинская клиническая больница», Москва • Феоктистова П. С., ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова ДЗМ», Москва
<p>КОРРЕКЦИЯ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ</p>	<p>Председатель: Ткаченко П. Е., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва Экспертная группа:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ивашкин В. Т., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва • Маевская М. В., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва
<p>КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ</p>	<p>Председатель: Вицень М. В., ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России, Москва Экспертная группа:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Агеев Ф. Т., ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова» 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 им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва • Потиевская В. И., МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва
<p>ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ</p>	<p>Председатель: Королева И. А., Медицинский университет «Ревиз», Самара Экспертная группа:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Болотина Л. В., МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва • Гладков О. А., ООО «ЭВИМЕД», Челябинск • Горбунова В. А., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва • Когония Л. М., ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского», Москва • Круглова Л. С., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП России, 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

Председатель: **Сытов А. В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
Экспертная группа:

- **Зузов С. А.**, ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» ДЗМ, Москва
- **Кукош М. Ю.**, ФГАОУ «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва
- **Лейдерман И. Н.**, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург
- **Обухова О. А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Потапов А. Л.**, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва
- **Хотеев А. Ж.**, ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница №62» ДЗМ, Москва

СИНДРОМ
АНОРЕКСИИ-КАХЕКСИИ
У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ
БОЛЬНЫХ

Председатель: **Сытов А. В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
Экспертная группа:

- **Зузов С. А.**, ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» ДЗМ, Москва
- **Кукош М. Ю.**, ФГАОУ «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва
- **Лейдерман И. Н.**, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург
- **Потапов А. Л.**, МРНЦ им. 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

Председатель: **Сытов А. В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
Экспертная группа:

- **Зузов С. А.**, ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» ДЗМ, Москва
- **Кукош М. Ю.**, ФГАОУ «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва
- **Кучерявый Ю. А.**, АО «Ильинская больница», Москва
- **Лейдерман И. Н.**, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург
- **Потапов А. Л.**, МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва
- **Хотеев А. Ж.**, ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» ДЗМ, Москва

КОРРЕКЦИЯ
НЕФРОТОКСИЧНОСТИ
ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ
ПРЕПАРАТОВ

Председатель: **Громова Е. Г.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
Экспертная группа:

- **Бирюкова Л. С.**, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва
- **Курнуков И. А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Сомонова О. В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ
ОСЛОЖНЕНИЯ

Председатель: **Сомонова О. В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Экспертная группа:

- **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 «Российский университет медицины» 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

Председатель: **Буйденко Ю. В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Экспертная группа:

- **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 «Российский университет медицины» 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

ИММУНО-
ОПОСРЕДОВАННЫЕ
НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ
ЯВЛЕНИЯ

Председатель: **Новик А. В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

Экспертная группа:

- **Баллюзек М. Ф.**, ФГБУЗ «Санкт-Петербургская больница РАН», Санкт-Петербург
- **Васильев Д. А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
- **Жукова Н. В.**, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург
- **Маслова Д. А.**, 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
- **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

ЛЕКАРСТВЕННО
ИНДУЦИРОВАННЫЕ
ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ
БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

Председатель: **Жабина А. С.**, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург
Экспертная группа:

- **Трущенко Н. В.**, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
- **Тюрин И. Е.**, 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
- **Корнищевская А. Л.**, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва
- **Королева И. А.**, Медицинский университет «Реавиз», Самара
- **Нечаева М. Н.**, ГБУЗ Архангельской области «Северодвинская горбольница №2 СМП», Архангельск
- **Раджабова З. А.-Г.**, 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:

- **Жабина А. С.**, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», 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. проф. М.З. Сигала» Минздрава Республики Татарстан, Казань
Экспертная группа:

- **Шин А. Р.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Петкау 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:

- **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, Москва

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Председатель: **Латипова Д. Х.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ФГБОУ ВО «СПб государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

Экспертная группа:

- **Андреев В. В.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», 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, ФГБОУ ВО «СПб государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург
- **Проценко С. А.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

КОРРЕКЦИЯ ГОРМОНО- ОПОСРЕДОВАННЫХ ПОБОЧНЫХ ЯВЛЕНИЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Председатель: **Стенина М. Б.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Экспертная группа:

- **Протасова А. Э.**, Клиника ООО «АВА-ПЕТЕР», ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург
- **Рожищанов Р. В.**, ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва
- **Самушия М. А.**, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва
- **Юреньева С. В.**, ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

ТРЕВОГА И ДЕПРЕССИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Председатель: **Владимирова Л. Ю.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Экспертная группа:

- **Вельтищев Д. Ю.**, ФДПО «РНМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
- **Гладков О. А.**, ООО «ЭВИМЕД», Челябинск
- **Караваяева Т. А.**, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ФГБОУ ВО «СПбГУ», ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург
- **Кондратьева К. О.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», Санкт-Петербург
- **Коляго О. О.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Семенова Н. Д.**, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва
- **Семиглазова Т. Ю.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
- **Шпорт С. В.**, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

НАРУШЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ

Председатель: **Владимирова Л. Ю.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Экспертная группа:

- **Геворкян Э. Ю.**, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва
- **Гладков О. А.**, ООО «ЭВИМЕД», Челябинск
- **Караваяева Т. А.**, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, ФГБОУ ВО «СПбГУ», ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург
- **Коляго О. О.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
- **Семенова Н. Д.**, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва
- **Семиглазова Т. Ю.**, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
- **Шпорт С. В.**, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АБ — антибактериальные (средства)
- АГ — артериальная гипертензия
- АД — артериальное давление
- АКТГ — адренокортикотропный гормон
- 5-АЛА — 5-аминолевулиновая кислота
- АЛТ — аланинаминотрансфераза
- АСВП — акустические стволые вызванные потенциалы
- АСТ — аспартатаминотрансфераза
- АТФ — аденозинтрифосфат
- АТХ — анатоми-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 — глюкокортикостероиды
- Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
- ГКО — гигантотклеточная опухоль
 - Гр — Грей (единица поглощённой дозы ионизирующего излучения в Международной системе единиц (СИ))

ГРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон
ГТ — гормонотерапия
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свёртывание
Д-димер — показатель внутрисосудистого тромбообразования
ДИ — доверительный интервал
дл — децилитр
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
Ед. — единицы
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЗЛАЭ — забрюшинная лимфаденэктомия
ЗНО — злокачественные новообразования
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 — краниоспинальное облучение
КТ — компьютерная томография
КФК — креатинфосфокиназа
КЩС — кислотно-щелочное состояние
ЛАГ — лёгочная артериальная гипертензия
ЛАЭ — лимфаденэктомия
ЛГ — лютеинизирующий гормон
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛЖ — левый желудочек
ЛПС — ладонно-подошвенный синдром
ЛТ — лучевая терапия
МAB — максимальная андрогенная блокада
мг — миллиграмм
МЕ — международные единицы

- МКА — моноклональное(-ые) антитело(-а)
МКБ — Международная классификация болезней
МКЗ — магнитуда клинической значимости
МНН — международное непатентованное название
МНО — международное нормализованное отношение
мпМРТ — мультипараметрическая магнитно-резонансная томография
МРТ — магнитно-резонансная томография
МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатография
МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
МэВ — мегаэлектронвольт
МЭН — множественная эндокринная неоплазия (синдром)
НАХТ — неоадъювантная химиотерапия
НГН — нижняя граница нормы
НОШ — нумерологическая оценочная шкала
НПВ — нижняя полая вена
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
нПКР — несветлоклеточный почечноклеточный рак
НПО — невыявленный первичный очаг
НСЕ — нейронспецифическая енолаза
НЯ — нежелательные явления
ОВ — общая выживаемость
ОВГМ — облучение всего головного мозга
ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки
ОМА — остеомодифицирующие агенты
ОР — отношение рисков
ОС — остеосаркома
ОФЭТ — однофотонно-эмиссионная томография
ОШ — отношение шансов
п/к — подкожно
Пг — пикограмм
ПДКТ — плоскодетекторная компьютерная томография
ПКР — почечно-клеточный рак
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
СМТ — саркомы мягких тканей
СН — сердечная недостаточность
СОД — суммарная очаговая доза
СПКР — светлоклеточный почечно-клеточный рак
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
СТБ — стереотаксическая биопсия
СТР — стереотаксическая радиотерапия
сут. — сутки
СЮ — саркома Юинга
ТЗ — трийодтиронин
Т4 — тироксин
ТАРЭ — трансартериальная радиоэмболизация
ТАХЭ — трансартериальная химиоэмболизация
ТГВ — тромбоз глубоких вен
ТНФ — туморонекротический фактор
ТРУЗИ — трансректальное ультразвуковое исследование
ТТГ — тиреотропный гормон
ТТС — трансдермальная терапевтическая система
ТУР — трансуретральная резекция
ТЭЛА — тромбоэмболия лёгочной артерии
УЗДГ — ультразвуковая доплерография
УЗИ — ультразвуковое исследование
УФ — ультрафиолетовые (лучи)
ФБС — фибробронхоскопия
ФВД — функция внешнего дыхания
ФВлж — фракция выброса левого желудочка
ФДГ — фтордезоксиглюкоза
ФДТ — фотодинамическая терапия
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ХБС — хронический болевой синдром
ХЛТ — химиолучевая терапия
ХС — хондросаркома

- ХТ — химиотерапия
ЦНС — центральная нервная система
ЧД — частота дыхания
ЧОО — частота объективных ответов
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 — аденоматозный полипоз кишки (ген) (adenomatous poliposis coli (gene))
AUC — площадь под фармакокинетической кривой (area under the curve)
BCG — бацилла Кальметта-Герена (bacillus Calmette-Guérin)
BCLC — Барселонская система стадирования рака печени (Barcelona Clinic Liver Cancer)
BRAF — ген, кодирующий белок B-Raf (B-Raf proto-oncogene serine/threonineprotein kinase)
BRCA — гены рака молочной железы (breast cancer gene)
CA125 — онкомаркер рака яичников (cancer antigen 125)
CA19-9 — онкомаркер рака желудочно-кишечного тракта (поджелудочной железы) (cancer antigen 19.9)
CD117, KIT, c-kit — рецепторная тирозинкиназа, продукт гена KIT
CPS — шкала оценки функции печени (Child-Pugh Score)
CIN — цервикальная интраэпителиальная дисплазия/неоплазия (cervical intraepithelial neoplasia)
CIS — карцинома *in situ* (carcinoma *in situ*)
CISH — хромогенная *in situ* гибридизация (chromogenic *in situ* hybridization)
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 — микросферы, элиминирующие цитостатик (drug eluting beads)
- dMMR — дефицит репарации неспаренных оснований (mismatch repair deficiency)
- DOG1 — антитело, используемое для диагностики гастроинтестинальных стромальных опухолей (discovered on GIST)
- DPD — дигидропиримидин дегидрогеназа (dihydropyrimidine dehydrogenase)
- EAPC — Европейская ассоциация паллиативной помощи (European Association for Palliative Care)
- ECOG — Восточная Кооперативная Онкологическая Группа (Eastern Cooperative Oncology Group)
- EGFR — рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor)
- EMA — Европейское агентство лекарственных средств (The European Medicines Agency)
- ENETS — Европейское общество по изучению нейроэндокринных опухолей (European Neuroendocrine Tumor Society)
- ENSAT — Европейская сеть по изучению опухолей надпочечника (European Network for the Study of Adrenal Tumors)
- EONS — Европейское общество онкологических медсестёр (European Oncology Nursing Society)
- EORTC — Европейская организация по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer)
- 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 объем опухоли (gross tumor volume)
- Hb — гемоглобин
- HBV — вирус гепатита В (hepatitis B virus)
- HBcAg — ядерный антиген гепатита В (hepatitis B core Antigen)
- HBsAg — антиген е вируса гепатита В (hepatitis Be Antigen)
- HBsAb — антитела к HBsAg (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 М (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)
- IMDC — International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
- 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 O(6)-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase gene)
- MCpV — полиомавирус клеток Меркеля (Merkel cell polyomavirus)
- MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 — гены, дисфункция которых ассоциируется с микросателлитной нестабильностью; в норме осуществляя 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)
- MSKCC — Memorial Sloan Kettering Cancer Center
- 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)
- 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: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-01>

Цитирование: Орлова Р.В., Гладков О.А., Кутукова С.И. и соавт. Анемия. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):23–32.

АНЕМИЯ

Коллектив авторов: Орлова Р.В., Гладков О.А., Кутукова С.И., 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. Частота возникновения анемии у онкологических больных составляет от 40% до 65%, а частота развития анемии, индуцированной противоопухолевой лекарственной терапией, составляет от 40% до 70% от общего числа пациентов, получающих лекарственное противоопухолевое лечение. Слабая степень анемии представляет собой снижение концентрации гемоглобина в диапазоне 91–119 г/л, анемия средней степени — концентрация гемоглобина от 70 г/л 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	< НГН — 100 г/л	НГН-нижняя граница нормы
2	99–80 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 объема эритроцита (MCV), среднего содержания Hb в эритроците (MCH), средней концентрации Hb в эритроците (MCHC), среднего содержания Hb в ретикулоците;
- Исследование костного мозга — по показаниям;
- Оценка показателей обмена железа: содержание сывороточного ферритина с поправкой на содержание С-реактивного белка (повышение ферритина как белка острой фазы при воспалении), насыщение сывороточного трансферрина железом, содержание в крови фолатов и витамина B12;
- Оценка возможности скрытого кровотечения из ЖКТ (пробы на скрытую кровь в кале, эндоскопическое исследование), почечной недостаточности (клиренс креатинина < 60 мл/мин.) с нарушением продукции эндогенного эритропоэтина;
- Проба Кумбса (при хроническом лимфолейкозе, неходжкинских лимфомах, аутоиммунных заболеваниях в анамнезе);
- Определение концентрации эндогенного эритропоэтина (при подозрении на миелодиспластический синдром).

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

Лекарственные препараты, входящие в схемы противоопухолевой лекарственной терапии, на фоне терапии которыми развивается анемия представлены в таблице 2.

Таблица 2. Лекарственные препараты, входящие в схемы противоопухолевой лекарственной терапии, на фоне терапии которыми развивается анемия

Частота развития анемии	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для приёма внутрь
Часто (согласно инструкции к препарату)	Авелумаб	Абемациклиб
	Бевацизумаб	Акситиниб
	Винорелбин	Алектиниб
	Гемцитабин	Афатиниб
	Дакарбазин	Бикалутамид
	Дегареликс	Винорелбин
	Доксорубицин	Дабрафениб
	Доцетаксел	Дазатиниб
	Дурвалумаб	Иматиниб
	Иксабепилон	Кабозантиниб
	Ипилимумаб	Капецитабин
	Иринотекан	Кобиметиниб
	Ифосфамид	Кризотиниб
	Кабазитаксел	Ломустин
	Карбоплатин	Митотан
	Лейпрорелин	Нилотиниб
	Метотрексат	Олапариб
	Оксалиплатин	Палбоциклиб
	Паклитаксел	Прокарбазин
	Панитумумаб	Регорафениб
	Пембролизумаб	Рибоциклиб
	Пертузумаб	Сорафениб
	Пролголимаб	Сунитиниб
	Трастузумаб	Тамоксифен
	Трастузумаб эмтанзин	Траметиниб
	Циклофосфамид	Церитиниб
	Цисплатин	Циклофосфамид
	Эпирубицин	Эверолимус
	Эрибулин	Этопозид
Нечасто (согласно инструкции к препарату)	Атезолизумаб	Абиратерон
	Афлиберцепт	Анастрозол
	Бусерелин	Апалутамид
	Вакцина для лечения рака мочевого пузыря БЦЖ	Блеомицин
	Винкристин	Вандетаниб
	Винбластин	Вемурафениб
	Гозерелин	Висмодегиб
	Деносумаб	Гефитиниб
	Интерферон альфа-2b	Лапатиниб
	Кальция фолинат	Ленватиниб
	Ланреотид	Медроксипрогестерон
	Митоминин	Метотрексат
	Ниволумаб	Нинтеданиб
	Октреотид	Осиметиниб
	Пеметрексед	Пазопаниб

Частота развития анемии	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для приёма внутрь
	Рамуцирумаб Темозоломид Трипторелин Фторурацил Фулвестрант Цетуксимаб Эмпагфилграстим	Талазопариб Темозоломид Флутамид Энзалутамид Эрлотиниб

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 — 1:1000000). Кроме того, многие потенциально опасные вирусные инфекции в настоящее время у доноров не тестируются. Наряду с вышесказанным, иммунодепрессия, вызванная переливанием эритроцитов, приводит к повышению риска тромбозов, инфекционных осложнений и снижением безрецидивной и общей выживаемости при ряде опухолевых заболеваний (колоректальный рак, рак мочевого пузыря). Переливания крови также могут ухудшать ответ на ХТ и ИТ за счет подавления активности NK-клеток, Т-лимфоцитов и макрофагов, а также усиления регуляторных Т-клеток. 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 № 1128Н от 20 октября 2020 г., 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

Одним из наиболее эффективных методов коррекции АЗН является назначение ЭСП в монотерапии или в комбинации с препаратами железа. Их применение показано при сим-птомной 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 значимо увеличить содержание Hb без переливания донорских эритроцитов. Результаты контролируемых исследований показали, что применение ЭСП при АЗН, а также при анемии, вызванной ХТ, повышает концентрацию Hb в 60–70% случаев и сопровождается существенным снижением потребности в заместительных геотрансфузиях (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 значительное улучшение качества жизни при применении ЭСП, введение которых возможно осуществлять в рамках госпитализации для проведения противоопухолевой лекарственной терапии.

Несмотря на то, что применение ЭСП повышает вероятность венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), относительный риск которых увеличивается на 67% по сравнению с плацебо (ОР 1,67; 95% ДИ: 1,35–2,06), назначение эритропоэтинов не требует дополнительной профилактики ВТЭО, а риск ВТЭО снижается по мере разрешения анемии. Влияние ЭСП на выживаемость онкологических больных изучается. Данные различных мета-анализов показывают разностороннее влияние ЭСП на общую выживаемость. Однако во всех мета-анализах не было выявлено значимого негативного влияния ЭСП у больных на показатели выживаемости и качество жизни пациентов, получающих ХТ. В связи с этим большинство экспертов считает целесообразным применение ЭСП у больных, получающих ХТ или ХЛТ, и особенно у пациентов с миелодиспластическим синдромом.

2.2.1.2. Противопоказания

- Известная гиперчувствительность к ЭСП или их компонентам
- Неконтролируемая АГ
- Высокий риск тромбоэмболических осложнений (тромбоз в анамнезе, обширное хирургическое вмешательство, длительная иммобилизация или ограничение активности, лечение талидомидом или леналидомидом в комбинации с доксорубицином и ГКС (потенциальный риск должен быть тщательно взвешен в сравнении с преимуществами, которые может принести лечение ЭСП)
- Случаи развития эритроцитарной аплазии на фоне терапии любыми эритропоэтинами.

2.2.2. Препараты железа

2.2.2.1. Показания

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 ($100\text{--}800$ нг/мл) и насыщение железом сывороточного трансферрина $< 20\%$ свидетельствует о функциональном дефиците железа.

Применение препаратов железа вместе с ЭСП благоприятно влияет на гемопозитический ответ (RR 1,17, 95% ДИ 1,09–1,26; $P < 0,0001$) снижает потребность в заместительных гемотрансфузиях (RR 0,74 (95% ДИ 0,60–0,92); $P = 0,007$).

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. В назначении препаратов железа нуждается до 70% пациентов, получающих ПОЛТ. Поддержка препаратами железа уменьшает также число больных, нуждающихся в трансфузиях эритроцитов.

В связи с возможным взаимодействием железа и некоторых цитостатиков (антрациклины, препараты платины) необходимо воздерживаться от введения препаратов железа в дни введения противоопухолевых препаратов. Введение препаратов железа возможно осуществлять в рамках госпитализации для проведения противоопухолевой лекарственной терапии.

2.2.2.2. Противопоказания

- Известная гиперчувствительность к препаратам железа или их компонентам
- Анемия, не связанная с дефицитом железа
- Наличие признаков перегрузки железом или нарушение процесса утилизации железа
- Бактериемия
- Гепатит и цирроз печени в стадии декомпенсации.

Рекомендуемые дозы и режим введения препаратов железа представлены в табл. 4.

В ряде случаев пациентам, у которых развилась анемия на фоне онкологического заболевания, или пациентам, получающим ПОЛТ, требуется назначение цианокобаламина (7,5% случаев) и фолиевой кислоты (7,5% случаев). В случае назначения в рамках

ПОЛТ пеметрекседа назначение цианокобаламина и фолиевой кислоты, являющихся окомпонентами обязательной премедикации к проведению терапии пеметрекседом, требуется 100% пациентам. Для снижения токсичности препарата пациенты, получающие терапию пеметрекседом, должны ежедневного принимать препараты фолиевой кислоты или мультивитамины с содержанием фолиевой кислоты (от 350 до 1000 мкг). Необходимо принять минимум пять доз фолиевой кислоты в течение семи дней перед первым введением пеметрекседа. Прием должен продолжаться на протяжении всего курса терапии пеметрекседом, а также в течение 21 дня после последнего введения пеметрекседа. В 7-дневный период перед первым введением пеметрекседа пациенту необходимо ввести одну внутримышечную инъекцию витамина B12 (1000 мкг), далее — по одной инъекции каждые три цикла. Последующие инъекции витамина B12 могут быть выполнены в тот же день, что введение пеметрекседа.

В табл. 5 представлена сводная информация о витаминах, рекомендуемых для лечения анемии у онкологических больных.

Таблица 3. Рекомендуемые дозы эритропоез-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 массы тела × 3 раза в неделю подкожно 40000 МЕ 1 раз в неделю подкожно	30000 МЕ × 1 раз в нед. 10000 МЕ × 3 раза в нед.	20000 МЕ × 1 раз в нед.	2,25 мкг/кг × 1 раз в нед. 500 мкг × 1 раз в 3 недели
Снижение дозы при достижении целевого уровня гемоглобина ²	25–50% дозы			
Остановка в лечении	Безопасный целевой уровень Hb при лечении ЭСП составляет 120 г/л. 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 эритропоезины вводятся п/к.
² Достижение уровня Hb 120 г/л или увеличение уровня Hb более, чем на 20 г/л за 2 нед.

Таблица 4. 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
Железа карбоксимальтозат ¹	<ul style="list-style-type: none"> В/в струйно 15 мг/кг железа в максимальной однократной дозе до 1000 мг железа; 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 декстран ¹	Зависит от точного типа декстрана, см. инструкцию по применению. Минимальное время инфузии 240–360 мин (4–6 ч).	В/в медленно (в течение 1–2 мин.) 25 мг или 0,5 мл препарата; время ожидания — 15 мин, при отсутствии нежелательных явлений возможно введение полной дозы с рекомендованной скоростью
Железа [III] гидроксид 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 5. Рекомендуемые режимы введения витаминов

Препарат	Способ введения и дозировка	Тест-доза
Витамин B12	<ol style="list-style-type: none"> Подкожно, при B12-дефицитной анемии — по 100–200 мкг/сут через день При острой постгеморрагической и железодефицитной анемии — 30–100 мкг 2–3 раза в неделю При апластической анемии, вызванных токсическими веществами и/или лекарственными средствами — по 100 мкг до наступления клинико-гематологического улучшения. 	Нет
Фолиевая кислота	2–5 мг/сут внутрь	Нет

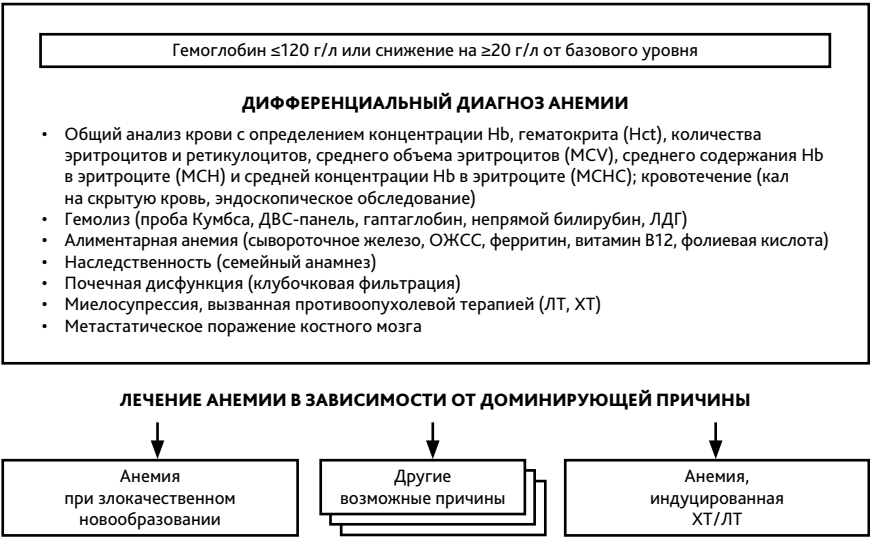


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм обследования онкологического больного с анемией

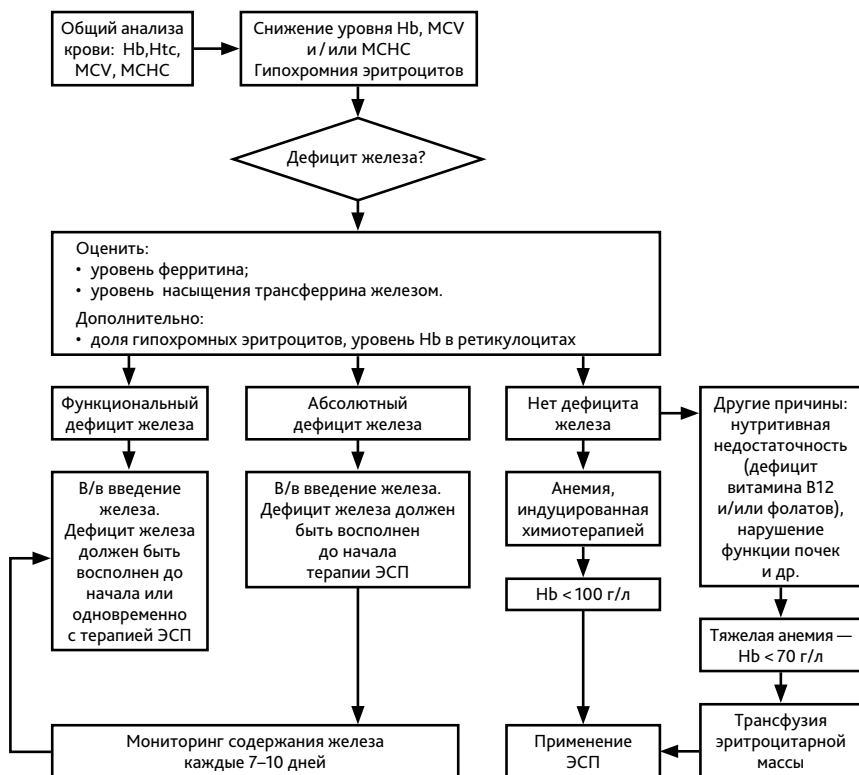


Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм лечения анемии у онкологических больных

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-02>

Цитирование: Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Королева И.А. и соавт. Тошнота и рвота. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):33–49.

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., Корни-
ецкая А.Л.

Ключевые слова: поддерживающая терапия, антиэметики, тошнота и рвота при химио-
терапии, профилактика тошноты и рвоты

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

Тошнота и рвота являются одним из наиболее частых побочных эффектов химио-
терапии (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, «укачивание» в транспорте
- Развитие тошноты и рвоты на фоне ранее проведенной химиотерапии.

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

Уровень эметогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для приёма внутрь
Высокий (рвота у 90% больных и более)	<ul style="list-style-type: none"> • Антрациклин/циклофосфамид • Дакарбазин • Кармустин > 250 мг/м² • Стрептозоцин • Циклофосфамид > 1500 мг/м² • Цисплатин • Карбоплатин AUC ≥ 4 • Доксорубицин ≥ 60 мг/м² • Ифосфамид ≥ 2000 мг/м² (одна доза) • Эпирубицин > 90 мг/м² • Мехлоретамин • Трастузумаб дерукстекан • Сацитузумаб говитекан • Датопотамаб дерукстекан 	<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 • Иринотекан (липосомальный) • Ифосфамид < 2000 мг/м² (одна доза) • Карбоплатин AUC < 4 • Кармустин < 250 мг/м² • Клофарабин • Метотрексат ≥ 250 мг/м² • Оксалиплатин • Темозоломид • Тиотепа • Трабектедин • Циклофосфамид ≤ 1500 мг/м² • Цитарабин > 200 мг/м² • Эпирубицин ≤ 90 мг/м² • Ромидепсин • Дактиномицин • Мелфалан 	<ul style="list-style-type: none"> • Абемациклиб • Босутиниб • Винорельбин • Иматиниб • Кабозантиниб • Кризотиниб • Ленватиниб • Темозоломид • Церитиниб • Циклофосфамид • Олапариб • Этопозид
Низкий (рвота у 10–30%)	<ul style="list-style-type: none"> • Афиберцепт • Блинатумомаб • Бортезомиб • Брентуксимаб • Винфлунин • Гемцитабин • Доксорубицин пегилированный липосомальный • Доцетаксел • Иксабепилон • Лорлатиниб • Кабазитаксел • Карфилзомиб • Катумаксумаб • Метотрексат > 50 мг/м² — < 250 мг/м² • Митоксантрон • Митомицин • Наб-паклитаксел • Паклитаксел • Пеметрексед • Темсиролимуc • Топотекан • Трастузумаб-эмантанзин • Цитарабин 100–200 мг/м² • Эрибулин • Этопозид 	<ul style="list-style-type: none"> • Абиратерон • Акситиниб • Алпелисиб • Анастразол • Апалутамид • Афатиниб • Бикалутамид • Вандетаниб • Венетоклакс • Вориностат • Дабрафениб • Дазатиниб • Ибрутиниб • Иксазомиб • Иделалисиб • Капматиниб • Капецитабин • Капивасертиб • Кобиметиниб • Лапатиниб • Леналидомид • Летрозол • Лорлатиниб • Мегестрол • Нилотиниб

Уровень эметогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для приема внутрь
	<ul style="list-style-type: none"> 5-фторурацил Белиностат 	<ul style="list-style-type: none"> Осимертиниб Пазопаниб Палбоциклиб Панобиностат Понатиниб Регорафениб Селперкатиниб Соторасиб Сунитиниб Талидомид Тамоксифен Тегафур/урацил Торемифен Траметиниб Флударабин Флутамид Эверолимус Экземестан Энзалутамид Энтректиниб
Минимальный (< 10% больных)	<ul style="list-style-type: none"> Алемтузумаб Аспарагиназа Атезолизумаб Авелумаб Бевацизумаб Блеомицин Блинатумумаб Бортезомиб Бусульфан Винбластин Винкристин Винорельбин Даратумумаб Децитабин Достарлимаб Дурвалумаб Ипилимумаб Камрелизумаб Кладрибин Метотрексат < 50 мг/м² Ниволумаб Обинтузумаб Офатумумаб Панитумумаб Пертузумаб Пембролизумаб Пиксантрон Рамуцирумаб 	<ul style="list-style-type: none"> Вемурафениб Висмодегиб Гефитиниб Гидроксисуреа Гозерелин Ланреотид Мелфалан Метотрексат Октреотид Помалидомид Рибоциклиб Руксолитиниб Сорафениб Хлорамбуцил 6-тиогуанин L-фенилаланин мустард Фулвестрант Эрлотиниб

Уровень эметогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для приёма внутрь
	<ul style="list-style-type: none">• Ритуксимаб• Трастузумаб• Тремелимумаб• Флударабин• 2-хлордезоксиденозин праларексат• Цемиплимаб• Цетуксимаб• Цитарабин < 100 мг/м²• Элотузумаб	

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	Особенности применения
Антагонисты 5-HT ₃ -рецепторов: ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, палоносетрон	У пациентов с синдромом врождённого удлинения интервала QT следует избегать применения препаратов первого поколения 5-HT ₃ -антагонистов. Палоносетрон не оказывает влияния на параметры ЭКГ (интервал QT). Палоносетрон имеет длительный период полувыведения (до 40 часов), в 30 раз более сильное сродство к 5HT ₃ -рецепторам, чем препараты первого поколения. Применяется однократно с 1-го дня 1-го цикла. При многодневных курсах химиотерапии возможно применение препарата через день
Глюкокортикостероиды: дексаметазон	Дексаметазон не назначают дополнительно при проведении режимов ХТ, уже содержащих дексаметазон. Дексаметазон противопоказан при терапии интерлейкином-2 и интерферонами, а также при применении CAR-T клеточной терапии.
Антагонисты NK1-рецепторов: апрепитант, нетупитант	Являются умеренными ингибиторами и индукторами CYP3A4, что необходимо учитывать при одновременном использовании препаратов, метаболизирующихся этой же системой. Например, апрепитант снижает эффективность гормональных контрацептивов, в связи с чем необходимо использование альтернативных методов контрацепции. Апрепитант повышает концентрацию кортикостероидов. Следует рассмотреть возможность снижения дозы дексаметазона у пациентов, получающих апрепитант или фосапрепитант. У пациентов, получающих антивитамины К (варфарин), необходимо дополнительно, до 2 раз в неделю, контролировать уровень МНО (международного нормализованного отношения).
Блокаторы рецепторов дофамина: бензамиды (метоклопрамид, итоприд), 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.
Бензодиазепины (диазепам, лоразепам, альпрозолам)	Обладают седативными и анксиолитическими свойствами. Целесообразно использовать при наличии тошноты и рвоты ожидания.
Нейролептики: оланзапин	Обладает аффинностью к множеству рецепторов в центральной нервной системе, участвующих в патогенезе тошноты и рвоты на фоне проведения химиотерапии, включая 5-HT ₃ -рецепторы, H1-гистаминорецепторы, D1–4-рецепторы. Может вызвать седацию, особенно у пожилых. Предпочтительно применение препарата в вечернее время (перед сном). По данным некоторых рандомизированных исследований оланзапин обеспечивает лучший контроль тошноты по сравнению с апрепитантом. Не рекомендуется использовать метоклопрамид у пациентов, получающих оланзапин.

3. ПРОФИЛАКТИКА

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

3.1. Алгоритм профилактики и терапии тошноты и рвоты

Рекомендуется использование основных принципов проведения современной противорвотной терапии больным, 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 высокоэметогенной однодневной химиотерапии

- Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении химиотерапии с высокоэметогенным потенциалом, должна начинаться до начала химиотерапии и проводиться не менее 3 дней после проведения химиотерапии. В настоящее время наиболее эффективными антиэметическими режимами являются 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-НТЗ) + дексаметазон.
- При проведении первого курса высокоэметогенной терапии допустимо применение как двух-, так и трех- и четырехкомпонентных 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-НТЗ-рецепторов, ондансетрон/дексаметазон и другие препараты) при обязательной эскалации противорвотной терапии при развитии ТиР после проведения 1 курса лечения.
 - При недостаточном эффекте стандартного подхода, а также при наличии антиципаторного 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 высокоэметогенной химиотерапии

Группа	Препарат	День 1	День 2	День 3	День 4
Блокаторы NK1-рецепторов	Апрепитант	125 мг внутрь 1 раз в день за 60 мин до ХТ	80 мг внутрь 1 раз утром	80 мг внутрь 1 раз утром	–
Нейролептики	Оланзапин ²	2,5–5 мг внутрь не менее, чем за 1 час до ХТ или накануне вечером ¹	2,5–5 мг внутрь 1 раз в день	2,5–5 мг внутрь 1 раз в день	2,5–5 мг внутрь 1 раз в день
Блокатор 5-НТЗ-рецепторов	Палонсетрон или	0,25 мг в/в (однократно) за 30–60 минут до ХТ	–	–	–
	Ондансетрон или	8–16 мг в/в или 8–16 мг внутрь за 30–60 минут до ХТ	–	–	–
	Гранисетрон или	1–3 мг в/в или 2 мг внутрь за 30–60 минут до ХТ	–	–	–
	Трописетрон	5 мг в/в или внутрь за 30–60 минут до ХТ	–	–	–
Комбинированный блокатор NK1-рецепторов и 5-НТЗ-рецепторов	Нетупитант + палонсетрон	300 мг + 0,5 мг внутрь			

Группа	Препарат	День 1	День 2	День 3	День 4
Глюкокортико-стероиды	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
± Бензодиа-зепины	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 Оланзапин демонстрирует антиэметогенную активность в различных режимах дозирования. Возможно использование препарата в минимальной дозе, 2,5–5 мг/сутки, особенно в составе четырехкомпонентных режимов профилактики тошноты и рвоты. При недостаточном эффекте противорвотной терапии и удовлетворительной переносимости препарата возможно увеличение дозы до 10 мг/сутки. При развитии избыточной седации на фоне применения препарата в дозе 5 мг/сутки возможна редукция до 2,5 мг/сутки.

² Данные отдельных рандомизированных исследований указывают, что возможно назначение оланзапина 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.

При одновременном применении препаратов из групп блокаторов NK1-рецепторов и блокаторов 5-HT3-рецепторов в качестве замены можно рассмотреть комбинированный блокатор NK1-рецепторов и 5-HT3-рецепторов нетупитант + палоносетрон (300 мг + 0,5 мг) в 1 день в сочетании с дексаметазоном в режиме, представленном в таблице 3.

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.

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 глюкокортикоидов, и (или) отсутствием отсроченной тошноты и рвоты на предыдущем курсе терапии, допустимо введение дексаметазона только в 1 день. При необходимости отказа от глюкокортикоидов возможна замена дексаметазона на оланзапин.

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

- Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении химиотерапии с умеренноэметогенным потенциалом, должна стартовать 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-НТЗ) + дексаметазон.

- При наличии других индивидуальных факторов риска развития тошноты и рвоты рекомендуется рассмотреть возможность назначения трехкомпонентных режимов профилактики тошноты и рвоты с использованием оланзапина или апрепитанта с первого курса химиотерапии. Режимы использования представлены в табл. 3. Профилактика должна стартовать 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 однократной химиотерапии

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

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

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

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

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

При недостаточном эффекте стандартного подхода, а также при наличии антисипаторного компонента при тошноте/рвоте целесообразно добавление бензодиазепинов (лоразепама) в дозах, представленных в табл. 4.

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, антагонист 5-НТЗ-рецепторов или антагонист рецепторов допамина (например, метоклопрамид; табл. 5).

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

Группа	Препарат
Глюкокортикоиды	Дексаметазон 8 мг внутрь или внутривенно в день 1
или	
Блокатор 5-НТЗ-рецепторов	Ондансетрон 8 мг в/в или 8–16 мг внутрь, в свечах или внутривенно, однократно, за 30–60 мин до ХТ в 1 день, или гранисетрон 1–3 мг в/в или 2 мг внутрь за 30–60 минут до ХТ в день 1, или трописетрон 5 мг в/в или внутрь за 30–60 минут до ХТ в день 1, или палонсетрон 0,25 мг в/в за 30–60 минут до ХТ в день 1
или	
Блокатор рецепторов допамина	Метоклопрамид 10–30 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 отсро-

ченный периоды, при этом имеет значение как индивидуальная эметогенность цитостатиков, так и их сочетания. Риск развития отсроченных эметических реакций зависит как от эметогенности режима, так и от эметогенного потенциала последнего введённого цитостатика. Поэтому профилактика тошноты и рвоты должна проводиться с 1-го дня цикла ХТ и ещё в течение 2–3 дней после его окончания. Антиэметики назначают ежедневно (исключение составляет 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 высокоэметогенного препарата. По данным клинических исследований, при многодневных курсах химиотерапии возможно введение палоносетрона через день, то есть рекомендуемая доза составляет 0,25 мг в 1, 3, 5 дни химиотерапии. Остальные препараты класса антагонистов 5-HT₃-рецепторов следует вводить перед каждым введением высокоэметогенного или умеренно-эметогенного препарата. Дексаметазон должен быть назначен при высоко- и умеренноэметогенной терапии однократно утром в 1 день, затем во 2 и 3 дни. Пациентам с умеренноэметогенной терапией, неплатиносодержащей высокоэметогенной химиотерапией с невысоким уровнем тошноты, а также при плохой переносимости глюкокортикоидов возможно введение дексаметазона только в 1 день. Для пациентов с непереносимостью глюкокортикоидов возможна замена дексаметазона на оланзапин.

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

Апрепитант рекомендуется назначать при высокоэметогенной многодневной (3–5-дневной) химиотерапии в стандартном режиме ИЛИ в дозе 125 мг в 1 день и 80 мг в 2–5 дни или в режиме 125 мг внутрь день 3, 80 мг внутрь в дни 4–7.

У пациентов с герминогенными опухолями, получающих 5-дневные курсы химиотерапии, содержащие цисплатин, возможно использование следующего режима: апрепитант 125 мг внутрь в 3 день и 80 мг внутрь в 4–7 дни в сочетании с блокатором 5-HT₃-рецепторов в дни 1–5 и дексаметазоном 20 мг в 1–2 дни и 4 мг 2 раза в день в 6–8 дни.

Рекомендуется применение оланзапина в дозе 2,5–10 мг внутрь в дни введения высокоэметогенных 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 дофамина. В случае же недостаточного контроля тошноты на последующих курсах обязательна эскалация профилактики.

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

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

Предпочтительно использовать препараты в пероральных формах.

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

Зона облучения	Группа	Препараты
Область верхней части живота, краниоспинальной зоны	Антагонисты 5-НТЗ-рецепторов	Палонсетрон 0,25 мг внутривенно однократно в день (через день) или ондансетрон 16–24 мг внутрь, 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-НТЗ-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-НТЗ-рецепторов. Препараты применяют за 30–60 мин до облучения. Предпочтительны пероральные формы.	

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

Различные радиофармацевтические препараты также могут вызывать тошноту и рвоту у пациентов, получающих высокоэметогенную 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 глюкокортикостероидов 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. Эмезогенный потенциал радиофармацевтических противоопухолевых агентов

Уровень эмезогенности	Препарат
Умеренный (30–90%)	Лютеция-177 дотатат
Низкий (10–30%)	Лютеция-177 випивотид тетраксетан
Минимальный	Радия-223 дихлорид Натрия йодид-131 Иттрия-90 ибритумомуба тиуксетан Стронция-89 хлорид Микросферы 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 эмезогенный потенциал по максимально эмезогенному 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) эмезогенность 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 эмезогенности 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 антиэмезогенные препараты следует применять в минимально эффективной дозе в течение минимально допустимого временного периода. Следует учитывать, что эффективность и безопасность многих противорвотных средств при долговременном применении не изучена, существуют риски кумулятивной токсичности для многих препаратов,

применяемых с целью профилактики и лечения тошноты и рвоты, включая глюкокортикостероиды, метоклопрамид и другие препараты.

3.3. Терапия неконтролируемой тошноты и рвоты

При развитии прорывной тошноты и рвоты предлагается исключить другие причины развития тошноты и рвоты и использовать дополнительную фармакологическую коррекцию.

3.3.1. Дополнительная фармакологическая коррекция тошноты и рвоты

Могут использоваться следующие лекарственные препараты:

- оланзапин 10 мг внутрь 1 раз в сутки внутрь в течение 3 дней (предпочтительно);
- дексаметазон 12 мг в/в или внутрь;
- метоклопрамид 10–20 мг в/в или внутрь до 3 раз в день, но не более 12 недель;
- использование «дополнительной» дозы антагониста 5-НТЗ-рецепторов: ондансетрон 8–16 мг в/в или 16–24 мг внутрь ИЛИ гранисетрон 1 мг в/в или 1–2 мг внутрь ИЛИ палонсетрон 0,25 мг в/в;
- лоразепам по 0,5–2 мг каждые 4–6 часов;
- аминазин 25 мг внутрь каждые 6 часов ИЛИ галоперидол 1–2 мг внутрь каждые 4–6 часов.

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

Результаты небольшого рандомизированного исследования показали эффективность замены ондансетрона на гранисетрон у пациентов с недостаточным эффектом антиэметогенной терапии при проведении последующих курсов химиотерапии, что указывает на целесообразность применения этого препарата у пациентов с развитием «прорывной» ТиР на фоне применения ондансетрона. Кроме того, антагонисты 5-НТЗ-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-НТЗ-блокатора на другой представитель данного класса.

В случае недостаточного контроля рвоты и при отсутствии дополнительных причин развития тошноты и рвоты (см. ниже) возможно применение нескольких препаратов из перечисленного списка, исходя из индивидуального соотношения пользы и риска их применения. В случае развития рвоты предпочтительным может являться парентеральный путь введения препаратов либо введение в ректальных

свечах по сравнению с их пероральным назначением (при доступности соответствующих лекарственных форм).

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

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

- обструкция или парез кишечника (винкристин);
- панкреатит;
- метастатическое поражение центральной нервной системы, лептоменингеальный канцероматоз;
- гиперкальциемия, гипонатриемия, гипергликемия;
- уремия;
- назначение опиатов;
- психофизиологические (рвота ожидания).

В случае подозрения или выявления какой-либо из вышеперечисленных причин следует воздействовать на эту причину.

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

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

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

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

- Провести эскалацию режима противорвотной терапии до следующего уровня эметогенности. Пациентам, получавшим 3-компонентные режимы профилактики тошноты и рвоты, следует назначать 4-компонентные режимы.
- При возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты на фоне 4-компонентной противорвотной схемы стандартного подхода нет. Следует рассмотреть возможность профилактического применения подхода, который был использован для лечения тошноты и рвоты.
- Назначать антиэметики строго по расписанию (с указанием пациенту точного времени приема), а не только при появлении тошноты или рвоты.

3.4. Профилактика и терапия условнорефлекторной 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: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-03>

Цитирование: Багрова С.Г., Атрушкевич В.Г., Борзов К.А. и соавт. Патология костной ткани. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):50–63.

ПАТОЛОГИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ

Коллектив авторов: Багрова С.Г. Атрушкевич В.Г., Борзов К.А., Буровик И.А., Бычкова Н.М., Деньгина Н.В., Крылов В.В., Семиглазова Т.Ю.

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

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. Общие положения

Снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) способствует хрупкости костей и повышает вероятность переломов. Остеопоротические переломы возникают при минимальной травме, что ведет к повышению уровня нетрудоспособности и инвалидности.

У онкологических больных риск развития остеопороза выше, чем в общей популяции, поскольку к факторам риска (возраст > 65 лет, менопауза, курение, наследственность) добавляется негативное влияние на костный метаболизм биологически активных веществ, вырабатываемых опухолью, а также противоопухолевое лечение (ХТ, ЛТ, андрогенная или эстрогенная депривация, длительный прием ГКС).

Депривация эстрогенов у женщин с раком молочной железы (РМЖ) приводит к увеличению частоты возникновения переломов костей на 40–50%. Кроме того, имеются данные о снижении риска метастазирования опухоли в костную ткань при применении золедроновой кислоты и деносуаба с профилактической целью у больных РМЖ в постменопаузе.

1.2. 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.

Рутинно используемые в клинической практике рентгенография и КТ фиксируют, как правило, уже выраженную потерю МПКТ. Наличие патологического перелома по данным рентгеновского обследования (либо МРТ) позволяет установить диагноз остеопороза.

Без данных о наличии патологических переломов стандартом диагностики остеопороза является денситометрия (двух- энергетическая рентгеновская абсорбциометрия — ДЭРА). Целью исследования является измерение МПКТ с определением Т-показателя (норма ≥ -1)¹.

Минимальным объемом считается исследование зоны поясничных позвонков (L2-L4) и проксимального отдела бедренной кости.

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

Контроль денситометрии для пациентов, получающих ГТ, рекомендуется проводить ежегодно.

1.3. Лечение и профилактика

Больным ранним и местнораспространенным гормонозависимым РМЖ в постменопаузе с целью профилактики остеопороза и снижения риска прогрессирования болезни рекомендуется назначение золедроновой кислоты 4 мг в/в кап 1 раз в 6 месяцев в течение 2–3 лет.

В случае непереносимости золедроновой кислоты возможно применение деносу-маба 60 мг подкожно 1 раз в 6 месяцев на протяжении 2 лет, однако, следует помнить о синдроме «рикошетного остеолита» после его отмены и, завершая антирезорбтивную терапию деносумабом, необходимо назначить однократное введение золедроновой кислоты 4 мг в течение 6 месяцев.

Во всех остальных случаях при подозрении на остеопороз у онкологического пациента или наличии факторов риска необходимо направить его к эндокринологу/ревматологу для углубленной диагностики и назначения специфического лечения.

2. МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ КОСТЕЙ

2.1. Общие положения

Солидные опухоли, наиболее часто метастазирующие в кость — это РМЖ (70%), рак предстательной железы (85%), рак легкого (40%), рак почки (40%) и др.

Поражение костей ухудшает качество жизни больных: оно сопровождается болью, ограничением подвижности. Скелетные осложнения (патологические переломы, проведение хирургических вмешательств или лучевой терапии, компрессия спинного мозга) еще более снижают социальную адаптацию больного, увеличивают затраты на лечение и сокращают продолжительность жизни.

¹ Т-показатель отражает отклонение в ту или другую сторону от среднего показателя пика костной массы молодых людей в возрасте 20–29 лет.

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, остеобласты, клетки эндотелия, макрофаги и др. Продуцируемые опухолью цитокины стимулируют остеобласты на выработку RANK-лиганда (RANK-L). Соединение RANK-L с рецепторами RANK на поверхности молодых остеокластов активирует их созревание, 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 характера поражения костной ткани условно различают 3 типа метастазов: остеолитические, остеобластические и смешанные.

- Остеолитические метастазы характеризуются деструкцией нормальной костной ткани. Именно этот тип отличается высокой частотой патологических переломов. Чаще всего наблюдаются при РМЖ, множественной миеломе, раке почки. Разрушение костной ткани 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 раке предстательной железы, мелкоклеточном раке легкого.
- Смешанные метастазы характеризуются одновременным присутствием у пациента как литических, так и бластических очагов или наличием в метастазе как участков разражения костной ткани, так и очагов остеосклероза. Встречаются при РМЖ, раке желудка, колоректальном раке и др.

Как правило, 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;
- преобладание литических или бластических изменений в большинстве очагов;
- объем поражения скелета: олигометастатический процесс (1–5 опухолевых очагов) и множественные метастазы.

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.

Прогрессирование процесса приводит к скелетным/костным событиям. Наиболее часто возникает потребность в ЛТ, хирургическим вмешательствам, направленным на устранение перелома, спинальной компрессии, купирование болевого синдрома. К костным осложнениям относят и гиперкальцемию, хотя она может иметь паранеопластическое происхождение и наблюдаться в отсутствие метастазов в костях.

2.4.2. Физикальное обследование

У всех пациентов при проведении физикального осмотра костно-мышечной системы необходимо оценить:

- целостность костных структур;
- симметричность парных костных структур;
- топическую локализацию боли (особенно в области позвоночника);
- наличие неврологической симптоматики;
- 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. Мониторинг уровня креатинина и кальция необходим в случае назначения 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 костях» 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, радионуклидной терапии (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, 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 лекарственного лечения в трубчатых костях. Остеобластические метастазы считаются не поддающимися оценке с помощью простых рентгенограмм.

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

Позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -дезоксиглюкозой (18-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-ФДГ — неспецифичный для костной ткани РФП, не всегда позволяющий дифференцировать опухолевые и дистрофические изменения, особенно при малых размерах.

Использование ПЭТ-КТ с 18-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 делать вывод о прогрессировании метастазов в скелете только при выявлении множественных новых очагов в сочетании с повышением уровня накопления РФП. Критериями метаболического ответа на лечение при солидных опухолях (по критериям PERCIST) является и снижение метаболической активности на $\geq 30\%$ относительно максимально активного очага.

2.4.5. Оценка динамики метастатического процесса в ходе лечения

- Оценивая динамику у больного с наличием множественных метастазов при проведении лекарственного лечения в первую очередь необходимо опираться на изменение висцеральных очагов.
- При поражении только костной ткани решение о смене терапии должно основываться на основании совокупности критериев прогрессирования, полученных за достаточный период наблюдения (см. Особые указания)

Особые указания

- Кость — единственный орган, для которого имеются отдельные критерии оценки ответа на лечение, основанные на характере восстановления и разрушения кости, а не на изменении объема опухоли. Оценить динамику довольно сложно, процессы репарации костной ткани развиваются медленно, изменения проявляются только через 3–6 месяцев.
- Изотопные методы не могут быть использованы для оценки динамики в процессе противоопухолевого лечения, поскольку неизбежное изменение костного мета-

болизма 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 либо полость литического очага.
- Появление рентгенологических признаков остеосклероза литических метастазов следует расценивать как положительную динамику.
- Появление новых остеосклеротических очагов (даже множественных) не всегда нужно классифицировать как прогрессирование, поскольку это может означать репарацию очагов поражения, которые присутствовали в начале лечения и были рентген-негативными.
- Прогрессированием процесса у больных только с костными метастазами будет считаться нарастание имеющейся деструкции кости после как минимум 3–4 месячного интервала; появление новых литических очагов; появление или рост мягкотканого 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.

2.4.6. Иные диагностические исследования

Биопсия кости

В большинстве случаев необходимость морфологического подтверждения опухолевого поражения кости не требуется. Биопсия под контролем КТ с последующей верификацией показана при наличии единичных костных очагов и отсутствии изменений в других органах, при сомнительных результатах визуализации, а также при синхронных/метахронных опухолях.

2.5. Лечение

Всем пациентам с наличием метастазов в костях необходимо рассмотреть вопрос о назначении ОМА — бисфосфонатов или деносуема.

В случае угрозы развития и/или наличия костных осложнений применяют ЛТ, хирургические пособия. При некупируемом болевом синдроме, обусловленном множественным поражением скелета с паллиативной целью проводят радионуклидную терапию (РНТ).

2.5.1. Лекарственное лечение

Основные положения

- Основным антирезорбтивным препаратом, применяемым при метастатическом поражении костей, является золедроновая кислота.
- Пациентам РМЖ и кастрационно-резистентным РПЖ антирезорбтивная терапия показана по факту выявления метастазов в костях независимо от наличия клинической симптоматики.
- У пациентов с метастазами в костях других солидных опухолей терапию ОМА рекомендуется назначать при ожидаемой продолжительности жизни ≥ 3 месяцев или в том случае, если симптомы являются клинически значимыми.
- Оптимальный режим применения золедроновой кислоты — 4 мг в/в 1 раз в 4 недели, с дальнейшим переходом на режим 1 раз в 12 недель после 3–6 введений.
- При олигометастатической болезни (бессимптомные единичные метастазы в костях без угрозы костных осложнений) можно 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.
- Всем больным рекомендован дополнительный прием кальция 1000 мг/сут. и витамина D 1000 Ед на протяжении всего периода антирезорбтивной терапии.
- При невозможности применения золедроновой кислоты рекомендовано назначение деносумаба или других бисфосфонатов, представленных в табл. 1.
- Пациентам с клиренсом креатинина < 60 мл/мин. показана редукция дозы золедроновой кислоты, согласно табл. 2, при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин — перевод на терапию деносумабом.
- Деносумаб рекомендуется в следующих случаях:
 - выраженное нарушение функции почек (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин);
 - угроза патологического перелома;
 - прогрессирование на терапии золедроновой кислотой (новые очаги, усугубление болевого синдрома, развитие костных событий);
 - невозможность венозного доступа.
- Деносумаб назначается в виде подкожной инъекции в область бедра, плеча или живота в дозе 120 мг 1 раз в 4 недели.
- Удлинение интервалов между введениями деносумаба не рекомендуется, поскольку он не включается в костный матрикс, как бисфосфонаты, и отмена терапии ведет к быстрому прекращению антирезорбтивного действия.
- Пациенты, которым необходима де-интенсификация антирезорбтивной терапии деносумабом, должны быть переведены на золедроновую кислоту 1 раз в 12 недель.

- Антирезорбтивные препараты совместимы с другими методами лечения; возможно введение ОМА совместно (в один день) с цитостатиками, таргетными, иммуноонкологическими препаратами.
- Длительность терапии ОМА определяется индивидуально.
- Одновременное применение двух разных ОМА противопоказано.
- Смена препарата возможна только по объективным причинам; в этом случае переход с одного препарата на другой проводится с соблюдением рекомендованных сроков введения.
- Всех больных необходимо информировать о риске возникновения остеонекроза челюсти и рекомендовать осмотр стоматолога перед началом применения ОМА.

Таблица 1. Схемы применения бисфосфонатов в случае непереносимости золедроновой кислоты

Препарат	Режим дозирования
Ибандроновая кислота ¹	Внутривенная инфузия 6 мг 1–2 часа каждые 4 недели
Клодроновая кислота ¹	Внутривенная инфузия 1500 мг > 4 часов с последующим переходом на пероральный прием 1600 мг/сут
Памидроновая кислота ¹	Внутривенная инфузия 90 мг в течение 2–4 часов каждые 4 недели

¹ Препарат не входит в перечень ЖНВЛП.

Таблица 2. Коррекция 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)

2.5.2. Хирургическое лечение

2.5.2.1. 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, основ-

ной 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.

2.5.2.2. 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 литической 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 или чрескожная криоабляция 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 течение 48–72 часов.

2.5.3. Лучевая терапия

2.5.3.1. 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.

2.5.3.2. 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 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 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.

2.5.3.3. Технологии ЛТ метастазов в костях

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

Применение стереотаксической лучевой терапии (SBRT) для облучения метастазов в позвонках не должно быть рутинным из-за недостатка убедительных данных о более высокой эффективности данного метода, но SBRT может применяться в клинических исследованиях. Более того, у пациентов со сдавлением спинного мозга SBRT должна применяться с высокой долей осторожности по причине отсутствия явной границы между опухолью и нормальной тканью, в частности, спинного мозга. Как правило, SBRT проводится на область метастазов в позвонках в случае солитарного поражения без признаков перелома. Стандартные дозы четко не определены, наиболее часто приме-

няются 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.

2.5.3.4. Радионуклидная терапия

Рекомендуется в качестве паллиативного лечения пациентам с множественными остеобластическими или смешанными метастазами в костях с выраженным 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 радионуклидной и цитостатической терапии не рекомендуется в связи с высоким риском миелотоксичности.

Применение ОМА на фоне любых методов ДЛТ является целесообразным и снижает риск костных осложнений.

3. ОСОБЫЕ СОСТОЯНИЯ

3.1. Остеонекроз челюсти

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

Спектр препаратов, вызывающих или способствующих развитию остеонекрозов челюстных костей) довольно широк. В первую очередь, это антирезорбтивные препараты: бисфосфонаты, деносумаб, ромосозумаб и антиангиогенные препараты (бевацизумаб, афлиберцепт, рамуцирумаб), а также таргетные препараты (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб, регорафениб, инфликсимаб, эверолимус и др). Описаны случаи ОНЧ при использовании РФП (радий-223), ралоксифена, метотрексата, ГКС.

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

Диагноз «препарат-ассоциированный ОНЧ» устанавливается при наличии всех перечисленных факторов:

- текущее или завершившееся лечение с использованием антирезорбтивных препаратов или их комбинаций с антиангиогенными препаратами, глюкокортикоидами;
- наличие видимого (или определяемого при зондировании через вне- и внутриротовые свищевые ходы) участка обнаженной и некротизированной костной ткани в челюстно-лицевой области, не отвечающего на соответствующую терапию в течение 8 и более недель;
- отсутствие ЛТ на область лицевого скелета и метастатического поражения челюстей.

Оптимальным методом диагностики ОНЧ является спирально-конусная КТ. Возможно выполнение ортопантомографии. Однако первые рентгенологические признаки формирования участка некроза появляются только через несколько месяцев после клинических симптомов.

Частота ОНЧ у онкологических пациентов, получающих золедроновую кислоту и деносумаб, схожа и составляет примерно 1–2% за год лечения; риск возрастает 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 дентальных имплантатов.

В процессе терапии деносумабом или золедроновой кислотой следует соблюдать тщательную гигиену полости рта, избегать инвазивных стоматологических процедур, с осторожностью проводить любые стоматологические вмешательства, вплоть до профессиональной гигиены. Показано динамическое наблюдение у стоматолога 2 раза в год и незамедлительное обращение при наличии жалоб.

При необходимости экстракции зуба следует приостановить применение ОМА, выполнить процедуру на фоне антибактериального лечения, а возобновить применение ОМА только через 4 недели после полного заживления раны.

При развитии ОНЧ терапия ОМА должна быть приостановлена (исключение — случаи тяжелой гиперкальциемии).

Решение о продолжении антирезорбтивной терапии при ОНЧ рассматривается индивидуально. Оно должно быть согласовано со специалистами с учетом тяжести онкологического заболевания и выраженности некроза, поскольку нет убедительных данных как в отношении усугубления течения некроза челюстей на фоне продолжения приема ОМА, так и в увеличении риска костных осложнений при их отмене.

3.2. Гиперкальциемия

Гиперкальциемия (повышение уровня кальция в сыворотке крови выше 2,6 ммоль/л) редкое, но опасное осложнение, как правило, встречается при массивном метастати-

ческом поражении костей, однако, в ряде случаев может иметь паранеопластическое происхождение и наблюдаться в отсутствие метастазов в костях. Тumor-ассоциированные гиперкальциемии составляют 60–70% от всех диагностируемых гиперкальциемий.

Выделяют три степени гиперкальциемии:

- легкую — 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.

Диагностика гиперкальциемического синдрома затруднена в связи с неспецифичностью симптомов: астения, сухость во рту, жажда, полиурия, тошнота, рвота, мышечная слабость, психические нарушения. Степень тяжести симптоматики возрастает с повышением уровня кальция в крови. Прогрессирующие электролитные нарушения приводят к почечной недостаточности, дегидратации, неврологическим нарушениям, аритмии вплоть до комы и сердечного коллапса.

Основной подход к диагностике — выяснение анамнеза и б/х анализ сыворотки крови. Тактика лечения определяется индивидуально на основании клинико-лабораторных данных.

Основным подходом к купированию гиперкальциемии, обусловленной злокачественными опухолями, является применение золедроновой кислоты 4 мг в/в.

При гиперкальциемии с уровнем кальция выше 3,0–3,2 ммоль/л необходимо тщательно оценить состояние пациента, рассмотреть вопрос о госпитализации. На этом этапе возможно амбулаторное лечение, включающее введение парентеральных бисфосфонатов, оральную гидратацию до 2–3 л в сутки, назначение кортикостероидов и диуретиков с ежедневным контролем электролитов.

При выраженных симптомах или уровне кальция 3,5 ммоль/л и выше лечение рекомендуется проводить в стационаре с привлечением специалистов по интенсивной терапии под контролем электролитного баланса и мониторинга жизненно важных функций.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-04>

Цитирование: Сакаева Д.Д., Борисов К.Е., Булавина И.С. и соавт. Фебрильная нейтропения. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):64–73.

ФЕБРИЛЬНАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ

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

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

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

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

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

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

1. ДИАГНОСТИКА И ОЦЕНКА РИСКОВ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО РАЗВИТИЯ ФН

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

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

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

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

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

Таблица 1. Шкала MASCC-score и интерпретация результата

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

Таблица 2. Шкала CISNE-score и интерпретация результата

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 ОПИТ)	3–8

Другими важными неблагоприятными прогностическими факторами являются:

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

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

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

2. ЭМПИРИЧЕСКАЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ

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

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

2.1. Антибиотики, прием внутрь

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

- моксифлоксацин (по 0,4 г один раз в день) в течение 5–7 суток;
- 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) в течение 5–7 суток;
- цiproфлоксацин (по 0,75 г каждые 12 часов) и амоксициллин/клавуланат (по 0,875/0,175 г каждые 8 часов или 1,0/0,25 г каждые 12 часов) в течение 5–7 суток в случае ответа на препарат;
- цiproфлоксацин (по 0,75 г каждые 12 часов) и клиндамицин (по 0,3 г каждые 8 часов) в течение 5–7 суток в случае ответа на препарат.

2.2. Антибиотики, парентеральное введение

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

- цефепим (по 2,0 г каждые 8 часов, внутривенно) в течение 5–7 суток в случае ответа на препарат;
- имипенем/циластатин (по 0,5 г каждые 6 часов, внутривенно) в течение 5–7 суток в случае ответа на препарат;
- меропенем (по 1,0 г каждые 8 часов, внутривенно) в течение 5–7 суток в случае ответа на препарат;

- пиперацillin/тазобактам (по 4,5 г каждые 6 часов, внутривенно) в течение 5–7 суток в случае ответа на препарат.

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

2.3. Особые варианты антибиотикотерапии — ФН с выявляемым очагом инфекции

При выявлении очага инфекции предпочтительно проведение комбинированной антибиотикотерапии: бета-лактамы + 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 в течение 7–10 суток в случае ответа на терапию;
- при инфекции кожи, мягких тканей и пневмонии — линезолид в течение 7–10 суток;
- при мукозите и энтероколите — амикацин (15–20 мг/кг/сутки внутривенно) в течение 5–7 суток и/или метронидазол (по 0,5 г каждые 6 часов внутривенно) в течение 7–10 суток.

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. Необ-

ходимо 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, прогрессировании органных нарушений — вариант интенсификации лечения следует выбрать по результатам междисциплинарного обсуждения с привлечением специалистов, имеющих более глубокие знания и клинический опыт в области интенсивной терапии и госпитальной инфекции.

4. ПРИМЕНЕНИЕ Г-КСФ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ФН

Применение препаратов Г-КСФ, уменьшающее продолжительность нейтропении и/или ее глубину, может оказаться полезным методом профилактики или, в отдельных случаях, лечения ФН. Общими правилами являются:

- Г-КСФ назначается не ранее, чем через 24 часа по окончании химиотерапии, а прекращается не позднее, чем за 48 часов до начала следующего курса.
- Доза и продолжительность терапии филграстимом индивидуальны и определяются его клинической эффективностью, оцениваемой по динамике уровня нейтрофилов. Вместо дозы 5 мкг/кг допустимо применение филграстима в фиксированных суточных дозах 300 мкг или 480 мкг. Возможно досрочное прекращение терапии филграстимом в ситуациях, когда после первоначального падения уровня нейтрофилов отмечается их рост до $\geq 10 \times 10^9/\text{л}$ либо, если их снижение после ХТ не наблюдалось, при достижении уровня нейтрофилов $\geq 40\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$. 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 (> 20%) риском развития ФН (табл. 3);
- может быть рассмотрена при нозологиях и режимах противоопухолевого лечения с умеренным (10–20%) риском развития ФН (табл. 4) при наличии одного и более дополнительных факторов риска:
 - химиотерапия или лучевая терапия в анамнезе;
 - персистирующая нейтропения;
 - метастатическое поражение костного мозга;
 - наличие открытой раневой поверхности;
 - нарушение функции печени (билирубин более 2 ВГН);
 - нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин/1,73 м²);
 - возраст более 65 лет у пациентов, получающих химиотерапию в полных дозах;
 - хроническая иммуносупрессия вследствие ВИЧ-инфекции или иммуносупрессивной терапии после трансплантации органов;
- в отдельных случаях по решению врача при режимах противоопухолевого лечения с низким (< 10%) риском развития ФН при наличии у пациента двух и более дополнительных факторов риска, для обеспечения оптимальной интенсивности лечения, когда редукция доз цитостатиков может негативно влиять на выживаемость.

Алгоритм первичной профилактики ФН представлен на рисунке 1.

4.2. Вторичная профилактика ФН

Пациентам, ранее пережившим ФН, при последующем противоопухолевом лечении показано профилактическое введение Г-КСФ, когда по соображениям противоопухолевой эффективности изменение протокола лечения и редукция доз противоопухолевых препаратов нежелательны. Профилактическое применение Г-КСФ также может быть рассмотрено в ситуациях предшествующей дозолимитирующей нейтропении, когда по соображениям противоопухолевой эффективности изменение протокола лечения и редукция доз противоопухолевых препаратов нежелательны. Профилактическое применение Г-КСФ также возможно и при проведении ХЛТ.

Алгоритм вторичной профилактики ФН представлен на рисунке 2.

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
Рак молочной железы	Дозоуплотнённые режимы AC (доксорубицин + циклофосфамид 1 раз в 2 недели)/P (паклитаксел 1 раз в 2 нед.) TCH (доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб) TCHP (доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб)
Саркомы	Доксорубицин + дакарбазин VAI (винкристин + доксорубицин + ифосфамид + месна) Доксорубицин + цисплатин IA (доксорубицин + ифосфамид + месна) IE-VAC (ифосфамид + месна + этопозид/винкристин + доксорубицин + циклофосфамид) GEMTAX (гемцитабин + доцетаксел)
Рак яичников	Топотекан 1,5 мг/м ² (1–5-й дни)
Опухоли яичка	PEI (этопозид + ифосфамид + месна + цисплатин) TIP (паклитаксел + ифосфамид + месна + цисплатин) VEIP (винбластин + ифосфамид + месна + цисплатин)
Рак головы и шеи	DCF (доцетаксел + цисплатин + фторурацил)
Рак желудка	DCF (доцетаксел, фторурацил, цисплатин) DCF + трастузумаб

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

Вид опухоли	Режим
Рак молочной железы	AC (доксорубицин + циклофосфамид 1 раз в 3 недели) DC (доцетаксел + циклофосфамид) Доцетаксел
Рак шейки матки	Цисплатин + паклитаксел
Колоректальный рак	FOLFOXIRI (фторурацил + фолинат кальция + оксалиплатин + иринотекан)
Рак желудка	Иринотекан + цисплатин
Рак поджелудочной железы	FOLFIRINOX (фторурацил + фолинат кальция + иринотекан + оксалиплатин)
Немелкоклеточный рак легкого	Цисплатин + доцетаксел цисплатин + винорелбин цисплатин + этопозид карбоплатин + паклитаксел
Мелкоклеточный рак легкого	Этопозид + карбоплатин
Рак предстательной железы	Кабазитаксел (25 мг/м ²)

4.3. Применение колониестимулирующих факторов для лечения фебрильной нейтропении

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

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

Таблица 5. Рекомендуемые гранулоцитарные колониестимулирующие факторы

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

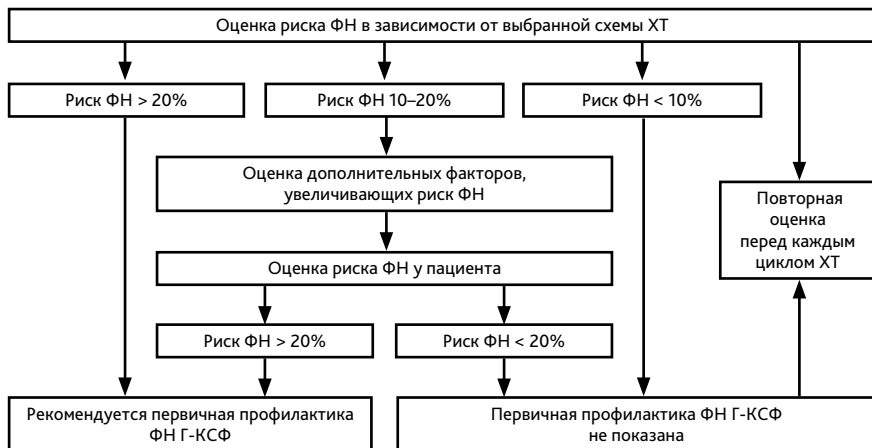


Рисунок 1. Алгоритм для назначения первичной профилактики ФН.

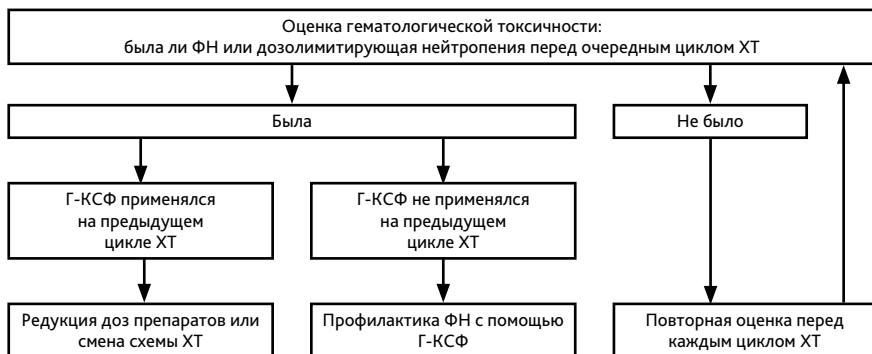


Рисунок 2. Алгоритм принятия решения перед вторым и последующими циклами ХТ.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-05>

Цитирование: Рыков И.В., Фатеева А.В., Феоктистова П.С. и соавт. Тромбоцитопения. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):74–88.

ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

Коллектив авторов: Рыков И.В., Фатеева А.В., Феоктистова П.С., Зуков Р.А., Кузин С.О.

Ключевые слова: тромбоцитопения, лечение тромбоцитопении, постхимиотерапевтическая тромбоцитопения, гепарининдуцированная тромбоцитопения, трансфузии тромбоцитарных сред, агонисты тромбопоэтина

Тромбоцитопения — патологическое состояние, характеризующееся снижением числа тромбоцитов ниже $150 \times 10^9/\text{л}$. Тромбоцитопения является одним из частых осложнений у онкологических пациентов и одним из наиболее сложных с точки зрения коррекции ввиду ограниченного количества исследований, посвященных этой проблеме. Однако тромбоцитопения у онкологических больных имеет множество причин возникновения. Наиболее частой проблемой, с которой сталкиваются онкологи, является тромбоцитопения, индуцированная противоопухолевой лекарственной терапией.

Частота и распространенность тромбоцитопении, вызванной химиотерапией, сильно варьируют в зависимости от типа опухоли и схемы химиотерапии, например, от 16% при раке головы и шеи до 68% при онкогематологическом процессе, от 8% при схемах на основе таксанов до 37% при схемах на основе гемцитабина и 82% — при монотерапии карбоплатином.

В этих рекомендациях рассмотрены наиболее частые причины тромбоцитопении и возможные способы их коррекции.

1. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ

Основные причины тромбоцитопении у онкологических пациентов

- Прямое повреждение тромбоцитарного роста опухолью:
 - поражение костного мозга (лимфомы, лейкозы, солидные опухоли);
 - спленомегалия, связанная с опухолевым поражением, тромбозом портальной или селезеночной вены.
- Осложнения противоопухолевой терапии:
 - химиотерапия;
 - лучевая терапия;
 - иммунотерапия (ИТ).

- Микроангиопатии (ДВС-синдром, васкулит, сепсис, гемолитико-уремический синдром (ГУС) и т. д.):
 - гепарининдуцированная тромбоцитопения (ГИТ).

Реже встречающиеся причины

- Миелодиспластический синдром (МДС)
- Апластическая анемия
- Посттрансплантационная тромбоцитопения
- Антифосфолипидный синдром
- Инфекции (ВИЧ, гепатит С, вирус Эпштейна –Барр, *Helicobacter pylori* и т. д.)
- Дефицит питательных веществ (фолиевая кислота, витамин В12, медь)
- Иммунные нарушения (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), лекарственно-индуцированная иммунная тромбоцитопения):
 - хинин;
 - сульфаниламиды, ампициллин, ванкомицин, пиперациллин;
 - ацетаминофен, ибупрофен, напроксен;
 - циметидин;
 - ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa.

Согласно Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v. 5.0 выделяют 4 степени тяжести тромбоцитопении (табл. 1).

Таблица 1. Классификация тромбоцитопении по критериям CTCAE v. 5.0

Степень тяжести (Grade)	Количество тромбоцитов ($\times 10^9$)
I	НГН1–75
II	< 75–50
III	< 50–25
IV	< 25

¹ Нижняя граница нормы.

Ключевой проблемой тромбоцитопении является повышенный риск кровотечений.

Риски кровотечения зависят от ее выраженности и причины развития. В большинстве случаев спонтанные кровотечения возможны при снижении тромбоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$, но также возможны при более высоких цифрах и при наличии потенциального источника кровотечения, например, при опухолевом распаде, опухолях мочевого пузыря или при нарушении функции тромбоцитов. Как правило, в таких ситуациях риски спонтанного кровотечения возникают при снижении уровня тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$. При снижении уровня тромбоцитов менее указанных уровней целесообразно рассмотрение вопроса о проведении профилактической трансфузии тромбоцитарных сред (за исклю-

чением ГИТ и ИТП). Риски кровотечения при инвазивных процедурах также зависят от количества тромбоцитов (табл. 2).

Таблица 2. Риски кровотечения

	Количество тромбоцитов $\times 10^9/\text{л}$
Спонтанные кровотечения	Менее 10 (менее 20 при распаде опухоли)
Центральные порты, стенты, биопсии, и др. хирургия	Менее 50
«Большая хирургия» (кардио-, нейро)	Менее 100

В случае необходимости выполнения манипуляций при более низких значениях тромбоцитов целесообразно рассмотрение вопроса о проведении профилактической трансфузии тромбоцитарных сред, за исключением ГИТ и ИТП.

Принципы трансфузии тромбоцитарных сред рассмотрены в разделе лечения.

2. ДИАГНОСТИКА

2.1. Анамнез

Сбор анамнеза помогает выявить этиологию тромбоцитопении. Пациенты с уровнем тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ редко имеют симптомы. У пациентов с тромбоцитопенией менее $20 \times 10^9/\text{л}$ наиболее вероятно может возникнуть спонтанное кровотечение.

При сборе анамнеза важно уточнить:

- наличие признаков кровотечения в анамнезе (петехии, геморрагические кровотечения, кровотечения из десен, носовое кровотечение);
- характер и продолжительность предшествующей противоопухолевой терапии (лучевая терапия или вид лекарственной терапии, количество курсов, дата последнего курса, наименование противоопухолевых препаратов);
- наличие в анамнезе инфекционного заболевания (в том числе ВИЧ) или потенциального контакта с инфекционными больными;
- список лекарственных препаратов, кроме противоопухолевых, которые пациент получает по назначению других специалистов или самостоятельно;
- наличие в анамнезе терапии гепарином;
- вероятность дефицита питательных веществ;
- наличие в семейном анамнезе тромбоцитопении или нарушений свертываемости крови;
- наличие аутоиммунных заболеваний в анамнезе, ранее проведенных хирургических вмешательств, гемотрансфузий, трансплантации костного мозга.

2.2. Лабораторные показатели

- Развернутый общий анализ крови (с определением уровня гемоглобина, количества эритроцитов, количества ретикулоцитов, количества тромбоцитов, количества лейкоцитов с дифференциальным подсчетом лейкоцитарной формулы и СОЭ).
- При первичном исследовании и дифференциальной диагностике обязателен оптический подсчет в мазках крови: лейкоцитарной формулы для оценки числа нейтрофилов и исключения наличия патологических клеток, количества ретикулоцитов для дифференцировки анемий вследствие недостаточного образования или повышенного разрушения эритроцитов, количества тромбоцитов (при необходимости исключения агрегатов тромбоцитов и псевдотромбоцитопении исследование проводят с использованием пробирок с цитратом натрия). При развитии тяжелой тромбоцитопении (менее $20 \times 10^9/\text{л}$) ручной подсчет тромбоцитов имеет критическое значение для определения тактики лечения, т. к. корреляция с автоматическим анализатором по данным нескольких исследований составляет менее 0,5. Повышенные значения среднего объема тромбоцитов (MPV) и ширины распределения тромбоцитов по объему (PDW), наблюдаемые при тромбоцитопении до 75% случаев, также ведут к занижению количества тромбоцитов при автоматическом подсчете. Различия в количестве тромбоцитов при тромбоцитопении 2 степени в среднем составляет около $10 \times 10^9/\text{л}$ в сторону увеличения при оптическом подсчете, что сможет стать решающим для начала системной терапии.
- Дополнительно возможно проведение морфологического исследования эритроцитов (шизоциты при ТМА), лейкоцитов (патологическая зернистость нейтрофилов при инфекциях, МДС, лейкозах и специфические включения в лейкоцитах при МУН9-синдроме), тромбоцитов.
- Коагулограмма (фибриноген, АЧТВ, ПВ, тромбиновое время).
- D-димер.
- Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, билирубин общий, связанный (конъюгированный) и свободный (неконъюгированный), щелочная фосфатаза, АСТ, АЛТ, ЛДГ, сывороточное железо, ферритин, глюкоза).
- Общий анализ мочи.
- Исследование в крови фолиевой кислоты и содержания В12 (по показаниям).
- Биопсия костного мозга не является рутинным методом диагностики тромбоцитопении и должна выполняться при исключении прочих причин тромбоцитопении.
- Показаниями к проведению биопсии костного мозга являются: подозрение на первичную гематологическую патологию (лейкоз, миелодиспластический синдром, тромботические микроангиопатии), предполагаемую инфильтрацию опухолевыми клетками при необходимости верификации поражения, сочетание тромбоцитопении с анемией и/или нейтропенией у пациентов без противоопухолевого лечения.

2.3. Физикальный осмотр

- Осмотр кожи и других участков кровотечения, а также пальпация печени, селезенки и лимфатических узлов.
- Для кровотечения, вызванного тромбоцитопенией, характерно появление петехий, непальпируемой пурпуры и экхимоза.

2.4. Принципы диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ)

ГИТ — редкое жизнеугрожающее осложнение, сочетающее в себе тяжелую тромбоцитопению и парадоксальные тромбозы. ГИТ — иммунное нарушение, при котором происходит образование высокоиммуногенного комплекса гепарин + фактор тромбоцитов-4, что приводит к образованию антител и быстрой элиминации тромбоцитов с высвобождением их содержимого в кровоток. Иногда ГИТ может носить молниеносный характер. Существуют данные, что онкологические пациенты имеют повышенный риск развития ГИТ в сравнении с кардиоваскулярной патологией.

В большинстве случаев ГИТ развивается после 5–10 дней гепаринотерапии и до 50% случаев сопровождается острыми тромботическими осложнениями, у 6% пациентов возможны спонтанные кровотечения.

Учитывая риски быстрого развития тяжелых осложнений, диагностика ГИТ основывается на получении анамнестических данных и результатов быстро выполняемых анализов. Для первичной диагностики возможно использование калькулятора "4Т" (табл. 3).

Таблица 3. Калькулятор "4Т"

	2 балла	1 балл	0 баллов
Уровень тромбоцитов	Падение тромбоцитов более 50% или $Tr \geq 20\ 000$	Падение тромбоцитов на 30–50% или $Tr \geq 10\ 000$	Падение тромбоцитов менее 30% или $Tr \leq 10\ 000$
Время манифестации	5–10 сутки	≥ 10 сутки или ≥ 1 дня (с анамнезом инфузии гепарина за последние 30 дней)	≤ 1 дней без анамнеза инфузии гепарина
Тромбоз или другие осложнения	Доказанный тромбоз, некроз кожи, или системная реакция после болюсного гепарина	Тромбоз	Отсутствие доказанного тромбоза
Другие причины тромбоцитопении	Нет	Возможны	Есть

0–3 балла — риск ГИТ < 1%

4–5 баллов — риск ГИТ ~ 10%

6–8 баллов — риск ГИТ > 50%

При значении "4Т" 0–3 баллов дальнейший диагностический поиск ГИТ нецелесообразен. При наличии высоких показателей "4Т" (4–8 баллов), необходимо немедленно отменить гепарин (включая низкомолекулярные гепарины) и назначить НЕгепаринсодержащую антикоагулянтную терапию (см. раздел 3). Также, при возможности, показано выполнение лабораторного подтверждения ГИТ.

Любые изменения в состоянии пациента (появление тромбоза, кровотечение и т. д.) и в лабораторных показателях (дальнейшее снижение показателей тромбоцитов) должны приводить к пересчету "4Т".

2.5. Лабораторная диагностика ГИТ

Лабораторная диагностика ГИТ может включать:

- Лабораторный тест ELISA — высокий уровень ложноположительных результатов, но без ложноотрицательных результатов. Может использоваться как тест для исключения ГИТ.
- Тест высвобождения серотонина.
- Тест агрегации тромбоцитов гепарином — визуальный подсчет агрегации тромбоцитов донора в присутствии сыворотки пациента с добавлением гепарина. Недорогой и быстрый метод, результат получают в течение 2–4 часов. Чувствительность 90%, специфичность 30–50%.

3. ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Способы коррекции тромбоцитопении определяются причиной ее возникновения. Прежде чем приступить к лечению тромбоцитопении, необходимо исключить любые другие её причины. Основным фокусом внимания для онкологов является тромбоцитопения, индуцированная противоопухолевой лекарственной терапией (постцитостатическая тромбоцитопения) и поражение костного мозга. В иных случаях пациентов рекомендуется направлять на консультации к смежным специалистам.

В данном разделе дополнительно рассмотрены принципы лечения ГИТ и тромбоцитопении, связанной с поражением костного мозга. Лечение миелодиспластического синдрома, ИТП, а также иных дефицитных состояний (B12-дефицитная анемия) изложены в соответствующих Клинических рекомендациях Минздрава РФ.

3.1. Постцитостатическая тромбоцитопения

Постцитостатическая тромбоцитопения (ПЦТ) — частое осложнение лекарственной терапии солидных опухолей и лимфопролиферативных заболеваний. Как правило, возникает в течение 6–14 дней после лечения, чаще при дозоуплотненных режимах, лимфо- и миелопролиферациях, метастатическом поражении костей, 2-й

и последующих линиях терапии. До 15 % пациентов могут иметь кровотечение на фоне тромбоцитопении. Основными способами коррекции ПЦТ является редукция доз препаратов и при критических снижениях — трансфузии тромбоцитарных сред (см. раздел «Общие принципы»). Также возможно использование агонистов рецептора тромбопоэтина.

Основные принципы лечения тромбоцитопении, индуцированной противоопухолевой лекарственной терапией

1. Трансфузии тромбоцитарных сред при тяжелой тромбоцитопении (см. табл. 4)
2. Применение агонистов рецепторов ТПО
3. Редукции доз цитостатиков, замена препаратов или удлинение интервалов между курсами
4. Парциальная эмболизация селезеночной артерии или спленэктомия.

3.1.1. Трансфузии тромбоцитарных сред

Переливание тромбоцитов в настоящее время является основным методом лечения ПЦТ. Однако переливание тромбоцитов обеспечивает лишь кратковременное улучшение. Оно сопряжено с риском инфицирования и других трансфузионных реакций, и у некоторых пациентов может развиваться рефрактерность к этой процедуре. Несмотря на отсутствие проспективных исследований, профилактическое переливание тромбоцитов непрактично для рутинного поддержания количества тромбоцитов при проведении курсов химиотерапии.

Среди основных показаний к переливанию тромбоцитов можно выделить:

- необходимость инвазивных процедур (установка центрального венозного катетера, люмбальная пункция, объемное хирургическое вмешательство);
- наличие геморрагического синдрома 3 степени или выше по классификации ВОЗ (табл. 4), в том числе у пациентов с тромбоцитопенией $< 50 \times 10^9/\text{л}$) и/или тяжелой тромбоцитопении ($< 10 \times 10^9/\text{л}$).

Таблица 4. Шкала кровотечений по ВОЗ

1 степень (трансфузии не требуются)
<ul style="list-style-type: none"> • Кровоточивость кожи и слизистых, включая полость рта • Петехии менее 2 мм • Пурпура менее 2,54 см в диаметре • Экхимозы (очаги менее 10 см в диаметре) • Ротоглоточные кровотечения • Кровоизлияния в конъюнктиву • Носовые кровотечения продолжительностью менее 1 часа, не требующие вмешательства • Аномальные ациклические маточные кровотечения (менее двух прокладок в сутки)

2 степень (трансфузии, в основном, не требуются)
<div><ul style="list-style-type: none">• Экхимозы (более 10 см в диаметре)• Гематомы• Носовые кровотечения продолжительностью более 1 часа или требующие тампоны• Кровоизлияния в сетчатку без ухудшения зрения• Аномальные ациклические маточные кровотечения (более двух прокладок в сутки)• Мелена, рвота с кровью, кровохарканье, гематурия, стул с кровью• Кровотечения после инвазивных вмешательств, мышечно-суставные кровоизлияния</div>
3 степень (трансфузия требуется)
<div><ul style="list-style-type: none">• Мелена• Рвота с кровью• Кровохарканье• Гематурия, включая непрекращающееся кровотечение без свертывания• Аномальные маточные кровотечения• Стул с кровью• Носовое кровотечение• Ротоглоточное кровотечение• Кровотечения после инвазивных вмешательств, мышечно-суставные кровоизлияния или кровоизлияния в мягкие ткани</div>
4 степень (трансфузия требуется)
<div><ul style="list-style-type: none">• Кровоизлияния в сетчатку с нарушением зрения• Нефатальные кровоизлияния в ЦНС с неврологической симптоматикой• Фатальные кровотечения вне зависимости от источника</div>

В случае необходимости профилактической трансфузии тромбоцитарных сред при планируемой хирургической манипуляции оптимальным сроком переливания является период в течение 1 часа перед операцией с возможной оценкой уровня тромбоцитов через 15–40 минут после трансфузии. В таблице 5 представлены основные рекомендации по проведению профилактической трансфузии тромбоцитарных сред (за исключением ГИТ и ИТП).

Таблица 5. Рекомендации по проведению профилактической трансфузии тромбоцитарных сред

Количество тромбоцитов/х 10 ⁹	Профилактические трансфузии
< 10	Всем пациентам, за исключением гепарин индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) и иммунной тромбоцитопении (ИТП)
< 20	При распаде опухоли Выраженный геморрагический синдром Перед малой хирургией
< 50	Биопсия печени или спинальная пункция
< 100	Нейро-/кардиохирургия

Переливания тромбоцитов не показаны:

- при тромбоцитопении иммунного генеза, включая ГИТ, за исключением случаев, когда оно необходимо по жизненным показаниям при развившемся кровотечении;
- при тромбоцитопатиях трансфузия тромбоцитов также рутинно не показана, и осуществляется только в неотложных ситуациях: при массивных кровотечениях, операциях, родах;
- для поддержания количества тромбоцитов с целью проведения химиотерапии без редукции доз.

Принципы трансфузии тромбоцитарных сред

- После получения тромбоцитарной среды трансфузия должна быть проведена как можно быстрее.
- Допускается хранение тромбоцитарного концентрата при комнатной температуре при постоянном помешивании согласно сроку годности.
- Врач проводит определение группы крови реципиента, сравнивает с маркировкой на тромбоцитарной среде. Совместимые варианты представлены в приложении 1.
- Совместимость по резус-принадлежности и антигенам эритроцитов С, с, Е, е, К не учитывается при трансфузии тромбоконцентрата.
- Проба на индивидуальную совместимость методом исследования на плоскости при комнатной температуре не проводится.
- Биологическая проба обязательна.
- Скорость проведения трансфузии 1 аферезной дозы 20–30 минут.
- После окончания трансфузии дважды в течение 2 часов осуществляется контроль температуры тела, артериального давления, пульса, диуреза и цвета мочи реципиента, о чем вносится информация в протокол трансфузии.
- Обязательный контроль клинического анализа крови и мочи не требуется при отсутствии признаков трансфузионных осложнений.

Объем трансфузии тромбоцитарных сред определяется индивидуально врачом и чаще всего соответствует 1 аферезной дозе за одну трансфузию. Рекомендуемая доза составляет $50\text{--}70 \times 10^9$ тромбоцитов на каждые 10 кг массы тела реципиента или $200\text{--}250 \times 10^9$ тромбоцитов на 1 м^2 поверхности тела реципиента, что соответствует 1 аферезной дозе тромбоцитов. Средняя доза составляет $3\text{--}4 \times 10^{11}$ тромбоцитов.

В проспективных исследованиях переливание большей дозы не приводило к уменьшению количества кровотечений. Уменьшение стандартной дозы было связано с более высокой необходимостью трансфузии тромбоцитов и высоким риском развития кровотечения.

В клинической практике доступно несколько видов тромбоцитарных сред:

- тромбоконцентрат, полученный методом афереза (ТКаф) от одного донора;
- тромбоконцентрат, полученный из дозы крови (ТКдк) от нескольких доноров.

Клиническая эффективность в виде прироста уровня тромбоцитов и остановки кровотечения данных сред сопоставимы.

ТКаф потенциально снижает риск инфицирования и аллоиммунизации, так как получены от одного донора. Однако в систематическом обзоре показано, что при проведении лейкоредукции частота прочих осложнений ТКдк и ТКаф сопоставимы.

Критерии эффективности трансфузий концентрата тромбоцитов

- Клиническими критериями эффективности трансфузии концентрата тромбоцитов являются прекращение или уменьшение выраженности спонтанной кровоточивости, отсутствие свежих геморрагий на коже и видимых слизистых.
- Лабораторными критериями эффективности переливания тромбоцитов являются увеличение количества циркулирующих тромбоцитов — абсолютный прирост тромбоцитов (АПТ) или скорректированный прирост тромбоцитов (СПТ) через 1 час и 18–24 ч после окончания трансфузии.
- Трансфузию считают эффективной, если абсолютный прирост тромбоцитов через 1 час составил $10 \times 10^9/\text{л}$ от исходного уровня. Для стандартизации оценки эффективности трансфузий скорректированный прирост тромбоцитов рассчитывается по формуле и выражается в расчетных единицах (РЕ): $\text{СПТ} = (\text{АПТ} \times \text{площадь поверхности тела, м}^2) / \text{количество перелитых тромбоцитов} \times 10^{11}$.
- Трансфузию считают эффективной, если СПТ через 1 час составил $> 7,5 \text{ РЕ}$, а СПТ через 24 ч $> 4,5 \text{ РЕ}$. В случае неэффективности трансфузий необходимо определить возможные причины. При возникновении рефрактерности к трансфузиям или наличия в анамнезе посттрансфузионных реакций и осложнений рекомендовано рассмотреть возможность консультации трансфузиолога и индивидуальный подбор тромбоцитов донора.

3.1.2. Агонисты рецепторов ТПО (АР-ТПО)

В настоящее время существует несколько исследований которые показали потенциальное значение использования ромиплостима, элтромбопага и аватромбопага в коррекции постцитостатической тромбоцитопении.

Ключевое исследование 3 фазы по оценке эффективности ромиплостима продемонстрировало, что ромиплостим снижает необходимость редукции доз, связанной с тромбоцитопенией, у 84 % пациентов по сравнению с 36 % в группе плацебо, $p < 0,001$. При этом, осложнений 3–4 ст., связанных с применением препарата, не было отмечено.

Потенциальная эффективность других агонистов рецепторов тромбопоэтина — элтромбопага и аватромбопага, также показана в менее крупных исследованиях. Основные задачи применения АР-ТПО заключаются в поддержании дозовой интенсивности терапии и межкурсовых интервалов.

Общие принципы назначения АР-ТПО

- Не рекомендуется использовать АР-ТПО при остром миелоидном лейкозе или миелодиспластическом синдроме вне клинического исследования.
- Возможно рассмотреть использование АР-ТПО при важности поддержания дозоинтенсивности для достижения клинически значимого результата (при этом использование АР-ТПО не изучалось в адъювантных условиях).
- После начала приема АР-ТПО следует продолжать в течение всего периода химиотерапии, с титрованием до самой низкой дозы для поддержания целевого количества тромбоцитов.

Возможно назначение агонистов рецепторов тромбопоэтина в следующих вариантах:

- Элтромбопаг назначается в дозе 50 мг/сутки. При отсутствии эффекта в течение 2 недель, возможно увеличение дозы до 75 мг/сутки.
 - При достижении количества тромбоцитов от $\geq 200 \times 10^9/\text{л}$ до $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$ суточную дозу следует уменьшить на 25 мг и применять эту уменьшенную дозу в течение 2 недель до развития эффекта.
 - При достижении количества тромбоцитов более $400 \times 10^9/\text{л}$ следует прекратить прием элтромбопага, контролировать количество тромбоцитов 2 раза/нед. При достижении количества тромбоцитов $< 150 \times 10^9/\text{л}$ следует возобновить терапию в дозе, уменьшенной на 25 мг.
 - При достижении количества тромбоцитов более $400 \times 10^9/\text{л}$ через 2 недели терапии элтромбопагом в минимальной эффективной дозе следует отменить элтромбопаг.
- Ромиплостим п/к, в начальной дозе — 1 мкг/кг реальной массы тела, еженедельно до восстановления уровня тромбоцитов.
 - Еженедельную дозу ромиплостима следует повышать с шагом 1 мкг/кг массы тела до тех пор, пока количество тромбоцитов у пациента не достигнет $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$.
 - Количество тромбоцитов следует оценивать еженедельно до тех пор, пока не будет достигнуто стабильное количество в течение 4 недель без коррекции дозы. В дальнейшем следует оценивать количество тромбоцитов ежемесячно. Не следует превышать максимальную еженедельную дозу 10 мкг/кг.
 - Дозу следует корректировать следующим образом:

Количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	Коррекция дозы
< 50	Увеличить еженедельную дозу на 1 мкг/кг
> 200 2 недели подряд	Уменьшить еженедельную дозу на 1 мкг/кг

Количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	Коррекция дозы
> 400	Не назначать пациенту препарат, продолжать еженедельно оценивать количество тромбоцитов. После того, как количество тромбоцитов снизится до $< 200 \times 10^9/\text{л}$, продолжить лечение еженедельной дозой, сниженной на 1 мкг/кг

• Аватромбопаг

Исходное число тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	Суточная доза	Длительность терапии ¹
< 40	60 мг (3 \times 20 мг)	5 дней
≥ 40 до < 50	40 мг (2 \times 20 мг)	5 дней

¹ В связи с ограниченной информацией аватромбопаг не следует принимать более 5 дней.

3.1.3. Редукции доз цитостатиков, замена препаратов или удлинение интервалов между курсами

Наиболее часто используемым и эффективным способом коррекции тромбоцитопении является редукция доз цитостатиков или увеличения интервала между циклами терапии. Уровень тромбоцитов, допустимый для начала противоопухолевой терапии, зависит от проводимого лечения и представлен по ссылке ниже. Степень редукции и рекомендуемые сроки удлинения интервалов зависят от используемых препаратов и схем лечения.

Основные рекомендации по редукции доз в зависимости от варианта терапии представлены на сайте rosoncoweb.ru в разделе «Рекомендации» — «Протоколы противоопухолевой лекарственной терапии RUSSCO» <https://rosoncoweb.ru/standarts/protocols/>.

3.1.4. Парциальная эмболизация селезеночной артерии и спленэктомия.

Несколько исследований были посвящены возможности парциальной эмболизации селезеночной артерии.

Селезенка является депо для форменных элементов крови, в том числе для тромбоцитов. Избыточная активность паренхимы, например, при портальной гипертензии и тромбозе селезеночной вены, может приводить к тромбоцитопении у онкологических пациентов. Спленэктомия является нежелательной операцией в этой группе больных, т. к. повышает риски инфекционных и других осложнений. Парциальная эмболизация селезеночной артерии позволяет снизить разрушение и депонирование тромбоцитов в селезенке, таким образом, повышая уровень тромбоцитов без спленэктомии. Однако, принимая во внимание риски развития абсцедирования селезенки с последующей спленэктомией, данный подход требует дальнейших исследований.

В настоящий момент парциальная эмболизация селезеночной артерии не может рассматриваться как стандартный подход и требует обсуждения на МДК (при отсутствии других опций коррекции тромбоцитопении или при гиперспленизме).

3.2. Лечение тромбоцитопении, связанной с поражением костного мозга опухолевым процессом

Основным способом лечения тромбоцитопении при поражении костного мозга является проведение противоопухолевого лечения. Большинство таргетных препаратов, гормонотерапия, иммунотерапия могут быть безопасно назначены вне зависимости от уровня тромбоцитов. В ситуации тяжелой тромбоцитопении и необходимости проведения химиотерапии решение должно приниматься на основании МДК и должно быть рассмотрено при потенциальной химиочувствительности опухоли.

Принципы трансфузии тромбоцитарных сред в ситуации поражения костного мозга не отличаются от аналогичных при постцитостатической тромбоцитопении.

3.3. Лечение гепарин-индуцированной тромбоцитопении

Основным принципом лечения ГИТ является применение антикоагулянтной терапии, не содержащей гепарин:

- Фондапаринукс натрия 5 мг п/к 1 раз в сутки до восстановления уровня тромбоцитов.
- Апиксабан 10 мг 2 раза в день, 7 дней, далее 5 мг х 2 раза в день до восстановления уровня тромбоцитов.
- Ривароксабан 15 мг 2 раза в день, 3 недели, далее 20 мг 1 раз в день до восстановления уровня тромбоцитов.

При наличии тромбозов длительность терапии определяется согласно рекомендациям по лечению тромботических осложнений.

- Бивалирудин (согласно инструкции).

Для решения вопроса о начале терапии ГИТ получение результатов лабораторного подтверждения не требуется. Переливание тромбоцитарных сред в случае ГИТ в целом противопоказано и возможно только по жизненным показаниям.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Совместимость тромбоцитарных сред

AB0 принадлежность реципиента	Концентрата тромбоцитов	Концентрата тромбоцитов в добавочном растворе
0	0, AB ¹	0, A, B, AB
A, экстра-агглютины анти-A1 не выявляются	A, AB ¹ , O ²	0, A, B, AB
A, выявляются экстра-агглютины анти-A1	A, AB ¹ , O ²	0, A, B, AB

ABO принадлежность реципиента	Концентрата тромбоцитов	Концентрата тромбоцитов в добавочном растворе
B	B, AB ¹ , O ²	O, A, B, AB
AB, экстра-агглютиныны анти-A1 не выявляются	AB, O ²	O, A, B, AB
AB, выявляются экстра-агглютиныны анти-A1	AB, O ²	O, A, B, AB

¹ Полученные методом афереза.
² Из единицы крови.

Применение антикоагулянтов у пациентов с тромбоцитопенией

Ведение ВТЭ, ассоциированной с раком, у пациентов с тромбоцитопенией является сложной задачей, поскольку высок риск как рецидива ВТЭ, так и осложнений, связанных с кровотечением. Более того, зависящий от времени характер тромбоцитопении на протяжении курса противоопухолевой терапии еще больше усложняет ведение пациентов в клинической практике. При отсутствии доказательств, полученных в результате высококачественных исследований, проведение антикоагулянтной терапии ВТЭ должно быть персонализированным, уравнивающим индивидуальный риск прогрессирования ВТЭ и рецидива с риском кровотечения.

Нефармакологическая профилактика ВТЭ (т. е. переносимая ходьба, градуированные компрессионные чулки, прерывистые пневматические компрессионные устройства) показана при уровне тромбоцитов < 50 × 10⁹/л. Когда количество тромбоцитов составляет > 50 × 10⁹/л, следует рассмотреть возможность фармакологической профилактики ВТЭ, низкомолекулярными гепаринами или пероральными антикоагулянтами (ПОАК).

Для лечения ВТЭ у пациентов с тромбоцитопенией рекомендуем использовать следующий алгоритм в зависимости от уровня тромбоцитопении:

Легкая или умеренная тромбоцитопения (> 50 Г/л)	Тяжелая тромбоцитопения (25–50 Г/л)	Очень тяжелая тромбоцитопения (< 25 Г/л)
Возможно применение полных доз антикоагулянтов, как ПОАК, так и НМГ. Риск кровотечения незначительно повышен по сравнению с нормальным количеством тромбоцитов В процессе применения профилактики ВТЭ необходимо учитывать дополнительные факторы риска кровотечения ² . Требуется тщательный мониторинг дальнейшего снижения количества тромбоцитов.	Требуется тщательная, индивидуальная оценка соотношения пользы и риска ВТЭ и кровотечений. 1. При острой ВТЭ и высоком риске прогрессирования/рецидива ВТЭ ¹ — полная доза НМГ/НФГ + трансфузия тромбоцитов. 2. Острая ВТЭ и низкий риск прогрессирования/рецидива ВТЭ ¹ — половина дозы НМГ/профилактическая доза, тщательный мониторинг тромбоцитов.	Прекращение фармакологической антикоагулянтной терапии. Тщательный мониторинг количества тромбоцитов. Тщательный мониторинг признаков рецидива/прогрессирования ВТЭ. Кава-фильтры: только в отдельных случаях (тяжелая/угрожающая жизни ВТЭ с абсолютными противопоказаниями к антикоагулянтной терапии) на основе индивидуального обсуждения.

Легкая или умеренная тромбоцитопения (> 50 Г/л)	Тяжелая тромбоцитопения (25–50 Г/л)	Очень тяжелая тромбоцитопения (< 25 Г/л)
	3. Подострая или хроническая фаза (> 30 дней с момента ВТЭ) — половина дозы НМГ/профилактическая доза, тщательный мониторинг тромбоцитов.	

¹ Высокий риск прогрессирования/рецидива ВТЭ: острая ВТЭ (в течение 30 дней) и сегментарная или более проксимальная ТЭЛА, проксимальный ТГВ нижних конечностей, рецидивы ВТЭ в анамнезе. Низкий риск прогрессирования/рецидива ВТЭ: подострая/хроническая фаза (> 30 дней с момента ВТЭ), дистальный ТГВ, случайная субсегментарная ТЭЛА.

² Дополнительные факторы риска кровотечения: предыдущие эпизоды кровотечений, опухоли ЖКТ, плоскоклеточный рак головы и шеи, метастатическое заболевание, печеночная/почечная недостаточность, нарушения свертываемости крови или функции тромбоцитов, высокий риск падений.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-06>

Цитирование: Ткаченко П.Е., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Гепатотоксичность. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):89–103.

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, паренхиматозноканальцевым и внутрипротоковым холестазом. При этом отмечается повышение уровня ЩФ в 2 и более раз, соотношение АЛТ/ЩФ ≤ 2 .

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

Таблица 1. Варианты паренхиматозного поражения печени

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

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

Наиболее важен фармакокинетический тип взаимодействия — когда один препарат влияет на абсорбцию, распределение, метаболизм или экскрецию другого препарата. Поскольку большинство лекарственных препаратов метаболизируются при участии системы цитохромов Р450, а определённые лекарственные вещества могут быть индукторами или ингибиторы цитохромов данной системы, риск развития нежелательных явлений возрастает.

В табл. 2 приведены индукторы и блокаторы изоферментов СYP450, 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 СYP450

Субстраты	Ингибиторы	Индукторы
СYP1A2		
5-фторурацил	Амиодарон	Рифампицин
Дакарбазин	Амитриптилин	Пантопразол
Оксалиплатин	Амлодипин	

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

Субстраты	Ингибиторы	Индукторы
Иринотекан		
Этопозид		
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

Субстраты	Ингибиторы	Индукторы
	Циметидин	Фенобарбитал
	Кломифен	Рифампицин
	Клоназепам	
	Клотримоксазол	
	Диазепам	
	Диклофенак	
	Этанол	
	Эторикоксиб	
	Изониазид	
	Итраконазол	
	Мидазолам	
	Никотинамид	
	Нифедипин	
	Пропофол	
	Силденафил	
	Тиклопидин	
	УДХК	

Спектр клинических проявлений ЛПП варьирует от бессимптомного повышения печёночных аминотрансфераз до развития желтухи, холестаза, обструкции синусоидов, прогрессирования фиброза и развития фульминантной печёночной недостаточности. Тщательный анализ всех факторов риска, контроль сопутствующих заболеваний, подбор оптимальной терапии позволяет снизить вероятность возникновения ЛПП. Однако в большинстве случаев повреждение печени протекает по механизму идиосинкразии, что в значительной степени затрудняет оценку риска его развития.

При сосудистых поражениях в патологический процесс могут вовлекаться ветви воротной вены, печёночной артерии, печёночной вены, центральных вен и синусоидов. Механизм их развития до конца не известен. При синдроме обструкции синусоидов (СОС) отмечается повреждение эндотелиальных клеток, что, в свою очередь, приводит к истончению интимы и выходу эритроцитов в пространство Диссе. Агрегация эндотелиальных клеток и эритроцитов в синусоидах создаёт препятствие венозному оттоку, приводя к стазу крови и расширению синусоидов. Развивается фиброз и облитерация центральных вен, что может приводить к центрилобулярному некрозу гепатоцитов. Клинические проявления СОС характеризуются быстрым увеличением размеров и повышением плотности печени, нарастанием асцита. В биохимическом анализе крови пре-

обладает повышение маркёров холестаза (ЩФ, ГГТ). СОС наиболее часто наблюдается у пациентов на этапе подготовки к трансплантации костного мозга. Факторами риска выступают высокие дозы облучения, а также бусульфан, цитарабин, циклофосамид, кармустин, митомицин, 6-меркаптопурин, азатиоприн, дакарбазин и оксалиплатин.

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

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

4. ДИАГНОСТИКА

- Сбор жалоб и анамнеза
- Врачебный осмотр
- Лабораторная диагностика (клинический и биохимический (+ альбумин, электролиты) анализы крови, АФП, коагулограмма (МНО, ПИ), общий анализ мочи)
- Диагностика вирусных гепатитов
 - Определение поверхностного антигена к гепатиту В (HBsAg)
 - Если HBsAg+: HBeAg, HBeAb и количественное определение ДНК HBV, HDVAb
 - Определение антител к ядерному антигену гепатита В (HBc Ab) IgG
 - Определение антител к гепатиту С (HCV), если позитивные: определение количества РНК в плазме, определение генотипа и консультация гепатолога
- Оценка функционального статуса печени по классификации Child–Pugh (CP) для случаев известного фонового цирроза печени. Каждый признак в зависимости от выраженности оценивается в баллах от 1 до 3 (табл. 3). Сумма баллов 5–6, 7–9 и 10–15 классифицируются как CP класса А, В и С соответственно
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Таблица 3. Балльная система Child–Pugh при циррозе печени

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

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

Необходим тщательный анализ принимаемых пациентом препаратов с учётом дозировки и длительности приёма. Изменения биохимических показателей вскоре после назначения препарата и последующая нормализация после его отмены свидетельствуют в пользу лекарственной гепатотоксичности. Тем не менее, в большинстве случаев диагностика ЛПП бывает затруднительной, особенно у пациентов с уже имеющимся заболеванием печени, а также у больных, получающих одновременно несколько препаратов. Помимо этого необходимо оценивать роль опухолевого поражения печени, а также возможное развитие паранеопластического синдрома. Для оценки вероятности ЛПП может применяться шкала CIOMS/RUCAM (Councils for International Organizations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method), оценивающая факторы риска, токсический потенциал препарата, наличие сопутствующей терапии и течение заболевания, а также временную связь между приёмом препарата с развитием клинических проявлений (<http://www.pmidcalc.org/?sid=8229110&newtest=Y>).

Для оценки тяжести гепатотоксичности также используются критерии Национального института изучения рака (National Cancer Institute, NCI), (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	3–10ВГН	> 10 ВГН
Гамма-глутамил-транс-пептидаза (ГГТ)	< 2,5 ВГН	2,5–5 ВГН	5–20 ВГН	> 20 ВГН
АСТ	< 2,5 ВГН	2,5–5 ВГН	5–20 ВГН	> 20 ВГН
АЛТ	< 2,5 ВГН	2,5–5 ВГН	5–20 ВГН	> 20 ВГН
Печёночная недостаточность	Нет	Нет	Астериксис (порхающий тремор)	Тяжёлая энцефалопатия, кома
Портальный кровоток	Норма	Снижен	Ретроградный кровоток, ВРВП/асцит	Состояние, требующее экстренного оперативного вмешательства

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

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

В 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 ВГН < 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

Класс препаратов	Препарат	Частота развития гепатотоксичности
	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	Доксорубин и эпирубин	Повышение АСТ/АЛТ в 40% случаев
	Блеомицин	Повышение АСТ/АЛТ от 10% до 30% случаев
Препараты, воздействующие на тубулин	Винкаалкалоиды	Повышение АСТ/АЛТ от 5% до 10% случаев
	Трабектедин	Повышение АСТ/АЛТ в 40% случаев
	Паклитаксел	Повышение АСТ/АЛТ от 7% до 26% случаев
	Доцетаксел	Умеренное повышение АСТ/АЛТ
Ингибиторы топоизомеразы	Иринотекан	Повышение АСТ/АЛТ > 15% случаев в комбинации с другими препаратами Выраженное повышение АСТ/АЛТ от 1% до 4% случаев
	Топотекан	Повышение АСТ/АЛТ > 15% случаев Выраженное повышение АСТ/АЛТ от 1% до 4% случаев
	Этопозид	Повышение АСТ/АЛТ от 5% до 100% случаев в комбинации с другими препаратами
Моноклональные антитела	Ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб	Описаны отдельные случаи развития ЛПП I–IV степени тяжести, вплоть до fulminantной печёночной недостаточности
	Бевацизумаб	Возможность протективного эффекта
(Мульти) киназные ингибиторы	Эрлотиниб	Умеренное повышение АСТ/АЛТ Повышение АСТ/АЛТ > 5 ВГН в > 10% случаев
	Гефитиниб	Повышение АСТ/АЛТ от 9 до 13% случаев Повышение АСТ/АЛТ > 5 ВГН в 2–4% случаев
	Лапатиниб	Повышение АСТ/АЛТ от 5% до 15% случаев Повышение АСТ/АЛТ > 5 раз — редко
	Сорафениб	Умеренное повышение АСТ/АЛТ Повышение АСТ/АЛТ > 5 ВГН 1–3% случаев
	Пазопаниб	Повышение АСТ/АЛТ в > 50% случаев Повышение АСТ/АЛТ > 5 ВГН в > 8% случаев Увеличение уровня общего билирубина в 30% случаев Комбинация увеличения уровня о. билирубина и АЛТ в 1–2% случаев

Класс препаратов	Препарат	Частота развития гепатотоксичности
	Сунитиниб	Повышение АСТ/АЛТ в > 40% случаев Повышение АСТ/АЛТ > 5 ВГН в > 2–3% случаев Редко — гипераммониемия и развитие печёночной энцефалопатии
	Регорафениб	Повышение АСТ/АЛТ в 39–45% случаев Повышение АСТ/АЛТ > 5 ВГН в 3–6% случаев Редко — гипераммониемия и развитие печёночной энцефалопатии
	Вемурафениб	Повышение АСТ/АЛТ в 30% случаев Повышение АСТ/АЛТ > 5 ВГН в 3% случаев
Гормональные препараты	Тамоксифен	Развитие неалкогольной жировой болезни печени в 40% случаев к 1 году применения
	Абиратерон	Описаны отдельные случаи развития ЛПП I–IV степени тяжести

ВГН — верхняя граница нормы.

5. ЛЕЧЕНИЕ

Лечение проводится в соответствии с действующими национальными рекомендациями и должна учитывать онкологический статус пациента. Может потребоваться коррекция дозы противоопухолевого химиопрепарата с низким терапевтическим индексом и/или если препарат метаболизируется при участии CYP3A4/5, активность которого снижается при хронических заболеваниях печени.

Наиболее сложной проблемой является возможность противоопухолевого лечения при нарушении белково-синтетической (уровень МНО > 1,2, альбумин < 30 г/л, неопухолевый рефрактерный асцит) и детоксикационной (общий билирубин > 51,3 мкмоль/л) функций печени. При наличии исходной печёночной недостаточности назначение определённых химиотерапевтических агентов может потребовать коррекцию их дозы (примеры коррекции дозы препаратов представлены в табл. 7).

5.1. Лечение гепатотоксичности у пациентов, получающих противоопухолевую терапию

Поскольку гепатотоксичность на фоне противоопухолевой терапии чаще всего обусловлена идиосинкразией, возможности лекарственной коррекции и/или лечения ЛПП весьма ограничены. В большинстве клинических ситуаций коррекция и лечение лекарственноиндуцированной гепатотоксичности невозможны без редукции доз противоопухолевых химиопрепаратов. Для большинства химиотерапевтических схем выработаны конкретные рекомендации по изменению дозировки, основываясь на степени

тяжести лекарственного поражения печени. Общие рекомендации по ведению пациентов с развитием лекарственно-индуцированного поражения печени на фоне проводимой химиотерапии базируются на критериях тяжести гепатотоксичности Национального института рака США (табл. 4). При изменении биохимических показателей, соответствующих 1 степени гепатотоксичности, возможно продолжить проведение химиотерапии с тщательным мониторингом лабораторных показателей пациента (оценка биохимических показателей, функциональных печёночных тестов) 1–2 раза в неделю. У больных с лекарственным поражением печени 2 степени необходимо рассмотреть возможность уменьшения дозы или временного прекращения приёма химиопрепарата. Также требуется проведение оценки динамики биохимических показателей крови с частотой 1 раз в 3–4 дня. Развитие гепатотоксичности 3–4 степени диктует необходимость временной или полной отмены химиопрепарата, проведение оценки биохимических показателей крови 1 раз в 2 дня для обеспечения своевременной диагностики развития фульминантной печёночной недостаточности.

На сегодняшний день среди препаратов, используемых для коррекции ЛПП, наибольшей доказательной базой обладает S-аденозилметионин (SAmе, AdoMet) — метаболически плейотропная молекула, которая участвует во множестве биохимических процессов в клетке, выступая в качестве донора метильной группы в реакциях метилирования нуклеиновых кислот, фосфолипидов, гистонов, биогенных аминов и протеинов. Кроме того, S-аденозилметионин является предшественником глутатиона — основного антиоксиданта в гепатоците.

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

При холестатическом/смешанном варианте поражения печени возможно совместное назначение S-аденозилметионина с препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе 15–20 мг/кг массы тела в 2–3 приёма до разрешения холестаза. Препарат назначается перорально, длительность лечения 3–6 месяцев, однако ввиду высокого профиля безопасности при отсутствии абсолютных противопоказаний (например, механическая желтуха), длительность приёма препарат не ограничена.

Препарат бицикллол, обладающий выраженным противовоспалительным и антиапоптотическим 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.

Системные глюкокортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон) могут применяться в следующих случаях:

1. Тяжелый гепатит, вызванный лекарственными препаратами: В некоторых случаях преднизолон может использоваться для уменьшения воспалительного ответа и стабилизации состояния пациента.
2. Аутоиммунная реакция на лекарство: Если лекарственная гепатотоксичность сопровождается признаками аутоиммунного гепатита (например, повышенными титрами аутоантител и гистологическими признаками аутоиммунного воспаления печени), преднизолон может быть назначен для подавления иммунной реакции.
3. Идиосинкразические реакции: В случаях, когда гепатотоксичность носит идиосинкразический характер, и сопровождается выраженной воспалительной реакцией, преднизолон может быть эффективен.

Подтверждение диагноза: Назначение преднизолона должно быть основано на тщательном диагностическом процессе, включающем биопсию печени (если это необходимо) для подтверждения воспалительного процесса или аутоиммунного компонента.

Доза и продолжительность: Дозировка и продолжительность лечения преднизолоном должны подбираться индивидуально, исходя из тяжести состояния пациента и его ответа на терапию. Обычно начинают с высоких доз с последующим постепенным снижением.

Мониторинг состояния: Пациентам, получающим преднизолон, требуется тщательный мониторинг функции печени и общего состояния для оценки эффективности и своевременного выявления побочных эффектов.

Комбинация с другими терапиями: В некоторых случаях преднизолон может быть частью комплексной терапии, включающей отмену гепатотоксичного лекарства и назначение других поддерживающих препаратов.

Противопоказания и предостережения:

Инфекционные заболевания: Преднизолон может подавлять иммунную систему, что повышает риск инфекций.

Сахарный диабет: Глюкокортикоиды могут ухудшать контроль уровня глюкозы в крови.

Гипертония и остеопороз: Длительное использование преднизолона может усугубить эти состояния.

5.2. Лечение гепатотоксичности, ассоциированной с применением ингибиторов контрольных точек

Иммунотерапия онкологических заболеваний с использованием селективных моноклональных антител, блокирующих «контрольные точки» иммунного ответа (immune checkpoint inhibitors), находит всё большее применение в терапии онкологических 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
2	АЛТ, АСТ > 3 ≤ 5 ВГН; Общий билирубин > 1,5 ≤ 3 ВГН	<ul style="list-style-type: none"> • Приостановить терапию • Исключить вирусные гепатиты, аутоиммунные заболевания печени, билиарную обструкцию, новые метастазы или тромбоз • Назначить преднизолон 0,5–1 мг/кг/сут (или метилпреднизолон в эквивалентной дозе) на 4 недели, с последующим уменьшением дозировки • Контроль б/х показателей дважды в неделю • При необходимости — проведение биопсии печени • Возобновить терапию ингибиторами контрольных точек возможно при снижении дозы преднизолона до 10 мг/сут (улучшение б/х показателей до 1 степени гепатотоксичности)
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 мофетил микофенолат • При улучшении б/х показателей начать постепенное снижение дозы преднизолона через 4 недели • При необходимости — проведение биопсии печени

ВГН — верхняя граница нормы.

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

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-07>

Цитирование: Виценя М.В., Полтавская М.Г., Потиевская В.И., Агеев Ф.Т. и соавт. Кардиоваскулярная токсичность. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):104–132.

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

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

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

Общие положения

Кардиоваскулярная токсичность — термин, который включает в себя различные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы, вызванные противоопухолевой терапией. Кардиоваскулярная токсичность 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. Частота возникновения сердечно-сосудистых осложнений варьирует в широких пределах в зависимости от схемы противоопухолевой терапии, исходного риска кардиоваскулярной токсичности и ряда других факторов.

Всем пациентам до начала потенциально кардиотоксичного противоопухолевого лечения рекомендовано оценить сердечно-сосудистый риск и риск кардиоваскулярной токсичности 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 Методическом письме для кардиологов учреждений онкологического профиля по профилактике сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии (Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22 (7):3685. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3685>. EDN: UOQBUG). Для оценки риска кардиоваскулярной токсичности можно воспользоваться онлайн калькуляторами (HFA-ICOS Cardio-Oncology cardiovascular risk assessment tool. https://www.cancercalc.com/hfa-icos_cardio_oncology_risk_assessment.php).

Перед назначением препаратов, для которых не разработаны специфические рекомендации по стратификации риска кардиоваскулярной токсичности (например, фторпиримидины, препараты платины, таксаны, андрогенная депривационная терапия, гормонотерапия РМЖ), рекомендуется оценить общий риск ССЗ в соответствии с текущими рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике Российского и/или Европейского общества кардиологов с использованием шкалы SCORE (у пациентов без исходных ССЗ, сахарного диабета, хронической болезни почек ≥ 3 ст) (<https://www.heartscore.org/>). Пациенты, которым проводилась или планируется кардиоваскулотоксичная лекарственная и/или лучевая терапия на область грудной клетки или крупных сосудов, относятся к категории высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска при наличии SCORE $> 5\%$, ССЗ, сахарного диабета, систолического АД ≥ 180 мм рт. ст., семейной гиперлипидемии, СКФ < 60 мл/мин.

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

- здоровый образ жизни, включая здоровое питание, отказ от курения, регулярные физические нагрузки умеренной интенсивности ≥ 150 мин в неделю;
- выявление и контроль традиционных факторов риска ССЗ (АГ, курения, дислипидемии, сахарного диабета, ожирения) 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 кардиоваскулотоксичную противоопухолевую терапию, нуждаются в кардиологическом мониторинге с использованием инструментальных и лабораторных методов обследования для своевременного выявления ранних проявлений кардиоваскулярной токсичности, 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 кардиоваскулотоксичности 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 кардиоваскулярной токсичности;
- с плохо контролируемыми факторами риска ССЗ (АД, холестерин);
- с существенным повышением сердечных биомаркеров (тропонин, натрий-уретические пептиды и др.) или значимой патологией при инструментальных исследованиях (ЭКГ, Эхо-КГ).

Лечение сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии проводится согласно утвержденным Минздравом РФ Клиническим рекомендациям по соответствующим нозологиям (https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend).

При назначении кардиологических препаратов необходимо учитывать межлекарственные взаимодействия с противоопухолевой терапией (https://www.drugs.com/drug_interactions.html).

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

	Дисфункция ЛЖ/СН	АГ	Артериальная гипотония	Ишемия миокарда	ИМ	Нарушения ритма и проводимости сердца	Удлинение QTc	Синдром Рейно	Инсульт	Периферический атеросклероз	Лёгочная артериальная гипертония	ТГВ/ТЭЛА	Отеки	Перикардит/перикардальный выпот	Миокардит
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Антрациклиновые антибиотики ¹															
Анти-HER2-терапия ²															
Анти-VEGF-терапия ³															
Фторпиримидины ⁴															
Таксаны ⁵															
Препараты платины ⁶															
Алкилирующие агенты ⁷															

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Алкалоиды барвинка ⁸															
Ингибиторы mTOR ⁹															
Интерферон-альфа															
Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, блокирующие PD-1 ¹⁰ , CTLA-4 ¹¹ , PD-L1 ¹²															
Андрогенная депривационная терапия ¹³															
Антиэстрогены ¹⁴															
Ингибиторы ароматаз ¹⁵															
Ингибиторы циклин-зависимых киназ 4/6 ¹⁶															
Комбинированная терапия ингибиторами RAF и MEK ¹⁷															
Ингибиторы киназы анапластической лимфомы ¹⁸															
Анти-EGFR-терапия ¹⁹															
Ингибиторы тирозинкиназы Bcr-Abl ²⁰															
Другие противоопухолевые антибиотики ²¹															
Другие алкилирующие средства ²²															
Другие алкалоиды ²³															
Аналоги фолиевой кислоты ²⁴															
Прочие противоопухолевые препараты ²⁵															

¹ Доксорубицин, эпирубицин, даунорубицин, идарубицин
² Трастузумаб, трастузумаб эмтанзин, пертузумаб, лапатиниб
³ Сунитиниб, сорафениб, пазопатиб, бевацизумаб, афлиберцепт, акситиниб, вандетаниб, кабозантиниб, ленаватиниб, нинтеданиб, рамуцирумаб, регорафениб
⁴ 5-фторурацил, капецитабин, гемцитабин
⁵ Паклитаксел, доцетаксел, кабазитаксел



- ⁶ Цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин
⁷ Циклофосфамид, ифосфамид
⁸ Винкристин, винбластин, винорелбин
⁹ Эверолимус, темсиrolимус
¹⁰ Ниволумаб, пембролизумаб, пролголимаб
¹¹ Ипилимумаб
¹² Авелумаб, атезолизумаб, дурвалумаб
¹³ Гозерелин, абиратерон, апалутамид, бикалутамид, бусерелин, дегареликс, лейпрорелин, трипто-
 релин, флутамид, энзалутамид
¹⁴ Тамоксифен, фулвестрант
¹⁵ Анастрозол, летрозол
¹⁶ Рибоциклиб, палбоциклиб, абемациклиб
¹⁷ Дабрафениб + траметиниб, вемурафениб + кобиметиниб, энкорафениб + биниметиниб
¹⁸ Алектиниб, кризотиниб, церитиниб
¹⁹ Панитумумаб, цетуксимаб, осимертиниб, афатиниб, гефитиниб, эрлотиниб
²⁰ Иматиниб
²¹ Блеомицин, митомицин, иксабепилон
²² Темозоломид, прокарбазин
²³ Иринотекан, этопозид
²⁴ Метотрексат, пеметрексед
²⁵ Эрибулин.

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 нг/мл, NT-проBNP ≥ 125 нг/мл или новое значительное повышение от исходного уровня.

Дисфункция сердца наиболее часто связана с применением антрациклиновых 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 доксорубина, ≥ 600 мг/м² эпирубина);
- доза лучевой терапии на сердце > 15 Гр, либо доза на объем, содержащий сердце, > 35 Гр;
- терапия антрациклинами в низких суммарных дозах в сочетании с лучевой терапией на область средостения или левую половину грудной клетки в низких дозах;
- последовательная терапия антрациклинами и трастузумабом;
- терапия антрациклинами в низких дозах или трастузумабом в сочетании с наличием у пациента двух и более факторов риска ССЗ, ССЗ (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

- Сбор жалоб с целью выявления симптомов, типичных для СН (одышка, утомляемость, плохая переносимость нагрузок, отеки нижних конечностей, ортопноэ, сердечная астма), анамнеза (сведения о наличии ИБС, АГ и других ССЗ и их факторов риска, семейный анамнез);
- физикальное обследование с измерением офисного АД;
- Эхо-КГ для оценки ФВлж, общей продольной деформации миокарда (GLS) ЛЖ (при доступности метода) и других показателей структурно-функционального состояния сердца; при недостаточной информативности Эхо-КГ 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;

По результатам обследования рассчитывается риск кардиоваскулярной токсичности.

1.2.2. В процессе терапии

- Опрос и физикальное обследование больных перед каждым циклом ХТ с целью выявления симптомов, типичных для СН;
- Эхо-КГ с оценкой ФВлж, GLS ЛЖ (при доступности метода); для повышения точности исследования Эхо-КГ желательно выполнять на одном приборе и одним оператором; частота обследования зависит от режима противоопухолевой терапии, риска кардиоваскулярной токсичности и клинического состояния пациента; у бессимптомных пациентов с исходно нормальной функцией сердца Эхо-КГ следует проводить по завершении антрациклин-содержащей ХТ, если доза доксорубицина не превышает 250 мг/м^2 (или эквивалентной дозы другого антрациклина); при кумулятивной дозе доксорубицина $> 250 \text{ мг/м}^2$ дополнительное обследование рекомендовано после каждого повышения дозы примерно на 100 мг/м^2 (или примерно 200 мг/м^2 эпирубицина); у бессимптомных пациентов с исходно нормальной функцией сердца Эхо-КГ рекомендовано проводить каждые 3 месяца в процессе анти-HER2 терапии и по ее завершении; при проведении анти-HER2 терапии у больных с метастатическим раком Эхо-КГ 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 риском кардиоваскулярной токсичности или при появлении клинических и эхо-кардиографических 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 (доксорубин $< 360 \text{ мг/м}^2$, даунорубин $< 800 \text{ мг/м}^2$, эпирубин $< 720 \text{ мг/м}^2$, идарубин $< 150 \text{ мг/м}^2$, митоксантрон $< 160 \text{ мг/м}^2$);
- использование менее кардиотоксичных режимов противоопухолевой терапии (без антрациклинов), если имеются доказательства не меньшей их эффективности;
- использование липосомальной формы доксорубина (при раке яичников, ВИЧ-ассоциированной саркоме Капоши, при неэффективности по крайней мере одной линии предшествующей терапии, при метастатическом 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 (предпочтительно карведилол, небиволол), статины (аторвастатин, розувастатин и др.) при использовании антрациклинов у пациентов с высоким/очень высоким риском кардиоваскулярной токсичности и дислипидемией;
- дексразоксан (при его доступности) при метастатическом РМЖ, если кумулятивная доза доксорубина составила более 300 мг/м^2 или эпирубина — 540 мг/м^2 , в случае целесообразности продолжения терапии антрациклинами, а также при исходном поражении сердца (наряду с проводимой кардиологической терапией) больным, которым показана терапия антрациклинами, независимо от типа онкологического заболевания;
- регулярные аэробные физические нагрузки (не менее 150 мин в нед.) при терапии антрациклинами.

1.3.2. Лечение

Терапия СН рекомендована пациентам с симптомной дисфункцией сердца, а также бессимптомной умеренной/тяжелой дисфункцией сердца (ФВлж $< 50\%$), связанной с противоопухолевым лечением. Терапия СН проводится согласно общепринятым рекомендациям. 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 тяжести дисфункции сердца и наличия симптомов СН.

- При симптомной тяжелой дисфункции сердца терапию антрациклинами рекомендовано прекратить.

- При симптомной умеренной дисфункции сердца рекомендовано приостановить терапию антрациклинами, направить пациента на консультацию кардиолога для назначения 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 антрациклинами должно приниматься мультидисциплинарной командой.
- При бессимптомной умеренной и тяжелой дисфункции сердца рекомендовано приостановить терапию антрациклинами, 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 антрациклинами может быть продлена на фоне более частого мониторинга, следует рассмотреть назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина II и/или бета-адреноблокаторов.
- При симптомной умеренной и тяжелой дисфункции сердца рекомендовано приостановить анти-HER2 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 Эхо-КГ через 12 мес. после завершения лечения.

Больным высокого и очень высокого риска рекомендовано проведение Эхо-КГ через 3 и 12 мес. после завершения лечения. В дальнейшем при отсутствии симптомов СН следует рассмотреть проведение Эхо-КГ 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 (критерии в табл. 2), может потребоваться более частое обследование и наблюдение у кардиолога.

2. ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

2.1. Классификация и факторы риска

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

Для большинства из этих препаратов не разработаны специфические рекомендации по стратификации риска, и рекомендуется оценить общий риск ССЗ в соответствии с текущими рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике на основании популяционных факторов риска и наличия ССЗ в анамнезе. Дополнительными факторами риска являются лучевая терапия на область грудной клетки, синдром Рейно, артериальные и венозные тромбозы в анамнезе.

Для терапии фторпиримидинами единственным фактором риска сердечно-сосудистых событий, значимость которого доказана в нескольких исследованиях, является наличие ССЗ в анамнезе. При этом следует отметить, что многие случаи вазоспастической стенокардии, наиболее типичной для этой группы препаратов, зарегистрированы у пациентов, не имеющих не только ССЗ, но и факторов риска ССЗ.

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;
- Эхо-КГ;
- нагрузочные пробы (велоэргометрия, тредмил-тест, стресс-эхокардиография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография с нагрузкой и др.), холтеровское мониторирование ЭКГ — 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, печеночных трансаминаз, креатинкиназы, креатинина и расчётом клиренса креатинина и/или СКФ, калия, натрия.

2.2.2. В процессе терапии

- Опрос больного с целью выявления клинических симптомов стенокардии напряжения или покоя (и их эквивалентов);
- ЭКГ в 12 отведениях перед каждым циклом терапии, ассоциирующей с ишемическими осложнениями (в первую очередь — фторпиримидинами), а также при появлении клинических симптомов стенокардии для выявления признаков ишемии миокарда;
- нагрузочные пробы, холтеровское мониторирование ЭКГ, коронароангиография, МСКТ коронарных артерий — по показаниям².

Таблица 3. Клиническая классификация болей в грудной клетке

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

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

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.

2.3. Профилактика и лечение

До начала терапии, ассоциирующейся с ишемическими осложнениями, всем больным должны быть даны рекомендации по изменению образа жизни, необходима коррекция модифицируемых факторов риска ССЗ и оптимизация терапии имеющихся ССЗ согласно общепринятым рекомендациям. У больных ИБС при возможности следует избегать продолжительной и высокодозной терапии фторпиримидинами и другими противоопухолевыми препаратами, ассоциирующимися с риском ишемических осложнений. При отсутствии альтернативы терапию проводить в условиях частого мониторинга симптомов ИБС и ЭКГ. При наличии показаний к андроген-депривационной терапии у больных ИБС следует рассмотреть назначение наименее кардиотоксичного препарата (ранее отдавалось предпочтение антагонистам ГРГ; кардиотоксичность агониста ГРГ лейпрорелина не превышает кардиотоксичность антагонистов ГРГ).

При развитии ишемии миокарда рекомендовано приостановить терапию, назначить нитраты (нитроглицерин сублингвально или изосорбида динитрат в ингаляциях) при тщательном мониторинге. Если пациент находится вне медицинского учреждения, ему следует рекомендовать немедленно вызвать скорую медицинскую помощь. При планировании дальнейшего лечения препаратом, вызвавшим ишемию миокарда, или сходными препаратами необходима консультация кардиолога, тщательное обследование и коррекция терапии. В случае документированного вазоспазма (элевация сегмента ST на ЭКГ) возобновление терапии возможно только при отсутствии альтернативы, на фоне назначения профилактической терапии и продолжительного ЭКГ мониторинга в день введения препарата. В случае возобновления терапии 5-фторурацилом предпочтительны схемы лечения, предполагающие болюсное, а не продолжительное инфузионное введение препарата. Может быть предложен 3-дневный курс нитратов или антагонистов кальция: за сутки до, во время и сутки после введения препарата. Следует учитывать, что у большого числа пациентов такая терапия не предотвращает появления ишемии миокарда.

При наличии симптомов и признаков, позволяющих подозревать острый коронарный синдром — ИМ (интенсивная боль за грудиной продолжительностью более 20 мин, сопровождающаяся слабостью, одышкой, кашлем, сердцебиением, обмороком, характерными изменениями ЭКГ), нестабильную стенокардию (впервые возникшая, прогрессирующая стенокардия), показана экстренная госпитализация в специализированное кардиологическое отделение с блоком интенсивной терапии для проведения комплекса диагностических и лечебных мероприятий. До приезда бригады скорой медицинской помощи показан приём ацетилсалициловой кислоты 500 мг (разжевать), при продолжающемся болевом синдроме — нитроглицерин сублингвально. Традиционно рекомендовалось избегать возобновления противоопухолевой терапии у больных с развившимся на её фоне ИМ. В настоящее время у пациентов с гемодинамически значимым поражением коронарных артерий решение о возобновлении прежней противоопухолевой терапии может быть принято мультидисциплинарной командой после реваскуляризации мио-

карда при отсутствии сравнимого по эффективности альтернативного лечения и с учетом 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.

3. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ

Артериальная гипертензия — наиболее распространённая коморбидная сердечно-сосудистая патология у пациентов со злокачественными новообразованиями. Она может быть обусловлена как самим онкологическим заболеванием (например, рак почки), так и противоопухолевой терапией. Возникновение или дестабилизация ранее контролируемой АГ наиболее часто наблюдается при применении ингибиторов VEGF (сунитиниб, 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;

- хроническая болезнь почек, протеинурия;
- предшествующая терапия антрациклинами и ЛТ.

3.2. Диагностика

3.2.1. До начала анти-VEGF терапии

- 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 с оценкой протеинурии;
- 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;
- общий анализ мочи с оценкой протеинурии, определение микроальбуминурии при доступности.

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.

При резистентной АГ следует рассмотреть назначение бета-адреноблокаторов (предпочтительно небиволол, карведилол), спиронолактона, органических нитратов. Назначение диуретиков можно рассмотреть при условии контроля электролитов крови и функции почек.

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 систолического < 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.

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 сер-

дечно-сосудистой системы, хирургические вмешательства, осложнения лучевой терапии и противоопухолевая лекарственная терапия (табл. 1). Важное клиническое значение имеют желудочковые тахикардии, в том числе обусловленные удлинением интервала QT, фибрилляция/трепетание предсердий и брадикардии.

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, рибоциклиб, 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
Состояния, связанные с электролитным дисбалансом: <ul style="list-style-type: none">• рвота;• диарея;• лечение петлевыми диуретиками;• гипокалиемия $\leq 3,5$ ммоль/л;• гипомagneмия $\leq 1,6$ мг/дл;• гипокальциемия $\leq 8,5$ мг/дл;• гипотиреоз. Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT: <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 скорректированного интервала QT (QTc) и оценкой факторов, потенциально влияющих на его величину. Величина QTc

определяется по формуле Фредерика ($QT_c = QT/3 \sqrt{RR}$, сек); при автоматическом определении (на современных электрокардиографах) в случае удлинения QT_c рекомендовано проверить его величину по формуле Фредерика; нормальное значение QT_c для мужчин — менее 430 мс, для женщин — менее 450 мс.

Пациентам высокого и очень высокого риска может потребоваться проведение дополнительного обследования: Эхо-КГ, 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 QT_c в соответствии с протоколом для препарата, если $QT_c \leq 480$ мс;
- ЭКГ в 12 отведениях с определением QT_c еженедельно, если $QT_c > 480$ мс;
- ЭКГ в 12 отведениях с определением QT_c 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 $QT_c > 480$ мс до начала лечения следует рассмотреть альтернативные методы терапии препаратами, не влияющими на его продолжительность; при $QT_c \geq 500$ мс рекомендован выбор альтернативных препаратов;
- если в процессе лечения $QT_c > 480$ мс, но < 500 мс, рекомендована коррекция обратимых причин, еженедельный контроль ЭКГ;
- при бессимптомном увеличении длительности $QT_c \geq 500$ мс следует приостановить противоопухолевое лечение, устранить 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 ≥ 500 мс, следует обсудить альтернативную терапию;

- при развитии тахикардии типа «пируэт» или устойчивой желудочковой тахикардии следует отменить противоопухолевое лечение и устранить возможные предрасполагающие факторы; в случае возникновения пробежек желудочковой тахикардии типа «пируэт» следует назначить внутривенную инфузию 10 мл 25% раствора магния сульфата, при тенденции к брадикардии возможно использование учащающей (а +) трансвенозной кардиостимуляции или внутривенно инфузии допамина или добутамина; 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 протеосом, иммуномодулирующие препараты, ингибиторы гистон деацетилазы, ИКТИ и CART-терапия. Фибрилляция предсердий также может возникать в периоперационном периоде, при проведении лучевой терапии.

При возникновении фибрилляции или трепетания предсердий рекомендована консультация кардиолога. Принятие решения о тактике ведения пациентов, включая возможность продолжения противоопухолевой терапии, выборе стратегии лечения аритмии, назначении антикоагулянтной терапии, предпочтительно осуществлять в рамках кардиоонкологической мультидисциплинарной команды.

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, соталол). Для контроля частоты сердечных сокращений предпочтительно назначение бета-адреноблокаторов (биспролол, метопролол и др.). Показания к проведению катетерной аблации определяются в соответствии с текущими рекомендациями.

Фибрилляция и трепетание предсердий сопряжены с повышением риска инсульта и системных тромбозмболических осложнений, что требует рассмотрения вопроса о назначении антикоагулянтной терапии. Для оценки риска развития инсульта и тромбозмболических осложнений используется шкала CHA2DS2-VA. Наличие ≥ 2 баллов

является показанием к назначению антикоагулянтов. При наличии 1 балла следует рассмотреть назначение антикоагулянтов. Необходимо принимать во внимание, что у онкологических больных риск тромбоэмболии, определенный по шкале CHA₂DS₂-VA, может недооцениваться.

С другой стороны, наличие онкологического заболевания повышает риск больших кровотечений у пациентов с фибрилляцией/трепетанием предсердий. В некоторых клинических ситуациях, если причину опасных для жизни кровотечений невозможно устранить, риск кровотечения может превысить риск тромбоэмболических осложнений и пользу профилактической антикоагулянтной терапии. Риск кровотечений определяется по наличию факторов риска (модифицируемых и немодифицируемых) на основании шкал риска кровотечений, наиболее часто — по шкале HAS-BLED.

К дополнительным (помимо шкалы) 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 одного объема циркулирующей крови);
- коагулопатии с состоянием гипокоагуляции.

Таким образом, принятие решения о назначении антикоагулянтной терапии у онкологических пациентов с фибрилляцией предсердий представляет сложную задачу и должно проводиться индивидуально с учетом типа онкологического заболевания, его стадии, прогноза, риска кровотечения и других факторов. Эти аспекты могут изменяться в течение короткого периода времени, что требует динамической оценки.

Для профилактики инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий предпочтительно назначение пероральных антикоагулянтов (ПОАК) (апиксабан, ривароксабан и дабигатран) при уровне тромбоцитов не менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$. При уровне тромбоцитов 20000–50000 ПОАК могут применяться с большой осторожностью по решению консилиума при условии тщательного наблюдения и мониторинга количества тромбоцитов. При этом рекомендуется рассмотреть сниженную дозу ПОАК, особенно при наличии более одного фактора риска кровотечений.

При наличии у пациента механических протезов клапанов или умеренного/тяжелого митрального стеноза назначается варфарин.

Низкомолекулярный гепарин является краткосрочным вариантом антикоагуляции, в основном во время лечения некоторых видов рака, после недавнего активного кровотечения или при тромбоцитопении.

При назначении антикоагулянтов необходимо учитывать межлекарственные взаимодействия с противоопухолевыми препаратами.

Антиагреганты, такие как ацетилсалициловая кислота и клопидогрел, не являются альтернативой антикоагулянтам, их не следует использовать для профилактики инсульта и системных тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Показания к установке окклюдера в ушко левого предсердия для предотвращения ишемического инсульта и тромбоэмболий определяются в соответствии с текущими рекомендациями.

В случае развития опасного для жизни кровотечения у пациентов, получающих ПОАК, для устранения их антитромботического эффекта следует рассматривать применение специальных антидотов.

4.3.3. Брадиаритмии

При появлении или усугублении имевшихся ранее брадиаритмий и нарушений проводимости сердца рекомендована консультация кардиолога. Решение вопроса о возможности продолжения противоопухолевого лечения должно приниматься кардиоонкологической мультидисциплинарной командой. Показания к электрокардиостимуляции определяются согласно существующим рекомендациям для пациентов без злокачественных новообразований.

5. КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУННОГО ОТВЕТА (ИКТИ)

Терапия ИКТИ может сопровождаться целым рядом иммуноопосредованных побочных эффектов. Распространенность сердечно-сосудистых осложнений составляет от 3,4 % до 10 %. Наиболее тяжелым является миокардит, и, хотя частота тяжелого миокардита невелика (до 1,1%), летальность составляет от 25 % до 50 %. Другие проявления кардиотоксичности ИКТИ включают дислипидемию, прогрессирование атеросклероза, острый коронарный синдром (ОКС), васкулит, суправентрикулярные и желудочковые нарушения ритма, нарушения атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, внезапную смерть, синдром такоцубо, невоспалительную дисфункцию ЛЖ/СН, перикардит, перикардальный выпот, ишемический инсульт, венозные тромбоэмболические осложнения.

5.1. Факторы риска

Единственный доказанный фактор риска миокардита — комбинация двух ИКТИ. К вероятно предрасполагающим факторам относят: предшествующую противоопухоле-

вую терапию, аутоиммунные и сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, сахарный диабет, экспрессию кардиальных антигенов в опухоли, генетические полиморфизмы CTLA-4, PD-1 или PDL-1.

Фактор риска невоспалительной дисфункции ЛЖ/СН — дисфункция ЛЖ или СН до начала терапии ИКТИ.

Фактор риска сосудистых событий, включая ОКС, — наличие документированного атеросклероза коронарных артерий или другого сосудистого заболевания до начала терапии ИКТИ.

5.2. Диагностика

Подозрение на **ИКТИ-ассоциированный миокардит** должно возникать при появлении новых кардиальных симптомов, изменений на ЭКГ и/или повышении тропонина, особенно в первые 12 недель терапии. Однако возможны как ранний дебют после первой же инфузии, так и поздний — через год и более на фоне длительной терапии.

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

- Большой критерий — диагноз миокардита по данным МРТ сердца (модифицированные критерии Lake Louise).
- Малые критерии:
 - любой из следующих симптомов: слабость, утомляемость, миалгии, боль в груди, диплопия, птоз, затруднение дыхания, одышка, ортопноэ, отеки ног, перебои в работе сердца, сердцебиение, головокружение, синкопальные состояния, мышечная слабость, кардиогенный шок;
 - желудочковые аритмии, остановка сердца и/или новые нарушения проводимости сердца;
 - систолическая дисфункция левого желудочка с возможными регионарными нарушениями сократимости, не типичными для синдрома такоцубо;
 - другие иммуопосредованные осложнения, особенно миозит, миопатия, myasthenia gravis;
 - предположительный диагноз миокардита по данным МРТ.

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

Невоспалительная дисфункция ЛЖ/СН в типичных случаях развивается в более поздние сроки, чем миокардит (как правило через 6 и более месяцев терапии ИКТИ). Критерий диагноза — появление дисфункции ЛЖ/СН при отсутствии ОКС, синдрома такоцубо и миокардита.

Появление **нарушений сердечного ритма и проводимости** может быть следствием миокардита, невоспалительной дисфункции ЛЖ/СН, перикардита, а также воспалительного стресса и прямого аритмогенного действия ИКТИ. Аритмии, особенно суправентрикулярные тахикардии, также могут быть обусловлены некардиальными воспалительными осложнениями ИКТИ, такими как тиреоидит.

Диагностика синдрома такоцубо, ОКС и других сосудистых осложнений, перикардита, нарушений ритма и проводимости осуществляется на основании текущих Клинических рекомендаций Минздрава РФ.

5.2.1. До начала терапии

- Сбор жалоб и анамнеза (сведения о наличии ССЗ и их факторов риска);
- физикальное обследование;
- ЭКГ в 12 отведениях;
- Эхо-КГ;
- 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 каждой трех доз ИКТИ до окончания терапии;
 - физикальное обследование и липидный профиль — после каждой 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, BNP или NT-proBNP, ЭКГ (если ранее не выполнены), Эхо-КГ с оценкой GLS (при доступности метода), МРТ сердца при подозрении на миокардит.

При выявлении новых нарушений ритма и проводимости следует также выполнить исследование электролитов крови, функции щитовидной железы и почек. Отдельным пациентам показаны ПЭТ, эндомиокардиальная биопсия (при подозрении на миокардит), коронарография (при подозрении на ОКС).

5.3. Профилактика и лечение

Профилактика базируется на общих подходах к снижению риска ССО, включая немедикаментозные и медикаментозные методы коррекции факторов риска (см. Общие положения). Специфические меры профилактики кардиоваскулярной токсичности ИКТИ не разработаны.

При подозрении или подтвержденном диагнозе миокардита терапию ИКТИ следует прервать и госпитализировать пациента в кардиологическое отделение или отделение интенсивной терапии при фульминантном миокардите. В острой фазе симптомного ИКТИ-ассоциированного миокардита рекомендуется постоянный мониторинг ЭКГ для выявления АВ блокад и тахикардий.

При подозрении на миокардит до подтверждения диагноза у клинически нестабильных пациентов (с симптомами СН, желудочковыми аритмиями, полной АВ блокадой) следует рассмотреть введение одной дозы метилпреднизолона.

При подтвержденном миокардите следует максимально быстро (желательно в первые 24 часа) начать лечение высокими дозами кортикостероидов (метилпреднизолон в/в 500–1000 мг в сутки на 3–5 дней) с переходом на таблетированный преднизолон 1 мг/кг (до 80 мг) в сутки при улучшении состояния (снижение тропонина на 50% в течение 24–72 часов, разрешение дисфункции ЛЖ, АВ блокады и аритмий). Некоторые рекомендации указывают на допустимость более низких стартовых доз глюкокортикоидов (преднизолон 1–2 мг/кг) с быстрым повышением в случае недостаточной эффективности. При отсутствии быстрого эффекта следует рассмотреть иммуносупрессивную терапию второй линии.

Терапию продолжать до выздоровления, критериями которого являются полное разрешение симптомов, нормализация биомаркеров, систолической функции ЛЖ и проводимости сердца без ухудшения после отмены иммуносупрессивной терапии. При МРТ могут сохраняться позднее контрастное усиление и усиление T1 сигнала в связи с фиброзом, но признаков отека не должно быть.

При развитии дисфункции ЛЖ/СН, нарушений ритма и проводимости, ОКС и синдрома такоцубо терапию ИКТИ следует прервать. Лечение этих осложнений следует проводить на основании соответствующих Клинических рекомендаций Минздрава РФ.

Следует учитывать, что нарушения проводимости могут носить преходящий характер, поэтому имплантация постоянного ЭКС показана лишь при гемодинамически значимой брадикардии и высокой вероятности ее необратимости (фиброз проводящей системы).

Возобновление терапии ИКТИ

- После перенесенного миокардита, как правило, противопоказано; оно может рассматриваться в отдельных случаях, если не было существенных нарушений функции миокарда, или гистологические признаки его поражения были незначительными; если принято решение о возобновлении терапии ИКТИ, не следует применять их комбинацию; после возобновления следует мониторировать уровень тропонина и ЭхоКГ;
- у пациентов с невоспалительной дисфункцией ЛЖ/СН может рассматриваться и зависит от тяжести клинических проявлений и дисфункции миокарда (см. раздел 1.3.2. и рис. 1);
- при нарушениях ритма и/или проводимости зависит от тяжести аритмии, ее причины и степени коррекции; в целом, после развития тяжелой АВ блокады или желудочковой тахикардии возобновления ИКТИ следует избегать;
- при синдроме такоцубо можно рассматривать после восстановления функции миокарда в соответствии с текущими согласительными документами;
- после лечения ОКС может рассматриваться.

Во всех случаях решение о возможности возобновления терапии ИКТИ и другими противоопухолевыми препаратами должно приниматься мультидисциплинарным консилиумом.

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

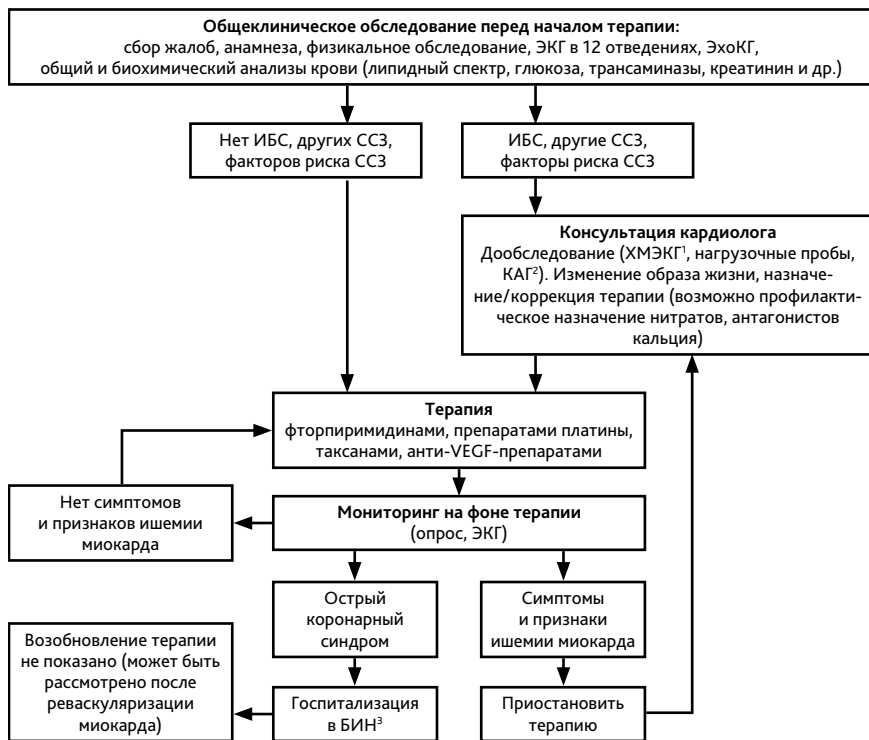
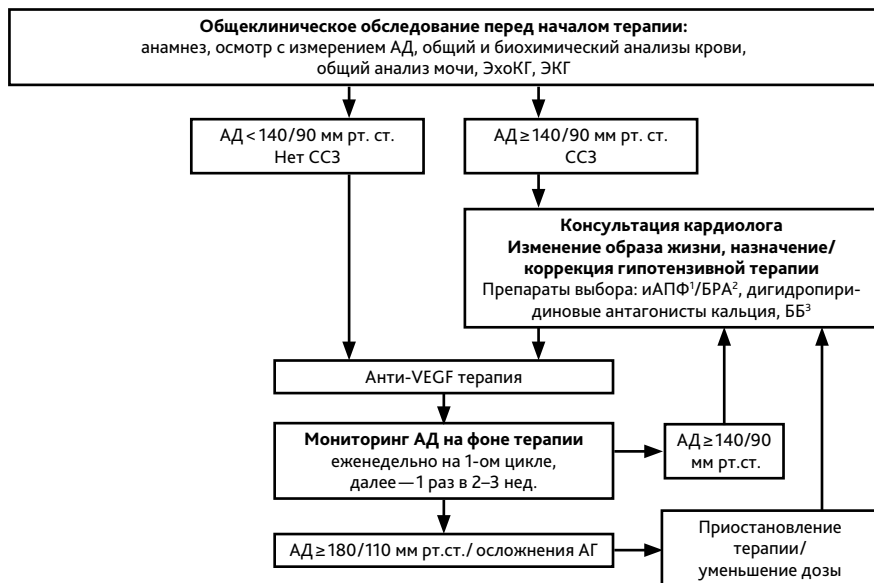
¹ ХМЭКГ — холтеровское мониторирование ЭКГ² КАГ — коронароангиография³ БИН — блок интенсивного наблюдения.

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



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

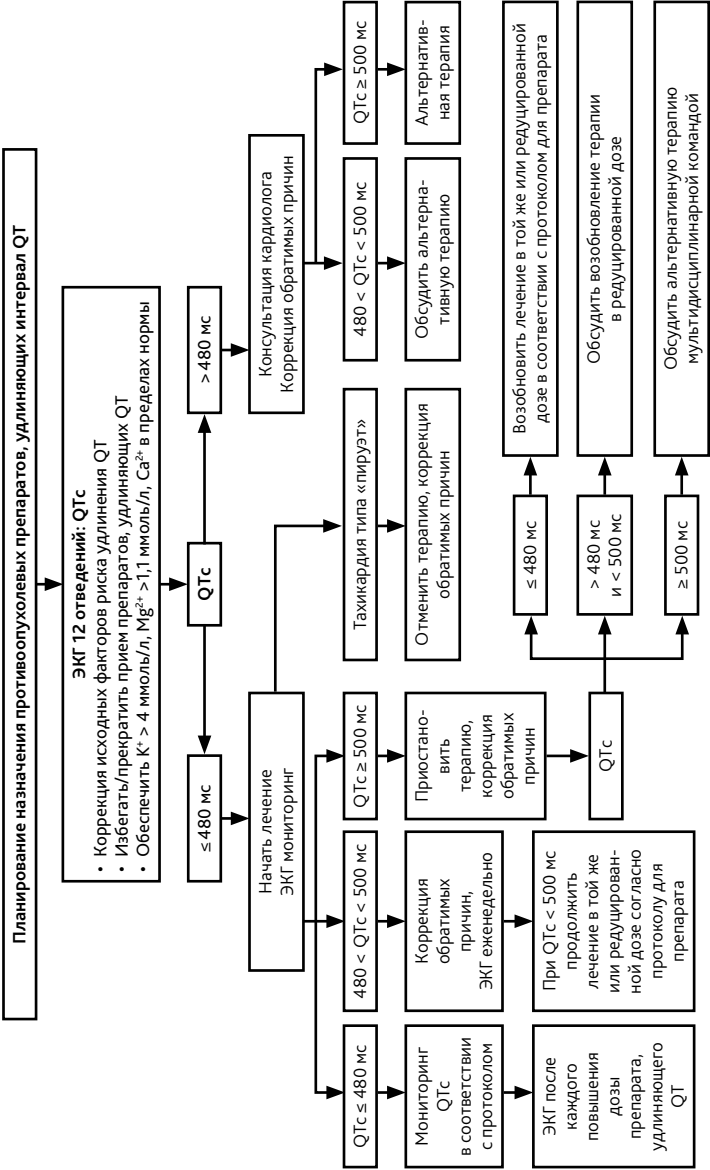
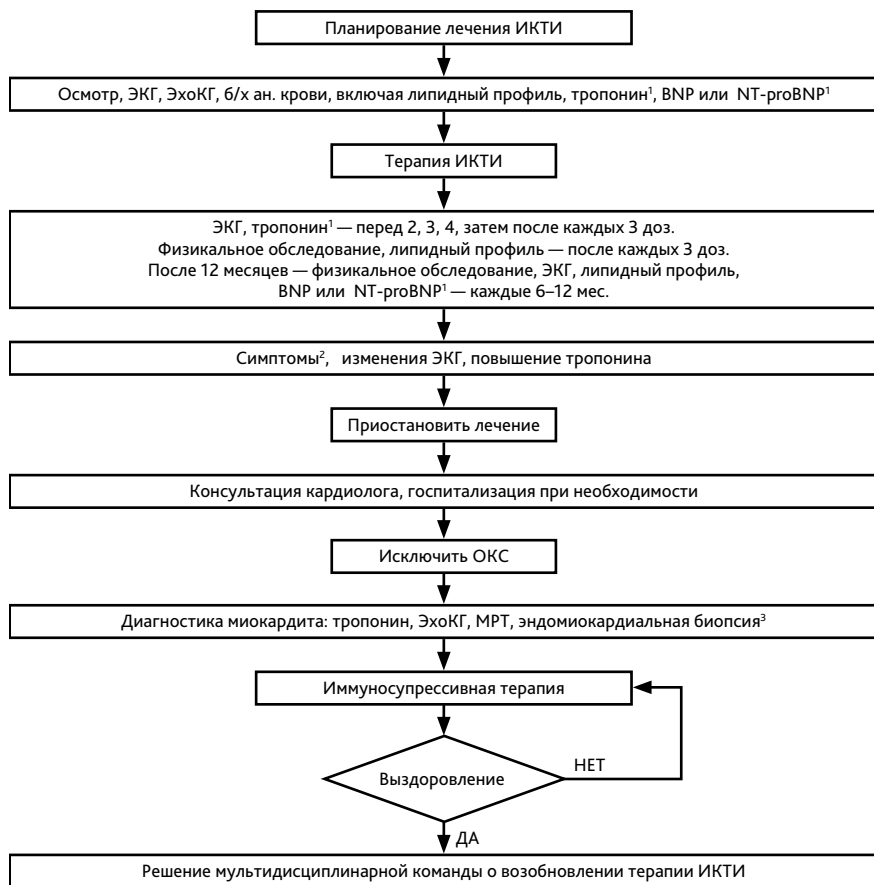


Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при назначении противоопухолевых препаратов, удлиняющих интервал QT



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

¹ При доступности.

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

³ Критерии — см. раздел 5.2.

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

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-08>

Цитирование: Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А. и соавт. Дерматологические реакции. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):133–175.

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-папулезная сыпь, зуд, сухость кожи, трещины кожи, паронихия, ладонно-подошвенный синдром, ЛПС, ладонно-подошвенная реакция, ЛПР, 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 протеинкиназ (ингибиторов тирозинкиназ), PI3K (альфа-изоформа фосфатидилинозитол-3-киназы), ингибиторов контрольных точек и противоопухолевых химиопрепаратов. Дерматологические реакции развиваются в разные сроки противоопухолевой терапии (табл. 1), с различной частотой (табл. 2).

Таблица 1. Виды дерматологических реакций

Дерматологическая реакция	Группа препаратов или препарат	Сроки развития дерматологической реакции после начала терапии	Профилактика и лечение
Макуло-папулезная сыпь	Ингибитор PI3K, ингибиторы протеинкиназ, ингибиторы BRAF/MET	2 недели	Да
	Ингибиторы контрольных точек	1–3 недели	Профилактики нет
Акнеподобная сыпь	Ингибиторы EGFR, ингибиторы протеинкиназ	1–2 недели	Да

Дерматологическая реакция	Группа препаратов или препарат	Сроки развития дерматологической реакции после начала терапии	Профилактика и лечение
Сухость кожи (ксероз), трещины кожи	Ингибиторы EGFR, ингибиторы протеинкиназ	5 и более недель	Да
Изменения ногтей: паронихия	Ингибиторы EGFR, ингибиторы протеинкиназ	5 и более недель	Да
Изменение ногтей: онихолизис	Химиопрепараты: доцетаксел	6 и более недель	Нет
Изменения волос: трихомегалия, гипертрихоз	Ингибиторы EGFR, ингибиторы протеинкиназ	5 и более недель	Тримминг, химическая или лазерная эпиляция
Алопеция	Химиопрепараты	2–4 недели	Нет
Алопеция (диффузная, 1 степени)	Антиэстрогены, ингибиторы BRAF, интерфероны	2–4 месяца	нет
Ладонно-подошвенный синдром	Химиопрепараты: капецитабин, липосомальный доксорубин и др.	8–12 недель	Да
Ладонно-подошвенная реакция	Ингибиторы EGFR, ингибиторы протеинкиназ	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 PI3K (алпелисиб).	Развивается остро	Профилактики нет

Таблица 2. Наиболее частые виды кожной токсичности при противоопухолевой терапии согласно инструкциям к препаратам

Препарат	Кожная токсичность, согласно инструкции к лекарственному препарату	Частота возникновения: очень часто (> 10%) / часто (1%–10%)
Химиопрепараты		
Блеомисин	Потемнение кожи	Часто
	Сыпь	Часто
	Алопеция	Часто
Доксорубин липосомальный	Ладонно-подошвенный синдром	Очень часто
	Сыпь	Часто
	Алопеция	Очень часто

Препарат	Кожная токсичность, согласно инструкции к лекарственному препарату	Частота возникновения: очень часто (> 10%)/ часто (1%–10%)
Доцетаксел	Тяжелая кожная реакция: сыпь с последующей десквамацией Сыпь Ладонно-подошвенный синдром Поражение ногтей (в том числе онихолизис) Алопеция	Часто Очень часто Часто Очень часто Очень часто
Иксабепилон	Сыпь Гиперпигментация кожи Ладонно-подошвенный синдром Поражение ногтей Алопеция	Часто Часто Часто Часто Очень часто
Кабазитаксел	Сухость кожи Алопеция	Часто Очень часто
Кальция фолитат	Ладонно-подошвенный синдром	Часто
Капецитабин	Ладонно-подошвенный синдром Сухость кожи	Очень часто Часто
Карбоплатин	Сыпь аллергическая Алопеция	Часто Часто
Месна	Сыпь	Очень часто
Митотан	Сыпь	Очень часто
Пеметрексед	Сыпь Шелушение кожи Алопеция	Очень часто Очень часто Часто
Темозоломид	Сыпь Сухость кожи Алопеция	Очень часто Часто Очень часто
5-Фторурацил	Ладонно-подошвенный синдром	Очень часто
Эрибулин	Сыпь Сухость кожи	Очень часто Очень часто
Этопозид	Сыпь	Часто
Ингибиторы EGFR		
Гефитиниб	Акнеподобная сыпь Сухость кожи Поражение ногтей	Очень часто Очень часто Оасто
Осимертиниб	Сухость кожи Паронихия Акнеподобная сыпь Ладонно-подошвенный синдром	Очень часто Очень часто Очень часто Часто



Препарат	Кожная токсичность, согласно инструкции к лекарственному препарату	Частота возникновения: очень часто (> 10%)/ часто (1%–10%)
Панитумумаб	Акнеподобная сыпь Сухость кожи Ладонно-подошвенный синдром	Очень часто Очень часто Часто
Цетуксимаб	Акнеподобная сыпь Сухость кожи Паронихия	Очень часто Очень часто Очень часто
Эрлотиниб	Акнеподобная сыпь Сухость кожи Паронихия	Очень часто Очень часто Часто
Ингибиторы протеинкиназ		
Акситиниб	Ладонно-подошвенный синдром Сухость кожи	Очень часто Очень часто
Алектиниб	Акнеподобная сыпь Реакция фоточувствительности	Очень часто Очень часто
Афатиниб	Акнеподобная сыпь Сухость кожи Ладонно-подошвенный синдром Поражение ногтей	Очень часто Очень часто Часто Часто
Вандетаниб	Акнеподобная сыпь Сыпь Сухость кожи Ладонно-подошвенный синдром Поражение ногтей	Очень часто Очень часто Часто Часто Часто
Дазатиниб	Сыпь Сухость кожи	Очень часто Часто
Иматиниб	Сыпь Сухость кожи	Очень часто Часто
Кабозантиниб	Сухость кожи	Часто
Кризотиниб	Сыпь	Часто
Ленватиниб	Сыпь	Очень часто
Нилотиниб	Сыпь Алопеция Усиленное потоотделение	Очень часто Очень часто Часто
Нинтеданиб	Сыпь	Очень часто
Пазопаниб	Ладонно-подошвенный синдром Сухость кожи	Очень часто Часто

Препарат	Кожная токсичность, согласно инструкции к лекарственному препарату	Частота возникновения: очень часто (> 10 %)/ часто (1%–10%)
Регорафениб	Ладонно-подошвенный синдром	Очень часто
	Сыпь	Очень часто
	Сухость кожи	Часто
Сорафениб	Ладонно-подошвенный синдром	Очень часто
	Сыпь	Очень часто
	Сухость кожи	Очень часто
	Алопеция	Очень часто
Сунитиниб	Ладонно-подошвенный синдром	Очень часто
	Сыпь	Очень часто
	Сухость кожи	Очень часто
	Алопеция	Очень часто
Церитиниб	Сыпь	Очень часто
Эверолимус	Сыпь	Часто
Ингибиторы BRAF/MEK		
Вемурафениб	Сыпь	Очень часто
	Ладонно-подошвенный синдром	Очень часто
	Сухость кожи	Очень часто
Дабрафениб	Сыпь	Очень часто
	Ладонно-подошвенный синдром	Очень часто
	Сухость кожи	Часто
Кобиметиниб	Сыпь	Очень часто
	Сухость кожи	Очень часто
Траметиниб	Сыпь	Очень часто
	Сухость кожи	Очень часто
	Алопеция	Очень часто
	Ладонно-подошвенный синдром	Часто
Ингибиторы PI3K		
Алпелисиб	Сыпь	Очень часто
Ингибиторы VEGF/VEGFR		
Афлиберцепт	Ладонно-подошвенный синдром	Очень часто
Бевацизумаб	Ладонно-подошвенный синдром	Часто
	Сухость кожи	Очень часто
Рамуцирумаб	Ладонно-подошвенный синдром	Очень часто
Ингибиторы CDK4/6		
Абемациклиб	Сыпь	Очень часто
	Сухость кожи	Очень часто
	Поражения ногтей	Очень часто

Препарат	Кожная токсичность, согласно инструкции к лекарственному препарату	Частота возникновения: очень часто (> 10%)/ часто (1%–10%)
Палбоциклиб	Сыпь Алопеция незначительная Сухость кожи	Очень часто Очень часто Часто
Рибоциклиб	Сыпь Алопеция незначительная Сухость кожи	Очень часто Очень часто Часто
Антагонист эстрогеновых рецепторов		
Фулвестрант	Сыпь	Часто
Гонадотропин-рилизинг гормона аналог		
Гозерелин	Сыпь незначительная Алопеция незначительная	Часто Часто
Дегареликс	Усиленное потоотделение	Часто
Лейпрорелин	Сыпь незначительная Сухость кожи	Часто Часто
Ингибиторы стероидогенеза		
Абиратерон	Сыпь	Часто
Антагонисты андрогеновых рецепторов		
Апалутамид	Макуло-папулезная сыпь	Очень часто
Бикалутамид	Сыпь Сухость кожи Алопеция	Очень часто Часто Часто
Энзалутамид	Сухость кожи	Часто
Ингибиторы контрольных точек		
Авелумаб	Макуло-папулезная сыпь Сухость кожи	Часто Часто
Атезолизумаб	Сухость кожи	Часто
Дурвалумаб	Сыпь	Очень часто
Ипилимумаб	Сыпь	Очень часто
Ниволумаб	Сыпь Сухость кожи	Очень часто Часто
Пембролизумаб	Сухость кожи Тяжелые кожные реакции (сыпь, буллезный дерматит и др.)	Очень часто Часто
Пролголимаб	Сыпь	Часто

Препарат	Кожная токсичность, согласно инструкции к лекарственному препарату	Частота возникновения: очень часто (> 10%)/ часто (1%–10%)
Ингибитор резорбции костной ткани		
Деносумаб	Повышенное потоотделение	Часто
Интерфероны		
Интерферон альфа-2b	Сыпь Сухость кожи	Очень часто Очень часто
Анти-HER2		
Лапатиниб	Ладонно-подошвенный синдром	Очень часто
Пертузумаб	Сухость кожи Сыпь Паронихия	Очень часто Очень часто Часто
Трастузумаб	Сыпь Алопеция Поражения ногтей	Часто Часто Часто
Трастузумаб эмтазин	Сыпь Алопеция Поражения ногтей Ладонно-подошвенный синдром	Часто Часто Часто Часто
Другие противоопухолевые средства		
Висмодегиб	Сыпь	Очень часто
Олапариб	Сыпь	Часто

1. ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ПРИ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ EGFR, ИНГИБИТОРАМИ ПРОТЕИНКИНАЗ

1.1. Акнеподобная сыпь (папуло-пустулезные высыпания)

Акнеподобная сыпь является наиболее распространенным нежелательным явлением при применении ингибиторов EGFR, также может развиваться при терапии ингибиторами протеинкиназ. Для ингибиторов EGFR цетуксимаба и эрлотиниба выявлена прямая корреляционная зависимость между степенью тяжести процесса и общей выживаемостью больных.

Акнеподобная сыпь развивается первой при назначении ингибиторов EGFR, часто сопровождается зудом и болезненностью. Акнеподобные высыпания представлены папулезными элементами (бесполостное кожное образование, возвышающиеся над поверхностью кожного покрова, диаметром менее 5 мм) и пустулами (полостное кожное образование, возвышающиеся над поверхностью кожи, в полости которых содержится

гной). Обычно акнеподобная сыпь появляется на коже средней трети лица, волосистой части головы и верхней части груди и спины; ладони и подошвы никогда не вовлекаются в процесс. Образование корок на месте папул в процессе эволюции сыпи не является признаком инфекции и обусловлено высыханием экссудата на поверхности эпидермиса. Импетигинизация (образование гнойничков) — классическое осложнение акнеподобной сыпи, чаще оно вызвано вторичным инфицированием *Staphylococcus aureus*. Обычно после 2–4 месяцев терапии ингибитором EGFR интенсивность сыпи уменьшается. При прекращении терапии ингибитором EGFR сыпь полностью исчезает через 4–6 недель, не оставляя рубцов.

1.1.1. Диагностика

Для определения степени тяжести сыпи (акнеподобной и макуло-папулезной) используют классификации NCI-CTCAE v. 5.0 (табл. 3). 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.

Таблица 3. Степени выраженности сыпи NCI-CTCAE v. 5.0

Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
<ul style="list-style-type: none"> Папулы и/или пустулы, поражение тела < 10%; сопровождается или не сопровождается кожным зудом или болезненностью 	<ul style="list-style-type: none"> Папулы и/или пустулы; поражение тела 10–30%; сопровождается или не сопровождается кожным зудом или болезненностью; отрицательное психологическое воздействие; ограничение активности 	<ul style="list-style-type: none"> Папулы и/или пустулы; поражение тела > 30%; сопровождается или не сопровождается кожным зудом или болезненностью; ограничение самообслуживания; возможна локальная суперинфекция 	<ul style="list-style-type: none"> Папулы и/или пустулы; площадь поражения тела любая; ассоциируется с распространенной суперинфекцией, требующей назначения в/в антибиотикотерапии; жизнеугрожающие последствия

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

1.1.2. Профилактика

Памятка для пациентов доступна на сайте gosoncoweb.ru в разделе «Инструкции и памятки для пациентов».

Всем пациентам, получающим терапию ингибиторами EGFR, ингибиторами протеинкиназы, ингибиторами BRAF/MEK, рекомендуется использовать ежедневно увлажняющий крем; 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 > 30 (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 уменьшить контакт кожи с водой, использовать бережное очищение кожи (косметическое молочко и тоник). 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.

Для больных, получающих ингибиторы EGFR, профилактическая медикаментозная терапия начинается накануне или в день введения/приема препарата (табл. 4). Прием доксициклина 100 мг в сутки внутрь длительно является необходимым компонентом при назначении цетуксимаба и панитумумаба. Для других ингибиторов EGFR и ингибиторов протеинкиназы можно ограничиться только топическим глюкокортикостероидом (ГКС) 1 класса активности. Чек-лист для назначения доступен на сайте gosoncoweb.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 косметическое молочко и тоник
Глюкокортикостероид (ГКС) для местного применения (ГКС 1 класса активности)	Гидрокортизона ацетат мазь для наружного применения 1% — 10 г.	Наносить перед сном на лицо, кисти рук, стопы, шею, верхнюю часть туловища (площадь не более 20% поверхности тела), длительно
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 100 мг №10 ¹	Принимать по 1 капсуле 1 раз в сутки внутрь длительно

¹ Доксциклин 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 или ингибиторами протеинкиназ развивается сыпь I–II степени, то следует продолжить терапию ингибитором EGFR или ингибитором протеинкиназ и одновременно продолжить использование увлажняющих и солнцезащитных средств, наружно назначить топический ГКС II–III класса (высокой степени) активности, для уменьшения зуда назначают пимекролимус или такролимус (табл. 5,6). Следует продолжить или начать прием системного антибиотика тетрациклинового ряда в терапевтических дозировках, и назначить терапию местным антибактериальным средством (табл. 6).

При появлении сыпи III–IV степени следует прервать терапию ингибитором EGFR или ингибитором протеинкиназ до стихания сыпи до 0–I степени. Показана консультация дерматолога. При необходимости используют системный ГКС короткими курсами. Используют топический ГКС II–III класса (высокой степени) активности, для уменьшения зуда назначают пимекролимус или такролимус. Следует продолжить или начать прием системного антибиотика тетрациклинового ряда в терапевтических дозировках, и назначить терапию местным антибактериальным средством, назначить терапию местным антибактериальным средством (табл. 6). Редукцию доз ингибиторов EGFR, ингибиторов протеинкиназ, при возобновлении терапии следует проводить согласно инструкции к каждому конкретному 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.

Таблица 5. Топические глюкокортикостероиды (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%	Кортикостероидный препарат. Обладает самым слабым терапевтическим эффектом и коротким действием, применяется до 4–6 раз в сутки. Эффективен только при слабых воспалительных проявлениях.	Крем, мазь
Комбинированные препараты с гидрокортизона ацетатом		

Действующее вещество	Фармакологические свойства	Форма выпуска
ГКС с умеренной активностью (II класс — умеренно сильные)		
Алклометазона дипропионат 0,05%	Галогенизированный кортикостероидный препарат, содержащий в молекуле 1 атом хлора. Обладает умеренно выраженным и средним по продолжительности действием, используется 2–3 раза в сутки.	Крем, мазь
Флуметазона пивалат 0,02%; 0,2%; 2%	Галогенизированный кортикостероидный препарат, содержащий в молекуле 2 атома фтора. Обладает умеренно выраженным действием. Может использоваться при умеренно выраженных воспалительных проявлениях, применяется до 2 раз в сутки, после наступления улучшения — 1 раз 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 окклюзией. 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 — продолжить прием в прежней дозе.Продолжить применять увлажняющий крем.Продолжить применять солнцезащитный крем. <p>ЛЕКАРСТВЕННАЯ СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ</p> <p>Системные антибактериальные средства</p> <ul style="list-style-type: none">Доксициклин* 100 мг внутрь 2 раза в день — 6 недельилиМиноциклин* 50 мг внутрь 2 раз в день — 6 недель <p><i>* В случае аллергии на доксициклин или миноциклин — возможно назначение тримето-прим + сульфаметоксазола 160/800 мг внутрь 2 раза в день — 14 дней.</i></p> <p>Наружно на зону высыпаний топические ГКС слабой/средней активности (I–II класс активности)</p> <ul style="list-style-type: none">Гидрокортизона ацетат мазь для наружного применения 1% –10 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на зоны высыпания — 6 недельилиАлклометазона дипропионат мазь для наружного применения 0,05% — 40 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на зоны высыпания — 6 недельилиАлклометазона дипропионат крем для наружного применения 0,05% — 20 г Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на зоны высыпания — 6 недель.

Степень тяжести	Рекомендованная терапия
I	<p>Наружно на зону высыпаний на кожу лица топические активные ГКС (III класс активности)</p> <ul style="list-style-type: none">Метилпреднизолона ацепонат эмульсия для наружного применения 0,1% — 20 г. Наносить очень тонким слоем до 2 раз в день на зоны высыпания на лице, при уменьшении высыпаний — 1 раз в день. Продолжительность терапии 4 недели. Через 4 недели при уменьшении высыпаний перейти на использование топического ГКС I класса активности <p>или</p> <ul style="list-style-type: none">Метилпреднизолона ацепонат крем для наружного применения 0,1% — 15 г. Наносить очень тонким слоем до 2 раз в день на зоны высыпания на лице, при уменьшении высыпаний — 1 раз в день. Продолжительность терапии 4 недели. Через 4 недели при уменьшении высыпаний перейти на использование топического ГКС I класса активности <p>или</p> <ul style="list-style-type: none">Метилпреднизолона ацепонат мазь для наружного применения 0,1% — 30 г. Продолжительность терапии 4 недели. Через 4 недели при уменьшении высыпаний перейти на использование топического ГКС I класса активности. <p>Контрольный осмотр через 2 недели: если тяжесть сыпи нарастает перейти к следующему этапу.</p> <p>Контрольный осмотр 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) — т. е. перейти на режим профилактической терапии (табл. 4).</p>
II	<ul style="list-style-type: none">Противоопухолевый препарат — продолжить прием в прежней дозе (или отмена приема препарата до достижения 0/1 степени тяжести, если предусмотрено инструкцией к конкретному препарату)Продолжить применять увлажняющий кремПродолжить применять солнцезащитный крем <p>ЛЕКАРСТВЕННАЯ СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ</p> <p>Системные антибактериальные средства</p> <ul style="list-style-type: none">Доксициклин* 100 мг внутрь 2 раза в день — 6 недель <p>или</p> <ul style="list-style-type: none">Миноциклин* 50 мг внутрь 2 раз в день — 6 недель. <p><i>* В случае аллергии на доксициклин или миноциклин — возможно назначение триметоприм + сульфаметоксазола 160/800 мг внутрь 2 раза в день — 14 дней.</i></p> <p>Наружно на зону высыпаний топические ГКС комбинированные с фузидовой кислотой (III класс активности) или топические ГКС (III класс активности) в комбинации с местным антибактериальным средством</p> <ul style="list-style-type: none">Бетаметазон + фузидовая кислота крем для наружного применения (бетаметазон 1 мг/1 г + фузидовая кислота 20 мг/1 г) — 15 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на зоны высыпания — 2 недели. Через 2 недели перейти на использование топического ГКС I класса активности <p>или</p>

Степень тяжести	Рекомендованная терапия
II	<ul style="list-style-type: none"> Бетаметазона дипропионат крем для наружного применения 0,05% 30 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на зоны высыпания — 4 недели. Через 4 недели перейти на использование топического ГКС I класса активности + Метронидазол крем для наружного применения 1% — 25 г. Наносится на зону высыпаний тонким слоем и слегка втирается 2 раза в день — 4 недели <p>или</p> <ul style="list-style-type: none"> Бетаметазона дипропионат крем для наружного применения 0,05% 30 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на зоны высыпания — 4 недели. Через 4 недели перейти на использование топического ГКС I класса активности + Клиндамицин гель для наружного применения 1% — 30 г. Наносится на зону высыпаний тонким слоем и слегка втирается 1–2 раза в день — 4 недели, а при необходимости можно продолжить до 6 мес. <p>или</p> <ul style="list-style-type: none"> Бетаметазона дипропионат крем для наружного применения 0,05% 30 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на зоны высыпания — 4 недели. Через 4 недели перейти на использование топического ГКС I класса активности + Бензоила пероксид гель для наружного применения 2,5% — 40 г. Наносится на зону высыпаний тонким слоем и слегка втирается 1–2 раза в день — 4 недели <p>или</p> <ul style="list-style-type: none"> Бетаметазона дипропионат, крем для наружного применения 0,05% 30 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на зоны высыпания — 4 недели. Через 4 недели перейти на использование топического ГКС I класса активности + Цинка ацетат + эритромицин порошок для приготовления раствора для наружного применения в комплексе с растворителем (цинка ацетат 12 мг + эритромицин 40 мг/мл) — 30 мл. Раствор наносится тонким слоем на пораженный участок кожи 2 раза в день — 2 недели. <p>Наружно при выраженном отеке и зуде — дерматотропные средства, антагонисты кальциневрина</p> <ul style="list-style-type: none"> Такролимус мазь для наружного применения 0,03% — 30 г. При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день — 6 недель <p>или</p> <ul style="list-style-type: none"> Такролимус мазь для наружного применения 0,1% — 15 г. При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день — 6 недель <p>или</p> <ul style="list-style-type: none"> Пимекролимус крем для наружного применения 1% — 15 г. При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день — 6 недель. <p>Контроль через 2 недели: если тяжесть сыпи нарастает, перейти к следующему этапу. Противоопухолевый препарат отменить до уменьшения тяжести сыпи до 0–I степени. Если сыпь сохраняется продолжить терапию до 6 недель. Если тяжесть сыпи уменьшилась до 0 степени, 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%.</p> <p>Контроль через 6 недель: если тяжесть сыпи уменьшилась до 0–I степени, 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%.</p>

Степень тяжести	Рекомендованная терапия
III–IV	<ul style="list-style-type: none">Отменить таргетную терапию до достижения 0/1 степени тяжестиКонсультация дерматологаБактериологическое/вирусологическое/микологическое культуральное исследование при подозрении на инфекциюПродолжить применять увлажняющий кремПродолжить применять солнцезащитный крем <p>ЛЕКАРСТВЕННАЯ СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ</p> <p>Системные антибактериальные средства</p> <ul style="list-style-type: none">Доксициклин* 100 мг внутрь 2 раза в день — 6 недель. <p>или</p> <ul style="list-style-type: none">Миноциклин* 50 мг внутрь 2 раз в день — 6 недель. <p><i>* В случае аллергии на доксициклин или миноциклин возможно назначение тримето-прим + сульфаметоксазола 160/800 мг внутрь 2 раза в день — 14 дней.</i></p> <p>Глюкокортикостероиды для системного применения</p> <ul style="list-style-type: none">Преднизолон 5 мг № 100 — Внутрь 0,5–1 мг/кг массы тела в день, разделить на 3 приема или другой ГКС в пересчете дозы — 7 дней. <p>Наружно на зону высыпаний топические ГКС комбинированные с фузидовой кислотой (III класс активности) или топические ГКС (III класс активности) в комбинации с местным антибактериальным средством</p> <ul style="list-style-type: none">Бетаметазон + фузидовая кислота крем для наружного применения (бетаметазон 1 мг/1 г + фузидовая кислота 20 мг/1 г) — 15 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на зоны высыпания — 4 недели. Через 4 недели перейти на использование топического ГКС I класса активности. <p>или</p> <ul style="list-style-type: none">Бетаметазона дипропионат крем для наружного применения 0.05% 30 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на зоны высыпания — 4 недели. Через 4 недели перейти на использование топического ГКС I класса активности. <p>+ Эритромицин мазь для наружного применения эритромицин 10000 ЕД в 1 г — 15 г</p> <p>Наносится на зону высыпаний тонким слоем и слегка втирается 1–2 раза в день — 6 недель.</p> <p>или</p> <ul style="list-style-type: none">Бетаметазона дипропионат крем для наружного применения 0.05% 30 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на зоны высыпания — 4 недели. Через 4 недели перейти на использование топического ГКС I класса активности. <p>+ Бацитрацин и неомицин мазь для наружного применения (бацитрацин и 250 МЕ, неомицин 5000 МЕ/1 г) — 20 г. Наносится на зону высыпаний тонким слоем 2–3 раза в день — 10 дней.</p> <p>или</p> <ul style="list-style-type: none">Бетаметазона дипропионат крем для наружного применения 0.05% 30 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на зоны высыпания — 4 недели. Через 4 недели перейти на использование топического ГКС I класса активности. <p>+ Мупиноцин мазь для наружного применения 2% — 15 г. Наносится на зону высыпаний тонким слоем и слегка втирается 1–2 раза в день — 10 дней.</p>

Степень тяжести	Рекомендованная терапия
III–IV	<p>Наружно при выраженном отеке и зуде — дерматотропные средства, антагонисты кальциневрина</p> <ul style="list-style-type: none"> • Такролимус мазь для наружного применения 0,03% — 30 г. При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день — 6 недель. <p>или</p> <ul style="list-style-type: none"> • Такролимус мазь для наружного применения 0,1% — 15 г. При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день — 6 недель. <p>или</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пимекролимус крем для наружного применения 1% — 15 г. При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день — 6 недель. <p>Контроль через 2 недели: если тяжесть сыпи уменьшилась до 0–I степени, возможно возобновить прием ингибитора EGFR или ингибитора протеинкиназ, редукцию дозы таргетного препарата 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%.

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

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

Категория средств	Препарат ¹	Способ применения
Дерматотропные средства, антагонист кальциневрина (при сыпи всех степеней при выраженном отеке и зуде)	Пимекролимус крем для наружного применения 1% — 15 г.	При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день
	Такролимус мазь для наружного применения 0,03% — 30 г. Такролимус мазь для наружного применения 0,1% — 15 г.	
Топический ГКС I–II класса активности	Гидрокортизона ацетат мазь для наружного применения 1% –10 г.	Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на зоны высыпания
	АклOMETазона дипропионат мазь для наружного применения 0,05% — 40 г.	
	АклOMETазона дипропионат крем для наружного применения 0,05% — 20 г.	
Топический ГКС III класса активности	Бетаметазона дипропионат крем для наружного применения 0,05% — 30 г.	Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на зоны высыпания

Категория средств	Препарат ¹	Способ применения
Топический ГКС III класса активности + антибактериальное вещество (при сыпи II–IV степеней, при выраженном отеке и зуде)	Бетаметазон + фузидовая кислота крем для наружного применения (бетаметазон 1 мг/1 г + фузидовая кислота 20 мг/1 г) — 15 г.	При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день
ГКС для системного применения	Преднизолон 5 мг № 100.	Внутрь 0,5–1 мг/кг массы тела в день, разделить на 3 приема или другой ГКС в пересчете дозы — 7 дней.
	Бетаметазона суспензия для инъекций, 7 мг/мл, шприц 1 мл.	1–2 мл внутримышечно один раз в день 1–2 дня.
Местные антибактериальные средства (при сыпи II–III степени)	Метронидазол крем для наружного применения 1% — 25 г.	Наносится на кожу тонким слоем и слегка втирается 1–2 раза в день.
	Клиндамицин гель для наружного применения 1% — 30 г.	Наносится на кожу тонким слоем и втирается 1–2 раза в день.
	Цинка ацетат + эритромицин порошок для приготовления раствора для наружного применения в комплекте с растворителем (цинка ацетат 12 мг + эритромицин 40 мг/мл) — 30 мл.	Раствор наносится тонким слоем на пораженный участок кожи 2 раза в день.
	Бензоила пероксид гель 2,5% — 40 г.	Тонкий слой геля наносится на пораженные участки кожи 1 раз в сутки в течение 2–3 недель.
Местные антибактериальные средства (при сыпи III–IV степени)	Эритромицин мазь для наружного применения эритромицин 10000 ЕД в 1 г — 15 г.	Наносится на кожу тонким слоем 2 раза в сутки. Длительность использования не должна превышать 2 месяца.
	Бацитрацин и неомицин мазь для наружного применения (бацитрацин и 250 МЕ, неомицин 5000 МЕ/1 г) — 20 г.	Наносится тонким слоем на пораженный участок кожи 2–3 раза в сутки до 10 дней.
	Мупироцин мазь для наружного применения 2% — 15 г.	Наносится тонким слоем на пораженный участок кожи 2–3 раза в сутки до 10 дней.
Системные антибактериальные средства (при сыпи III–IV степени) ²	Доксикалин 100 мг №20.	По 1 капсуле (или таблетке) внутрь 2 раза в сутки.
	Миноциклин 50 мг № 20.	По 1 капсуле внутрь 2 раза в сутки.

Категория средств	Препарат ¹	Способ применения
Дерматотропные средства (при трещинах кожи)	Пантенол мазь 5% — 25 г. Пантенол Форте крем 9% — 30 мл.	Наносить на трещины кожи 2 раза в день, возможно под окклюзионную повязку.
Средства, улучшающие трофику и регенерацию тканей, для наружного применения (при трещинах кожи)	Декспантенол мазь для наружного применения 5% — 25 г. Салициловая кислота мазь для наружного применения 2% — 25 г.	Наносить 2–4 раза в день тонким слоем на пораженный участок кожи.
Комбинированный ГКС для местного применения (при паронихии)	Гидрокортизон + неомицин + натамицин крем для наружного применения (натамицин 10 мг, неомицин 3500 ЕД, гидрокортизон 10 мг/1 г) — 15 г.	Наносится тонким слоем на пораженный участок кожи 2 раза в сутки, не более 14 дней.
Противомикробное комбинированное средство (при болезненных трещинах кожи, паронихии)	Офлоксацин + метилурацил + лидокаин мазь для наружного применения (офлоксацин 1 г, метилурацил — 4 г, лидокаина гидрохлорида моногидрат	Наружно 1 раз в день, не более 14 дней.
Антисептики (при трещинах кожи, паронихии)	Хлоргексидин раствор для местного и наружного применения 0,05% — 100 мл. Бензилдиметил [3- (миристоиламино) пропил] аммоний хлорида раствор 0,01% — 50 мл.	Наружно 2–3 раза в день.
Антисептики (при паронихии)	Нитрат серебра 0,18 г ляписный карандаш.	Точечно на пораженный участок 1 раз в день.

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

² Рекомендована консультация дерматолога.

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

- консультация хирурга;
- системная антибиотикотерапия (препараты 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, по его результатам, системной антибиотикотерапии.

1.2. Сухость кожи (ксероз), трещины кожи

Сухость кожи (ксероз) обусловлена 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.

1.2.1. Диагностика

Для определения степени сухости кожи (ксероза) используют классификации NCI-CTCAE v. 5.0 (табл. 8).

Таблица 8. Степени выраженности сухости кожи (ксероза) NCI-CTCAE v. 5.0

Степень 1	Степень 2	Степень 3
<ul style="list-style-type: none">Поражение тела < 10%;не сопровождается эритемой или кожным зудом	<ul style="list-style-type: none">Поражение тела 10–30%;сопровождается эритемой или кожным зудом;ограничение активности	<ul style="list-style-type: none">Поражение тела > 30%;сопровождается кожным зудом;ограничение самообслуживания

Как правило, ксероз развивается примерно через 30–60 дней или более от начала терапии ингибиторами EGFR, ингибиторами протеникиназ, изменения кожи могут быть как на участках кожи с акнеподобной сыпью, так и на участках кожи без сыпи.

1.2.2. Профилактика

Во время лечения с первого дня необходимо уменьшить контакт с водой, избегать контакта с агрессивными реагентами (мыло, моющие и чистящие средства и т. п.). Необходимо использовать бережное очищение кожи косметическим молочком и тоником.

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. 10).

Таблица 9. Препараты, рекомендованные для купирования зуда

Категория средств	Препарат	Способ применения
Дерматотропные средства, антагонист кальциневрина	Пимекролимус крем для наружного применения 1% — 15 г.	При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день
	Такролимус мазь для наружного применения 0,03% — 30 г.	
	Такролимус мазь для наружного применения 0,1% — 15 г.	
Топический ГКС III класса активности	Бетаметазона дипропионат крем для наружного применения 0,05% — 30 г.	Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на зоны высыпания
Топический ГКС III класса активности + антибактериальное вещество	Бетаметазон + фузидовая кислота крем для наружного применения (бетаметазон 1 мг/1 г + фузидовая кислота 20 мг/1 г) — 15 г	При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день
ГКС для системного применения (при выраженном зуде)	Преднизолон 5 мг № 100	Внутрь 20–40 мг в день, разделить на 3 приема или другой ГКС в пересчете дозы
	Бетаметазона суспензия для инъекций, 7 мг/мл, шприц 1 мл	1–2 мл внутримышечно один раз в день, на 2-е и 3-е сутки после введения ингибитора EGFR.
Антигистаминные препараты 2 поколения	Цетиризина дигидрохлорид 10 мг № 10	Внутрь по 1 таблетке в сутки.
	Левосетиризина дигидрохлорид 5 мг № 10	
	Лоратадин 10 мг № 10	
	Дезлоратадин 5 мг №10	
	Эбастин 10 мг №10	
Ингибиторы тучных клеток	Натрия кромогликат 100 мг №100	По 2 капсулы 4 раза в сутки примерно за 15 минут до еды.
	Кетотифен 1 мг №30 По 1 мг 2 раза в сутки утром и вечером.	По 1 таблетке 2 раза в сутки утром и вечером.
Дерматокосметика	Специализированные противозудные средства, содержащие полидоканол, синтетический танин, цинк. Эмоленты.	

Таблица 10. Алгоритм терапии сухости кожи (ксероза) и трещин кожи

Степень тяжести	Рекомендованная терапия
I	<ul style="list-style-type: none">Противоопухолевый препарат — продолжить прием в прежней дозеПродолжить применять увлажняющий крем, возможно использование перчаток и носочков с увлажняющим кремом на кисти и стопы ежедневноПродолжить применять солнцезащитный кремПри сухости кожи лица по желанию пациента возможна консультация дерматолога — косметолога для подбора оптимального увлажняющего крема, маски
I	<p>ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ</p> <ul style="list-style-type: none">Продолжить режим профилактической терапии. <p>Контрольный осмотр через 4–6 недель: если тяжесть сухости кожи (ксероза) нарастает, перейти к следующему этапу</p>
II	<ul style="list-style-type: none">Противоопухолевый препарат — продолжить прием в прежней дозе (или отмена приема препарата до достижения 0–I степени тяжести, если предусмотрено инструкцией к конкретному препарату)Продолжить применять увлажняющий крем, возможно использование перчаток и носочков с увлажняющим кремом на кисти и стопы ежедневноПродолжить применять солнцезащитный кремПри сухости кожи лица по желанию пациента возможна консультация дерматолога-косметолога для подбора оптимального увлажняющего крема, маскиКонсультация дерматологаДерматокосметика — специализированные противозудные средства, содержащие полидо-канол, синтетический танин, цинк, эмоленты. <p>ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ</p> <p>Терапия зуда кожи</p> <p>Антигистаминные препараты 2 поколения</p> <ul style="list-style-type: none">Цетиризина дигидрохлорид 10 мг № 10, по 1 таблетке в день внутрь длительно илиЛевоцетиризина дигидрохлорид 5 мг № 10, по 1 таблетке в день внутрь длительно илиЛоратадин 10 мг № 10, по 1 таблетке в день внутрь длительно илиДезлоратадин 5 мг №10, по 1 таблетке в день внутрь длительно илиЭбастин 10 мг №10, по 1 таблетке в день внутрь длительно. <p>Ингибиторы тучных клеток</p> <ul style="list-style-type: none">Натрия кромогликат 100 мг №100. По 2 капсулы 4 раза в сутки примерно за 15 минут до еды илиКетотифен 1 мг №30 по 1 мг 2 раза в сутки утром и вечером. По 1 таблетке 2 раза в сутки утром и вечером.

**Степень
тяжести**
Рекомендованная терапия

II

Дерматотропные средства, антагонист кальциневрина

- Пимекролимус, крем для наружного применения 1% — 15 г. При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день
- или
- Такролимус, мазь для наружного применения 0,03% — 30 г. При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день
- или
- Такролимус, мазь для наружного применения 0,1% — 15 г. При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день.

Топические ГКС комбинированные с фузидовой кислотой (III класс активности) или топические ГКС (III–IV класс активности)

- Бетаметазона дипропионат крем для наружного применения 0,05% 30 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на зоны на зоны кожи с ксерозом и зудом — 4 недели.
- Метилпреднизолона ацетонат крем для наружного применения 0,1% — 15 г, 1 раз в день на зоны на зоны кожи с ксерозом и зудом — 4 недели
- или
- Метилпреднизолона ацетонат мазь для наружного применения 0,1% — 30 г, 1 раз в день на зоны на зоны кожи с ксерозом и зудом — 4 недели.
- Клобетазол 0,05% 30 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на зоны на зоны кожи с ксерозом и зудом — 4 недели.

Контроль через 2 недели: если тяжесть сухости кожи (ксероза) нарастает, перейти к следующему этапу.

Контроль через 4–6 недель: если тяжесть сухости кожи (ксероза) уменьшилась до 0–I степени, продолжить применять увлажняющий крем, солнцезащитный крем. Отменить антигистаминные препараты и ГКС III класса активности. Продолжить наружно топические ГКС слабой активности (I класс активности) — т.е. перейти на режим профилактической терапии акнеподобной сыпи (табл. 4).

III

- Отменить таргетную терапию до достижения 0/1 степени тяжести
- Продолжить применять увлажняющий крем, возможно использование перчаток и носочков с увлажняющим кремом на кисти и стопы ежедневно
- Продолжить применять солнцезащитный крем
- При сухости кожи лица по желанию пациента возможна консультация дерматолога — косметолога для подбора оптимального увлажняющего крема, маски
- Консультация дерматолога
- Дерматокосметика — специализированные противозудные средства, содержащие полидо-канол, синтетический танин, цинк, эмуленты.

Степень тяжести	Рекомендованная терапия
III	<p>ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ</p> <p>Терапия зуда кожи</p> <p>Антигистаминные препараты 2 поколения</p> <ul style="list-style-type: none">• Цетиризина дигидрохлорид 10 мг № 10, по 1 таблетке в день внутрь длительно или• Левоцетиризина дигидрохлорид 5 мг № 10. По 1 таблетке в день внутрь длительно или• Лоратадин 10 мг № 10, по 1 таблетке в день внутрь длительно или• Дезлоратадин 5 мг №10. По 1 таблетке в день внутрь длительно или• Эбастин 10 мг №10. По 1 таблетке в день внутрь длительно. <p>Ингибиторы тучных клеток</p> <ul style="list-style-type: none">• Натрия кромогликат 100 мг №100. По 2 капсулы 4 раза в сутки, примерно за 15 минут до еды или• Кетотифен 1 мг №30 По 1 мг 2 раза в сутки утром и вечером. По 1 таблетке 2 раза в сутки утром и вечером. <p>ГКС для системного применения</p> <ul style="list-style-type: none">• Преднизолон 5 мг № 100. Внутрь 20–40 мг в день, разделить на 3 приема или другой ГКС в пересчете дозы — 7 дней или• Бетаметазона суспензия для инъекций, 7 мг/мл, шприц 1 мл 1–2 мл внутримышечно один раз в день 1–2 дня. <p>Дерматотропные средства, антагонисты кальциневрина</p> <ul style="list-style-type: none">• Пимекролимус, крем для наружного применения 1% — 15 г. При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день или• Такролимус мазь для наружного применения 0,03% — 30 г. При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день или• Такролимус мазь для наружного применения 0,1% — 15 г. При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день. <p>Топические ГКС комбинированные с фузидовой кислотой (III класс активности) или топические ГКС (III класс активности)</p> <ul style="list-style-type: none">• Бетаметазон + фузидовая кислота крем для наружного применения (бетаметазон 1 мг/1 г + фузидовая кислота 20 мг/1 г) — 15 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на зоны кожи с ксерозом и зудом — 2 недели или• Бетаметазона дипропионат крем для наружного применения 0.05% 30 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на зоны на зоны кожи с ксерозом и зудом — 4 недели.



Степень тяжести	Рекомендованная терапия
III	<p>ТЕРАПИЯ ТРЕЩИН КОЖИ</p> <p>Дерматотропные средства</p> <ul style="list-style-type: none"> Пантенол мазь 5% — 25 г. Наносить на трещины кожи 2 раза в день, можно под окклюзионную повязку <p>или</p> <ul style="list-style-type: none"> Пантенол Форте крем 9% — 30 мл. Наносить на трещины кожи 2 раза в день, можно под окклюзионную повязку. <p>Средства, улучшающие трофику и регенерацию тканей, для наружного применения</p> <ul style="list-style-type: none"> Декспантенол мазь для наружного применения 5% — 25 г. Наносить 2–4 раза в день тонким слоем на трещины кожи Салициловая кислота мазь для наружного применения 2% — 25 г. Наносить 2–4 раза в день тонким слоем на трещины кожи. <p>Противомикробное комбинированное средство</p> <ul style="list-style-type: none"> Офлоксацин + метилурацил + лидокаин мазь для наружного применения (офлоксацин 1 г, метилурацил 4 г, лидокаина гидрохлорида моногидрат лидокаина гидрохлорид — 3 г/100 г) — 30 г. Наносить на болезненные трещины кожи 1 раз в день. <p>Антисептики</p> <ul style="list-style-type: none"> Хлоргексидин раствор для местного и наружного применения 0,05% — 100 мл. Наружно 2–3 раза в день, Бензилдиметил [3-(миристоиламино) пропил] аммоний хлорида раствор 0,01% — 50 мл. Наружно 2–3 раза в день. <p>Контроль через 1 неделю</p> <ul style="list-style-type: none"> Если тяжесть сухости кожи (ксероза) уменьшилась до I–II степени, возможно возобновить прием ингибитора EGFR или ингибитора протеинкиназы. Редукцию дозы ингибитора EGFR или ингибитора протеинкиназы при возобновлении терапии следует проводить согласно инструкции к каждому препарату. Если тяжесть сухости кожи (ксероза) уменьшилась до II степени, то следует продолжить терапию, рекомендованную для данной степени тяжести сухости кожи (ксероза). При уменьшении тяжести сухости кожи (ксероза) до 0–I степени следует продолжить применять увлажняющий крем, солнцезащитный крем. Отменить антигистаминные препараты и ГКС III класса активности. Продолжить наружно топические ГКС слабой активности (I класс активности), т. е. перейти на режим профилактической терапии акнеподобной сыпи (табл. 4).

1.3. Изменение ногтей

1.3.1. Онихолизис

Онихолизис — отделение ногтя от ногтевого ложа, сопровождающееся болезненностью и легкой травматизацией. У пациентов, получающих ингибиторы EGFR, ингибиторы протеинкиназы, 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 появляться изменение цвета ногтей (потемнение или осветление), их повышенная ломкость, изменение формы или текстуры ногтей (табл. 11).

1.3.2. Паронихия

Паронихия (поверхностный панариций) — воспаление околоногтевого валика, фликтена на воспаленном основании, локализующаяся вокруг ногтевой пластинки. Паронихия развивается по краю ногтя (на латеральных и/или проксимальных ногтевых валиках), проявляясь такими симптомами, как боль, локальное повышение температуры, покраснение и отек (табл. 11). При терапии ингибиторами EGFR, ингибиторами протеинкиназ паронихии могут развиваться одновременно на нескольких пальцах, как на руках, так и на ногах, повторяться несколько раз в разное время. Паронихия как осложнение терапии ингибиторами EGFR, ингибиторами протеинкиназ — асептический воспалительный процесс, но возможно присоединение вторичной инфекции. Гной обычно образуется по краю ногтя и иногда под ногтем.

1.3.2.1. Диагностика

Для определения степени тяжести онихолизиса и паронихии используют классификации NCI-CTCAE v. 5.0 (табл. 11).

Таблица 11. Степени выраженности поражения ногтей NCI-CTCAE v. 5.0

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

¹ Хирургическая классификация паронихии приведена в Клинических рекомендациях Минздрава РФ по хирургическому лечению паронихии.

Паронихии развиваются на фоне терапии ингибиторами EGFR, ингибиторами протеинкиназ 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, ингибитором протеинкиназ. При нагноении, выраженной симптоматике или формировании инфекционной гранулемы рекомендована консультация хирурга. У пациентов с сахарным диабетом или болезнью периферических сосудов паронихия пальцев ног может вызвать более обширную инфекцию.



1.3.2.2. Профилактика паронихий

Выполнение щадящего (необрезного) маникюра и педикюра целесообразно до начала терапии. Своевременная антисептическая обработка микротравм, трещин в области ногтевого валика. Дополнительное информирование больных сахарным диабетом или болезнью периферических сосудов о риске паронихии.

1.3.2.3. Лечение паронихии

При выявлении паронихии 1 степени лечение может проводить онколог (табл. 12). Используют местную терапию: обработка антисептиком, затем мазь с антибиотиком или с ГКС и антибиотиком. Возможно назначение солевых компрессов: 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 или с ГКС и антибиотиком. Нестероидные противовоспалительные препараты могут быть использованы в качестве симптоматической терапии.

При выявлении паронихии 2 степени необходимо назначение пероральных антибиотиков.

При нагноении необходима консультация хирурга.

При паронихии 3 степени, нагноении, выраженной симптоматике следует прервать терапию ингибитором EGFR или ингибитором протеинкиназ, пациента следует направить к хирургу для дальнейшего лечения (хирургического вмешательства, системной антибиотикотерапии). При возникновении суперинфекции рекомендовано проведение бактериологического исследования и системной антибиотикотерапии по результатам бактериологического исследования.

У пациентов с сахарным диабетом или болезнью периферических сосудов паронихия пальцев ног может вызвать более обширную инфекцию.

Таблица 12. Алгоритм терапии паронихии

Степень тяжести	Рекомендованная терапия
I	<ul style="list-style-type: none"> Противоопухолевый препарат — продолжить прием в прежней дозе.
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ	
Антисептики	
	<ul style="list-style-type: none"> Хлоргексидин раствор для местного и наружного применения 0,05% — 100 мл. Наружно 2–3 раза в день, 2 недели
	или
	<ul style="list-style-type: none"> Бензилдиметил [3-(миристоиламино) пропил] аммоний хлорида раствор 0,01% — 50 мл. Наружно 2–3 раза в день, 2 недели.

Степень тяжести	Рекомендованная терапия
I	<p>Комбинированные ГКС для местного применения</p> <ul style="list-style-type: none">Гидрокортизон + неомицин + натамицин крем для наружного применения (натамицин 10 мг, неомицин 3500 ЕД, гидрокортизон 10 мг/1 г) — 15 г. Наносится тонким слоем на пораженный участок кожи 2 раза в сутки, не более 14 дней, <p>или</p> <p>Топические ГКС комбинированные с фузидовой кислотой (III класс активности)</p> <ul style="list-style-type: none">Бетаметазон + фузидовая кислота, крем для наружного применения (бетаметазон 1 мг/1 г + фузидовая кислота 20 мг/1 г) — 15 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на пораженный участок кожи 2 недели. <p>или</p> <p>Противомикробные комбинированные средства</p> <ul style="list-style-type: none">Офлоксацин + метилурацил + лидокаин мазь для наружного применения (офлоксацин 1 г, метилурацил 4 г, лидокаина гидрохлорида моногидрат лидокаина гидрохлорид 3 г/100 г) — 30 г. Наносить на пораженный участок кожи 1 раз в день 2 недели, <p>или</p> <p>Местные антибактериальные средства</p> <ul style="list-style-type: none">Эритромицин мазь для наружного применения (эритромицин 10000 ЕД в 1 г — 15 г.) Наносится на кожу тонким слоем 2 раза в сутки. Длительность использования не должна превышать 2 месяца. <p>Контрольный осмотр через 2 недели: если тяжесть паронихия нарастает, перейти к следующему этапу. При уменьшении воспалительных явлений продолжить применять хлоргексидин и эритромицин мазь еще 2 недели.</p>
II	<ul style="list-style-type: none">Противоопухолевый препарат — продолжить прием в прежней дозе (или отмена приема препарата до достижения 0/1 степени тяжести, если предусмотрено инструкцией к конкретному препарату)Консультация хирурга. <p>ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ</p> <p>Системные антибактериальные средства</p> <ul style="list-style-type: none">Доксциклин* 100 мг внутрь 2 раза в день 2 недели <p>или</p> <ul style="list-style-type: none">Миноциклин* 50 мг внутрь 2 раз в день 2 недели. <p><i>* В случае аллергии на доксициклин или миноциклин возможно назначение тримето-прим + сульфаметоксазола 160/800 мг внутрь 2 раза в день — 14 дней.</i></p> <p>Антисептики</p> <ul style="list-style-type: none">Хлоргексидин раствор для местного и наружного применения 0,05% — 100 мл. Наружно 2–3 раза в день <p>или</p> <ul style="list-style-type: none">Бензилдиметил [3-(миристоиламино) пропил] аммоний хлорида раствор 0,01% — 50 мл. Наружно 2–3 раза в день. <p>Комбинированный ГКС для местного применения</p> <ul style="list-style-type: none">Гидрокортизон + неомицин + натамицин крем для наружного применения (натамицин 10 мг, неомицин 3500 ЕД, гидрокортизон 10 мг/1 г) — 15 г. Наносится тонким слоем на пораженный участок кожи 2 раза в сутки, не более 2 недель.

Степень тяжести	Рекомендованная терапия
II	<p>Топические ГКС, комбинированные с фузидовой кислотой (III класс активности)</p> <ul style="list-style-type: none"> Бетаметазон + фузидовая кислота крем для наружного применения (бетаметазон 1 мг/1 г + фузидовая кислота 20 мг/1 г) — 15 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на пораженный участок кожи 2 недели <p>или</p> <p>Противомикробные комбинированные средства</p> <ul style="list-style-type: none"> Офлоксацин + метилурацил + лидокаин мазь для наружного применения (офлоксацин 1 г, метилурацил 4 г, лидокаина гидрохлорида моногидрат лидокаина гидрохлорид 3 г/100 г) — 30 г. Наносить на пораженный участок кожи 1 раз в день, 2 недели, <p>или</p> <p>Местные антибактериальные средства</p> <ul style="list-style-type: none"> Эритромицин мазь для наружного применения (эритромицин 10000 ЕД в 1 г — 15 г). Наносится на кожу тонким слоем 2 раза в сутки. Длительность использования не должна превышать 2 месяца. <p>Контрольный осмотр через 2 недели: если тяжесть паронихии нарастает, перейти к следующему этапу. При уменьшении воспалительных явлений отменить доксициклин, ГКС, продолжить применять хлоргексидин и эритромицин мазь еще 2 недели или выполнять назначения хирурга.</p>
III	<ul style="list-style-type: none"> Отменить таргетную терапию до достижения 0–I степени тяжести; Направить пациента на консультацию хирурга. Лечение у хирурга согласно Клиническим рекомендациям Минздрава РФ по лечению паронихии Системная антибиотикотерапия (группы пеницилинов, цефалоспоринов, макролидов). При наличии абсцесса — хирургическое вскрытие паронихии. <p>Контрольный осмотр через 2–3 недели (после окончания лечения у хирурга).</p> <p>При разрешении паронихии возможно возобновить прием ингибитора EGFR или ингибитора протеинкиназ, редуцицию дозы таргетного препарата при возобновлении терапии следует проводить согласно инструкции к каждому препарату.</p>

1.4. Фотоиндуцированные кожные реакции

На фоне терапии ингибиторами EGFR, ингибиторами протеинкиназ у пациентов отмечается фотосенсибилизация, поэтому тактика ведения больных включает обучающие программы и фотопroteкцию (солнцезащитные средства с SPF > 30, фильтрами от UVA излучения, голубого спектра и инфракрасного излучения). В случае развития у пациента фотоиндуцированной кожной реакции, которая обычно проявляется выраженным отеком, эритемой, кожным зудом, необходимо направить пациента для лечения к дерматологу. Лечение фотоиндуцированных реакций включает системные и топические ГКС.

2. СЫПЬ МАКУЛО-ПАПУЛЕЗНАЯ ПРИ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРОМ PI3K (АЛЬФА-ИЗОФОРМА ФОСФАТИДИЛИНОЗИТОЛ-3-КИНАЗЫ), ИНГИБИТОРАМИ ПРОТЕНКИНАЗ, ИНГИБИТОРАМИ BRAF/MEK

Макуло-папулезная 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. Макуло-папулезная сыпь может развиваться на фоне терапии ингибитора PI3K, ингибиторами протеинкиназ, ингибиторами BRAF/MEK. При терапии ингибитором PI3K аллелисибом сыпь развивается у 35% пациентов. PI3K в норме регулирует рост и дифференцировку кератиноцитов эпидермиса. Блокада этого пути ингибитором PI3K приводит к гибели клеток кожи путем апоптоза. Кроме того, на фоне приема аллелисиба 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. Диагностика

Для определения степени макуло-папулезной сыпи используют классификации NCI-CTCAE v. 5.0 (табл. 3).

2.2. Профилактика сыпи при терапии ингибитором PI3K

Частоту сыпи можно существенно снизить, применяя антигистаминные препараты без седативного эффекта (2 поколение) с профилактической целью; следует одновременно с аллелисибом начинать применение антигистаминных препаратов и отменить их через 4 недели при отсутствии признаков сыпи (табл. 13). 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 H1-гистаминовых рецепторов без седативного эффекта рекомендуется как обязательный. До начала применения аллелисиба необходима оценка состояния кожи и при необходимости консультация дерматолога.

Пациенту следует дать следующие рекомендации по уходу за кожей:

- Избегать частого мытья горячей водой (мытье рук, душ, ванны) с использованием антимикробных моющих средств.
- Использовать тёплую воду, мягкое мыло и моющие средства без отдушек. Нельзя использовать спиртосодержащие растворы для очищения кожи лица.
- Избегать воздействия химических веществ: раздражающих веществ на кожу, растворителей или дезинфицирующих средств.

- Ежедневное использование увлажняющих и смягчающих средств (эмолентов и хумиктантов).
- Увлажняющие кремы предпочтительно с содержанием 5–10% мочевины.
- Хотя алпелисиб не оказывает прямого фототоксического действия, рекомендуется защищать кожу от воздействия солнечных лучей: использовать солнцезащитные кремы SPF ≥ 15 на открытые участки тела каждые 2 часа при пребывании на улице (при УФ-индексе > 3).

Таблица 13. Профилактическая медикаментозная терапия макуло-папулезной сыпи получающих ингибитор PI3K (алпелисиб)

Категория средств	Препарат	Способ применения
Увлажняющий крем	Предпочтительны кремы с содержанием 5–10% мочевины	Наносить на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь утром ежедневно
Бережное очищение кожи	–	Использовать тёплую воду, мягкое мыло и моющие средства без отдушек. Нельзя использовать спиртосодержащие растворы для очищения кожи лица.
Солнцезащитный крем	Средства с солнцезащитным фильтром SPF $> 30F$	Наносить перед выходом на улицу на открытые участки тела в период весна-осень
Антигистаминные препараты 2 поколения	<ul style="list-style-type: none"> • Цетиризина дигидрохлорид 10 мг № 10 или • Левоцетиризина дигидрохлорид 5 мг № 10 	По 1 таблетке 1 раз в сутки в течение 4–8 недель. Если через 4 недели терапии сыпь не развилась, можно отменить антигистаминный препарат.

2.3. Лечение макуло-папулезной сыпи при терапии ингибитором PI3K

План коррекции сыпи составляется строго на основании оценки степени ее тяжести. Алгоритм лечения макуло-папулезной сыпи при терапии ингибитором PI3K (табл. 14) может быть использован для терапии макуло-папулезной сыпи, развившейся на фоне терапии ингибитором BRAF и ингибиторами протеинкиназ.

Следует инструктировать пациентов немедленно обращаться за медицинской помощью в случае появления у них симптомов тяжелой кожной реакции: отека лица или конечностей, лихорадки, гриппоподобных симптомов, поражения слизистых оболочек (отека, болезненности, появления язвочек) или усиливающейся кожной сыпи.

На фоне применения алпелисиба отмечались редкие случаи развития синдрома Стивенса–Джонсона и многоформной экссудативной эритемы. При подозрении на развитие синдрома Стивенса–Джонсона необходимо отменить прием алпелисиба и незамедлительно начать обследование и лечение в стационарных условиях специализированного медицинского учреждения.

Гипергликемия является одним из самых частых нежелательных явлений, возникающих на фоне приема аллелисиба, применение системных ГКС для лечения сыпи может усугубить гипергликемию. При повышении уровня глюкозы незамедлительно начать антигипергликемическую терапию.

Таблица 14. Алгоритм ведения пациентов с макуло-папулезной сыпью, получающих ингибитор Р13К (аллелисиб)

Степень тяжести	Рекомендованная терапия
I–II	<ul style="list-style-type: none">Противоопухолевый препарат — продолжить прием в прежней дозеПродолжить применять увлажняющий кремПродолжить применять солнцезащитный крем <p>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 для наружного применения 0,05% — 40 г. Наносить очень тонким слоем 2–3 раза в сутки (без уточнения периода использования в инструкции) <p>или</p> <ul style="list-style-type: none">Алклометазона дипропионат крем для наружного применения 0,05% — 20 г. Наносить очень тонким слоем 2–3 раза в сутки (без уточнения периода использования в инструкции) <p>или</p> <ul style="list-style-type: none">Метилпреднизолона ацепонат мазь для наружного применения 0,1% — 30 г. Наносить очень тонким слоем до 1 раз в день на зоны высыпания не более 12 недель <p>или</p> <ul style="list-style-type: none">Бетаметазона дипропионат крем для наружного применения 0,05% — 30 г. Наносить очень тонким слоем до 3 раз в день на зоны высыпания не более 4 недель <p>или</p> <ul style="list-style-type: none">Клобетазола пропионат мазь, 1–2 раза в сутки не более 4 недель. <p>ТЕРАПИЯ ЗУДА</p> <p>Антигистаминные препараты 2 поколения</p> <ul style="list-style-type: none">Цетиризина дигидрохлорид 10 мг № 10. По 1 таблетке в день внутрь длительно (без уточнения периода использования в инструкции), если не применялся ранее <p>или</p> <ul style="list-style-type: none">Левосетиризина дигидрохлорид 5 мг № 10. По 1 таблетке в день внутрь длительно (имеется клинический опыт непрерывного применения левосетиризина в таблетках 5 мг у взрослых пациентов длительно до 6 месяцев) <p>или</p> <ul style="list-style-type: none">Эбастин 10 мг №10. По 1 таблетке в день внутрь длительно (курс лечения будет определяться исчезновением симптомов заболевания). <p>Седативные блокаторы H1-гистаминовых рецепторов (при интенсивном зуде, нарушение ночного сна)</p> <ul style="list-style-type: none">Хлоропирамин раствор для в/в и в/м введения 20 мг/1 мл № 10. По 1 мл внутримышечно 3–4 раза в сутки (продолжительность курса лечения зависит от характера, симптомов заболевания, степени их проявления, длительности и течения заболевания). <p>Анксиолитическое средство (транквилизатор) (при интенсивном зуде, нарушение ночного сна и психоэмоциональном влиянии — тревожности)</p> <ul style="list-style-type: none">Гидроксизина гидрохлорид 25 мг №10. Внутрь 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).

**Степень
тяжести****Рекомендованная терапия**

I–II

Контрольный осмотр через 4 недели: 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.

Контрольный осмотр через 4–12 недель (истечения разрешенных сроков применения топических ГКС III–IV классов): при уменьшении выраженности кожных высыпаний и при истечении разрешенных сроков применения топических ГКС возможен переход на ингибиторы кальциневрина, которые наносятся тонким слоем только на пораженные участки с кратностью и продолжительностью согласно инструкции к препарату.

Глюкокортикостероиды для системного применения

- Преднизолон 5 мг № 100. Внутрь 20–40 мг/сутки (0,25–0,5 мг на кг массы тела в сутки) разделить на 3 приема или другой ГКС в пересчете дозы, 2–10 дней.

Контрольный осмотр через 10 дней приема ГКС для системного применения. Если сыпь не 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.

Дерматотропные средства, антагонисты кальциневрина

- Пимекролимус крем для наружного применения 1% — 15 г. При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день
- или
- Такролимус мазь для наружного применения 0,03% — 30 г. При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день
- или
- Такролимус мазь для наружного применения 0,1% — 15 г. При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день.

III

- Отменить таргетную терапию до достижения 0/1 степени тяжести;
- Срочно консультация дерматолога;
- Рассмотрение вопроса о проведении биопсии кожи;
- Продолжить применять увлажняющий крем;
- Продолжить применять солнцезащитный крем.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ**Глюкокортикостероиды для системного применения**

- Преднизолон 5 мг № 100. Внутрь 1 мг на кг массы тела в сутки, разделить на 3 приема или другой ГКС в пересчете дозы, снижая в течение 4 недель или при необходимости дольше. При быстром улучшении на фоне терапии ГКС можно отменить быстрее — в течение 2 недель.

Контрольный осмотр через 5–7 дней приема ГКС для системного применения.

При быстром улучшении на фоне терапии ГКС постепенно уменьшать дозу ГКС до полной отмены в течение в течение 2 недель.

При отсутствии терапевтического эффекта в течение 5 дней увеличить дозу преднизолона 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.

Степень тяжести	Рекомендованная терапия
III	Контрольный осмотр через 2 недели приема ГКС для системного применения, далее по клинической необходимости. 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).
IV	<ul style="list-style-type: none">Отменить таргетную терапию до достижения 0–I степени тяжести;Срочно госпитализация в дерматологическое отделение;Рассмотрение вопроса о проведении биопсии кожи. ЛЕКАРСТВЕННАЯ СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ: Глюкокортикостероиды для системного применения <ul style="list-style-type: none">Преднизолон 5 мг № 100. Внутрь 2 мг на кг массы тела в сутки, разделить на 3 приема или другой ГКС в пересчете до уменьшения тяжести сыпи, с постепенной отменой в течение как минимум 4 недель или при необходимости дольше.

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 противоопухолевых препаратов. Характерна симметричная реакция на ладонях и подошвах, диффузная эритема, дизестезия, выраженный физический дискомфорт, парестезии, отек, десквамация, трещины. Наиболее часто ЛПС развивается при терапии капецитабином (табл. 15). Развитие и степень тяжести ЛПС коррелирует с ответом на терапию: выживаемость без прогрессирования у пациентов с ЛПС больше, чем у других пациентов.

В инструкциях к лекарственным препаратам выделяют ЛПС независимо от группы препаратов, вызвавших данное нежелательное явление. ЛПС, вызванный ингибиторами протеинкиназ значительно отличается от ЛПС, вызванного классическими цитостатиками. В связи с этим с клинической точки зрения помимо ЛПС выделяют ладонно-подошвенную кожную реакцию (ЛПКР, hand-foot skin reaction, HFSR), возникающую в результате применения ингибиторов протеинкиназ (ингибиторов тирозинкиназ). HFSR зависит от дозы и локализуется в областях давления или трения на коже, таких как пятки, плюсовые 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 15. Частота возникновения ладонно-подошвенного синдрома (в том числе ладонно-подошвенной реакции)

Препарат	Частота возникновения
Капецитабин	60%
Фторурацил, длительные инфузии	35%
Липосомальный доксорубин	75%
Цитарабин	14–33%
Доцетаксел	37%
Регорафениб	60%
Сорафениб	34–48%
Акситиниб	29%
Сунитиниб	36%
Вемурафениб	19–28%
Цетуксимаб + FOLFIRI	18%
Афлиберцепт + FOLFIRI	11%

Менее часто ЛПС возникает при назначении препаратов: паклитаксел, метотрексат, циклофосфамид, **цисплатин**, этопозид, винорелбин, иринотекан, **эпирубицин**.

3.1. Факторы риска развития ЛПС

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

3.2. Диагностика

Химиопрепараты способствуют возникновению ЛПС за счет токсического действия и преимущественно вызывают эритему и десквамацию кожи ладоней и стоп. Таргетные препараты обуславливают нарушение микроциркуляции в коже, это приводит

к замедлению процессов репарации и к развитию гиперкератоза и пузырей в местах наибольшего трения (табл. 16). Оценка степени выраженности ЛПС основывается, прежде всего, на том, насколько ЛПС нарушает функции конечностей и влияет на качество жизни пациента (табл. 17).

Таблица 16. Особенности клинической картины ладонно-подошвенного синдрома в зависимости от группы препаратов, вызвавшего его

Препараты	Химиопрепараты		Ингибиторы протеинкиназ и ингибиторы BRAF — ладонно-подошвенная реакция (ЛПР)
	Таксаны	Антрациклины и антиметаболиты	
Предвестники	Дизестезия или парестезия (покалывание, онемение), гиперчувствительность к горячему (воде, предметам)		
Клинические проявления	Отек, пятнисто-папулезные высыпания, эритема	Эритема, отек, шелушение (десквамация), трещины	Гиперкератоз, эритема, пузыри, окруженные ободком эритемы
Локализация на подошвах и ладонях	Дорсальная поверхность	Вентральная поверхность или диффузное поражение	<ul style="list-style-type: none">• Вентральная поверхность• Локальное поражение• Преимущественно в местах наибольшего трения, давления, травматизации — феномен Кебнера¹: дистальные фаланги пальцев, выпуклые части стопы, область межфаланговых сочленений, боковые поверхности пальцев.
Изменения ногтей	Онихолизис	Гиперкератоз	Подногтевые гематомы

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

Таблица 17. Степени выраженности ладонно-подошвенного синдрома NCI-CTCAE v. 5.0

Степень 1	Степень 2	Степень 3
<ul style="list-style-type: none">• Минимальные клинические проявления: эритема, отек, гиперкератоз• Нет боли• Нет нарушения повседневной активности	<ul style="list-style-type: none">• Умеренные клинические проявления: шелушение, трещины, пузыри, кровоподтеки, отек, гиперкератоз.• Контактная болезненность.• Ограничение повседневной активности (приготовление еды, обращение с предметами, работа по дому).	<ul style="list-style-type: none">• Выраженные клинические проявления: шелушение, трещины, пузыри, кровоподтеки, отек, гиперкератоз.• Болезненность.• Ограничение самообслуживания (умывание, туалет, одевание и раздевание, прием лекарств), физической активности (ходьба)

3.3. Профилактика ЛПС

- Осмотр кистей и стоп пациента до начала терапии. При выявлении факторов риска (гиперкератоз, экзема, грибковые заболевания и др.) пациент должен быть проконсультирован дерматологом для определения сопутствующей терапии
- Осмотр кожи ладоней и подошв на каждом визите пациента.
- Проинформировать пациента о мерах профилактики, необходимости ежедневно самостоятельно осматривать кожу ладоней и стоп, незамедлительно обращаться к врачу при появлении первых признаков ЛПС.
- Регулярно наносить смягчающий, увлажняющий крем на кисти и стопы (4–5 и более раз в день).
- Избегать соприкосновения с веществами, раздражающими кожу (духи, алкоголь, сильнодействующие моющие средства и др.).
- Рекомендовать пациенту до начала терапии удалить загрубевшие участки кожи, мозоли (желательно аппаратным методом). Самостоятельно использовать только мягкие пилинги для обработки кожи стоп, ванночки с морской солью, натуральную неабразивную мочалку — не чаще одного раза в неделю. Ежедневно мыть ноги теплой водой (утром и вечером). При принятии водных процедур использовать теплую воду (не горячую!), мягкое (жидкое) мыло, промокать (не растирать!) кожу мягким полотенцем.
- За 3–5 дней до начала противоопухолевой терапии начать профилактическую медикаментозную терапию (табл. 18).
- 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, клавишные инструменты, оборудование, требующее плотного захвата (музыкальные инструменты, теннисная ракетка и т. д.); выполнять работу лучше сидя.
- Использовать перчатки при домашней работе, приготовлении пищи.
- Аккуратно использовать полотенца, не растирать кожу.
- Рекомендовать пациенту полноценное питание, богатое нутриентами, витаминами и минералами (особенно важно потреблять продукты, богатые кальцием, железом, цинком, витаминами А, Е и омега-3 жирными кислотами); обеспечить

адекватную гидратацию для предотвращения сухости кожи: 8–12 стаканов воды в день (если нет противопоказаний).

Таблица 18. 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)
Кератолитический крем	Крем для рук с мочевиной 2–5 % Крем для ног с мочевиной 10 %	Наносить на кожу ладоней и подошв 2 раза в день
Дерматотропные средства	Пантенол мазь 5 % — 25 г. или Пантенол Форте крем 9 % — 30 мл.	Наносить на кожу ладоней и подошв 2 раза в день (после ванны, перед сном)
Нестероидные противовоспалительные средства	Диклофенак натрия мазь для наружного применения 1 % — 30 г. или Диклофенак натрия гель для наружного применения 1 % — 40 г.	Наносить на кожу ладоней и подошв 2 раза в день
Другие разные средства	Гель-пленка для профилактики ладонно-подошвенного синдрома при проведении химиотерапии 150 г.	Наносить на кожу ладоней и подошв 3 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. 19). При возобновлении приема цитостатика или таргетного препарата необходима редукция дозы, при этом следует руководствоваться инструкцией к конкретному препарату.

Таблица 19. Алгоритм терапии ладонно-подошвенного синдрома (в том числе ладонно-подошвенной реакции)

Степень тяжести	Рекомендованная терапия
I	<ul style="list-style-type: none">• Противоопухолевый препарат — продолжить прием в прежней дозе• Продолжить применять увлажняющий крем — 3 раза в день• Продолжить применять кератолитический крем — 3 раза в день. <p>ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ</p> <p>Антисептики и дезинфицирующие средства</p> <ul style="list-style-type: none">• Салициловая мазь 2 % — 25 г в виде компрессов 2 раза в день.


**Степень
тяжести**
Рекомендованная терапия

I

Дерматотропные средства

- Пантенол мазь 5% — 25 г. Наносить на кожу ладоней и подошв 2 раза в день (после ванны, перед сном)

или

- Пантенол Форте крем 9% — 30 мл. Наносить на кожу ладоней и подошв 2 раза в день (после ванны, перед сном).

Нестероидные противовоспалительные средства

- Диклофенак натрия мазь для наружного применения 1% — 30 г. Наносить на кожу ладоней и подошв 2 раза в день

или

- Диклофенак натрия гель для наружного применения 1% — 40 г. Наносить на кожу ладоней и подошв 2 раза в день.

Другие разные средства

- Гель-пленка для профилактики ладонно-подошвенного синдрома при проведении химиотерапии 150 г. Наносить на кожу ладоней и подошв 3 раза в день

или

Увлажняющие, репаративные покрытия

- Силиконовые повязка
- Силиконовая повязка сетчатая
- Гидрогель
- Гидроколлоидная повязка
- Биополимерная пленка
- Губчатая повязка.

Контрольный осмотр через 2 недели: если ЛПС нарастает, перейти к следующему этапу. При уменьшении воспалительных явлений отменить салициловую мазь, продолжить режим профилактической терапии. При ЛПР продолжить применять увлажняющие, репаративные покрытия.

II

- Противоопухолевый препарат — редукция дозы препарата согласно инструкции к конкретному препарату (или отмена приема препарата до достижения 0/1 степени тяжести, если предусмотрено инструкцией к конкретному препарату).
- Продолжить применять увлажняющий крем — 3 раза в день.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Топические ГКС II–IV класса активности (табл. 5) наносятся тонким слоем только на воспаленные участки с кратностью и продолжительностью согласно инструкции к препарату

- Алклометазона дипропионат мазь для наружного применения 0,05% — 40 г. Наносить очень тонким слоем 2–3 раза в сутки (без уточнения периода использования в инструкции)

или

- Алклометазона дипропионат крем для наружного применения 0,05% — 20 г. Наносить очень тонким слоем 2–3 раза в сутки (без уточнения периода использования в инструкции)

или

- Метилпреднизолона ацетонат мазь для наружного применения 0,1% — 30 г. Наносить очень тонким слоем до 1 раз в день на зоны воспаления не более 12 недель

или

- Бетаметазона дипропионат крем для наружного применения 0,05% 30 г. Наносить очень тонким слоем до 3 раз в день на зоны воспаления не более 4 недель

или

Степень тяжести	Рекомендованная терапия
II	<ul style="list-style-type: none">Клобетазола пропионат мазь для наружного применения 0,05% 25 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в сутки на зоны воспаления не более 4 недельилиКлобетазола пропионат крем для наружного применения 0,05% 25 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в сутки на зоны воспаления не более 4 недельилиФлуметазона пивалат мазь для наружного применения 0,02% 25 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в сутки на зоны воспаления не более 4 недель. <p>Местноанестезирующие средства</p> <ul style="list-style-type: none">Лидокаин спрей для местного применения дозированный 4,6 мг/доза — 38 г. Наносить локально в зоны максимальной болезненности, в минимальной эффективной дозе (обычно 1–3 нажатия на клапан) 2–4 раза в день. <p>Увлажняющие, репаративные покрытия</p> <ul style="list-style-type: none">Силиконовые повязкаСиликоновая повязка сетчатаяГидрогельГидроколлоидная повязкаБиополимерная пленкаГубчатая повязка. <p>Контрольный осмотр через 2 недели: если ЛПС нарастает, перейти к следующему этапу. При уменьшении воспалительных явлений отменить ГРС, лидокаин. Продолжить режим профилактической терапии. При ЛПР продолжать применять увлажняющие, репаративные покрытия.</p>
III	<ul style="list-style-type: none">Противоопухолевый препарат — отмена приема препарата до достижения 0–I степени тяжестиКонсультация дерматологаПродолжить применять увлажняющий крем — 3 раза в день. <p>ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ</p> <p>Антисептики</p> <ul style="list-style-type: none">Хлоргексидин раствор для местного и наружного применения 0,05% — 100 мл. Наружно 2–3 раза в деньилиБензилдиметил [3-(миристоиламино) пропил] аммоний хлорида раствор 0,01% — 50 мл. Наружно 2–3 раза в день. <p>Комбинированный ГКС для местного применения</p> <ul style="list-style-type: none">Гидрокортизон + неомицин + натамицин крем для наружного применения (натамицин 10 мг, неомицин 3500 ЕД, гидрокортизон 10 мг/1 г) — 15 г. Наносится тонким слоем на пораженный участок кожи 2 раза в сутки, не более 14 дней. <p>Топические ГКС комбинированные с фузидовой кислотой (III класс активности)</p> <ul style="list-style-type: none">Бетаметазон + фузидовая кислота крем для наружного применения (бетаметазон 1 мг/1 г + фузидовая кислота 20 мг/1 г) — 15 г. Наносить очень тонким слоем 2 раза в день на пораженный участок кожи — 2 недели. <p>Местноанестезирующие средства</p> <ul style="list-style-type: none">Лидокаин спрей для местного применения дозированный 4,6 мг/доза — 38 г. Наносить локально в зоны максимальной болезненности, в минимальной эффективной дозе (обычно 1–3 нажатия на клапан) 2–4 раза в день.

Степень тяжести	Рекомендованная терапия
III	<p>Увлажняющие, репаративные покрытия</p> <ul style="list-style-type: none"> • Силиконовые повязка • Силиконовая повязка сетчатая • Гидрогель • Гидроколлоидная повязка • Биополимерная пленка • Губчатая повязка <p>Контрольный осмотр через 2 недели: При уменьшении воспалительных явлений до 0–I отменить ГКС, лидокаин. Продолжить режим профилактической терапии. При ЛПР продолжить применять увлажняющие, репаративные покрытия. Возобновить прием противоопухолевого препарата с редукцией дозы согласно инструкции к конкретному препарату. Если проявления ЛПС не снизились до 0–I степени, продолжить терапию еще 2 недели.</p> <p>Контрольный осмотр через 4 недели: При уменьшении воспалительных явлений до 0–I отменить ГКС, лидокаин. Продолжить режим профилактической терапии. При ЛПР продолжить применять увлажняющие, репаративные покрытия. Возобновить прием противоопухолевого препарата с редукцией дозы согласно инструкции к конкретному препарату.</p>

4. ИЗМЕНЕНИЕ ВОЛОС

4.1. Алопеция

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

Таблица 20. Частота развития алопеции при монотерапии различными противоопухолевыми препаратами

Высокая частота	Умеренная частота	Низкая частота
<ul style="list-style-type: none">• Циклофосамид• Доксорубин• Эпирубин• Даунорубин• Доцетаксел• Паклитаксел• Этопозид в/в• Ифосфамид• Топотекан• Иринотекан• Виндезин• Винорелбин в/в	<ul style="list-style-type: none">• Блеомицин• 5-фторурацил• Цитарабин• Гемцитабин• Ломустин• Мелфалан• Тиофосфамид• Винбластин• Винкристин	<ul style="list-style-type: none">• Карбоплатин• Цисплатин• Капецитабин• Кармустин• Флударабин• 6-меркаптопурин• Метотрексат• Митоксантрон• Прокарбазин• Винорелбин капс.
<ul style="list-style-type: none">• Сорафениб• Вемуруфениб• Регорафениб• Дабрафениб• Кабозатиниб• Нилотиниб		

Учитывая значительный страх пациентов перед алопецией, отсутствие возможности профилактики и терапии, пациенты должны быть проинформированы об алопеции, обратимости алопеции, психологически подготовлены к потере волос. Целесообразно до потери волос дать пациенту советы по ношению парика и головных уборов. Позитивную роль могут играть пациентские сообщества. 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, ингибиторами протеинкиназ, и эти симптомы не ослабевают с течением времени; вместо этого они имеют тенденцию сохраняться в течение всего периода терапии. Характерным является рост длинных ресниц с неправильным направлением роста. Для удаления волос используют тримминг, химическую или лазерную эпиляцию.

4.3. Диагностика изменения волос

Для определения степени изменения волос используют классификации NCI-CTCAE v. 5.0 (табл. 21).

Таблица 21. 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 издавна, но только при ближайшем рассмотрении; может потребоваться другая прическа, чтобы покрыть выпадение волос, но она не требует парика или накладка из волос для маскировки	Выпадение волос > 50% нормально для этого человека, что легко заметно для других; парик или накладка из волос необходимы, если пациент желает полностью замаскировать выпадение волос; связано с психосоциальным воздействием
Гипертрихоз	Увеличение длины, толщины или плотности волос, которое пациент либо способен замаскировать периодическим бритьем или удалением волос, либо недостаточно обеспокоен чрезмерным ростом, чтобы использовать любую форму удаления волос	Увеличение длины, толщины или густоты волос, по крайней мере, на обычных открытых участках тела, что требует частого бритья или использования эпиляции для маскировки; оказывает психосоциальное воздействие.

5. 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 22. 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, пурпура, контактная отслойка эпидермиса, мукозит, отслойка слизистых

Иммуноопосредованное нежелательное явление	Определение	Симптомы
Синдром Стивенса–Джонсона	Тяжелый пузырный кожно-слизистый синдром, вызывающий поражение как минимум 2 участков слизистой оболочки	Эритематозные папулы, везикулы темного цвета, пурпура, мишеневидные очаги, чаще на лице и туловище. Отмечается также поражение слизистых, иногда — конъюнктивы.

Таблица 23. Степени выраженности дерматологических иммуноопосредованных нежелательных явлений NCI-CTCAE v. 5.0

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 (эритема, пурпура или отслоение кожи)
Синдром Стивенса–Джонсона (ССД)	–	–	Отслойка кожи менее 10% поверхности тела с сопутствующими симптомами (эритема, пурпура, контактная отслойка эпидермиса, мукозит, отслойка слизистых)	Отслойка 10–30% поверхности тела с сопутствующими симптомами (эритема, пурпура, контактная отслойка эпидермиса, мукозит, отслойка слизистых)

Принципы лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений со стороны кожи изложены в разделе по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями (стр. 271–329).

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-09>

Цитирование: Сытов А.В., Зузов С.А., Кукош М.Ю. и соавт. Нутритивная поддержка. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):176–185.

НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА

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

Ключевые слова: нутритивная недостаточность, энтеральное питание, парентеральное питание

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

1. ЦЕЛИ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

- Поддержание оптимальной массы тела
- Предотвращение или коррекция дефицита макро- и микронутриентов
- Улучшение результатов хирургического лечения
- 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 1,0 г/кг массы тела в день, по возможности 1,5 г/кг массы

тела в день. Дозы витаминов и минералов должны соответствовать суточной потребности здоровых людей, использование высоких количеств микронутриентов при отсутствии специфического дефицита не оправдано. Энергетические потребности онкологических больных, если они не измерялись индивидуально, составляют 25–30 ккал/кг/сут. Для повышения энергетической ценности диеты и снижения гликемической нагрузки теряющим вес онкологическим больным с инсулинорезистентностью показано увеличение в пищевом рационе количества жиров. У пациентов с кахексией жиры могут обеспечивать половину небелковых калорий. Пациентам с распространенными злокачественными новообразованиями, у которых имеется риск снижения массы тела или недостаточности питания, рекомендуется использовать питательные смеси, содержащие длинноцепочечные омега-3-жирные кислоты или рыбий жир для стабилизации или улучшения аппетита, увеличения потребления пищи, нормализации безжирового компонента массы тела и собственно массы тела. 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 парентеральное питание.

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) или критерии GLIM (Global Leadership Initiative on Malnutrition). Этапы оценки риска недостаточного питания по NRS-2002 представлены в табл. 1–3, по критериям GLIM — в табл. 4.

Таблица 1. Предварительный скрининг риска недостаточного питания (NRS-2002)

Индекс массы тела 20,5 кг/м²?	Да¹	Нет²
Наблюдалась ли у пациента потеря веса на протяжении предыдущих 3 мес.?	Да	Нет
Было ли снижено питание на предыдущей неделе?	Да	Нет
Страдает ли пациент серьезным заболеванием (или находится в отделении реанимации и интенсивной терапии)?	Да	Нет

¹ При ответе «Да» на один из этих вопросов необходимо проведение основного скрининга.
² При ответе «Нет» на все вопросы пациент должен проходить новый скрининг 1 раз в неделю.

Таблица 2. Основной скрининг недостаточного питания (NRS-2002)

Нарушение алиментарного статуса	Баллы ¹	Баллы	Тяжесть заболевания
Отсутствует	0	0	Отсутствует
Незначительное (потеря более 5% массы тела за последние 3 мес. или потребление пищи в объёме, составляющем 50–75% нормальной потребности, в предшествующую неделю)	1	1	Незначительная (онкологическое заболевание, перелом шейки бедра, цирроз печени, хроническая обструктивная болезнь лёгких, хронический гемодиализ, диабет)
Умеренное (потеря более 5% массы тела за последние 2 мес. или ИМТ 18,5–20,5 + плохое самочувствие или потребление пищи в объёме, составляющем 25–60% нормальной потребности, в предшествующую неделю)	2	2	Умеренная (обширное вмешательство на брюшной полости, инсульт, тяжёлая пневмония, гемобластоз)
Значительное (потеря более 5% массы тела за последний месяц/более 15% за 3 мес. или ИМТ < 18,5 + плохое самочувствие или потребление пищи в объёме, составляющем 0–25% от нормальной потребности, в предшествующую неделю)	3	3	Значительная (черепно-мозговая травма, трансплантация костного мозга, интенсивная терапия (APACHE-II > 10))

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

Таблица 3. Окончательный скрининг недостаточности питания (NRS-2002)

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.

Таблица 4. Скрининг недостаточности питания по критериям GLIM

Снижение массы тела (%)	Низкий индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$)	Сниженная мышечная масса
Недостаточность питания средней степени тяжести		
5–10% за последние 6 месяцев или 10–20% за > 6 месяцев	< 20, если < 70 лет < 22, если ≥ 70 лет	Дефицит от небольшого до умеренного
Тяжелая недостаточность питания		
10% за последние 6 месяцев или 20% за > 6 месяцев	< 18,5, если < 70 лет < 20, если ≥ 70 лет	Тяжелый дефицит

4. ВИДЫ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Выделяют три вида нутритивной поддержки:

- дополнительное пероральное питание («сипинг» — пероральный приём лечебного (специализированного) питания маленькими глотками в течение 30–60 мин в качестве дополнения к обычной диете);
- зондовое энтеральное питание (через назогастральный или назоинтестинальный зонд, через стому (чрескожную, эндоскопическую, лапароскопическую, лапаротомную);
- парентеральное питание.

4.1. Энтеральное питание

Для энтерального питания используются искусственные лечебные питательные смеси, изготовленные промышленным способом, (клиническое питание), разрешенные для энтерального введения. Спортивное и детское питание в этом контексте не рассматривается. Энтеральный путь доставки является предпочтительным способом нутритивной поддержки, так как он наиболее физиологичен, обеспечивает поддержание структуры и функции кишечника, снижает выраженность гиперметаболического ответа на повреждение, уменьшает транслокацию бактерий и токсинов из кишечника и более экономично. Для пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих химиолучевое лечение, возможно использование высокобелковых высококалорийных смесей с преимущественным обеспечением общей энергетической ценности за счет жиров, содержащие омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, комплексы витаминов и микроэлементов для обеспечения суточной потребности.

Энтеральное питание может проводиться в следующих случаях:

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

Отсутствие слышимой перистальтики не является противопоказанием для энтерального питания.

4.1.2. Определение способа введения энтеральной смеси

- 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 гастростомы.

4.1.3. Классификация смесей для энтерального питания

- Полимерные: состоят из неизмененных белков, жиров и углеводов.
- Олигомерные (полуэлементные) состоят из расщеплённых белков и простых углеводов и содержат масла среднепечечных триглицеридов.
- Специализированные питательные смеси (смеси для определённых состояний), изготовленные с учётом метаболических особенностей конкретного пациента, страдающего тем или иным сопутствующим заболеванием (сахарный диабет, заболевания почек, печени, лёгких).

4.1.4. Противопоказания к энтеральному питанию

- Механическая кишечная непроходимость
- Выраженная тошнота и рвота, не купируемые антиэметической терапией;
- Гипоксия ($pO_2 < 60$ мм рт. ст.)
- Дыхательный и метаболический ацидоз ($pH_{арт.} < 7,2$ ммоль/л; $pCO_2 > 70$ мм рт. ст.)
- Активное ЖКК, диарея III–IV степени (> 500 мл/день).

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, 20% жировые эмульсии;
- источники пластического материала: растворы кристаллических аминокислот;
- фармаконутриенты: омега-3 жирные кислоты;
- поливитаминные комплексы для парентерального введения:
 - препараты водорастворимых витаминов;
 - препараты 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 трудноконтролируемая скорость введения препаратов, нагрузка на медперсонал при замене флаконов, более низкая антисептическая защита.
- Система «Всё в одном» предполагает использование трёхкомпонентных контейнеров для парентерального питания, в которых уже подобраны необходимые количества и метаболически верные соотношения аминокислот, глюкозы, липидов и электролитов, имеет ряд принципиальных преимуществ перед использованием изолированной инфузии макронутриентов:
 - высокая технологичность, удобство и простота применения;
 - одновременное и безопасное введение всех необходимых ингредиентов;
 - сбалансированный состав;

- снижение риска инфекционных осложнений;
- возможность добавлять необходимые микронутриенты в готовый раствор (инсулин, электролиты, витамины, микроэлементы);
- при необходимости — коррекция гипергликемии возможна через отдельную инфузионную линию;
- 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 ($pO_2 < 60$ мм рт. ст.)
- Дыхательный и метаболический ацидоз ($pH < 7,2$; $pCO_2 > 70$ мм рт. ст., сывороточный лактат > 3 ммоль/л)
- Анурия или гипергидратация
- 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 нутритивной недостаточности нуждаются в предоперационной подготовке в течение 10–14 дней. У исходно истощённых пациентов нутритивную поддержку перед операцией следует проводить вне стационара для снижения частоты нозокомиальных инфекций. Показаниями к проведению предоперационной нутритивной поддержки являются:

- потеря более 5% массы тела за последние 6 мес.;
- $ИМТ < 20$ кг/м²;
- 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 радикальное 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 том числе с использованием назоеюнального зонда/еюностомы.

5.3.1. Энтеральное питание

Раннее энтеральное питание, начатое через сутки после операции, 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 рекомендуется возврат на предыдущий, нормально переносившийся уровень до перевода на пероральное (сипинговое) питание. После операций на толстой кишке возможен пероральный приём лечебного питания через 3 часа после оперативного вмешательства.

5.3.2. Показания к послеоперационному парентеральному питанию

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

5.3.3. Условия проведения парентерального питания

- Стабильная гемодинамика
- Срок — через сутки после операции
- Объем — 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 проявляются при выраженной системной токсичности или системной инфекции. Извращение вкуса, мукозит и гастроинтестинальная токсичность различной степени тяжести, некупируемая тошнота и рвота способствуют усилению белково-энергетической недостаточности.

Во время проведения химиотерапии, особенно высокодозной, а также после трансплантации стволовых клеток, рекомендуется обеспечение высокобелковой и высококалорийной пищей в сочетании с посильной физической нагрузкой. При неадекватности перорального питания методом выбора является зондовое энтеральное питание при отсутствии таких осложнений, как тяжелый мукозит, некупируемая рвота, кишечная непроходимость, тяжелая мальабсорбция, диарея III–IV степени (> 500 мл/день).

При локализации опухоли в области головы и шеи лучевая терапия сопровождается повреждением рецепторов, в результате чего пациенты чувствуют изменения вкуса и обоняния.

Применение ЛТ при опухолевом поражении органов грудной клетки может вести к развитию дисфагии, сохраняющейся в течение длительного времени и после завершения лучевой терапии. При дисфагии для нутритивной поддержки рекомендуется использование специализированных питательных смесей повышенной вязкости (консистенция крема) или загустителей на основе ксантановой камеди.

ЛТ при опухолях, локализующихся в брюшной полости и малом тазу, потенциально способствуют развитию двух типов нутриционных нарушений: уменьшению объема съедаемой пищи вследствие анорексии, тошноты и рвоты и развитию лучевого энтерита (с клинической картиной, схожей с синдромом короткой кишки). Необходимо помнить, что у 70–80% пациентов лучевое воздействие на органы брюшной полости клинически сопровождается развитием мальабсорбции глюкозы, жиров, электролитов и протеинов. Основными целями нутритивной поддержки у данной категории больных являются:

- адекватное обеспечение нутриентами и 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 в лечении данной категории больных. НП следует начинать как можно раньше, до развития нутритивной недостаточности, поскольку гораздо проще профилактировать кахексию, чем бороться с ней. Скрининг нутритивного статуса и (при необходимости) НП должны применяться также у амбулаторных пациентов, т. к. у каждого третьего из них развивается тяжёлое истощение.

Парентеральное питание рекомендуют пациентам с тяжёлыми мукозитами или тяжёлым радиационным энтеритом. Парентеральное питание неэффективно и даже опасно у больных без дисфункции ЖКТ, которые могут питаться самостоятельно. При ЛТ, особенно области голова-шея, грудной клетки и ЖКТ, необходимо обеспечивать нутритивную поддержку в виде персонализированного подбора диеты и/или назначения пероральных энтеральных диет. При развитии тяжёлых мукозитов, а также при обструктивных опухолях области голова-шея и грудной клетки следует проводить энтеральное питание через назогастральный зонд или чрескожную мини инвазивную (в т. ч. эндоскопическую) гастростому.

При опухолях головы и шеи, органов грудной полости в процессе ЛТ рекомендуется проводить оценку функции глотания с целью раннего выявления дисфагии и своевременного изменения тактики питания — использование загустителей на основе ксантановой камеди, перевод пациента на прием питательных смесей повышенной вязкости или зондовое энтеральное питание.

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

- Индекс массы тела $< 20 \text{ кг/м}^2$
- Потеря более 5% массы тела за 6 мес.
- Гипопротеинемия $< 60 \text{ г/л}$ или гипоальбуминемия $< 30 \text{ г/л}$
- Невозможность адекватного питания через рот
- Энтеропатия средней и тяжёлой степени
- Снижение калорийности рациона на 60% и более от должного в течение 7–14 дней.

6.3. Пероральное питание

При пероральном приеме пищи (сохранена или восстановлена возможность самостоятельного питания через рот), но недостаточном (менее 60%) обеспечении нутритивных потребностей проводится пероральная нутритивная поддержка, в том числе и с использованием гиперкалорийных высокобелковых смесей, в состав которых могут входить омега-3 жирные кислоты.

6.4. Зондовое энтеральное питание

При невозможности перорального питания и сохранности адекватной функции пищеварения проводится зондовое энтеральное питание. 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.

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 лабораторных исследований может изменяться в зависимости от конкретной клинической ситуации.

8. ПЕРИОД РЕАБИЛИТАЦИИ

После окончания противоопухолевого лечения рекомендуется поддерживать оптимальную массу тела (ИМТ от 19,5–20 до 25 кг/м²), вести образ жизни, включающий регулярные физические нагрузки для поддержания мышечной массы и придерживаться полноценного сбалансированного питания. Для сохранения мышечной массы и силы, физической функциональности и скорости метаболизма рекомендуется поддерживать или повышать уровень физической активности у 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 (150–300 минут в неделю). Критерием ее адекватности (НО НЕ САМОЦЕЛЬЮ!) является достижение ЧСС 75% от возрастного максимума: $(220 - \text{возраст, лет}) \times 0,75$.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-10>

Цитирование: Сытов А.В., Зузов С.А., Кукош М.Ю. и соавт. Синдром анорексии-кахексии. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):186–192.

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 с потерей жировой ткани или без нее. С кахексией часто связаны анорексия, хронический воспалительный системный ответ, инсулинорезистентность и катаболизм (комплекс метаболических нарушений, обусловленных использованием тканевых белков для покрытия высоких энерготрат организма). Кахексия у онкологического больного отличается от простого голодания, возрастной потери мышечной массы, первичной депрессии, нарушения всасывания и гипертиреоза и связана с прогрессированием опухолевого процесса. Большое количество наблюдений указывает на роль полипептидов, выделяемых, в основном, иммунными клетками, цитокинов, инициирующих различные метаболические изменения, связанные, прежде всего, с гиперметаболизмом, который характерен для онкологического процесса. Эта хроническая системная воспалительная реакция может играть центральную роль в патогенезе развития кахексии, однако не следует забывать о многофакторности этиологии кахексии. Несколько исследований, 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, изме-

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

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

1. ДИАГНОСТИКА

Все пациенты с подозрением на САКОБ должны быть обследованы с целью выяснения состояния питания и степени потери массы тела. Клиническая оценка включает в себя тщательный сбор анамнеза, ориентированный на вопросы питания, выяснение факторов риска, приводящих к развитию нутритивной недостаточности, а также физикальное обследование с акцентом на диагностику состояния жировой и мышечной массы (височная область, дельтовидные и четырёхглавые мышцы), оценку тонуса мышц при пальпации, наличие периферических отёков или асцита.

Для установления диагноза кахексии необходимы пять составляющих:

- истощение запасов мышечной массы и силы;
- анорексия или уменьшение потребления пищи;
- наличие катаболических маркеров;
- 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.), выявить наличие сопутствующих заболеваний, прежде всего, нарушений углеводного обмена. Для облегчения решения задачи оценки пищевого поведения в рутинной практике целесообразно рекомендовать ведение «Пищевого дневника», который пациент заполняет самостоятельно.

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

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

Индекс массы тела или индекс Кетле (ИМТ) — отношение фактической массы тела к длине тела, выраженной в м². Согласно определению ВОЗ, нормальным диапазоном, при котором

риск проблем со здоровьем наименьший, является ИМТ от 18,5 до 25 кг/м². При этом нижняя граница ИМТ коррелирует с возрастом: до 30 лет — 18,5 кг/м²; от 30 до 60 лет — 19,5 кг/м²; старше 60 лет — 21 кг/м². Также индекс Кетле дифференцируется по этнической принадлежности.

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

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

На сегодняшний день четких рекомендаций относительно алгоритма диагностики САКОБ не существует.

2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ КАХЕКСИИ

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

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

3. ЛЕЧЕНИЕ

3.1. Общие аспекты

Потеря аппетита, отказ от приёма пищи и изменение внешности вследствие кахексии представляют собой крайне тревожные симптомы, как для пациентов, так и для членов семьи. Пациентам с САКОБ, которые в состоянии принимать пищу, следует рекомендовать частые приёмы небольших количеств высококалорийной пищи (например, яйца, специализированное питание). Для улучшения питания следует выбирать блюда, которые требуют меньших усилий при приготовлении (например, в микроволновой печи). Несмотря на положительный эффект специализированного питания, пациенты и члены семьи должны знать, что увеличение потребления калорий не сможет остановить основной патологический процесс, а анорексия и кахексия отличаются от голодной смерти и являются нередкими симптомами онкологических заболеваний, закономерно развивающимися в конце жизни онкологического больного. Эффективная коррекция основных причин анорексии — тошноты, рвоты, констипации, диареи, инверсий вкуса, осложнений опухолевого процесса (одышки, хронического болевого синдрома и т. д.), депрессии — может привести к значительному улучшению состояния пациента.

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 САКОБ 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 глюкокортико-стероиды (ГКС).

3.2.1. Лечение с доказанной клинической эффективностью

3.2.1.1. Прогестагены (мегестрола ацетат)

Согласно международным клиническим рекомендациям (ESPEN, ESMO, ASCO), для фармакологической стимуляции аппетита у онкологических больных может применяться мегестрола ацетат — синтетический прогестаген, обладающий выраженным антианорексигенным и антикатаболическим действием. При САКОБ мегестрола ацетат благотворно влияет на аппетит и массу тела, однако 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: тромбозы и тромбозомболические осложнения, кожная сыпь, нарушение менструального цикла, недостаточность функции надпочечников, гипергликемия.

На территории Российской Федерации государственная регистрация данного препарата в настоящее время отменена. Его применение в клинической практике возможно исключительно в индивидуальном порядке по решению врачебной комиссии, при наличии:

- легального доступа к препарату (например, через механизм «личного ввоза»);
- соответствующего обоснования в медицинской документации;
- письменного информированного согласия пациента на "off-label" терапию.

3.2.1.2. Глюкокортикостероиды

ГКС хорошо известны как препараты, стимулирующие аппетит у онкологических больных. На сегодняшний день нет чётких рекомендаций касательно оптимальных доз и продолжительности лечения ГКС. Большинство исследователей применяли преднизолон 20–40 мг/сут или дексаметазон в эквивалентных дозах (3–4 мг/сут) на протяжении 2–4 недель. Вопросы коррекции симптомов анорексии с помощью ГКС требуют дополнительных исследований. Следует помнить о риске развития нежелательных явлений: миопатия, уменьшение тургора, надпочечниковая недостаточность, резистентность к инсулину, бессонница, когнитивные нарушения. Обязательным является назначение ингибиторов протонной помпы.

3.2.2. Лечение гастропареза

Гастропарез и раннее насыщение успешно устраняются с помощью коррекции диеты, например, путём частого дробного (небольшими порциями) приёма пищи в течение дня,

а также назначением 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. 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. Если ожидаемая продолжительность жизни больного менее нескольких недель, необходимо обеспечить ему комфортное состояние, купировать обезвоживание и оказать психологическую и социальную поддержку.

3.2.4. Препараты, находящиеся в стадии изучения

Исследования сосредоточены на агентах, способных воздействовать на ключевые патофизиологические механизмы кахексии: воспаление, анорексию, мышечный катаболизм, энергетический дисбаланс.

Среди изучаемых препаратов стоит отметить антагонисты рецепторов миостатина/активина, селективные модуляторы андрогенных рецепторов, омега-3-жирные кислоты, НПВС (селективные ингибиторы циклооксигеназы-2), талидомид, миртазапин/оланзапин, агонисты рецепторов грелина, 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.

Оланзапин возможно использовать при синдроме анорексии-кахексии, эффективен в дозе 2,5–5 мг (как правило, на ночь) как вспомогательное средство для улучшения аппетита, уменьшения тошноты и повышения общего самочувствия. Эффект умеренный, но клинически значимый у ослабленных пациентов, особенно в мультимодальной терапии

Омега-3 ПНЖК (в первую очередь EPA) имеют патогенетическое и клиническое обоснование при анорексии-кахексии, но:

- 1) доказательная база неоднозначна;
- 2) эффект проявляется только при раннем и длительном применении;
- 3) оптимальные дозы и длительность терапии не стандартизированы;
- 4) эффективность зависит от сопутствующей нутритивной поддержки, а не от изолированного назначения.

Физическая активность — один из компонентов терапии САКОБ при удовлетворительном функциональном статусе. Цель не «нарастить массу», а сохранить мышечную функцию, силу и способность к повседневной активности. Типы упражнений, рекомендованные при лечении САКОБ — ходьба, велотренажёр, плавание, работа с эспандером, лёгкие гантели, упражнения с собственным весом, йога, ЛФК, дыхательная гимнастика.

Рекомендации:

1. Начинать рано, до выраженной кахексии.
2. Индивидуально подбирать программу в зависимости от статуса ECOG.
3. Нагрузку увеличивать постепенно: дыхательная гимнастика → ходьба → лёгкие силовые упражнения.
4. Всегда сочетать с адекватным питанием и белковой поддержкой (иначе возможна отрицательная энергетическая балансировка).
5. Наблюдение мультидисциплинарной команды — врач, диетолог, физиотерапевт, возможно, психолог.

Противопоказания:

1. Нестабильное состояние, выраженная анемия (< 90 г/л).
2. Неконтролируемая боль, одышка, аритмия.
3. Выраженные метастатические поражения костей (риск перелома).
4. Лихорадка, активная инфекция.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-11>

Цитирование: Сытов А.В., Зузов С.А., Кукош М.Ю. и соавт. Заместительная ферментная терапия при раке поджелудочной железы (экзокринная панкреатическая недостаточность, в том числе при раке поджелудочной железы). Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):193–198.

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ФЕРМЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РАКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ЭКЗОКРИННАЯ ПАНКРЕАТИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, В ТОМ ЧИСЛЕ ПРИ РАКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ)

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

Ключевые слова: экзокринная недостаточность поджелудочной железы, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, поджелудочная железа, рак поджелудочной железы, заместительная ферментная терапия, панкреатин

Экзокринная или внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ) — состояние, при котором количества секретируемых панкреатических ферментов недостаточно для поддержания нормального пищеварения. ЭНПЖ может быть осложнением злокачественных новообразований поджелудочной железы, рака любой другой локализации, а также лекарственно-индуцированного поражения поджелудочной железы (никотиниб, понатиниб и пр.).

Синдром ЭНПЖ при раке поджелудочной железы (ПЖ), других злокачественных и доброкачественных опухолях ПЖ обусловлен уменьшением или полным удалением функционирующей экзокринной паренхимы ПЖ вследствие хирургического вмешательства (дистальная резекция, панкреато-дуоденальная резекции, панкреатэктомия) и за счет замещения опухолевой тканью функционирующей паренхимы. При неоперабельном раке ПЖ частота возникновения ЭНПЖ достигает 90% и более, а при операбельном — до 60% в послеоперационном периоде (в зависимости от типа резекции). После панкреатэктомии развивается абсолютная первичная ЭНПЖ.

Кроме этого, существует множество механизмов, приводящих к вторичной ЭНПЖ, обусловленных дисфункцией панкреатических ферментов в полости тонкой кишки, что, как правило, отмечается при функциональной или органической патологии желудка, двенадцатиперстной кишки и билиарной системы. 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 ЭНПЖ 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 ЭНПЖ, но и полному ее купированию. Таким образом, генез ЭНПЖ при раке ПЖ после хирургических вмешательств на ПЖ и желудке сложен и не всегда компенсируется резервными возможностями ПЖ, требуя заместительной ферментной терапии (ЗФТ) и адъювантных средств. При неоперабельном раке ПЖ заместительная ферментная терапия способствует снижению выраженности симптоматики, связанной с ЭНПЖ, способствует лучшему усвоению пищи и улучшению нутритивного статуса, что значительно сказывается на увеличении выживаемости. Глобально, своевременная диагностика ЭНПЖ и ее коррекция с помощью ЗФТ позволяет онкологическому пациенту использовать более адекватный рацион пищи и усваивать ее, что существенно влияет на прогноз всего противоопухолевого лечения.

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 (дистрофически-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 с исходом в саркопению, остеопороз, поливитаминно-минеральные дефицитные состояния.

1. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- Диарея с полифекалией (масса кала более 300 г/сут), стеаторея, хологенная диарея;
- абдоминальная боль висцерального типа;
- кишечный дискомфорт (метеоризм, газообразование, урчание, флатуленция);
- похудание, боязнь приема пищи;
- геморрагический синдром;
- общий анемический синдром;
- сидеропенический синдром;
- дисэлектролитный (гипокальциемический, гипокалиемический, гипонатриемический, гипомagneмический) синдром;
- гиповитаминозы, в первую очередь, жирорастворимых витаминов;
- синдром белково-энергетической недостаточности;
- синдром повышенной трансэпителиальной 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, гипофибриногенемия.

4. Определение в крови уровня витамина B12, фолиевой кислоты, железа, ферритина, витамина D, А, Е, цинка, магния, кальция.
5. Гликированный гемоглобин, глюкоза крови.
6. Исследования кала: масса суточного кала более 300 г/сут, цвет (желтый, зеленый), pH, вид (пенистый, блестящий), запах (кислый, гнилостный), примеси; анализ на фекальную эластазу (выполняется при сгущенном стуле, в том числе на фоне приема ферментных препаратов, так как используются моноклональные человеческие антитела, перекрестно не реагирующие со свиным панкреатином; пациентам после панкреатэктомии тест на фекальную эластазу не показан).
7. Гормональные исследования: повышение серотонина, гистамина.

ЭНПЖ 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. При местнораспространенном раке ПЖ, особенно с поражением головки ПЖ, после панкреатэктомии первичная ЭНПЖ есть всегда и специальной ее диагностики не требуется.

3. ЛЕЧЕНИЕ

Всем пациентам с ЭНПЖ, в т. ч. с раком ПЖ, при проведении ЗФТ рекомендуется принимать панкреатин во время еды, в том числе в начале приема пищи или сразу после еды. Данной группе пациентов рекомендуется использовать капсулированный панкреатин в форме минимикросфер, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Минимикросферы менее 2 мм обеспечивают иную, чем при применении микросфер и микротаблеток, фармакокинетику, способствуют оптимальному перемешиванию с пищей и повышает эффективность препарата в среднем на 25%.

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 при ЭНПЖ на фоне рака поджелудочной железы или после панкреатэктомии рекомендуется назначать ЗФТ с дозы 75–80 тыс. ЕД липазы на основной приём пищи и 40–50 тыс. на промежуточный прием пищи; в зависимости от калорийности и объема принимаемых продуктов дозы могут варьировать и в пределах 25–100 тыс. ЕД на прием пищи, главное, чтобы суточная доза после панкреатэктомии и любой иной тяжелой ЭНПЖ была не менее 300 ЕД липазы в сутки. Применение низких дозировок 10–20 тыс. ЕД на прием пищи также может быть полезно с целью улучшения пищеварения, усвоения белков и жиров при нутритивной недостаточности, при сниженном потреблении пищи.

Капсулы можно вскрывать, так как минимикросферы покрыты энтеросолюбильной оболочкой, защищающей панкреатин от разрушения кислым содержимым желудка. Это может быть использовано у пациентов с затрудненным глотанием, когда минимикросферы можно высыпать непосредственно в ложку с жидкой или полужидкой пищей, имеющей

кислое значение pH или детское питание ($\text{pH} < 4,5$). Главное в данном случае — проглотить их, не разжевывая. Также вскрывать капсулы можно пациентам после гастрэктомии, поскольку в данном случае порции пищи поступают непосредственно в тонкую кишку через зону эзофагоэнтероанастомоза. Наиболее эффективно использовать минимикросферы дробно в несколько приемов по ходу еды, например, если прием пищи 15 ложек, то 25 тыс. с каждой 3-й ложкой пищи, итого 75 тыс ЕД липазы на прием. Также минимикросферы стоит использовать при энтеральной зондовой поддержке, так как многие полимерные, полуэлементные и негидролизированные смеси требуют дополнительной ферментации и лучше усваиваются с ферментами. Минимикросферы размером 0,7–1,6 мм можно вводить через гастростомическую трубку размером ≥ 16 Fr. Важно убедиться в правильном выборе шприца и трубки с учетом размера гранул препарата, а также правильно смешать эти гранулы с небольшим количеством густой жидкости. При использовании трубок меньшего размера (диаметра) < 16 Fr или в случае закупоривания трубок гранулами необходимое количество целых гранул можно смешать с 8,4% раствором натрия бикарбоната и дождаться их растворения (около 30 мин). Более подробно введение через гастростомические трубки описано в общей характеристике лекарственного препарата.

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 выраженности ЭНПЖ (за исключением состояния после панкреатэктомии). Эластазный тест является в настоящее время самым информативным и доступным из неинвазивных методов оценки состояния внешнесекреторной функции ПЖ при поражении паренхимы органа и не помогает в диагностике вторичной ЭНПЖ (например, на фоне мукозита, после резекции желудка или гастрэктомии). Ряд исследований показал клиническую целесообразность ориентации на уровень фекальной эластазы при первичном выборе дозы.

Ферментные препараты пациентам с первичной ЭНПЖ назначают пожизненно (при раке поджелудочной железы, после панкреатэктомии) с контролем эффективности лечения 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 ЗФТ может назначаться без проведения диагностических тестов. При подозрении на ЭНПЖ возможно эмпирическое назначение ЗФТ, а ответ на нее может служить дополнительным подтверждением диагноза.

Рекомендации по подбору дозы полиферментного препарата¹ в соответствии с данными фекальной эластазы представлены в табл. 1. Данная рекомендация разработана эмпирически на модели доброкачественных заболеваний ПЖ, в связи с чем у пациентов

¹ Только для микрогранулированных препаратов панкреатина в энтеросолюбильной оболочке.

с раком ПЖ указанные в таблице дозы будут минимальными для стартовой терапии и могут быть увеличены при необходимости в 2–3 раза.

Таблица 1. Принципы подбора доз полиферментного препарата

Состояние экзокринной функции поджелудочной железы	Данные эластазы кала (мкг/г)	Рекомендуемая минимальная доза препарата Ед FIP липазы/сут
Нормальная экзокринная функция	> 200	50000
Умеренно выраженная экзокринная недостаточность	100–199	100000
Выраженная экзокринная недостаточность	< 100	150000

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, достаточно омепразол 20 мг 1–2 раза в день или аналоги).
- Некорректная фармакокинетика ферментных препаратов. Чем лучше перемешивание с химусом, тем больше контакт фермента со своим субстратом, а чем меньше размер частиц препарата, тем легче ферментный препарат подвергнется эвакуации по этапам пищеварения. Существенное значение имеет рекомендация принимать ферментный препарат непосредственно в начале приёма пищи, т. к. в таких условиях обеспечивается лучшее смешивание с химусом.
- Назначение неадекватно низких доз ферментов (в том числе микрогранулированных) для снижения общей стоимости лечения.

Таблетированный панкреатин сегодня не рекомендуется к применению для коррекции ЭНПЖ вне зависимости от количества заявленной липазы.

Алиментарная поддержка при ЭНПЖ 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: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-12>

Цитирование: Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Курмуков И.А. и соавт. Нефротоксичность. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):199–217.

НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ

Коллектив авторов: Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Курмуков И.А., Сомонова О.В.

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

Более чем у четверти пациентов успешное лекарственное противоопухолевое лечение ассоциировано с развитием почечной токсичности, потенцирующей побочные эффекты ксенобиотиков, лимитирующей продолжение эффективной противоопухолевой терапии, ухудшающей качество жизни, а в ряде случаев сокращающей её продолжительность. Палитра повреждения почек включает водно-электролитные нарушения, паранеопластические острые гломерулярные расстройства, нарушения азотистого баланса, синдром острого лизиса опухоли и др. 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 лекарственных 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 злокачественного процесса 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 (главным образом, гематологические) или осложнения их лечения, паранеопластические синдромы, лекарственные средства, применяемые в диагностическом процессе, противоопухолевой или сопроводительной терапии, могут негативно влиять на функцию почек, вызывая разнообразные нарушения, в том числе острое почечное повреждение (ОПП) или хроническую болезнь почек (ХБП). Восстановление функции почек и общая выживаемость у онкологических пациентов с перенесенным в процессе лечения ОПП ниже, чем в целом в популяции.
3. У пациентов, перенесших в процессе противоопухолевого лечения ОПП, существенно увеличивается частота развития ХБП, которая нередко и относительно быстро прогрессирует до терминальной стадии.

Факторы риска развития нефропатии при противоопухолевом лечении: пожилой возраст, сопутствующее острое или хроническое повреждение почек, фармакогенетические факторы, предрасполагающие к лекарственной токсичности, гиповолемия, почечная гипоперфузия, индуцированная химиотерапией кардиомиопатия, злокачественный асцит, плеврит, наличие токсических опухолевых протеинов (у больных множественной миеломой), гипопроteinемия, гипоальбуминемия, специфическая опухолевая инфильтрация почечной паренхимы при лимфоме, канцер-ассоциированные гломерулопатии, одновременное назначение лекарственных средств с побочным нефротоксическим эффектом и потенцированием нефротоксического действия противоопухолевой лекарственной терапии (нестероидные противовоспалительные средства, ангиотензин-превращающий фермент, некоторые антибактериальные препараты и т. п.).

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

1. КЛАССИФИКАЦИЯ

Препараты, обладающие нефротоксическим действием:

- Алкилирующие агенты:
 - комплексные соединения платины (цисплатин, карбоплатин);
 - хлорэтиламины (циклофосфамид, ифосфамид и др.);
 - производные нитрозомочевины (кармустин, ломустин и др.).

- Антиметаболиты:
 - антагонисты фолиевой кислоты (метотрексат);
 - антагонисты пиримидина (цитарабин, гемцитабин);
 - ингибиторы рибонуклеозидредуктазы (гидроксимочевина).
- Противоопухолевые антибиотики:
 - антрациклины (даунорубин, доксорубин);
 - прочие противоопухолевые антибиотики (митомycin C).
- 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 СКД-EPI (2009 г., 2011 г.), обеспечивающими лучшую, чем традиционно применяемая формула Cockcroft–Gault, точность в широком диапазоне значений СКФ и отклонения массы тела пациента от нормальной. В отличие от формулы Cockcroft–Gault, формулы СКД-EPI определяют значение СКФ в размерности (мл/мин/1,73 м²), то есть уже «приведённое» к «нормальной» площади поверхности тела (табл. 1).

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

Пол	Креатинин крови	Расчётная СКФ (СКД-EPI, 2009–11) (мл/мин./1,73 м²)
Европейцы		
Женщины	< 62 мкмоль/л	$144 \times (0,993)^{\text{Возраст} \times (\text{креатинин крови}/62)} - 0,328$
	≥ 62 мкмоль/л	$144 \times (0,993)^{\text{Возраст} \times (\text{креатинин крови}/62)} - 1,210$
Мужчины	< 80 мкмоль/л	$141 \times (0,993)^{\text{Возраст} \times (\text{креатинин крови}/80)} - 0,412$
	≥ 80 мкмоль/л	$141 \times (0,993)^{\text{Возраст} \times (\text{креатинин крови}/80)} - 1,210$

Азиаты		
Женщины	< 62 мкмоль/л	$151 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{креатинин крови}/62) - 0,328$
	≥ 62 мкмоль/л	$151 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{креатинин крови}/62) - 1,210$
Мужчины	< 80 мкмоль/л	$149 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{креатинин крови}/80) - 0,412$
	≥ 80 мкмоль/л	$149 \times (0,993)^{\text{Возраст}} \times (\text{креатинин крови}/80) - 1,210$

2. ДИАГНОСТИКА

2.1. Острое почечное повреждение

Острое почечное повреждение — синдром, проявляющийся снижением СКФ, разнообразными нарушениями функции 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).

Для диагностики и стадирования ОПП могут быть использованы критерии RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal failure), AKIN (Acute Kidney Injury Network), KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes).

Критерии диагностики ОПП представлены в табл. 2.

Таблица 2. 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.

2.2. Хроническая болезнь почек

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

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

Стадии ХБП в зависимости от величины СКФ представлены в табл. 3.

Таблица 3. Стадии хронической болезни почек в зависимости от величины скорости клубочковой фильтрации

СКФ, мл/мин/1,73 м²	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

2.3. Диагностический алгоритм при подозрении на лекарственную нефропатию

Нарушение функции почек у пациентов, получающих противоопухолевое лекарственное лечение, как правило, является многофакторным; в большинстве случаев после несложного обследования удаётся установить (предположить) ведущий механизм ОПП. Острое почечное повреждение на фоне лекарственного противоопухолевого лечения может иметь преренальный, ренальный и постренальный механизм, часто представлены смешанные варианты. Непосредственная нефротоксичность противоопухолевых препаратов связана преимущественно с ренальным уровнем поражения.

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

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

Преимущественные зоны (локализация) поражения 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-азациитидин, иматиниб, пеметрексед
	Сольтеряющая почка с развитием тяжёлой гипонатриемии	Цисплатин, 5-азациитидин
	Нефрогенный несахарный диабет	Ифосфамид, пеметрексед
	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона	Циклофосфамид, винкристин
	Нарушение реабсорбции магния с развитием выраженной гипомagneмией	Цисплатин, цетуксимаб, панитумумаб
Поражение мелких кровеносных сосудов почек	«Синдром капиллярной утечки»	ИЛ 2
	Тромботическая микроангиопатия (почек)	Бевацизумаб, ингибиторы тирозинкиназы, гемцитабин, цисплатин, митомицин С, ИФН

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

3.1. Цисплатин

Одно из наиболее часто употребляемых противоопухолевых лекарственных средств, особенно при солидных опухолях. Содержит тяжёлый металл — двухвалентную платину (в окружении ионов хлора и аммония в *cis*-позиции), 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. Описаны 4 патофизиологических варианта цисплатин-индуцированного повреждения почек: 1) тубулярная токсичность, связанная с прямым повреждением эпителиальных клеток; 2) повреждение мелких и средних артерий в связи со снижением почечного кровотока, обусловленного обструкцией и/или воспалением; 3) гломерулярные повреждения; 4) интерстициальное повреждение, развивающееся при длительном применении цисплатина.

Нефротоксичность цисплатина дозозависима. Одноразовое введение препарата в дозе менее 50 мг/м² обычно не вызывает почечную недостаточность, тогда как при суммарной курсовой дозе более 850 мг развивается почечная недостаточность вследствие повреждения клубочков и проксимальных отделов канальцев. У одной трети пациентов цисплатин-индуцированное повреждение почек развивается после введения первой дозы. Симптомы поражения клубочков появляются на 3–5–21-й дни после введения препарата и более чем у 50% больных характеризуются отсутствием олигурии, нарушением концентрационной функции и неспособностью к реабсорбции ионов магния. Цисплатин-индуцированной нефропатии свойственна недостаточная секреция антидиуретического гормона (вазопрессина), повышающего, путём встраивания аквапоринов-2 в апикальную мембрану эпителиальных клеток дистальных каналов и собирательных трубочек, их проницаемость для воды; наряду с тубулярной дисфункцией это клинически проявляется глюкозурией, гипермагнииурией, аминоацидурией, гипокалиемией, гипомагниемией, гипонатриемией, гипокальциемией и гипохлоремией.

Индукцированная цисплатином гипонатриемия может персистировать в течение 6 лет и более.

В течение первых 4 месяцев монотерапии и при комбинации цисплатина с блеомицином и винкристином могут наблюдаться симптомы гемолитикоуремического синдрома: азотемия, анемия, повышение активности ЛДГ и тромбоцитопения.

Факторы риска развития цисплатин-индуцированной нефротоксичности: возраст более 60 лет, женский пол, афро-американское происхождение, недостаточный нутритивный и волемический статус, предсуществующая ПН (СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м²).

Функция почек восстанавливается на 2–4-й неделе, в некоторых случаях — через несколько месяцев после отмены препарата.

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. Аналог 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 второго (карбоплатин), третьего (оксалиплатин) и последующих (недаплатин) поколений и ассоциированы с меньшей нефротоксичностью благодаря, главным образом, отсутствию в их молекулах ионов хлора.

3.2. Гемцитабин

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

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

3.3. Метотрексат

Нефротоксичность метотрексата зависит от дозы препарата и скорости элиминации. При введении в больших дозах (1 г/м²) в условиях кислой реакции мочи происходит преципитация кристаллов метаболитов внутри канальцев, и через 1–2 дня развивается кристалл-индуцированная неолигурическая и непротеинурическая почечная недостаточность. При наличии у пациента мутации гена *SLCO1B1* выведение метотрексата задерживается. Известно, что при высокой концентрации метотрексата в крови (1–12 г/м²) в 47 % случаях СКФ снижается почти в два раза. Препарат вызывает гипокалиемический ацидоз и гипокальциурию, а также токсическое поражение печени, миелосупрессию. Экстра-ренальные осложнения могут наблюдаться в течение в среднем 7 дней после введения метотрексата. Факторами риска, вызывающими повышение метотрексат-опосредованной нефротоксичности, являются пожилой возраст, мужской пол, высокие дозы препарата, параллельная терапия некоторыми антибиотиками, ингибиторами протонной помпы. С целью снижения риска нефротоксичности метотрексата рекомендуется:

- Проводить гипергидратацию сбалансированными по электролитному составу и осмолярности растворами в дозе 40–60 мл/кг/сут и ощелачивание мочи введением гидрокарбоната натрия (реакция должна быть щелочной в день введения и в последующие 2–3 дня). Для этого в/в (капельно) вводят смесь из 40 мл 4,2 % раствора натрия гидрокарбоната (NaHCO₃) и 400–800 мл изотонического раствора NaCl накануне, в день лечения и в последующие 2–3 дня. Лечение метотрексатом в повышенных и высоких дозах (2–15 г/м²) сочетают с усиленной гидратацией (до 2 л жидкости в сутки). При выявлении ацидоза необходимо устранение дефицита оснований гидрокарбонатом натрия из расчёта $(BE \times \text{масса тела}) / 2 = X$ мл 5 % раствора NaHCO₃ под контролем КЩС крови (BE — отклонение концентрации буферных оснований от нормального уровня).
- Назначить «петлевые» диуретики.
- При назначении высоких доз метотрексата (2–15 г/м²) необходимо в/в введение лейковорина (кальция фолината, представляющего собой восстановленную форму фолиевой кислоты и позволяющего нормализовать нарушенный процесс биосинтеза ДНК, РНК и белков; защитное действие проявляется только в отношении здоровых клеток) в дозе от 100 до 1000 мг/м² каждые 3 и 6 ч после введения метотрексата.

- Назначение кальция фолината необходимо также при выявлении высоких сывороточных концентраций метотрексата: при концентрации метотрексата $> 0,2$ мкмоль/л через 72 часа и 0,05 мкмоль — через 96 часов после его введения назначается кальция фолинат внутрь, в/м или в/в в дозе 15 мг каждые 6 часов до тех пор, пока концентрация метотрексата не снизится до уровня $< 0,05$ мкмоль/л. При сохранении высоких сывороточных концентраций метотрексата (≥ 50 мкмоль/л — через 24 часа, ≥ 5 мкмоль/л — через 48 часов) или увеличении содержания креатинина в плазме на $\geq 100\%$ в течение 24 часов после введения метотрексата назначается кальция фолинат в дозе 150 мг в/в через каждые 3 часа до снижения концентрации метотрексата до уровня < 1 мкмоль/л, затем — в/в, в дозе 15 мг через каждые 3 часа до снижения концентрации метотрексата в плазме до уровня $< 0,05$ мкмоль/л.
- Мониторировать уровень креатинина и концентрацию метотрексата в крови в течение первых 24–48 ч после введения, что позволят своевременно организовать необходимые экстренные меры, включающие назначение лейковорина и тимидина в дозе 8 г/м²/сут., и позволяющие значительно снизить системную токсичность и нефротоксичность.
- При сохранении высокой концентрации метотрексата в крови вне зависимости от уровня азотемии показано проведение высокопоточного гемодиализа или гемо (диа) фильтрации с расчётом индивидуального клиренса, в зависимости от уровня сывороточного метотрексата. При проведении вышеуказанной экстракорпоральной гемокоррекции уровень метотрексата уменьшается в среднем на 75% (в пределах от 42 до 94%).
- Степень элиминации препарата возрастает при увеличении продолжительности каждой процедуры гемо (диа) фильтрации и увеличении кратности процедур, вне зависимости от уровня азотемии. При возможности интенсивной экстракорпоральной детоксикации доза метотрексата может не снижаться, в остальных случаях доза определяется индивидуально. При проведении активной гидратации и ощелачивания мочи ингибируется образование кристаллов, и токсичность метотрексата может быть уменьшена на 15%. Введение «петлевых» диуретиков и раствора хлорида натрия позволят поддерживать высокий уровень клубочковой фильтрации и нетоксический уровень метотрексата (менее 0,1 мкмоль/л).

3.4. Доксорубицин

Обладает значительной кардиотоксичностью, особенно при суммарной дозе 560 мг/м². Снижение сердечного выброса приводит к развитию преренальной почечной недостаточности, которая может проявиться в сроки от 1 до 6 мес. после последнего введения препаратов. Антрациклиновая нефропатия характеризуется ранними повреждениями клубочков и отсроченными повреждениями канальцев. Клубочковые и особенно канальцевые изменения возникают вследствие повреждения митохондрий, т. к. выявлено

снижение соотношения цитохрома 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 инфузионная 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 у 2–28% пациентов может развиваться тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитикоуремический синдром, имеющий неблагоприятный прогноз. Большинство больных с подобным осложнением в течение 4 месяцев умирает 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 синтетическим изомером 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, количество которого 40-кратно превышает таковое при применении циклофосфамида. Возможно развитие синдрома Фанкони. Метаболит ифосфамида акролеин оказывает повреждающее действие на эпителий мочевыводящих путей и вызывает развитие геморрагического цистита. Ифосфамид повреждает проксимальный отдел канальцев, вызывает делецию митохондриальной ДНК и ингибирование окислительного фосфорилирования, что проявляется вторичным синдромом Фанкони (аминоацидурия, гипофосфатурия, глюкозурия без гипергликемии, неанионный метаболический ацидоз). У большинства больных, получавших ифосфамид, развивается умеренная тубулопатия, которая проявляется преходящей ферментопатией и временным повышением экскреции белка. Повышение активности антидиуретического гормона после применения ифосфамида приводит к развитию гипонатриемии. Возможны повреждения дистальных отделов канальцев, приводящие к почечному диабету. Токсической кумулятивной дозой препарата является 100 и более г/м² за период лечения. Риск нефротоксичности ифосфамида значительно возрастает с возрастом, у детей менее 4–5 лет, при наличии сопутствующего заболевания почек и в случае предшествовавшего либо одновременного применения цисплатина. 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 распространенным опухолевым процессом или после длительной терапии НПВС возрастает риск их нефротоксичности. При в/в введении бисфосфонатов необходимо мониторинг функции почек. При ухудшении функции почек лечение прерывается. После восстановления функции почек при повторных курсах дозу препаратов следует снизить на 10% или назначить препарат в минимальной дозе. Не следует назначать золедроновую кислоту при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин.

3.9. Бевацизумаб

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

3.10. Кармустин, ломустин, стрептозотозин и семустин

Представляя собой жирорастворимые производные нитрозомочевины, применяемые при опухолях головного мозга. Точный механизм нефротоксичности этих препаратов до конца не известен. Нефротоксичность семустина реализуется при достижении суммарной курсовой дозы 1200 мг/м². Применение семустина в высоких дозах приводит к прогрессирующему снижению функции почек и выраженной почечной недостаточности через 3–5 лет. Характерным морфологическим признаком поражения почек является гломерулярный склероз в сочетании с фиброзом. У 65–75% больных, длительно получавших стрептозотозин, также могут наблюдаться признаки нефротоксичности. Первым признаком повреждения почек часто оказывается протеинурия, затем появляются признаки поражения проксимальных отделов канальцев: фосфатурия, глюкозурия, аминокацидурия, урикозурия и бикарбонатурия. При появлении указанных симптомов следует отменить препарат. Симптомы поражения почек могут сохраняться примерно 2–3 нед. Меры профилактики не разработаны.

3.11. Гидроксимочевина

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

3.12. Флударабин

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

С целью профилактики синдрома лизиса опухоли необходимо:

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

3.13. Нефротоксичность при применении таргетной противоопухолевой терапии

Риск развития нефротоксичности при применении данной группы лекарственных средств обусловлен, как правило, их кумулятивным эффектом, длительностью применения и высокими дозами.

Клинические проявления нефротоксичности таргетных средств представлена в табл. 5.

Таблица 5. Нейфротоксичность противоопухолевых таргетных средств

Класс ЛС	Примеры ЛС	Почечная токсичность
Антиангиогенная терапия	Бевацизумаб, сунитиниб, сорafenиб, пазопаниб, эверолимус	Гипертензия, протеинурия, тромботическая микроангиопатия, острое почечное повреждение
Рецептор эпидермального фактора роста	Цетуксимаб, эрлотиниб, гефитиниб, лапатиниб, панитумумаб	Гипомагниемия, гипокалиемия
Мультифункциональные ингибиторы тирозинкиназы	Иматиниб, дазатиниб, понатиниб, бозутиниб	Острое почечное повреждение, хроническая почечная недостаточность, протеинурия, тромботическая микроангиопатия

Таким образом, многие противоопухолевые лекарственные средства вызывают токсическое поражение почек, проявляющееся развитием почечной недостаточности, гемолитико-уремического синдрома, синдрома Фанкони, почечного диабета, электролитных нарушений, синдрома лизиса опухоли и др. Исходно вовлеченные в опухолевый процесс почки наиболее уязвимы для токсического воздействия лекарственных препаратов.

4. ТАКТИКА ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И НЕОБХОДИМОСТЬЮ В ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ

При проведении противоопухолевой лекарственной терапии больным с сопутствующей почечной недостаточностью необходима коррекция дозы многих лекарственных средств в зависимости от клиренса эндогенного креатинина. У пациентов, страдающих терминальной хронической почечной недостаточностью (тХПН) и находящихся на программном гемодиализе, экспозиция противоопухолевых лекарственных средств может быть как повышена в связи с увеличением времени системной экспозиции, повышая риск экстраренальной токсичности, так и снижена в связи с интенсивной элиминацией лекарственных средств в процессе гемодиализа. Клиренс ксенобиотиков при применении заместительной почечной терапии определяется характеристиками самого лекарственного средства (молекулярная масса, связывание с белками плазмы, объем распределения), технологией и модальностью заместительной почечной терапии (вариант операции, размер пор мембраны диализатора, скорости потоков крови и диализата и проч.), особенностями пациента (уровень сывороточного альбумина, остаточная функция почек). В случае необходимости в заместительной почечной терапии коррекцию дозы химиопрепаратов проводят в зависимости от их фармакокинетики и от процента выведения препарата через мембрану диализатора (табл. 6).

С учётом вышесказанного, тХПН не является абсолютным противопоказанием для назначения противоопухолевой терапии.

Таблица 6. Необходимость коррекции дозы противоопухолевых лекарственных средств в зависимости от клиренса эндогенного креатинина

Лекарственное средство	КК 60–46 мл/мин	КК 45–30 мл/мин	КК 29–10 мл/мин	Заместительная почечная терапия
Блеомицин	Не требуется	50–40 мл/мин: дозы на 30%; 40–30 мл/мин: редукция дозы на 40%	30–20 мл/мин: редукция дозы на 45%; 20–10 мл/мин: редукция дозы на 55%	ПЗПТ: редукция дозы на 25%
Капецитабин (кселода)	Не требуется	Редукция дозы на 25%	Введение противопоказано, либо редукция дозы на 50–80%	Введение противопоказано, либо редукция дозы на 50–80%
Карбоплатин	Не требуется	Редукция дозы на 50%	Редукция дозы на 50%	ГД: редукция дозы на 50%; ПД: редукция дозы на 75%; ПЗПТ: доза = 200 мг/м ²
Карфилзомиб	Редукция инициальной дозы до 15 мг/м ² в день в 1 цикл; до 20 мг/м ² во 2 цикл; 27 мг/м ² в 3 и последующие циклы	Редукция инициальной дозы до 15 мг/м ² в день в 1 цикл; до 20 мг/м ² во 2 цикл; 27 мг/м ² в 3 и последующие циклы	Редукция инициальной дозы до 15 мг/м ² в день в 1 цикл; до 20 мг/м ² во 2 цикл; 27 мг/м ² в 3 и последующие циклы	Редукция инициальной дозы до 15 мг/м ² в день в 1 цикл; до 20 мг/м ² во 2 цикл; 27 мг/м ² в 3 и последующие циклы; вводить после диализа
Кармустин	Недостаточно сведений	Недостаточно сведений	Не применять	Не применять
Цетуксимаб	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется
Хлорамбуцил	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется
Цисплатин	Редукция дозы на 25%	Редукция дозы на 50%	Редукция дозы на 50% или рассмотреть другой вариант лечения	ГД: редукция дозы на 50%; вводить после ГД ПД: редукция дозы на 50%; ПЗПТ: редукция дозы на 25%
Кладрибин	Не требуется	Редукция дозы на 25%	Редукция дозы на 25%	ПД: редукция дозы на 50%

Лекарственное средство	КК 60–46 мл/мин	КК 45–30 мл/мин	КК 29–10 мл/мин	Заместительная почечная терапия
Клофарабин	Редукция дозы на 50%	Редукция дозы на 50%	Недостаточно сведений	Недостаточно сведений
Кризотиниб	Не требуется	Не требуется	Доза 250 мг 1 раз в день	Недостаточно сведений
Циклофосфамид	Не требуется	Не требуется	Не требуется	ГД: редукция дозы на 50%; вводить после ГД ПД: редукция дозы на 25%; ПЗПТ: коррекции дозы не требуется
Цитарабин (высокие дозы — 1–3 г/м ²)	Редукция дозы на 40%	Редукция дозы на 50%	Доза 100–200 мг/м ² или рассмотреть другой вариант лечения	Недостаточно сведений
Дакарбазин	Недостаточно сведений	Недостаточно сведений	Недостаточно сведений	Недостаточно сведений Есть сообщения об успешном применении 100 мг в/в 5 дней каждые 4 недели
Даунорубин	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется
Эпирубин	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется
Эрибулин	Редукция дозы до 1,1 мг/м ²	Редукция дозы до 1,1 мг/м ²	Нет данных	Нет данных
Эрлотиниб	Недостаточно сведений	Недостаточно сведений	Недостаточно сведений	Недостаточно сведений
Этопозид	Редукция дозы на 15%	Редукция дозы на 20%	Редукция дозы на 25%	ГД: редукция дозы на 50%; ПД: редукция дозы на 50%; ПЗПТ: редукция дозы на 25%
Флюдарабин	Редукция дозы до 20 мг/м ²	Редукция дозы до 20 мг/м ²	Не вводить	ГД: Вводить после ГД ПД: редукция дозы на 50%; ПЗПТ: редукция дозы на 25%
Гефитиниб (Иресса)	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется
Гемцитабин	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется

Лекарственное средство	КК 60–46 мл/мин	КК 45–30 мл/мин	КК 29–10 мл/мин	Заместительная почечная терапия
Гидроксимочевина	Редукция дозы на 50%	Редукция дозы на 50%	Редукция дозы на 50%	Редукция дозы на 50%, вводить после ГД
Ибрутиниб	Не требуется	Не требуется	Недостаточно сведений	Недостаточно сведений
Ифосфамид	Редукция дозы на 20%	Редукция дозы на 25%	Редукция дозы на 30%	Недостаточно сведений
Иматиниб	Не требуется			
Интерфероны	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется
Интерлейкин-2	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется
Иринотекан	Не требуется	Не требуется	Не требуется	ГД: редукция дозы до 125–50 мг/м ²
Леналидомид	MCL: 10 мг/день; MDS: 5 мг/день; MM: 10 мг/день	MCL: 10 мг/день; MDS: 5 мг/день; MM: 10 мг/день	MCL: 15 мг к/48 час MDS: 2,5 мг/день; MM: 15 мг к/48 час	ГД: MCL: 5 мг (после ГД) MDS: 2,5 мг (после ГД) MM: 5 мг (после ГД)
Ломустин	Редукция дозы на 25%	Редукция дозы на 30%	Не вводить	Не вводить
Мелфалан	Редукция дозы на 15%	Редукция дозы на 25%	Редукция дозы на 30%	Недостаточно сведений
Метотрексат	Редукция дозы на 15%	Редукция дозы на 50%	Не вводить	ПЗПТ: редукция дозы на 50%
Митоминин	Недостаточно сведений	Недостаточно сведений	Недостаточно сведений	ПД: редукция дозы на 25%
Оксалиплатин	Не требуется	Не требуется	Редукция дозы до 85–65 мг/м ²	Недостаточно сведений
Паклитаксел	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется
Панитумумаб	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется
Пеметрексед	Не требуется	Недостаточно сведений Не вводить	Недостаточно сведений	Недостаточно сведений
Пентостатин	Редукция дозы на 30%	Редукция дозы на 40%	Рассмотреть другой вариант лечения	Недостаточно сведений
Ритуксимаб	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется
Сорафениб	Не требуется	Не требуется	Не требуется	ГД: редукция дозы до 200 мг/д

Лекарственное средство	КК 60–46 мл/мин	КК 45–30 мл/мин	КК 29–10 мл/мин	Заместительная почечная терапия
Стрептозоцин	Не требуется	Редукция дозы на 25%	Редукция дозы на 50%	Недостаточно сведений
Сунитиниб	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется
Темозоломид	Недостаточно сведений	Недостаточно сведений	Недостаточно сведений	Недостаточно сведений
Топотекан	Редукция дозы на 20%	Редукция дозы на 25%	Редукция дозы на 30%	Недостаточно сведений
Вандетаниб	Редукция инициальной дозы до 200 мг/д	Редукция инициальной дозы до 200 мг/д	Редукция инициальной дозы до 200 мг/д	Недостаточно сведений
Вемурафениб	Не требуется	Не требуется	Недостаточно сведений	Недостаточно сведений
Винка-алкалоиды	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется

*MCL — мантийно-клеточная лимфома;
MDS — миелодиспластический синдром;
MM — множественная миелома;
ГД — гемодиализ;
ПД — перитонеальный диализ;
ПЗПТ — постоянная заместительная почечная терапия.*

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

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-13>

Цитирование: Сомонова О.В., Антух Э.А., Варданян А.В. и соавт. Тромбоэмболические осложнения. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):218–232.

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

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) — собирательное понятие, объединяющее тромбоз поверхностных вен, тромбоз глубоких вен, венозную гангрену и тромбоэмболию легочной артерии. Тромбоэмболические осложнения у онкологических больных встречаются в 7–11 раз чаще, чем у больных другими заболеваниями и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти. На аутопсии признаки тромбоэмболических осложнений обнаруживаются до 50% онкологических пациентов. За последние два десятилетия риск ВТЭ у онкологических пациентов увеличился в 3 раза, что связано, по-видимому, с новыми методами лечения рака и более точной диагностикой ВТЭ.

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.

Таблица 1. Факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений.

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

Факторы риска, связанные с лечением: операция (открытые и эндоскопические вмешательства на органах грудной, брюшной полости и малого таза), химиотерапия, лучевая терапия, катетер-ассоциированные вмешательства (центральный, бедренный, периферический венозный катетер). Оперированные онкологические больные имеют 3–4-кратное увеличение вероятности развития тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), при этом риск фатальной ТЭЛА в этой группе больных повышен в 3 раза и сохраняется в течение длительного периода после хирургического лечения. Ежегодное число случаев возникновения ВТЭО у онкологических пациентов, получающих химиотерапию, оценивается в пределах 11%. Риск развития ВТЭО в зависимости от класса и комбинации назначаемых химиотерапевтических препаратов может увеличиваться до 15–20%. Среди новых факторов риска ВТЭО — некоторые онкогенные мутации и перестройки, такие как JAK-2V617F при миелопролиферативных новообразованиях или мутации генов MET и KRAS в солидных опухолях. ВТЭО во время проведения радиотерапии, по данным различных авторов, колеблется от 2% до 13% пациентов, необходимы дальнейшие исследования.

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 ривароксабана¹ или апикс-бана¹ или фондапаринукс натрия или гепарина натрия. НМГ или фондапаринукс натрия

¹ 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 Ха по сравнению с НМГ. У больных с высоким риском кровотечения (пациенты с неоперированными опухолями желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, больные с нефростомами, центральным венозным катетером, сопутствующие заболевания/токсичность желудочно-кишечного тракта (тошнота, гастрэктомия, расширенная резекция кишечника), заболевания печени, недавнее кровотечение или 7 дней после большой операции, тромбоцитопения $< 50 \times 10^9/\text{л}$, клиренс креатинина $< 15 \text{ мл/мин}$) предпочтительнее НМГ или фондапаринукс натрия. Режим и возможность использования выбираемого препарата НМГ при клиренсе креатинина $< 15 \text{ мл/мин}$ необходимо согласовать с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

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

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

Препараты	Первоначальное лечение		Длительная терапия (6 мес.)
	Дозы антикоагулянтов	Длительность	
Низкомолекулярные гепарины:	Подкожно ¹		
• далтепарин натрия	• 100 МЕ/кг 2 раза в сутки	30 дней	• НМГ в дозе 75–80% от первоначальной, т. е. 150 МЕ/кг 1 раз в сутки или • апиксабан по 5 мг 2 раза в сутки или • ривароксабан по 20 мг 1 раз в сутки или • варфарин под контролем МНО на уровне 2–3;
• 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	• 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;

У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина 15–49 мл/мин) необходимо следовать рекомендациям ниже.

Ривароксабан: при лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА пациентам необходимо принимать 15 мг два раза в день на протяжении 21 дня, затем, когда рекомендуемая доза препарата ривароксабана составит 20 мг один раз в день, следует предусмотреть снижение дозы с 20 мг до 15 мг один раз в день.

Апиксабан: при лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА пациентам необходимо принимать 10 мг два раза в день на протяжении 7 дней, затем, когда рекомендуемая доза препарата апиксабана составит 5 мг 2 раза в день, следует рассмотреть снижение дозы до 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.



Препараты	Первоначальное лечение		Длительная терапия (6 мес.)
	Дозы антикоагулянтов	Длительность	
Фондапаринукс натрия	<ul style="list-style-type: none"> 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:			
В таблетках ²			
<ul style="list-style-type: none"> апиксабан <ul style="list-style-type: none"> – взрослые – дети в возрасте до 18 лет³, масса тела ≥ 35 кг 	<ul style="list-style-type: none"> по 10 мг 2 раза в сутки по 10 мг 2 раза в сутки 	<ul style="list-style-type: none"> 7 дней 7 дней 	<ul style="list-style-type: none"> по 5 мг 2 раза в сутки по 5 мг 2 раза в сутки
<ul style="list-style-type: none"> ривароксабан <ul style="list-style-type: none"> – взрослые – дети в возрасте до 18 лет³ <ul style="list-style-type: none"> масса тела: <ul style="list-style-type: none"> – 2,6 кг — < 3 кг – 3 кг — < 4 кг – 4 кг — < 5 кг – 5 кг — < 7 кг – 7 кг — < 8 кг – 8 кг — < 9 кг – 9 кг — < 10 кг – 10 кг — < 12 кг – 12 кг — < 30 кг масса тела от 30 кг до 50 кг масса тела 50 кг и более 	<ul style="list-style-type: none"> по 15 мг 2 раза в сутки по 0,8 мг 3 раза в день по 0,9 мг 3 раза в день по 1,4 мг 3 раза в день по 1,6 мг 3 раза в день по 1,8 мг 3 раза в день по 2,4 мг 3 раза в день по 2,8 мг 3 раза в день по 3,0 мг 3 раза в день по 5 мг 2 раза в день 15 мг 1 раз в день 20 мг 1 раз в день 	<ul style="list-style-type: none"> 21 день 	<ul style="list-style-type: none"> по 20 мг 1 раз в сутки <p>Подходящий синий шприц⁴</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 мл 1 мл 5 мл 5 мл 5 мл 5 мл 5 мл 5 мл 5 мл или 10 мл по 15 мг 1 раз в сутки по 20 мг 1 раз в сутки

Препараты	Первоначальное лечение	
	Дозы антикоагулянтов	Длительность Длительная терапия (6 мес.)
• эдоксабан ³	• 60 мг 1 раз в день • 30 мг 1 раз в день ⁵	• 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 Ха по сравнению с НМГ. У больных с высоким риском кровотечения (пациенты с неоперированными опухолями желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, больные с нефростомами, центральным венозным катетером, сопутствующие заболевания/токсичность желудочно-кишечного тракта (тошнота, гастритомия, расширенная резекция кишечника), заболевания печени, недавнее кровотечение или 7 дней после большой операции, тромбоцитопения < 50 × 10⁹/л, клиренс креатинина < 15 мл/мин) предпочтительнее НМГ или фондапаринукс натрия. Режим и возможность использования выбираемого препарата НМГ при клиренсе креатинина < 15 мл/мин необходимо согласовать с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

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

У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина 15–49 мл/мин) необходимо следовать рекомендациям ниже.

Ривароксабан: при лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА пациентам необходимо принимать 15 мг два раза в день на протяжении 21 дня, затем, когда рекомендуемая доза препарата ривароксабана составит 20 мг один раз в день, следует предусмотреть снижение дозы с 20 мг до 15 мг один раз в день.

Апиксабан: при лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА пациентам необходимо принимать 10 мг два раза в день на протяжении 7 дней, затем, когда рекомендуемая доза препарата апиксабана составит 5 мг 2 раза в день, следует рассмотреть снижение дозы до 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 У пациентов с массой тела с 2,6 кг и менее 30,0 кг должна применяться только суспензия для приема внутрь (1 мг ривароксабана соответствует 1 мл суспензии). Упаковка препарата ривароксабана, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь для детей, содержит синие шприцы (мерные шприцы для перорального введения) объемом 1 мл или 5 мл и 10 мл и адаптер для них. Для обеспечения точного дозирования рекомендуется использовать синие шприцы.

⁵ Эдоксабан в дозе 30 мг рекомендовану пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина 15–50 мл/мин), низкой массе тела (< 60 кг), сопутствующей терапии ингибиторами Р-гликопротеинами: циклоспорином, дронедазоном, 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 Ха.

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

Основанием для продления антикоагулянтной терапии могут являться:

- активный онкологический процесс (давность выявления онкологического заболевания в предшествующие 6 месяцев, рецидив онкологического заболевания, местно-распространенный или метастатический рак, продолжающаяся противоопухолевая лекарственная терапия или лучевая терапия);
- высокий риск рецидива (тромбофилия, неполная реканализация проксимальных сегментов глубокого венозного русла, сохранение дисфункции правого желудочка по данным 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 тромбозомболического осложнения

При рецидиве тромбозомболического осложнения у больного, получающего терапевтические дозы НМГ, необходимо увеличить дозу НМГ на 20–25% или перевести пациента на ПОАК или на фондапаринукс натрия.

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.

При рецидиве тромбоэмболического осложнения у больного, получающего ПОАК, необходимо перевести больного на НМГ. При рецидиве тромбоэмболического осложнения на фоне длительной терапии АВК с МНО в пределах субтерапевтических значений (< 2) рекомендуется возобновить лечение гепарином натрия или НМГ, или фондапаринуксом натрия, 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. Прямое 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 позволяют предотвратить рецидив венозного тромбоэмболического 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 тромбозмболических 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. 3).

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 или НМГ до 4 недель. В случае менее высокого риска ВТЭО решение о длительности тромбопрофилактики должно приниматься индивидуально.

Таблица 3. Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых в послеоперационном периоде

Препараты	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 антикоагулянта 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 $> 75 \times 10^9/\text{л}$) можно использовать фармакологическую профилактику; при более глубокой тромбоцитопении решение о проведении тромбопрофилактики принимается индивидуально.

⁷ Фондапаринукс натрия не взаимодействует с тромбоцитами и не вызывает гепарин-индуцированную тромбоцитопению в отличие от НМГ и гепарина натрия и более безопасен у пациентов 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;
- эластическое бинтование;
- перемежающаяся пневматическая компрессия нижних конечностей;
- венозный насос для стопы.

5.2. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в процессе противоопухолевой лекарственной терапии

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

Пациентам с высоким риском ВТЭО рекомендуется тромбопрофилактика с помощью НМГ или фондапаринукса натрия или гепарина натрия или апиксабана или ривароксабана при отсутствии высокого риска кровотечения и межлекарственных взаимодействий (табл. 5).

Факторы высокого риска ВТЭО:

- Оценка риска по шкале А. А. Khorana (≥ 3 балла) до начала нового курса химиотерапии при отсутствии высокого риска кровотечения (табл. 4).

Фармакологическую тромбопрофилактику можно рассмотреть у пациентов при следующих клинических ситуациях с учетом более высокого риска тромбоза:

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

Фактор риска	Баллы
Локализация опухоли (первичный очаг):	
• очень высокий риск (поджелудочная железа, желудок)	2
• высокий риск (легкое, лимфа, гинекология, мочевого пузыря, яичко)	1
Количество тромбоцитов до химиотерапии $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$	1
Концентрация гемоглобина $< 100 \text{ г/л}$ или применение эритропоетина	1
Количество лейкоцитов до химиотерапии $> 11 \times 10^9/\text{л}$	1
Индекс массы тела (ИМТ) $\geq 35 \text{ кг/м}^2$	1
Оценка риска ≥ 3 баллов = пациент из группы высокого риска ¹	

¹ В исследованиях CASSINI и AVERT показана эффективность профилактики ВТЭО при индексе Khorana ≥ 2 балла.

Таблица 5. Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых в процессе противоопухолевой лекарственной терапии с целью первичной и вторичной профилактики ВТЭО

Препараты	Дозы антикоагулянтов	Режимы введения
Низкомолекулярные гепарины:	Подкожно ⁵	
• 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 ⁴	
Гепарин натрия	• 5000 ЕД 3 раза в сутки	

Препараты	Дозы антикоагулянтов	Режимы введения
Прямые оральные антикоагулянты:	В таблетках ^{1,2}	
<ul style="list-style-type: none">• апиксабан• ривароксабан	<ul style="list-style-type: none">• по 2,5 мг 2 раза в сутки• по 20³ мг или 10³ 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, D-димера, целесообразно проводить до начала первого курса и каждые последующих 2 курсов противоопухолевой лекарственной терапии.

¹ У больных с высоким риском кровотечения (пациенты с неоперированными опухолями желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, больные с нефростомами, центральным венозным катетером, сопутствующие заболевания/токсичность желудочно-кишечного тракта (тошнота, гастрэктомия, расширенная резекция кишечника), заболевания печени, недавнее кровотечение или 7 дней после большой операции, тромбоцитопения < 50 × 10⁹/л, клиренс креатинина < 15 мл/мин) предпочтительнее НМГ или фондапаринукс натрия. Режим и возможность использования выбираемого препарата НМГ при клиренсе креатинина < 15 мл/мин необходимо согласовать с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата

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

³ Ривароксабан в дозе 20 мг 1 раз в сутки рекомендован для вторичной профилактики ВТЭО, ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в сутки рекомендован для первичной профилактики ВТЭО.

⁴ 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 Доза антикоагулянта подбирается индивидуально в зависимости от массы тела, дополнительных факторов риска. При наличии дополнительных факторов риска фармакологическую тромбопрофилактику целесообразно продолжать в течение 30 дней и более. Необходимо учитывать риск развития кровотечения. При массе тела < 50 кг и высоком риске кровотечения следует применять надропарин кальция в дозе 2850 МЕ анти-Ха активности, далтепарин натрия — в дозе 2500 МЕ анти-Ха активности, эноксапарин натрия — в дозе 2000 МЕ или 3000 МЕ анти-Ха активности, апиксабан — в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, ривароксабан — в дозе 10 мг в сутки.

5.3. Профилактика венозных тромбозмболических осложнений в процессе лучевой терапии

Фармакологическую тромбопрофилактику следует рассмотреть 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 (табл. 5).

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

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 тромбоемболов не отмечено. Вместе с тем кавафильтры не являются препятствием для распространения тромбов, а лишь задерживают тромбоемболы.

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 консилиумом у каждого больного.

Имплантация кавафильтра онкологическому больному не показана в следующих случаях:

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

5.5. Диспансерное наблюдение

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

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

5.6. Условия оказания медицинской помощи

- Амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточно медицинского наблюдения и лечения), в том числе на дому при вызове медицинского работника;
- в дневном стационаре (в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, но не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения);
- стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

Приложение. АЛГОРИТМЫ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА

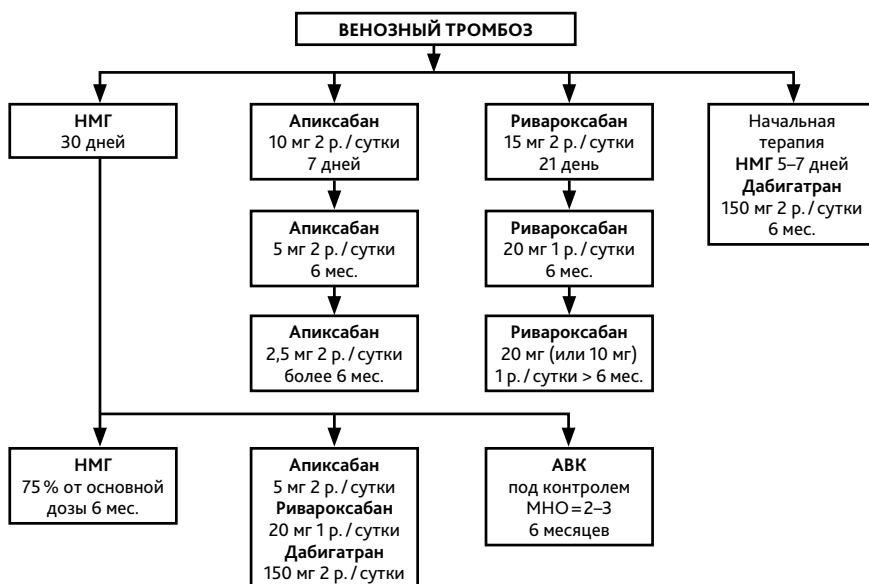


Рисунок 1. Лечение ВТЭО и профилактика рецидивов у онкологических больных старше 18 лет



Рисунок 2. Тактика врача при развитии ВТЭО

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-14>

Цитирование: Буйденко Ю.В., Обухова О.А. Экстравазация противоопухолевых препаратов. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):233–244.

ЭКСТРАВАЗАЦИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Авторы: Буйденко Ю.В., Обухова О.А.

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

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

1. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ ПО ТИПУ ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

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

По типу повреждающего действия все противоопухолевые препараты делятся на:

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

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

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

ВЕЗИКАНТЫ			
ДНК-связывающие	ДНК-несвязывающие	Ирританты	Невезиканты
Доксорубин	Паклитаксел	Флуороцил (фторурацил, 5-фторурацил)	Циклофосфамид
Кармустин	Доцетаксел	Метотрексат	Паклитаксел + альбумин

В Е З И К А Н Т Ы

ДНК-связывающие	ДНК-несвязывающие	Ирританты	Невезиканты
Дакарбазин	Кабазитаксел	Паклитаксел + альбумин	Метотрексат
Даунорубин	Трабекстидин	Цисплатин	Мышьяка триоксид
Эпирубин	Винбластин	Карбоплатин	Аспарагиназа
Идарубин	Винкрестин	Кармустин	Блеомицин
Митомин	Винфлуин	Бендамустин	Бортезомиб
Треосульфат	Винорелбин	Этопозид	Кладрибин
Дактиномин		Ифосфамид	Цитарабин
Митоксантрон		Иринотекан	Эрибулин
Бендамустин		Доксорубин липосомальный	Флударабин
		Даунорубин липосомальный	Гемцитабин
		Мелфалан	Моноклональные антитела
		Митоксантрон	Пеметрексед
		Оксалиплатин	Ралтитрексед
		Темсирилизум	Тиопета
		Топотекан	Интерлейкин-2
		Дакарбазин	Темсирилизум
		Трастузумаб эмтазин	
		Афлиберцепт	
		Иксабепилон	
		Интерфероны	
		Гемцитабин	
		Бортезомиб	

2. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МИНИМИЗАЦИИ РИСКА ЭКСТРАВАЗАЦИИ

2.1. Факторы риска повреждения вен

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

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

2.2. Алгоритм выбора сосудистого доступа у онкологического пациента

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

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

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

Для кратковременного периферического сосудистого доступа и забора проб крови рекомендуются крупные вены на предплечье. Пункция вены должна выполняться осторожно, без воздействия на сустав. Внутренняя поверхность запястья и вены нижних конечностей не должны использоваться для введения химиопрепаратов. Пункции периферических вен выше локтевой ямки (*v. cephalica* и *v. basilica*), а также вен тыльной поверхности кисти также не рекомендуются, особенно для введения препаратов кожно-нарывного действия. Следует избегать пункции вен в области лимфедемы. Пункция вен на стороне мастэктомии остаётся предметом дискуссии. Принцип выбора места для осуществления периферического сосудистого доступа изображён на рис. 1.

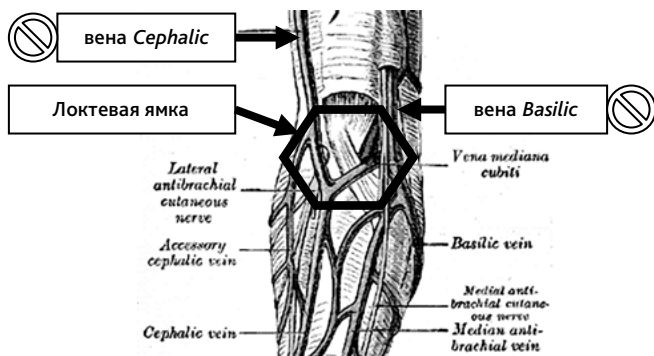


Рисунок 1. Части периферических вен *cephalic* и *basilic*

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

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

При выборе устройства венозного доступа следует руководствоваться следующими основными критериями:

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

Продолжительность эксплуатации различных систем длительного венозного доступа носит условный характер и зависит, прежде всего, от таких факторов, как качество материалов, из которых изготовлена система, правильная установка и эксплуатация. Поэтому в некоторых случаях продолжительность работы системы может значительно превышать указанные ниже сроки.

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

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

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

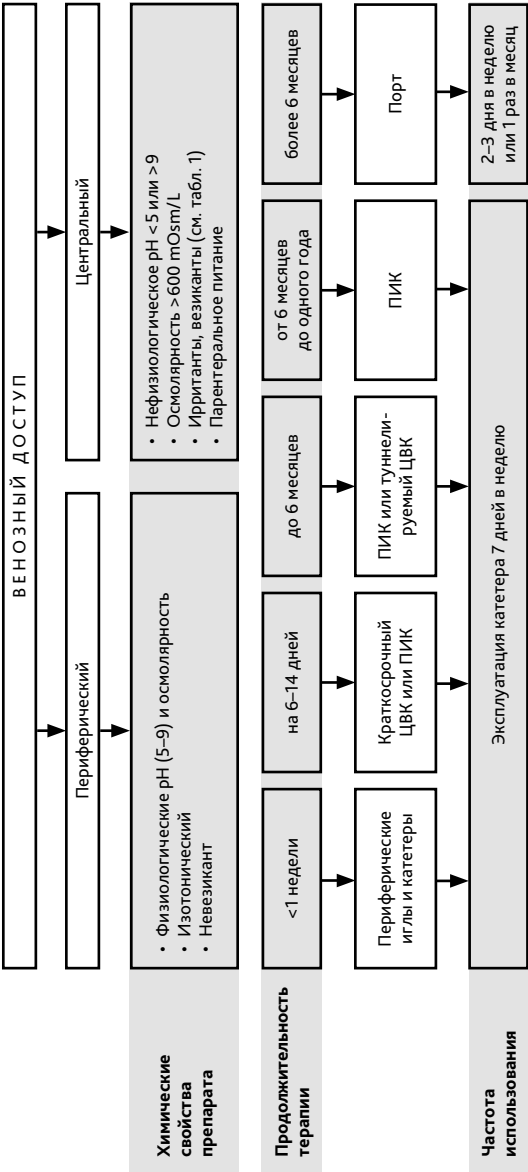


Рисунок 2. Алгоритм выбора устройства венозного доступа в онкологии

2.3. Дополнительные процедуры для раннего выявления и предупреждения экстравазации

После пункции вен необходимо проверить правильность установки путём «проверки ретроградного тока крови», затем ввести 10 мл 0,9% раствора NaCl для исключения экстравазации. В сомнительных случаях следует повторно ввести физиологический раствор струйно или капельно, 200 мл 0,9% раствора NaCl. Инфузию химиопрепарата можно выполнять при полном отсутствии признаков повреждения вены, таких как ликворная подушка, дискомфорт или болезненность при продолжении инфузии 0,9% раствора NaCl. Следует промывать вену 10–20 мл физраствора между введениями разных химиотерапевтических препаратов. Перед болюсным введением химиопрепаратов обязательна проверка тока крови. В период инфузии необходимо периодически проверять места пункции вены на наличие симптомов экстравазации: отёка, припухлости, покраснения, боли. Болюсное введение химиопрепаратов, обладающих кожно-нарывным действием, может производиться только с одновременным быстрым внутривенным введением 0,9% раствора NaCl. При возникновении сомнений необходимо произвести введение (струйное, капельное) 50–200 мл физраствора. Иногда, даже в случае правильного введения некоторых цитостатиков, могут возникать реакции, напоминающие экстравазацию: эритема, чувство жжения вены, крапивница, зуд. В табл. 2 представлены препараты, вызывающие местные кожные реакции и химические флебиты.

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

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

Для уменьшения отека и воспаления местно применяют 30–50 % раствор диметилсульфоксида 2 раза в день на протяжении 14 дней, без втирания, укрывая стерильным перевязочным материалом. Другой вариант нанесения диметилсульфоксида: местно по 4 капли на 10 см² поверхности кожи на область предполагаемого повреждения дважды с высушиванием на воздухе без перевязки каждые 8 часов в течение 1 недели. Диметилсульфоксид должен быть нанесен как можно быстрее при экстравазации антрациклинами, митомицином С, производными платины. Необходимо помнить, что диметилсульфоксид может вызывать локальное покраснение в месте нанесения, что говорит о правильности и своевременности применения.

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

Побочными эффектами дексразоксана являются гематологическая токсичность, гипертрансаминаземия, тошнота, боль в месте введения.

Гиалуронидаза — энзим, вызывающий деградацию гиалуроновой кислоты и улучшающий абсорбцию препаратов, попавших под кожу; применяется при экстравазации винкалкалоидов: 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 «Полус-2», «Магнит-1», «МедТеКо», «Градиент-2», «Индуктор». Цилиндрические или прямоугольные индукторы устанавливаются без зазора и давления на место инъекции либо вдоль пораженной вены. Ток синусоидальный, 50 Гц, режим непрерывный, индукция 25–40 мТ, продолжительность 15–30 мин, каждый день, 12–15 процедур. При лечении язв и некрозов применяется пульсирующее магнитное поле в непрерывном режиме 25 Гц, индукция 4,5 мТ, продолжительность процедуры 15–30 мин, ежедневно, 12–15 процедур.

При некрозах, не разрешившихся в течение 10 дней и более, проводится хирургическое лечение. Обычно треть всех экстравазаций осложняется изъязвлением. В этих случаях применяется широкое иссечение некротизированных тканей и перевязки с препаратами, которые обеспечивают очищение и заживление раны с последующей пластикой раневого дефекта. Существуют также эффективные хирургические методики подкожного промывания места экстравазации, которые требуют определённой подготовки хирурга, и сегодня не рекомендованы для повседневной практики. Алгоритм лечебных мероприятий при экстравазации противоопухолевых препаратов через периферический и центральный сосудистые доступы представлены на рис. 3 и 4 соответственно.

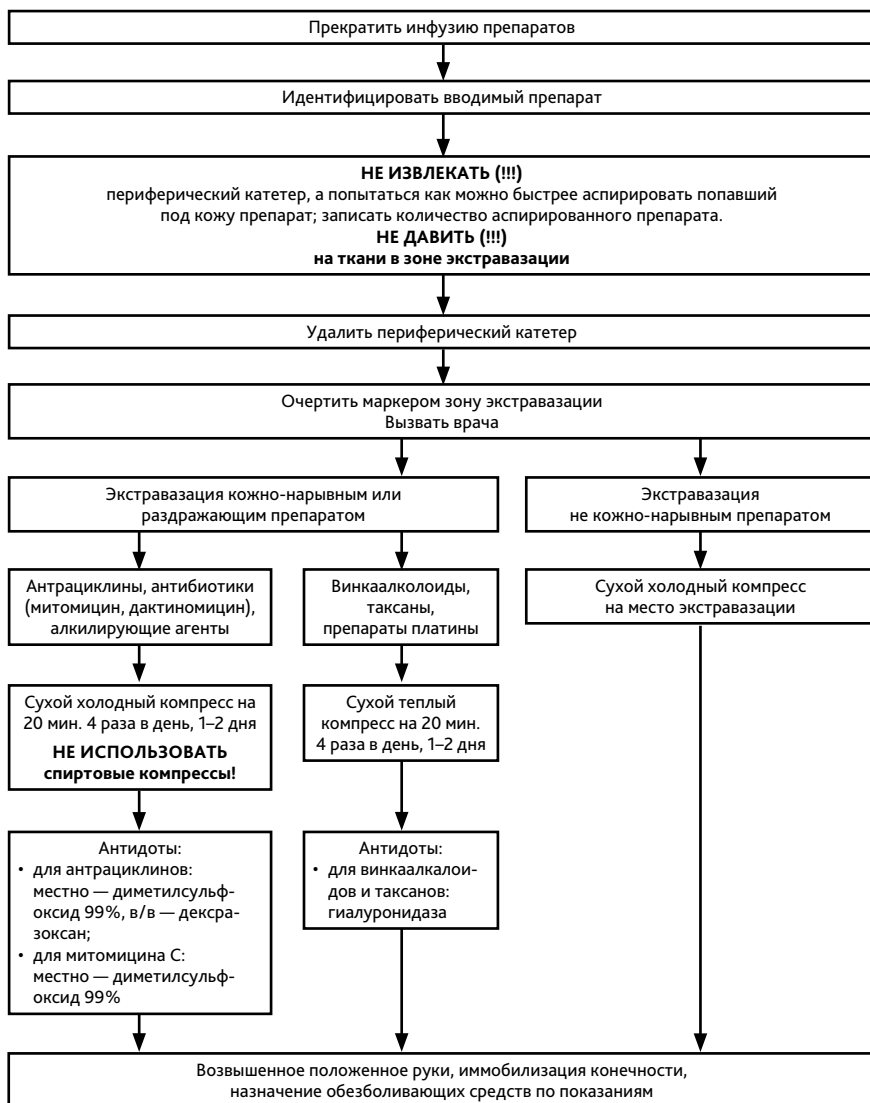


Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм действий при экстравазации противоопухолевых препаратов через периферический сосудистый доступ

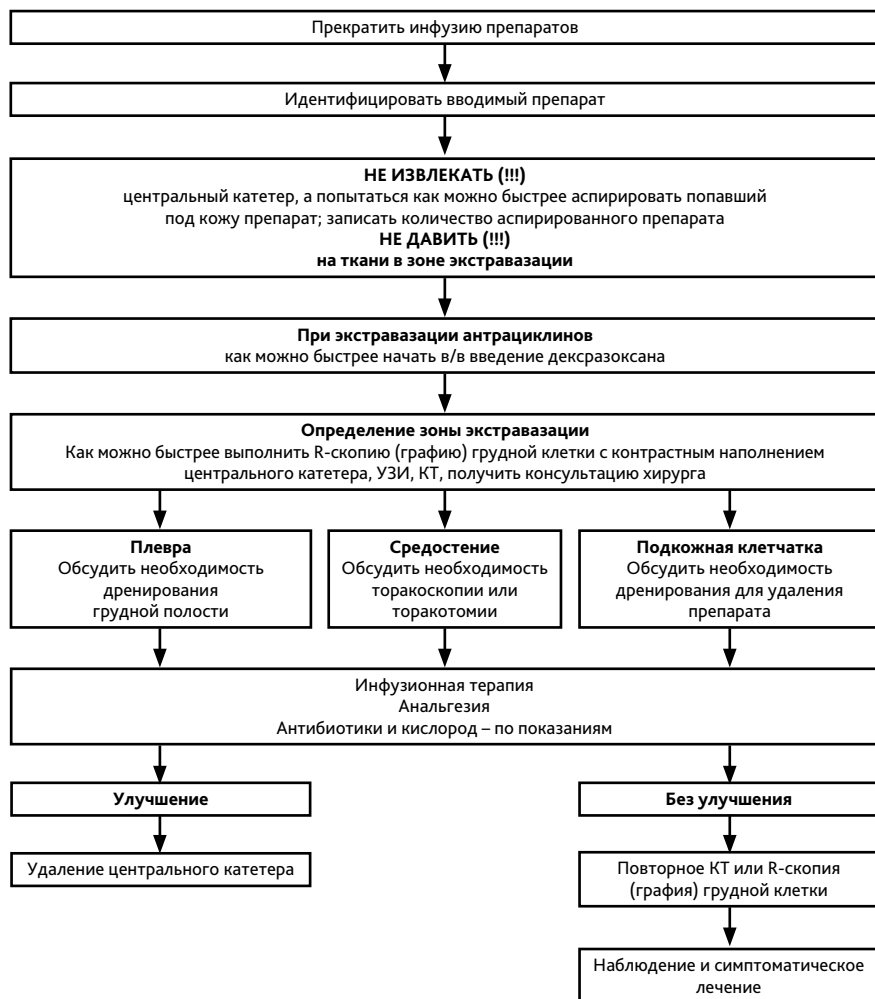


Рисунок 4. Рекомендуемый алгоритм действий при экстравазации противоопухолевых препаратов через центральный сосудистый доступ.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-15>

Цитирование: Когония Л.М., Новиков Г.А., Орлова Р.В. и соавт. Хронический болевой синдром у взрослых онкологических больных. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):245–270.

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, адъювантные 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, артралгии);
 - при реакциях и осложнениях лучевой терапии (поражение кожи и слизистых оболочек, костей, фиброз, неврит, плексит, миелопатия и др.).

3. ДИАГНОСТИКА

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

3.1. Жалобы и анамнез

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

3.2. Физикальное обследование

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

При обращении пациентов за медицинской помощью часто встречаются следующие изменения: наличие опухолевого образования, боль, увеличение печени, боли в костях, патологические переломы, респираторные нарушения, потеря веса, неврологические

расстройств. Клинические проявления заболевания неспецифичны и зависят от локализации очагов метастатического поражения и распространенности опухолевого процесса.

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

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

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

3.3. Оценка интенсивности боли

3.3.1. Шкала вербальных оценок (ШВО)

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

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

3.3.2. Визуально-аналоговая шкала

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

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

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. Цифровая рейтинговая шкала (ЦРШ)

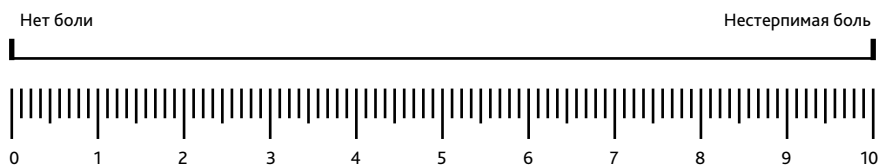


Рисунок 1. Визуально-аналоговая шкала для оценки интенсивности боли

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



Рисунок 2. Цифровая рейтинговая шкала

3.3.4. Диагностика невропатического компонента боли

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

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

Рисунок 2а. Диагностический опросник невропатической боли DN4

3.3.5. Оценка физической активности

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

- 0 — нормальная;
- 1 — незначительно снижена;
- 2 — умеренно снижена (постельный режим менее 50% дневного времени);

- 3 — значительно снижена (постельный режим более 50% дневного времени);
- 4 — полный постельный режим.

3.3.6. Оценка качества ночного сна:

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

3.3.7. Оценка эффективности обезболивающей терапии

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

3.3.8. Оценка переносимости обезболивающей терапии

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

3.3.9. Дополнительная диагностика

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

- Рекомендуется выполнить рентгенографию костей в зонах накопления радио-фарм-препарата при сканировании.

4. ЛЕЧЕНИЕ

4.1. Принципы терапии ХБС

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

4.1.1. Ступенчатый подбор анальгетиков

Последовательное использование анальгетиков разных групп подразумевает пере-ход 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 обез-боливания 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



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

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.

4.1.2. Индивидуальный подбор доз анальгетиков «по нарастающей»

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

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

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

4.1.4. Активное применение адъювантов

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

4.1.5. Приоритетное использование неинвазивных форм лекарственных препаратов

Предпочтение должно отдаваться пероральному способу введения анальгетика как наиболее эффективному, простому, удобному и наименее болезненному для большинства пациентов. Альтернативой пероральным лекарственным формам являются суппозитории с НПВП и трансдермальные терапевтические системы опиоидов. К инъекционному способу введения анальгетиков для постоянной терапии ХБС следует прибегать в исключительных случаях при невозможности использования неинвазивных лекарственных форм. При этом более предпочтительным является подкожный путь введения; внутри-

венные инъекции используются только в случае необходимости достижения быстрого эффекта; внутримышечный путь введения в силу болезненности не должен применяться для постоянного обезболивания.

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

4.2. Категории интервенционного лечения хронической онкологической боли

4.2.1. Нейромодулирующие техники

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

4.2.2. Нейродеструктивные техники

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

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

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

В настоящее время специалисты, занимающиеся лечением болевого синдрома, располагают различными методами, среди которых известны фармакотерапия анальгетиками периферического и центрального действия, адъювантные лекарственные средства, использование контролируемой пациентом анальгезии, регионарные методы обезболивания (проводниковые блокады нервных стволов и сплетений, эпидуральная,

субарахноидальная, сакральная анестезия, хроническая эпидуральная электростимуляция), консервативные методы денервации (алкоголизация, химическая денервация периферических и центральных нервных структур, радиочастотный 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 $\mu 1$ -опиоидных рецепторов тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицинамид. Препарат также эффективен при болевом синдроме, обусловленном противоопухолевым лечением (химиотерапия, лучевая терапия, гормонотерапия, хирургические вмешательства, фотодинамическая терапия). Тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицинамид является высокоспецифичным агонистом $\mu 1$ -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 тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицинамида 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 тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицинамид, 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 варьирует 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	• Таблетки сублингвальные 0,2 мг/0,2 мг ¹
2.	Морфин	• Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг, 10 мг • Раствор для приема внутрь 2 мг, 6 мг или 20 мг/мл в ампулах по 5 мл • Капсулы пролонгированного действия 10, 30, 60, 100 мг • Таблетки с пролонгированным высвобождением (пролонгированного действия), покрытые пленочной оболочкой 10 мг, 30 мг, 60 мг, 100 мг
3.	Оксикодон + налоксон	• Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 5 мг/2,5 мг; 10 мг/5 мг; 20 мг/10 мг; 40 мг/20 мг
4.	Пропионилфенил-этоксиэтилпиридин	• Таблетки зашечные, 20 мг
5.	Тапентадол	• Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 150 мг, 75 мг, 100 мг • Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг
6.	Трамадол	• Капсулы 50 мг • Таблетки 50 мг, 100 мг • Таблетки с пролонгированным высвобождением (пролонгированного действия), покрытые пленочной оболочкой 100, 150, 200 мг • Суппозитории ректальные 100 мг ¹
7.	Парацетамол + трамадол	• Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 325 мг + 37,5 мг
8.	Тримеперидин	• Таблетки 25 мг ²
9.	Фентанил	• Трансдермальная терапевтическая система (пластырь) 12,5 мкг/ч, 25 мкг/ч, 50 мкг/ч, 75 мкг/ч, 100 мкг/ч • Спрей назальный дозированный ¹ 50 мкг/доза, 100 мкг/доза, 200 мкг/доза

¹ В настоящее время лекарственная форма недоступна для применения.
² Не рекомендуется для курсового применения в виду риска кумуляции нейротоксического метаболита нормеперидина.



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

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

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. связанной с метастазами.

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

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

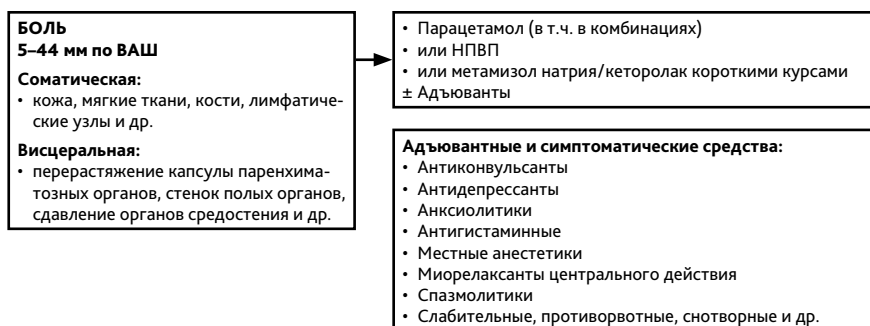


Рисунок 4. Алгоритм терапии ХБС слабой интенсивности

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

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 ингибированием обратного захвата норадреналина и серотонина. Последнее обуславливает наличие дополнительных лекарственных взаимодействий трамадола с серотонинергическими средствами (антидепрессантами, антиэметиками), а также нежелательных явлений (стимуляции ЦНС, серотонинового синдрома).

Максимальная суточная доза трамадола составляет 400 мг («потолок 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 свыше 300 мг.

Возможно применение препарата тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицинамид 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.

Тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицинамид целесообразно применять у пациентов для разрешения опиоид-ассоциированных нежелательных явлений, развивающиеся на фоне применения опиоидов. Назначение тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицинамида 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 100 мг/сут., бупренорфин (в составе таблеток подъязычных бупренорфин/налоксон) до 0,4 мг/сут. Пропионилфенилэтоксипиперидин в форме защищенных таблеток, эффект которого развивается в течение 5–10 мин и продолжает-

ся 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).

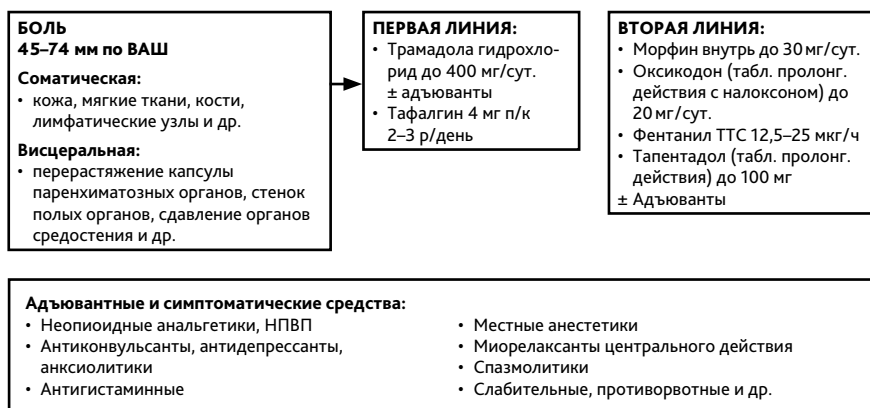


Рисунок 5. Алгоритм терапии ХБС умеренной интенсивности

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.

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.

нием. 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. В случае невозможности перорального приема может использоваться раствор морфина для инъекций 1 мг/мл в амп. Подкожное введение морфина является наиболее предпочтительным путем введения инъекционной формы препарата как наименее травматичный и болезненный, хотя принципиально возможно внутривенное и внутримышечное введение. Необходимо учитывать эквивалентический потенциал морфина при пероральном и инъекционном применении, находящийся в диапазоне 1:2–1:3, т. е. доза морфина для инъекционного введения в 2–3 раза меньше по сравнению с дозой для перорального приема. Максимальной дозы морфина у опиоид-толерантных пациентов не существует. Каждому пациенту доза препарата титруется до наименьшей эффективной и удовлетворительно переносимой.

Фентанил в форме ТТС (пластыря) наиболее подходит пациентам со стабильной потребностью в опиоидах (т. е. опиоид-толерантным). Является терапией выбора у пациентов с нарушением глотания, обструкцией ЖКТ, плохой переносимостью морфина, низким комплаенсом к пероральной терапии морфином или другим опиоидами. Кроме того, ввиду 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 (рСКФ < 30 мл/мин).

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

Обезболивающий эффект трансдермальных опиоидов развивается постепенно, поэтому при первом применении ТТС в течение первых суток необходимо сохранять прежнюю обезболивающую терапию. Начальную оценку максимального обезболивающего эффекта ТТС опиоида следует проводить не ранее чем через 24 ч после аппликации, а окончательную — после достижения стационарной концентрации опиоида в крови (2 последовательные аппликации пластыря).

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

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

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/наллоксон составляет 160/80 мг.

Фиксированная комбинация бупренорфин/наллоксон в форме таблеток подъязычных может назначаться по 1–2 таблетки каждые 6–8 ч суммарно до 8 таблеток в сутки (1,6 мг бупренорфина). С 2023 г препарат разрешен для терапии хронической боли. Как парциальный агонист μ - и антагонист κ -опиоидных рецепторов бупренорфин имеет более сильный аффинитет к опиоидным рецепторам, но меньшую внутреннюю активность в сравнении с «чистыми» агонистами (морфином, фентанилом и т.п.). Поэтому при применении бупренорфина на фоне действия «чистых» опиоидных агонистов, возможно развитие острого синдрома отмены и усиления боли. Следовательно, бупренорфин/наллоксон должен использоваться для лечения болевого синдрома в режиме моноопиоидной терапии (\pm адъюванты и симптоматические препараты), а в случае развития прорыва боли у данного пациента может применяться дополнительная доза препарата под язык или раствор бупренорфина внутримышечно или внутривенно с учетом суточной дозы бупренорфина, что не всегда приемлемо. Преимуществом бупренорфина перед морфином является меньшая частота и выраженность типичных опиоид-ассоциированных эффектов (запора, угнетения дыхания, седации) и низкий наркогенный потенциал. Наличие налоксона в составе фиксированной комбинации дополнительно уменьшает риск запора. Однако бупренорфин может вызывать артериальную гипертензию и тахикардию. Бупренорфин метаболизируется до активных метаболитов, которые экскретируются почками (30%) и печенью (70%), поэтому относится к опиоидам выбора у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью. Однако необходимо иметь в виду существенное увеличение плазменной концентрации налоксона у пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени, что может резко снижать обезболивающее действие бупренорфина.

Пропионилфенилэтоксиперидин 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 пропионилфенилэтоксиперидина в качестве препарата для постоянной терапии сильного ХБС. Максимальная суточная доза препарата составляет 250 мг.

В последние годы интерес для лечения выраженной боли представляет отечественный препарат тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицинамид, 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. Эквивалентный потенциал препарата — 1:3 относительно морфина. Нежелательные явления были выражены слабо или умеренно и не являлись жизнеугрожающими. На фоне использования тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицинамида 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/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 доз 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. Тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицинамид необходимо хранить в холодильнике (2–8 °С).

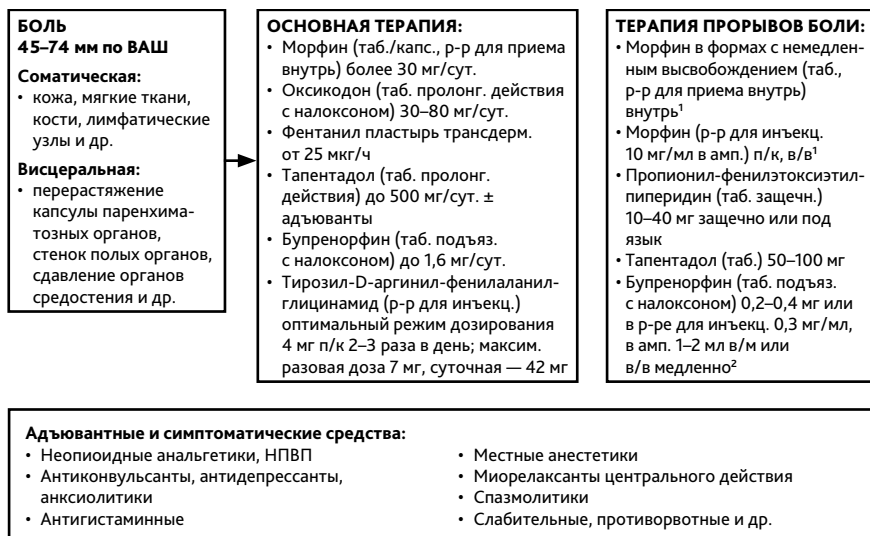
На практике показано, что подкожный способ инъекций позволяет пациентам вести привычный образ жизни, не затрудняя их мобильность.

Тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицинамид позволяет избежать воздействия на трансформацию химиотерапевтических препаратов в печени и почках. Может применяться при неэффективности и непереносимости НПВС, у пациентов с ороральной 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 потенции. В случае наличия у пациента нейропатического компонента ХБС более целесообразно не эскалировать дозу основного анальгетика, а дополнять схему терапии адъювантными препаратами (рис. 6). Помимо этого, на данном этапе терапии ХБС исполь-

зуются симптоматические средства, необходимые в т. ч. для купирования нежелательных эффектов опиоидов (см. далее).



¹ Доза морфина для купирования прорывной боли обычно составляет 10–15% от суммарной суточной дозы с учетом пути введения (см. ниже).

² Только в случае, если базовым опиоидом является бупренорфин/налоксон.

Рисунок 6. Алгоритм терапии ХБС сильной интенсивности.

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

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

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

Доказательные данные: при невозможности применения опиоидов в пероральных или трансдермальной формах подкожное введение опиоида (морфина) является альтернативой первого выбора. Внутривенное введение опиоида следует использовать при наличии противопоказаний к подкожному введению (отеки, нарушения микроциркуляции, расстройства гемостаза, необходимость введения большой дозы или объема раствора препарата). Анальгетическая активность перорального и внутривенного морфина соотносится как 1:2–1:3.

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

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

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

После титрования и определения суточной дозы морфина (включающей то количество препарата, которое потребовалось для купирования прорывов боли), целесообразно

перейти на опиоид с модифицированным высвобождением вещества (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 эквивалентных (эквиванальгетических) доз, приводимых в инструкции по медицинскому применению соответствующего препарата (табл. 3).

Таблица 3. Пересчет эквивалентных (эквивалентных) доз сильных опиоидов

Препарат	Анальгетический потенциал	Путь введения	Доза, мг/сут (мкг/ч для фентанила пластыря трансдермального)											
Морфин	1	внутри	30	60	90	120	150	180	240	300	360	420	480	
Морфин	3	п/к, в/в	10	20	30	40	50	60	80	100	120	140	160	
Оксикодон (+ налоксон) ¹	1,5	внутри	15	30	45	60	75	90	120	160	–	–	–	
Фентанил	100–150	транс-дер-мально	12,5	25	37,5	50	62,5	75	100	125	150	175	300	

¹ Дозы препарата оксикодон + налоксон приведены по оксикодону.

Анальгетический потенциал характеризует силу обезболивающего действия различных препаратов относительно эталона, обезболивающий эффект которого принят за единицу. За эталон принят эффект перорального морфина (его анальгетический эффект принят за условную единицу). Рассчитанные на основе анальгетического потенциала эквивалентные (эквивалентные) дозы опиоидов с учетом пути их введения позволяют осуществлять ротацию опиоидов у опиоид-толерантных пациентов. Для безопасного перехода с одного опиоида на другой необходимо расчетную дозу нового препарата при первом применении снизить на 30–50%, а затем, при отсутствии выраженных нежелательных эффектов, постепенно повышать ее до необходимой.

Fallon M., Giusti R., Aielli F. et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines Annals of Oncology. 2018; 29 (Supplement 4): iv166-iv191.

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 боли обычно эквивалентна 10–15% суточной дозы опиоида с учетом пути введения препарата.

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

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

Если в течение суток пациенту требуется более 4 доз опиоида для купирования прорывов боли, необходимо скорректировать суточную дозу основного опиоида пролонгированного 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 тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицинамида объясняется его скорым достижением терапевтического эффекта (менее 30 мин), достаточно пролонгированным эффектом, благоприятным профилем безопасности, а также отсутствием лекарственного взаимодействия с опиоидными препаратами.

Возможно применение тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицинамида 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.

Тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицинамид целесообразно применять у пациентов для разрешения опиоид-ассоциированных нежелательных явлений, развивающиеся на фоне применения опиоидов. Назначение тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицинамида 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, глюкокортикостероиды, местные анестетики и др. Включение адъювантных средств в схему терапии ХБС позволяет усилить эффект основного анальгетика и ограничить эскалацию его дозы, что в итоге способствует уменьшению нежелательных явлений и повышению качества жизни паци-

ента. Адъювантные средства из класса антиконвульсантов, антидепрессантов и местных анестетиков незаменимы в терапии нейропатического компонента ХБС. Наиболее часто используются следующие препараты:

- габапентин 300–3600 мг/сут.;
- прегабалин 150–600 мг/сут.;
- карбамазепин 400–600 мг/сут.;
- амитриптилин 25–75 мг/сут.;
- венлафаксин 70–225 мг/сут.;
- дулоксетин 60–120 мг/сут.;
- лидокаин в форме пластыря по 1–3 шт. на 12 часов с последующим 12-часовым перерывом при локальных невралгиях с преобладанием болевых расстройств кожной чувствительности (аллодиния, гипералгезия).

При нейропатической боли вследствие костных метастазов необходимо рассмотреть целесообразность назначения бисфосфонатов (например, золедроновой кислоты 4 мг каждые 3–4 нед.) и лучевой терапии.

Спазмолитики (например, дротаверин 40–240 мг/сут. или гиосцина бутилбромид 30–100 мг/сут.) могут использоваться для потенцирования эффекта анальгетиков при спастических болях и коликах. Миорелаксанты центрального действия (например, тизанидин 4–12 мг/сут., толперизон 150–450 мг/сут. перорально или 200 мг/сут. внутримышечно) — для терапии болезненных спазмов скелетной мускулатуры (кramпи).

Глюкокортикоиды эффективны при компрессии нервов и спинного мозга, а также в случаях выраженного перитуморального отека при прогрессирующих злокачественных новообразованиях. Суточные дозы глюкокортикоидов подбираются индивидуально. В частности, дексаметазон назначается в средних дозах 2–8 мг/сутки, но в случае компрессии спинного мозга болюсная доза дексаметазона в первые сутки терапии может достигать до 100 мг с дальнейшим переходом на поддерживающую дозу 4 мг каждые 6 часов (необходимо привлечение специалиста).

Для снятия тревоги и коррекции связанных с болевым синдромом нарушений сна могут потребоваться анксиолитики и снотворные препараты (например, диазепам 5 мг, алпразолам 1 мг; золпидем 10 мг, доксиламин 15 мг). Не рекомендуется непрерывный прием данных средств более 4 недель; при необходимости продолжительной терапии целесообразно производить смену препарата во избежание развития толерантности и лекарственной зависимости, а отмену осуществлять постепенно.

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 ½ за сутки во избежание синдрома отмены и прорыва боли.

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

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

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

5. ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

5.1. Нежелательные явления неопиоидных анальгетиков

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

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

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

5.2. Нежелательные явления опиоидных анальгетиков

К наиболее частым нежелательным явлениям опиоидных анальгетиков относятся тошнота и рвота, запоры, седация.

Тошнота и рвота при применении опиоидов возникает обычно в начале терапии и уменьшается по мере развития толерантности. Частота возникновения тошноты и рвоты у пациентов, получающих опиоиды для лечения хронической боли, в клинических исследованиях варьировалась от 10 % до 50 %. Для купирования эметического синдрома рекомендуется использовать метоклопрамид в дозе 10–30 мг/сут внутрь или внутривенно либо нейрорептики, например, оланзапин в дозе 2,5–5 мг/сут внутрь. Длительность назначения противорвотных препаратов на фоне опиоидной терапии обычно не превышает 2 недель, поскольку к этому времени развивается толерантность к рвотному эффекту опиоидов. Если тошнота сохраняется, необходимо назначить или скорректировать дозировку противорвотных препаратов, при отсутствии положительного эффекта сменить опиоид.

Частота появления опиоид-индуцированных запоров достигает 90 %. В связи с этим рекомендуется дополнительно к опиоидам для профилактики и терапии запора назначать слабительные средства. Предпочтение следует отдавать средствам осмотического типа действия, например, лактулозе (15–45 мг/сут), макроголу (10–20 мг/сут). Возможно назначение препаратов стимулирующего действия, в частности бисакодила (5 мг/сут в таблетках или 5–10 мг/сут в суппозиториях ректальных), сеннозидов (2–3 таблетки в сутки), натрия пикосульфат (до 5–15 мг/сут). Слабительные средства целесообразно назначать на ночь и продолжать прием в течение всего периода опиоидной терапии, т. к. к обстипационному действию опиоидов толерантности не развивается. Для эффективной терапии запора принципиально важен прием достаточного количества жидкости. При необходимости длительной терапии запора и снижения эффективности слабительных средств рекомендуется производить смену препарата, комбинировать слабительные разного типа действия или периодически очищать кишечник с помощью клизмы.

Седативный эффект опиоидов корректируется уменьшением дозировки препарата, если это возможно, или заменой опиоида. Наиболее опасной нежелательной реакцией является угнетение дыхания, возникающее при передозировке опиоида и устраняемое внутривенным введением налоксона. Необходимо учитывать короткую продолжительность действия налоксона и необходимость повторного введения препарата через 40–60 мин при возобновлении симптомов респираторной депрессии.

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

захвата серотонина и норадреналина, трициклическими антидепрессантами, ингибиторами моноаминоксидазы, мirtазапином), противомигренозными агонистами 5-HT₁-серотониновых рецепторов (триптанами), антиэметиками, блокаторами 5-HT₃-серотониновых рецепторов (сетронами). Серотониновый синдром развивается обычно в течение нескольких часов или дней от начала совместного приема трамадола с вышеуказанными препаратами. Специфическим антидотом является ципрогептадин (отсутствует в РФ).

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: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-16>

Цитирование: Новик А. В., Баллюзек М. Ф., Васильев Д. А. и соавт. Иммуноопосредованные нежелательные явления. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):271–329.

ИММУНООПОСРЕДОВАННЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Коллектив авторов: Новик А. В., Баллюзек М. Ф., Васильев Д. А., Жукова Н. В., Маслова Д. А., 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 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. После пандемии COVID-19 риск развития отдельных иНЯ (например, пневмониты, синдром выброса цитокинов) значительно увеличивается, что требует от врача повышенной бдительности во время проведения иммунотерапии.

Таблица 1. Иммуноопосредованные иНЯ

иНЯ (синдром, заболевание)	Определение	Симптомы
Общие синдромы		
Гриппоподобный синдром	Симптомокомплекс, похожий на простуду	Озноб, лихорадка, субфебрильная температура, артралгии, миалгии, головная боль, ринорея, снижение аппетита, сухой кашель, общая слабость

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

инЯ (синдром, заболевание)	Определение	Симптомы
Синдром Стивенса–Джонсона	Тяжелый пузырный кожно-слизистый синдром, вызывающий поражение как минимум двух участков слизистой оболочки	Эритематозные папулы, везикулы темного цвета, пурпура, мишеневидные очаги, чаще на лице и туловище. Отмечается также поражение слизистых, иногда — конъюнктивы
Поражение нервной системы		
Периферическая полинейропатия	Воспаление и повреждение периферической нервной системы	Периферические симметричные нарушения чувствительности, в тяжелых случаях — нарушение двигательной функции
Миастения Гравис	Патологическая слабость и утомляемость произвольной мускулатуры, связанная с поражением периферического нейро-мышечного аппарата	Слабость мышц конечностей, шеи, жевательных мышц; опущение век; двоение; осиплость голоса; нечеткость речи, затрудненное глотание, слабость дыхательных мышц и сердечной деятельности
Синдром Гийена–Барре	Воспаление и повреждение миелиновой оболочки периферических нервов	Острый вялый тетрапарез, прогрессирующая симметричная восходящая слабость мышц, болевой синдром в спине и конечностях; вегетативные нарушения
Асептический менингит	Поражение оболочек головного и спинного мозга	Головная боль, светобоязнь, ригидность затылочных мышц, тошнота или рвота, лихорадка
Энцефалит	Воспаление паренхимы головного мозга	Спутанность сознания, изменение психического состояния, поведения, головная боль, судороги, шаткость походки
Демиелинизирующие заболевания (оптикомиелит, поперечный миелит)	Демиелинизация и аксональное повреждение спинного мозга, зрительных нервов и ствола головного мозга	Утрата остроты зрения, двоение, выпадение полей зрения, потеря слуха, двусторонние симметричные и асимметричные парезы, чувствительные нарушения, расстройства функции тазовых органов, болевой синдром, головокружение
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



инЯ (синдром, заболевание)	Определение	Симптомы
Поражение органов эндокринной системы		
Аутоиммунный 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 либидо, эректильная дисфункция
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	Гипокальцемия различной степени (оправдано определение ионизированного кальция), тенденция к снижению уровня паратгормона, парестезии в пальцах рук и ног, мышечные подергивания
Поражение сердечно-сосудистой системы		
Миокардит	Следствие иммуноопосредованного воспалительного повреждения миокарда	Одышка или ее усиление относительно имевшейся, удушье с ортопноэ, сердцебиение, аритмия, боли в области сердца, синкопальные состояния
Перикардит, миоперикардит	Следствие иммуноопосредованного воспалительного повреждения перикарда иногда с вовлечением миокарда	Боль в грудной клетке длительная, зависит от положения тела, усиливается при кашле, одышка, удушье без ортопноэ, слабость, периферические отеки, синкопальные состояния

иНЯ (синдром, заболевание)	Определение	Симптомы
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 ортопноэ, слабость
Нарушения ритма сердца: блокады, удлинение QRS; наджелудочковые тахикардии, фибрилляция и трепетание предсердий; желудочковые аритмии	Следствие иммуноопосредованного воспалительного или невоспалительного повреждения миокарда, непрямая кардиотоксичность при иммуноопосредованных дисфункциях щитовидной железы	Перебои в работе сердца, сердцебиения, головокружения, пресинкопальные и синкопальные состояния

Среди всего разнообразия методов иммунотерапии, существующих сегодня, лишь некоторые сопровождаются выраженными иНЯ, требующими внимания врача и правильной и своевременной коррекции. К препаратам, применение которых сравнительно часто ассоциируется с иНЯ, относятся ингибиторы иммунологических контрольных точек (CTLA-4 и PD-1/PDL-1), цитокины (ИФН и ИЛ-2, особенно при использовании в высоких дозах) и отдельные моноклональные антитела (блинатумомаб). Другие методы 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-а, ИФН-γ. Поскольку в рамках современных клинических исследований чаще сообщается о возникновении отдельных симптомов, а не синдромов, истинную частоту того или иного иНЯ оценить сложно. В связи с этим возможность развития иНЯ рекомендуется допускать при назначении любого вида иммунотерапии, а также при появлении симптомов, характерных для этой группы иНЯ.

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 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 (средне-тяжелые)	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
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 терапии
Гипонатриемия	НГН –130 ммоль/л	–	120–130 ммоль/л	< 120 ммоль/л, жизнеугрожающие последствия

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (средне-тяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизне-угрожающие)
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 планового лечения	Выраженные симптомы, показаны срочное вмешательство и/или госпитализация	Жизнеугрожающая, требующая неотложной терапии
Гипофизит	Отсутствие симптомов или слабо выраженные симптомы, показано только клиническое и диагностическое наблюдение	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	
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

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (средне-тяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
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 медицинское вмешательство	Жизнеугрожающие последствия, показана срочная терапия
Лихорадка	38–39 °С	39–40 °С	> 40 °С менее 24 ч.	> 40 °С более 24 ч.
Моторная нейропатия	Бессимптомная; показано наблюдение	Умеренные симптомы, нарушение работоспособности	Выраженные симптомы, нарушение самообслуживания	Жизнеугрожающие последствия, показано неотложное лечение
Недостаточность надпочечников	Отсутствие симптомов или 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
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
Пневмония	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)

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (средне-тяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизне-угрожающие)
Синдром выброса цитокинов	Умеренные симптомы (гриппоподобный синдром лихорадка, гипотония), не требующие лечения	Требует лечения, быстро отвечает на инфузионную терапию или однократное введение низкой дозы вазопрессоров	Снижение АД > 20% от исходного > 24 ч, несмотря на инфузионную терапию, почечная недостаточность 3 ст. или печеночная недостаточность 3 ст. или дыхательная недостаточность 3 ст.	Жизнеугрожающее состояние, требующее постоянного применения вазопрессоров или ИВЛ
Синдром Лайела, токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)				Отслойка кожных покровов, покрывающая > 30% площади поверхности тела, с сопутствующими симптомами (эритема, пурпура или отслоение кожи)
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
Асептический менингит	Легкие симптомы	Умеренные симптомы, нарушение работоспособности	Выраженные симптомы, нарушение самообслуживания	Жизнеугрожающие последствия, показано неотложное лечение
Моторная нейропатия	Бессимптомная; показано наблюдение	Умеренные симптомы, нарушение работоспособности	Выраженные симптомы, нарушение самообслуживания — следует расценивать как синдром Гийена–Барре	Жизнеугрожающие последствия, показано неотложное лечение — следует расценивать как синдром Гийена–Барре
Сенсорная нейропатия	Бессимптомная; потеря глубоких сухожильных рефлексов или парестезии	Умеренные симптомы, нарушение работоспособности	Выраженные симптомы, нарушение самообслуживания	Жизнеугрожающие последствия, показано неотложное лечение — следует расценивать как синдром Гийена–Барре



Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (средне-тяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизнеугрожающие)
Синдром Гийена–Барре		Умеренные симптомы, нарушение работоспособности	Выраженные симптомы, ограничивающие самообслуживание	Жизнеугрожающие последствия, показано неотложное лечение, интубация
Энцефалит	Легкие симптомы, отдельные симптомы, не требуют терапии	Нарастание симптомов, требуется лечение. Симптомы нарушают работоспособность	Выраженные симптомы, нарушение самообслуживания	Жизнеугрожающие последствия, показано неотложное лечение
Оптикомиелит, поперечный миелит	Легкие симптомы, отдельные симптомы, не требуют терапии	Нарастание симптомов, требуется лечение. Симптомы нарушают работоспособность	Выраженные симптомы, нарушение самообслуживания	Жизнеугрожающие последствия, показано неотложное лечение
Миастения Гравис	Бессимптомное или легкие симптомы; только диагностическое наблюдение; вмешательство не показано	Умеренные симптомы, нарушающие работоспособность; показано локальное или неинвазивное вмешательство	Тяжелые или клинически значимые но не угрожающие жизни последствия; показана госпитализация	Жизнеугрожающие последствия, показано неотложное лечение
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, пурпура, контактная отслойка эпидермиса, мукозит, отслойка слизистых)	Отслойка 10–30% поверхности тела с сопутствующими симптомами (эритема, пурпура, контактная отслойка эпидермиса, мукозит, отслойка слизистых)
Слабость (утомляемость, астения)	Слабость проходит после отдыха	Слабость не проходит после отдыха, нарушается работоспособность	Слабость не проходит после отдыха, нарушается самообслуживание	

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (средне-тяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизне-угрожающие)
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
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 ФВЛЖ 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, жизнеопасные аритмии, кардиогенный шок. Показаны меры интенсивной терапии. Гемодинамическая поддержка
Острый коронарный синдром: нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда				Всегда жизнеугрожающее состояние. Боли за грудиной и/или учащение приступов стенокардии. Изменения на ЭКГ, Эхо-КГ, повышение уровня тропонина

Нежелательные явления	1 степень (легкие)	2 степень (средне-тяжелые)	3 степень (тяжелые)	4 степень (жизне-угрожающие)
Перикардит	Бессимптомное течение. Расхождение листков перикарда > 0,4 см, но < 1 см (примерно 300 мл выпота)	Нарастающая 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 — расхождение листков перикарда на ≥ 2 см (около 700 мл выпота), нижняя полая вена коллабирует менее 50% на вдохе	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. Симптом «качающегося сердца», коллабирование правого предсердия в систолу, нижняя полая вена не коллабирует
Нарушения ритма сердца: блокады, удлинение QRS; экстрасистолия, наджелудочковые тахикардии, фибрилляция и трепетание предсердий; желудочковые тахикардии	Небольшая синусовая тахикардия. Редкая экстрасистолия	Редкие пароксизмы наджелудочковой тахикардии, фибрилляции или трепетания предсердий, частые желудочковые экстрасистолы, приступы головокружений, пресинкопальные состояния	Частые пароксизмы наджелудочковой тахикардии, пароксизмы или персистирующие формы фибрилляции или трепетания предсердий, частые и групповые желудочковые экстрасистолы, синкопальные состояния	Тихисистолические формы суправентрикулярных нарушений ритма с развитием гемодинамических нарушений; желудочковая тахикардия, фибрилляция и трепетание желудочков, аритмический шок, клиническая смерть

¹ НЯ не классифицируется с использованием данной степени.

² СКФ рекомендуется рассчитывать по формуле СКД-EPI:

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

;

где:

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

При креатинине в мкмоль/л для пациентов европеоидной расы можно использовать следующие расчеты в соответствии с Клиническими рекомендациями Минздрава РФ:

- женщины (креатинин крови ниже или равен 62 мкмоль/л):

$$pСКФСКД-EPI = 144 \times (0,993^{aem}) \times ((\text{креатинин крови}/88,4)/0,7)^{-0,328} ;$$

- женщины (креатинин крови выше 62 мкмоль/л):

$$pСКФСКД-EPI = 144 \times (0,993^{aem}) \times ((\text{креатинин крови}/88,4)/0,7)^{-1,210} ;$$

- мужчины (креатинин крови ниже или равен 80 мкмоль/л):

$$pСКФСКД-EPI = 141 \times (0,993^{aem}) \times ((\text{креатинин крови}/88,4)/0,9)^{-0,412} ;$$

- мужчины (креатинин крови выше 80 мкмоль/л):

$$pСКФСКД-EPI = 141 \times (0,993^{aem}) \times ((\text{креатинин крови}/88,4)/0,9)^{-1,210} .$$

Для расчета СКФ онлайн можно пользоваться калькулятором по адресу: https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator.

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

Проверка в ячейке таблицы — 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. Следующие факторы повышают риск развития иНЯ: возраст младше 60 лет, женский пол (при терапии анти-CTLA4 препаратами), ECOG ≥ 2 , курение > 50 пачек-лет в анамнезе, курение на фоне терапии, избыточный вес (индекс массы тела ≥ 23 кг/кв. м), снижение мышечной массы, наличие аутоиммунных болезней или аллергических реакций в анамнезе, наличие интерстициальной болезни лёгких, хронических обструктивных заболеваний лёгких, бронхиальной астмы, облучения грудной клетки в анамнезе, гипертонии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, хронической болезни почек, дефицита витамина D, прием нестероидных противовоспалительных средств, диуретиков, антрациклинов, антибиотиков, ингибиторов протонной помпы, высокая опухолевая нагрузка, высокая мутационная нагрузка. Факторы, связанные со снижением риска развития иНЯ: мужской пол (при терапии анти-PD-1 препаратами).

Дальнейшую оценку клинических данных с целью выявления иНЯ рекомендуется проводить при каждом визите пациента. Алгоритм обследования представлен на рис. 1 и в табл. 1.

Риск оценивается индивидуально на основании полученной при первичном обследовании информации. Противопоказания зависят от метода терапии, целей иммунотерапии и соотношения риска и пользы на фоне проведения иммунотерапии. Дообследование может

проводиться в соответствии с таблицей 3. Объем обследований должен быть изменен в соответствии с клинической ситуацией и рекомендациями профильного специалиста.

Таблица 3. Дообследование и предварительное лечение при наличии показаний

Показание	Действия
Распространенные грибковые и паразитарные кожные патологии	<ul style="list-style-type: none">• Консультация дерматолога• Специализированное лечение при обострении до начала иммуно-терапии
Риск поражения поджелудочной железы	<ul style="list-style-type: none">• Амилаза• Липаза
Риск поражения желчевыводящих путей	<ul style="list-style-type: none">• Щелочная фосфатаза (ЩФ)• Гаммаглутатионтранспептидаза (ГГТП)
Выявленные эндокринопатии с признаками декомпенсации или нестабильности	<ul style="list-style-type: none">• Консультация эндокринолога• УЗИ щитовидной железы• Специализированное дообследование и коррекция лечения при необходимости
Нарушения электролитного обмена в анамнезе или риск их возникновения	<ul style="list-style-type: none">• Электролиты (калий, натрий, кальций)
Патология, сопровождающаяся хроническим воспалением	<ul style="list-style-type: none">• С-реактивный белок
Патология сердечно-сосудистой системы с признаками декомпенсации или нестабильности	<ul style="list-style-type: none">• Консультация невролога• Тропонин• Креатинфосфокиназа• Специализированное дообследование и коррекция лечения при необходимости
Нарушение функции органов ЖКТ, нутритивная недостаточность или риски их возникновения	<ul style="list-style-type: none">• Консультация гастроэнтеролога• ЭГДС• ФКС• Общий белок• Альбумин
Нарушение функции почек или риск ее возникновения	<ul style="list-style-type: none">• Консультация нефролога• Мочевина• Мочевая кислота• Электролиты• Специализированное дообследование и коррекция лечения при необходимости
Нарушение функции легких или риск их возникновения	<ul style="list-style-type: none">• ФВД (спирометрия)• Пульсоксиметрия (оценка SpO₂)

2.1. Обследование до начала иммунотерапии

- Сбор жалоб и анамнеза рекомендуется направить на выявление:

- иммуноопосредованных заболеваний (иммунодефициты, ревматические аутоиммунные заболевания, аллергические реакции);
- патологии эндокринной системы (прежде всего, тиреоидной патологии и сахарного диабета, как первого, так и второго типа, а также несахарного мочеизнурения и надпочечниковой недостаточности);
- сопутствующей патологии ЖКТ (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и др.);
- факторов риска и имеющих сердечно-сосудистых заболеваний;
- 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);
- патологии со стороны центральной и периферической нервной системы (полинейропатия, миастения, демиелинизирующие заболевания ЦНС).
- При распространенных грибковых и паразитарных кожных патологиях рекомендовано проведение терапии до начала иммунотерапии.
- Рекомендовано с особой тщательностью расспросить пациента о любой сопутствующей терапии (ГКС, иммунодепрессанты), получаемой им до и в процессе иммунотерапии, а также о любых иНЯ, отмечавшихся ранее.
- Физикальное обследование (всем больным до начала терапии рекомендовано проводить физикальное обследование, направленное на выявление возможных иммуноопосредованных заболеваний, обострений инфекционных процессов и возможных показаний к проведению терапии).

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 свТ4, по возможности — свТ3 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, мочевины, мочевого кислоты, креатинфосфокиназы, тропонина, С-реактивного белка.
- 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. Рекомендательный алгоритм наблюдения за пациентами в процессе иммунотерапии представлен в табл. 4. 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 4. Рекомендуемый алгоритм наблюдения в процессе иммунотерапии для диагностики иммуноопосредованного нежелательного явления

Обследование	Анти-CTLA-4, анти-PD, анти-PD-L1	Цитокины, низкие дозы ⁵	Блинатумомаб
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
КЩС, 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.
свТЗ, свТ4, ТТГ	ТТГ 1 раз в 3 месяца; свТЗ, 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
ЭХО КГ, 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, мочеви́на, моче-
вая 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 амбула-
торно; для ИЛ-2 дозы не более 2 мг в сутки.

2.3. Обследования при подозрении на наличие иНЯ

При подозрении на наличие иНЯ 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.

Алгоритм обследований при подозрении на наличие иНЯ представлен в табл. 21.

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 гипопизит или надпочечниковую недостаточность

- Консультация эндокринолога;
- определение уровня калия, натрия, кортизола и АКТГ в крови;
- МРТ гипопизита с контрастированием;
- общий анализ мочи.

Дополнительно в плане обследования по показаниям возможно исследование на:

- ФСГ, ЛГ;
- тестостерон (у мужчин), эстрадиол (у женщин);
- ТТГ, свТЗ 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 свТЗ, 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 пневмонит

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

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

- Определение СРБ;
- оценка сатурации кислорода в крови;
- контроль АД, ЧСС, температуры каждые 15–30 мин;
- контроль водного баланса каждый час;
- контроль электролитов 2–3 раза в день.

Дополнительно, при наличии возможности, могут быть определены уровни ИЛ-6, TNF, интерферона-гамма в крови.

2.3.7. Дополнительные обследования при наличии кожной токсичности

- Оценка состояния слизистых;
- оценка функции печени и почек (АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин, мочевины).

2.3.8. Дополнительные обследования при наличии нарушения функции печени

- Определение HBs, HCV; 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 Эпштейна–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 (GlobalLongitudinalStrain — GLS);
- коронарная ангиография;
- МРТ сердца — кардиоманнитный резонанс (cardiac magnetic resonance — CMR);
- эндомикардиальная биопсия миокарда (ЭБМ) с выполнением гистологии, гистохимии, вирусологическим исследованием биоптата.

2.3.11. Дополнительные обследования при подозрении на наличие нейротоксичности

- Консультация невролога;
- МРТ головного мозга;
- МРТ позвоночника.

При наличии показаний рекомендовано расширить список обследований:

- люмбальная пункция;
- определение антихолинэстеразных антител (AChR), антител к поперечно-полосатым мышцам в крови, антител к мышечно-специфической киназе (MuSK);
- паранеопластическая панель (антитела к Yo-1, антитела к Hu, антитела к Ri, антитела к PMNA2 (Ma²/Ta), антитела к амфифизину);
- электронейромиография (ЭНМГ);
- электроэнцефалография (ЭЭГ);
- консультация офтальмолога.

2.3.12. Дополнительные обследования при подозрении на гематологическую токсичность

- Консультация гематолога;
- ОАК с ручным подсчетом лейкоцитарной формулы;

- стеральная пункция (аспирационная биопсия костного мозга) и/или трепано-биопсия костного мозга, миелограмма и гистологическое исследование костного мозга;
- дополнительно при тромбоцитопении: коагулограмма (протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, уровень фибрина, Д-димер) для исключения диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, исключить возможность секвестрации крови в печени и селезенке;

Дополнительно при анемии: оценка количества ретикулоцитов, биохимических показателей гемолиза (лактатдегидрогеназа, билирубин и гаптоглобин) и прямой антиглобулиновый тест.

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

Таблица 5. Виды и частота рекомендуемого обследования для оценки динамики 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.
Пневмонит 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
Пневмонит 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 иммунотерапии по любой причине
	Антитела к тиреопероксидазе	Однократно

иНЯ	Обследование	Частота
Нарушение функции щитовидной железы 3–4 ст.	Свободные Т3 и Т4, ТТГ	2 раза в мес.
Надпочечниковая недостаточность	АКТГ, кортизол, ДГЭА-S, 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, SpO ₂)	Каждые 2–3 ч.
Синдром выброса цитокинов 2 ст.	Жизненно важные показатели (АД, ЧСС, температура, SpO ₂)	Каждые 60 мин или постоянный мониторинг
	Креатинин, мочевины, АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин, калий, натрий	1 раз в день
Синдром выброса цитокинов 3–4 ст.	Жизненно важные показатели (АД, ЧСС, температура, SpO ₂)	Постоянный мониторинг (АД каждые 15–30 мин или инвазивное измерение)
	Креатинин, мочевины, АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин, калий, натрий, газы крови	2 раза в день

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

- тест на наличие микобактерий туберкулеза;
- определение антител к вирусам герпеса человека 1–6 типов;
- тест крови на мананы и галактомананы;
- определение антигенов аспергилл в бронхоальвеолярном смыве.

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. 6, алгоритм их применения на рис. 2.

Таблица 6. Ступени терапии иНЯ

Категория	1 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
Показания к применению ступени	1–2 ст. токсичности ³	2 ³ –3 ст. токсичности	4 ст., неэффективность предшествующей терапии	Неэффективность предшествующей терапии
Препарат (иммуно-терапевтическое средство)	Продолжение лечения	Перерыв в лечении ^{1,2}	Отмена терапии ⁴	Отмена терапии
Симптоматическая терапия	Применяются	Усиленная	Усиленная	Максимальная
Иммуносупрессивные средства	Нет	ГКС (преднизолон 0,5–1 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 ⁵ (ИЛ-6, TNF, например, инфликсимаб, тоцилизумаб, левилимаб), цитостатики ⁵ (циклофосфамид, микрофенолата мофетил)

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

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

³ Клинически незначимые иНЯ 2 ст.

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

⁵ Конкретные дозы препаратов указаны в последующих разделах рекомендаций.

Во время лечения иНЯ могут использоваться любые ГКС в эквивалентных дозах. Их применение не влияет на эффективность терапии. Коэффициенты пересчета представлены в табл. 7. Дозы ГКС, используемые при парентеральном введении, эквивалентны дозам при пероральном приеме препаратов. При изолированном появлении кожной токсичности или повышения АЛТ и АСТ и при отсутствии признаков других иНЯ, в первые три месяца иммунотерапии рекомендуется начинать иммуносупрессивную терапию с более низких доз глюкокортикоидов на 2–3 ступенях терапии иНЯ. При наличии нескольких иНЯ одновременно рекомендовано выбирать большие дозы в соответствии с более тяжело проявляющимся или более опасным иНЯ.

Таблица 7. Коэффициенты пересчета доз ГКС¹

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

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

- За исключением ИФН и блинатумаба дозы иммунотерапевтических средств не редуцируются в зависимости от развития иНЯ. Терапия либо продолжается в прежних дозах, либо полностью отменяется (в случае выраженного иНЯ или недостаточного контроля за иНЯ).
- При проведении комбинированной иммунотерапии после развития иНЯ 3–4 ст. допустима отмена анти-CTLA4 терапии с продолжением терапии анти-PD1 препаратом в прежней дозе.
- При развитии инфузионных реакций рекомендована замена препарата на другой препарат того же класса.
- При применении ГКС необходимо применение противоязвенной терапии (омепразол или другие ингибиторы протонной помпы в максимальных суточных дозах в соответствии с инструкцией по применению лекарственного средства) и препаратов калия (аспаркам или панангин внутрь по 1–2 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

© 2025 Издательство «Медиа-Вектор»

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). Алгоритм снижения доз преднизолона представлен в табл. 8 и на рис. 3.

Таблица 8. Примерный график снижения доз глюкокортикоидов на примере преднизолона

День снижения	Доза, мг	Путь введения	Утро мг/табл.	День мг/табл.	Вечер мг/табл.	Примечания
1	400	в/в	200		200	Возможно разделение суточной дозы на 3 введения
2	200	в/в	100		100	
3	200	в/в	100		100	
4	200	в/в	100		100	
5	150	в/в	75		75	Возможно разделение суточной дозы на 3 введения
6	150	в/в	75		75	
7	150	в/в	75		75	
8	120	в/в	60		60	
9	120	в/в	60		60	
10	90	в/в	45		45	
11	90	в/в	45		45	12 табл. в день
12	60	в/в	30		30	
13	60	в/в	30		30	
14	60	внутри	25/5	20/4	15/3	
15	30	внутри	15/3	10/2	5/1	
16	30	внутри	15/3	10/2	5/1	
17	25	внутри	12,5/2,5	12,5/1,5	5/1	
18	20	внутри	10/2	5/1	5/1	
19	17,5	внутри	7,5/1,5	5/1	5/1	
20	15	внутри	7,5/1,5	5/1	2,5/0,5	
21	12,5	внутри	7,5/1,5	5/1	0	
22	10	внутри	5/1	5/1	0	
23	10	внутри	5/1	5/1	0	

День снижения	Доза, мг	Путь введения	Утро мг/табл.	День мг/табл.	Вечер мг/табл.	Примечания
24	10	внутрь	5/1	5/1	0	2 табл. в день
25	7,5	внутрь	5/1	2,5/0,5	0	1,5 табл. в день
26	7,5	внутрь	5/1	2,5/0,5	0	1,5 табл. в день
27	7,5	внутрь	5/1	2,5/0,5	0	1,5 табл. в день
28	6,25	внутрь	5/1	1,25/0,25	0	1,25 табл. в день
29	6,25	внутрь	5/1	1,25/0,25	0	1,25 табл. в день
30	6,25	внутрь	5/1	1,25/0,25	0	1,25 табл. в день
31	5	внутрь	5/1	0	0	1,0 табл. в день
32	5	внутрь	5/1	0	0	1,0 табл. в день
33	5	внутрь	5/1	0	0	1,0 табл. в день
34	0		0	0	0	Отмена терапии

- При снижении дозы ГК возможно развитие синдрома отмены. При развитии тяжелого синдрома отмены дозу ГК можно временно увеличить до предыдущей хорошо переносимой и увеличить продолжительность снижения терапии. Пациентам, принимающим ГК длительного действия (например, дексаметазон или бетаметазон), рекомендован перевод на ГК более короткого действия (например, гидрокортизон или преднизон) при отсутствии необходимости в препаратах длительного действия.
При решении отменить терапию ГК у пациентов, получающих физиологическую дозу ГК, рекомендовано продолжить постепенное снижение дозы под контролем клинических симптомов надпочечниковой недостаточности или исследовать кортизол утренняя сыворотки крови:
 - При уровне кортизола > 300 нмоль/л (10 мкг/дл) возможна безопасная отмена ГК;
 - При уровне кортизола 150–300 нмоль/л (5–10 мкг/дл) следует продолжить прием физиологической дозы ГК и повторить утреннее исследование кортизола крови через несколько недель;
 - При уровне кортизола < 150 нмоль/л (5 мкг/дл) следует продолжить прием физиологической дозы ГК и повторить утреннее исследование кортизола крови через несколько месяцев.
- 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.
- При длительном (более 4 нед.) применении высоких доз (> 1 мг/кг) ГКС или других иммуносупрессивных препаратов (циклофосфамид, микофенолат мофетил, такролимус возможно проведение профилактики инфекций антибиотиками широкого спектра действия (например, амоксиклав по 1000 мг 2 раза в день и цiproфлоксацин 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. 2.
- Профилактическое применение ГКС с целью предупреждения иНЯ, в том числе в виде премедикации перед введением моноклональных антител, не рекомендуется.

3.2. Лечение отдельных иНЯ

3.2.1. Особенности лечение 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 в максимальных суточных дозах в соответствии с инструкцией по применению лекарственного средства: 1) очень сильные — клобетазол, 2) сильные — бетаметазон, будесонид, мометазон, гидрокортизон,

дексаметазон, триамцинолон, метилпреднизолон, флуметазон, флуоцинолона ацетонид. Не рекомендуется применение топических антигистаминных препаратов при зуде. При выраженном зуде могут использоваться мази или гели с полидоканолом. В качестве иммуносупрессивной 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 циклофосфида в дозе 100 мг/сут внутрь, или микофенолата 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. более 12 недель рекомендуется отмена иммунотерапевтического препарата, вызвавшего данное иНЯ.
- При уменьшении токсичности до 1 ст. и менее в сроки до 12 недель 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. 9.

Таблица 9. Алгоритм терапии иНЯ со стороны кожи

Категория	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
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 (иммуно-терапевтическое средство)	Продолжение лечения	Перерыв в лечении ^{1,2}	Перерыв в лечении ^{1,2}	Перерыв в лечении ¹
Симптоматическая терапия	Топические ГКС ² ; при зуде — антигистаминные препараты внутрь	При зуде — антигистаминные препараты внутрь или топические ГКС ² III–IV класса	При зуде — антигистаминные препараты внутрь или полидоканол	При зуде — антигистаминные препараты или полидоканол; антибиотики широкого спектра, инфузионная терапия при необходимости

Категория	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Иммуносупрессивные средства	Нет	ГКС (преднизолон 0,5–14 мг/кг/сут.)	ГКС (преднизолон 1–2 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
Условия оказания помощи	Амбулаторно	Амбулаторно	Дневной или круглосуточный стационар	Круглосуточный стационар

¹ Полная отмена терапии при отсутствии улучшения более 12 нед.

² Перечень препаратов приведен в тексте раздела 3.2.1

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

⁴ В первые 3 мес. терапии рекомендуется при отсутствии других иНЯ выбрать более низкую дозу ГКС. При неэффективности в течение 2–3 дней — переход на более высокие дозы.

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 микофенолата 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 микофенолата мофетила или циклофосфамида в течение 5–7 дней рекомендована его смена на такролимус 0,1–0,15 мг/кг в день. При использовании такролимуса 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 недели и 5–8 нг/мл в последующем.

Принимая во внимание разрешение иммуноопосредованного гепатита, как правило, в течение 1 мес. 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 такролимуса обязательна антимикробная профилактика. Отмена комбинированной иммуносупрессивной терапии при улучшении при этом проводится постепенно, начиная с глюкокортикоидов.

- При неэффективности последовательного применения микофенолата мофетила и такролимуса возможно однократное введение инфликсимаба в дозе 5 мг/кг. Введения инфликсимаба необходимо по возможности избегать из-за риска дальнейшего повреждения печени, вызванного данным препаратом.
- Рекомендовано принимать микофенолата мофетил или такролимус 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 такролимус 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 иНЯ 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.11.

Таблица 11. 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
Симптоматическая терапия	Диета ¹ , оральная гидратация > 2 л/сут, гепатотропные препараты ³	Диета ³ , оральная гидратация > 2 л/сут, инфузионная терапия > 1 л/сут, гепатотропные препараты ⁴	Диета ³ , оральная гидратация > 2 л/сут, инфузионная терапия > 1 л/сут, гепатотропные препараты ⁴	Диета ³ , оральная гидратация > 2 л/сут, инфузионная терапия > 1 л/сут., гепатотропные препараты ⁴ , антибиотики широкого спектра
Иммуносупрессивные средства	Не показаны	ГКС ⁵ в дозе 0,5–1 ⁸ мг/кг в сутки внутрь	ГКС ⁵ в дозе 1–2 ⁸ мг/кг в сутки	ГКС ⁵ в дозе 4 мг/кг в сутки, рассмотреть вопрос о проведении пульс-терапии метил-преднизолоном по 500–1000 мг/сут 3–5 дней (по показаниям дольше), добавлении других иммуносупрессивных средств (микофенолата мофетил в дозе 1000 мг 2 раза в день, при неэффективности в течение 5–7 дней — смена на такролимус 0,1–0,15 мг/кг в день), антитимоцитарный глобулин (1,5 мг/кг до улучшения, в среднем 5 дней). В тяжелых случаях может быть использован плазмаферез
Условия оказания помощи	Амбулаторно	Амбулаторно	Дневной или круглосуточный стационар	Круглосуточный стационар

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

² При возникновении иНЯ на фоне терапии низкими дозами цитокинов возможно возобновление терапии с редукцией доз препаратов. При повторном возникновении — полная отмена.

³ Используется стол № 5 по Певзнеру. Подробнее — см. раздел 4.

⁴ Возможно использование любых препаратов, направленных на улучшение функции печени. Примеры препаратов представлены в тексте раздела 3.2.2.

⁵ Дозы по преднизолону.

⁶ При применении ИФН после перерыва возможно продолжение с редукцией дозы препарата. Дозы редуцируются на 33% и 66%, при необходимости дальнейшей редукции — отмена лечения.

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

⁸ При изолированном повышении АЛТ и/или АСТ в первые 3 мес. терапии рекомендуется при отсутствии других иНЯ выбирать более низкую дозу ГКС. При неэффективности в течение 3 дней — переход на более высокие дозы.

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

Рекомендуется полностью исключить невоспалительную и инфекционную природу наблюдаемого иНЯ. При лечении иНЯ со стороны ЖКТ в качестве симптоматической терапии используются диета (см. приложение 1, раздел 4.2), оральная гидратация не менее 2 л/сут, инфузионная терапия (в дополнение к оральной гидратации) для возмещения потерь жидкости и электролитов при диарее. Также в качестве симптоматических средств в ходе всего лечения могут использоваться сорбенты (например, энтеродез, энтерос-гель, смекта и др.), лоперамид (использовать с осторожностью, так как уменьшение количества эпизодов жидкого стула может привести к недооценке тяжести колита). При иНЯ 3 ст. и выше рекомендуется добавление антимикробных препаратов (например, сульфасалазин или месалазин (в гранулах) внутрь 500–1000 мг 4 раза в сутки) и антибиотиков (ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в день внутрь или ванкомицин 500 мг 4 р/сут. внутрь или в/в для профилактики и борьбы с оппортунистическими инфекциями. Антимикробные препараты при этом несколько подавляют выработку TNF, что делает их важной частью патогенетической терапии иНЯ.

- 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 течение 3–5 дней показано добавление к терапии инфликсимаба в дозе 5 мг/кг 1 раз в 2 нед. (повторное введение только при наличии клинического эффекта 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-PD1 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. 11.

Таблица 12. Алгоритм терапии иНЯ с поражением ЖКТ

Категория	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Показания к применению ступени	1 ст.	2 ст.	2 ст. — персистирующие симптомы более 5 дней, 3 и 4 ст.	Неэффективность терапии предыдущей ступени в течение 72 ч.
Препарат (иммунотерапевтическое средство)	Продолжение терапии	Приостановить лечение ^{1,4}	Приостановить лечение или постоянная отмена терапии ^{4,5}	Постоянная отмена
Симптоматическая терапия	Фаза 2 диеты ³ , оральная гидратация > 2 л/сут, сорбенты, лоперамид до 12 мг/сут.	Фаза 1 диеты ² , оральная гидратация > 2 л/сут, инфузионная терапия > 2 л/сут., сорбенты, лоперамид до 12 мг/сут.	Фаза 1 диеты ² , оральная гидратация > 2 л/сут, инфузионная терапия > 2 л/сут, антимикробные препараты	Парентеральное питание, инфузионная терапия > 3 л/сут, антибиотики
Иммуносупрессивные средства	Не показаны	ГКС4в дозе 1 мг/кг в сутки внутрь	ГКС3в дозе 2 мг/кг в сутки	ГКС3в 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 300 мг в/в ⁵
Условия оказания помощи	Амбулаторно	Амбулаторно или дневной стационар	Дневной или круглосуточный стационар	Круглосуточный стационар

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

² Диета указана в разделе 4.2.

³ Дозы по преднизолону.

⁴ При возникновении иНЯ на фоне терапии ИФН возможно возобновление терапии с редукцией доз препаратов на 33% от исходной при первом эпизоде и на 66% при втором. При сохраняющихся повторных эпизодах иНЯ или при медленном ответе на проводимую терапию — постоянная отмена терапии.

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 иммуносупрессивных средств в течение 1 мес. от начала иНЯ. Препарат может вводиться повторно через 2 нед. после первого введения.

3.2.4. Терапия иНЯ со стороны легких (пульмонит)

Рекомендуется полностью исключить инфекционную природу наблюдаемого иНЯ. При лечении иНЯ с поражением легких в качестве симптоматической терапии используются антигистаминные препараты любого поколения, бронхолитики, антибиотики широкого спектра, кислородотерапия. В качестве иммуносупрессивной терапии последовательно используются системные ГКС в дозе 2 мг/кг/сут внутрь, а при неэффективности в течение 72 ч — 4 мг/кг/сут (по преднизолону) парентерально, тоцилизумаб 8 мг/кг в/в. Рекомендовано при неэффективности проводимой терапии ГКС добавить к лечению тоцилизумаб 8 мг/кг в/в. При отсутствии эффекта тоцилизумаба в течение 48 ч показано добавление к терапии инфликсимаба в дозе 5 мг/кг однократно. Прием ГКС в дозе 4 мг/кг/сут продолжается во время введения инфликсимаба с последующим медленным снижением дозы. Рекомендуется снижать дозу ГКС в течение не менее 1 мес. В случае развития иНЯ со стороны легких 3–4 ст. любой иммунотерапевтический препарат, вызвавший данное иНЯ, должен быть полностью отменен. При кратковременном иНЯ 1–2 ст. 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. 13.

Таблица 13. 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

Категория	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Симптоматическая терапия	Антигистаминные препараты, бронхолитики	Антигистаминные препараты, бронхолитики, кислородотерапия, антибиотики внутрь	Антигистаминные препараты, бронхолитики, кислородотерапия, антибиотики широкого спектра и антимиотики, инфузионная терапия	Антигистаминные препараты, бронхолитики, кислородотерапия, антибиотики широкого спектра и антимиотики, инфузионная терапия
Иммуносупрессивные средства	Нет	ГКС ² в дозе 2 мг/кг в сутки внутрь	ГКС ² в дозе 4 мг/кг в сутки	ГКС ² в дозе 4 мг/кг в сутки в сочетании с инфликсимабом 5 мг/кг однократно, при неэффективности — тоцилизумаб 8 мг/кг в/в или левелимаб 324 мг однократно п/к
Условия оказания помощи	Амбулаторно	Дневной или круглосуточный стационар	Круглосуточный стационар	Круглосуточный стационар

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

² Дозы по преднизолону.

3.2.5. Терапия иНЯ с вовлечением эндокринной системы

- Перед началом использования данного алгоритма необходимо полностью исключить другие причины выявленных состояний.
- При лечении иНЯ с вовлечением эндокринной системы в качестве симптоматической терапии рекомендовано использовать соответствующую гормонозаместительную терапию (при гипотиреозе — левотироксин, при сахарном диабете — инсулин (обязательно — при первом типе СД) или пероральные сахароснижающие препараты). Подходы к назначению подобной терапии, виды, дозы и режимы применения лекарственных 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. Общепринятым считается назначение левотироксина сразу с полной заместительной дозы (рассчитанную на массу тела) пациентам молодого и среднего возраста (в среднем 1,3–1,7 мкг/кг), в то время как пациентам старшего возраста и пациентам с сопутствующей кар-

диальной патологией рекомендуется начало с небольших доз — 0,5–0,7 мкг/кг, с последующим повышением дозы на 25 мкг каждые 2–4 недели, желательно под контролем ТТГ. В связи с тем, что гипертиреоз чаще является 1 фазой деструктивного безболевого тиреоидита, то без клинических проявлений прием тиамазола (10 мг 2–3 раза в день) или пропилтиоурацила (100 мг 3 раза в день) не требуется, достаточно ограничиться приемом бета-адреноблокаторов — метопролола (25–50 мг 1–2 раза в день), анаприлина (10 мг 3–4 р/сут).

- В качестве иммуносупрессивной 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 гипопизите 3–4 степени тяжести или при выраженном гипертиреозе со значительным воспалительным увеличением щитовидной железы со сдавлением соседних структур и/или болевым синдроме). Для лечения остальных иНЯ с вовлечением эндокринной системы применение иммуносупрессивной терапии нецелесообразно. Однако эта рекомендация поддерживается не всеми специалистами. В случае необходимости эндокринологом может быть назначена дополнительная анти тиреоидная 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 кортизола, калия, натрия и глюкозы, по возможности и других необходимых гормонов (см. выше). Если диагноз острой надпочечниковой недостаточности подтверждается, проводится терапия ГКС с определенной минералокортикоидной активностью (в частности, гидрокортизоном), который вводится внутривенно болюсно в дозе 100 мг, далее непрерывное введение 200 мг в сутки или по 50 мг каждые 6 часов; на следующий день 100 мг в сутки; также внутривенно вводят 0,9% раствор натрия хлорида 1000 мл в течение первого часа, далее непрерывно внутривенно вводят 0,9% раствор натрия хлорида при необходимости. 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. Первую дозу гидрокортизона принимают 5–10 мг после пробуждения, вторую дозу 2,5–5 мг после обеда, а третью дозу 2,5 мг не позже, чем за 4–6 часов до сна. Как альтернатива гидрокортизону, особенно для некомплаентных пациентов с 1-НН, рекомендуется назначение преднизолона (5–7,5 мг/сутки), перорально однократно или дважды в день. При необходимости добавляют минералокортикоиды (кортинеф 0,05–0,1 мг 1 раз в день). При восстановлении состояния пациента

после симптоматической/специфичной терапии и назначения заместительной гормональной терапии иммунотерапия может быть продолжена под контролем эндокринолога.

- Для купирования острой гипокальциемии при аутоиммунном гипопаратиреозе используется внутривенное введение препаратов кальция в 2 этапа: 1–2 ампулы 10% раствора кальция глюконата в 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида или в 5% растворе декстрозы вводят в течение 10–20 минут. Последующее медленное внутривенное введение кальция глюконата 100 мл (10 ампул) со скоростью 0,5–1,5 мг/кг/час в 1000 мл 0,9% раствора хлорида натрия (или 5% раствора декстрозы) осуществляют в течение, в среднем, 8–10 часов. Парентеральное введение препаратов кальция всегда прекращается при появлении диспептических жалоб (тошнота, рвота). Одновременно назначаются пероральные препараты кальция (до 3000 мг в 2–3 приема) и препараты витамина D и его производных (альфакальцидол, кальцитриол). Чаще при уровне ионизированного кальция от 1,0 до 1,1 ммоль/л рекомендуется начинать с 1,0 мкг/д альфакальцидола, а при уровне ионизированного кальция ниже 1,0 ммоль/л — с 2,0 мкг/д альфакальцидола. Титрация дозы обычно производится с шагом в 0,5 (или 0,25) мкг для альфакальцидола и 0,25 мкг для кальцитриола.
- При лечении СД 1 типа в большинстве случаев рекомендуется интенсифицированная инсулинотерапия с разделением инсулина на фоновый или базальный (предпочтительно использовать препараты инсулина длительного или сверхдлительного действия), пищевой или прандиальный (используются ИКД (ИУКД, ИСБД)) и коррекционный — для снижения повышенного уровня гликемии (используются ИКД (ИУКД, ИСБД)). Для расчета дозы фонового инсулина чаще всего лучше начать с дозы равной уровню глюкозы в ммоль/л натощак или через 3 часа после ужина, округленной до целых цифр, с последующей коррекцией дозы сначала каждый день, а затем 1 раз в 3–4 дня до уровня глюкозы 6–7 ммоль/л. При определении дозы пищевого инсулина следует вычислить углеводный коэффициент — количество единиц инсулина на 1 ХЕ или количество граммов углеводов на 1 единицу инсулина. Чаще потребности инсулина составляют 2,0 ЕД на 1 ХЕ утром, 1,5 ЕД на 1 ХЕ в обед и 1,0 ЕД на 1 ХЕ на ужин. При определении дозы коррекционного инсулина следует вычислить фактор чувствительности к инсулину — на сколько ммоль/л снижает повышенный уровень глюкозы крови 1 ЕД инсулина. Для стартовой терапии рекомендуется при глюкозе от 9,0 до 11,9 ммоль/л ввести 4 ЕД инсулина короткого (ИКД) или ультракороткого действия (ИУКД), при гликемии от 12,0 до 14,9 ммоль/л ввести 6 ЕД инсулина, при гликемии от 15,0 до 17,9 ммоль/л ввести 8 ЕД инсулина, при гликемии от 18,0 до 20,0 ммоль/л ввести 10 ЕД инсулина. Коррекция дозы инсулина должна осуществляться ежедневно с учетом данных самоконтроля гликемии в течение суток и количества углеводов в пище, до достижения инди-

видуальных целевых показателей гликемического контроля. Алгоритм лечения иНЯ со стороны эндокринной системы представлен в общем виде в табл. 14, но следует учитывать, что он должен быть скорректирован с учетом варианта эндокринопатии.

Таблица 14. Алгоритм терапии иНЯ с поражением эндокринной системы (за исключением острой надпочечниковой недостаточности)

Категория	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Показания к применению степени	1 ст.	2 ст.	3 ст., 2 ст. (при неэффективной предшествующей терапии)	Не применимо
Препарат (иммуно-терапевтическое средство)	Продолжение терапии	Приостановить лечение ^{1,2}	Приостановить лечение ²	Приостановить лечение ⁵ или постоянная отмена терапии
Симптоматическая терапия	Диета ³ , заместительная гормональная (корректирующая) терапия ⁴	Диета ³ , заместительная гормональная (корректирующая) терапия ⁴	Диета ³ , заместительная гормональная (корректирующая) терапия ⁴	Диета ³ , заместительная гормональная терапия ⁴
Условия оказания помощи	Амбулаторно	Амбулаторно	Дневной или круглосуточный стационар	Круглосуточный стационар

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

² Терапия должна быть приостановлена до купирования иНЯ до 1 ст.

³ Диета № 9 по Певзнеру, см. приложение 1, раздел 4.3.

⁴ При гипотиреозе — левотироксин, при гипертиреозе — 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) — минирин (десмопрессин) или аналоги. Вся указанная терапия согласовывается с эндокринологом.

При подозрении на диабетический кетоацидоз (который часто обнаруживается при СД 1 типа) отмечают: полиурия, жажда, признаки дегидратации и гиповолемии (снижение АД, возможна олиго- и анурия), слабость, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, запах ацетона в выдыхаемом воздухе, головная боль, одышка, в терминальном состоянии дыхание Куссмауля, нарушения сознания — от сонливости, заторможенности до комы. Часто — абдоминальный синдром (ложный «острый живот», диабетический псевдоперитонит) — боли в животе, рвота, напряжение и болезненность брюшной стенки, парез перистальтики или диарея. В лечении: использование инсулина, достаточная гидратация, коррекция КЩС и электролитных нарушений.

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, инфузионную терапию и вазопрессоры, как основу симптоматической терапии синдрома выброса цитокинов. Также к симптоматической терапии могут быть добавлены любые средства, направленные на восстановление вторично нарушенных функций внутренних органов. В качестве иммуносупрессивной терапии рекомендовано использование системных ГКС в дозе 2 мг/кг/сут (по преднизолону) в/в и тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг.
- Прием ГКС при данном иНЯ краткий и заканчивается сразу после купирования иНЯ (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 эффект 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 блинатумаба — 9 мкг/сут) дозах.
- При развитии данного иНЯ 4 ст. препарат, вызвавший его, должен быть полностью отменен.

Алгоритм лечения синдрома выброса цитокинов представлен в табл. 15.

Таблица 15. Алгоритм терапии синдрома выброса цитокинов

Категория	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Показания к применению ступени	1 ст.	2 ст., 1 ст. длительностью более 3 дней	2 ст. с неэффективной предшествующей терапией в течение 24 ч или при выраженной сопутствующей патологии; 3 ст.	Неэффективность терапии предыдущей ступени в течение 2 ч при 2–3 ст.; 4 ст.
Препарат (иммуно-терапевтическое средство)	Продолжить терапию	Приостановить лечение ⁶	Приостановить лечение ¹	Постоянная отмена
Симптоматическая терапия	НПВС, инфузионная терапия, антимикробная и (по показаниям) антимикотическая терапия	НПВС, инфузионная терапия, низкие дозы вазопрессоров, оксигенотерапия (до 40% кислорода)	НПВС, инфузионная терапия, вазопрессоры, оксигенотерапия, лечение нарушений внутренних органов, интенсивная терапия	Инфузионная терапия, высокие дозы вазопрессоров, ИВЛ, интенсивная терапия
Иммуносупрессивные средства	Не показаны	Тоцилизумаб 8 мг/кг (до 800 мг) в/в, до 3 введений в день, максимум — 4 введения или левелимаб 324 мг однократно п/к. При гипотонии после 1–2 доз анти-IL6-дексаметазон ⁷ 10 мг каждые 6 ч.	Тоцилизумаб ⁸ 8 мг/кг (до 800 мг) в/в, до 3 введений в день, максимум — 4 введения или левелимаб 324 мг однократно п/к. 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 или левелимаб 324 мг однократно п/к. При гипотонии после 1–2 доз анти-IL6-дексаметазон ² 10 мг каждые 6 ч. При неэффективности — метилпреднизолон ⁹ 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.

⁴ 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 ИонЯ являются потенциально фатальными осложнениями иммунотерапии. Клиническая манифестация может быть представлена миокардитом, воспалительной и невоспалительной кардиомиопатией, сердечной недостаточностью, острым коронарным синдромом, а также различными нарушениями сердечного ритма. Накопление клинического опыта позволяет предположить, что кардиоваскулярные ИонЯ, в частности, миокардит, развиваются с большей частотой, чем предполагалось ранее. К дополнительным факторам риска развития 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 ИонЯ (до 50%). Возможно сочетание миокардита/воспалительной кардиопатии с такими ИонЯ, как миозит, миастения, гепатит, эндокринопатии. Несвоевременность распознавания более легких форм иммуноопосредованных миокардитов ввиду неспецифичности симптомов, низкой клинической осведомленности, отсутствия своевременной диагностики может привести к развитию поздних кардиотоксических осложнений, формированию дилатационной кардиомиопатии, хронической сердечной недостаточности, блокад сердца, аритмий.
- Новые данные указывают на связь иммунотерапии с развитием других сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, острых форм ишемической болезни сердца — острого коронарного синдрома. Предполагается, что терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа может провоцировать воспаление стенки артерий, прогрессирование атеросклероза, способствовать внутрисосудистому тромбообразованию разрыву атеросклеротической бляшки. Среди других кардиологических ИонЯ наиболее часто регистрируются перикардит или совместно с миокардитом — миоперикардит, 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, отеков, синкопальных состояний вследствие нарушений ритма сердца.
- Особенности течения кардиологических ИонЯ, их потенциальная фатальность объясняют агрессивную лечебную тактику для их купирования.

Рекомендовано проведение терапии иммуноопосредованной кардиотоксичности в соответствии с алгоритмом, представленным в табл. 16.

Таблица 16. Алгоритм терапии иммуноопосредованной кардиотоксичности

Категория	1 степень	2 степень	3 степень
Показания к применению степени	2 ст.	3–4 ст., неэффективность терапии предыдущей степени в течение 72 ч.	Гемодинамическая нестабильность. Неэффективность терапии предыдущей степени в течение 24 ч. Стероидорефрактерность
Препарат (иммунотерапевтическое средство)	Прервать иммуно-терапию	Постоянная отмена	Постоянная отмена
Симптоматическая терапия	Терапия симптомов в соответствии с клиническими проявлениями	Терапия симптомов в соответствии с клиническими проявлениями	Терапия симптомов в соответствии с клиническими проявлениями
Иммуносупрессивные средства	ГКС ¹ : метилпреднизолон в дозе 1–2 мг/кг в сутки перорально или в/в ²	Пульс терапия ГКС ¹ метилпреднизолон в дозе 1000 мг/сут 3–5 дней ² , далее — ГКС ¹ : метилпреднизолон в дозе 1–2 мг/кг в сутки перорально или в/в ²	Обсудить продолжение терапии ГКС ² + анти-timoцитарный глобулин 5 мг/кг/сут в течение 5 дней или инфликсимаб35 мг/кг или микро-фенолата мофетил в дозе 1000 мг 2 раза в день или тоцилизумаб 8 мг/кг в/в или левилимаб 324 мг однократно п/к
Условия оказания помощи	Круглосуточный стационар, отделение кардиологии	Круглосуточный стационар, отделение кардиологии или интенсивной терапии	Отделение интенсивной терапии, реанимации

¹ Дозы по метилпреднизолону.
² Лечение до нормализации сердечной функции, дальше постепенная отмена 4–6 нед.
³ С осторожностью при сердечной недостаточности.

3.2.8. Особенности терапии иНЯ со стороны нервной системы

- Перед началом использования данного алгоритма необходимо полностью исключить другие причины выявленных состояний (выявить причину периферической полинейропатии, инфекционную или вирусную природу менингита и энцефалита).
- При поражении нервной системы необходимо прекратить проводимую иммуно-терапию.

- Как правило, иНЯ с поражением нервной системы характеризуются высокой клинической значимостью и длительностью течения.
- Рекомендовано пользоваться профильными рекомендациями для лечения неврологических осложнений. Для синдрома Гийена–Барре — клинические рекомендации 2020 г. от профессиональных ассоциаций: Всероссийское общество неврологов, РОО «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», ФГБНУ Научный центр неврологии. Для демиелинизирующих заболеваний (оптикомиелит, поперечный миелит) — Приказ Минздрава России от 24.12.2012 № 1533н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при остром оптиконевромиелите (диагностика)» (Зарегистрировано в Минюсте России 05.03.2013 № 27458).
- В лечении миастении препаратами первой линии являются блокаторы холинэстеразы. Пиридостигмина бромид в начальной дозе 30 мг до 4 раз в сутки на протяжении 2–4 дней. При нормальной переносимости и отсутствии побочных явлений разовую дозу увеличивают до 60 мг с кратностью приема до 4 раз в сутки на протяжении 5 дней. При необходимости можно увеличивать разовую дозу до максимальной 120 мг — до 4 приемов в сутки
- В остальных случаях поражения нервной системы при периферической полинейропатии 2 степени, асептическом менингите 2–4 степени, энцефалите 2–3 степени, миастении терапию следует начать с применения преднизолона в дозе 1–2 мг/кг/день до достижения устойчивого эффекта, с постепенным снижением дозы не менее 4 недель. При недостаточной эффективности глюкокортикоидов или развитии выраженных побочных эффектов целесообразно назначение цитостатических препаратов и препаратов на основе моноклональных антител для пациентов с миастенией или демиелинизирующих заболеваний:
 - Азатиоприн можно использовать в качестве монотерапии или в сочетании с глюкокортикоидами ежедневно в таблетках по 50 мг/сут с последующим увеличением дозы до 150–200 мг/сут, до купирования симптомов.
 - Микофенолата мофетил ежедневно по 2 г/сут с последующей коррекцией дозы в зависимости от эффективности лечения, до купирования симптомов.
 - Циклофосфамид используют как в виде монотерапии, так и в сочетании с азатиоприном. Препарат вводят внутривенно ежедневно в дозе 200 мг или через день в дозе 400 мг, до купирования симптомов.
 - Метотрексат в комбинации с ГК начальная доза 10 мг/нед с постепенным увеличением до 20–25 мг/нед в течение 2 месяцев.
 - Такролимус — начальная суточная доза такролимуса составляет 3 мг/сутки. В дальнейшем, в зависимости от клинического эффекта, концентрации препарата в крови и осложнений, суточную дозу можно снизить до 2 мг

- или увеличить до 4 мг. Клинический эффект начинает появляться в течение 1–3 месяцев.
- Ритуксимаб с проведением индукционного курса в дозировке 1000 мг внутривенно капельно на 1 и 15 день с последующим введением поддерживающей дозы 1000 мг 1 раз в 6 месяцев до купирования симптомов.
 - Экулизумаб 900 мг в первый день лечения, с повтором через неделю в течение первых четырех доз. С 4-й недели доза увеличивается до 1200 мг и вводится каждые две недели для поддержания эффекта. Применяется при неэффективности других вариантов лечения.
 - Равулизумаб — в первый день терапии вводится начальная доза, составляющая для пациентов с массой тела от ≥ 40 до < 60 кг — 2400 мг, для пациентов от ≥ 60 до < 100 кг — 2700 мг; для пациентов с массой более 100 кг — 3000 мг. Далее на 15 день с последующим повтором через каждые 8 недель вводят поддерживающую дозу, составляющую для пациентов от 40 до < 60 кг — 3000 мг, от ≥ 60 до < 100 кг — 3300 и при массе тела более 100 кг — 3600 мг. Применяется при неэффективности других вариантов лечения.
 - Для купирования миастенических кризов или в случае развития тяжелой генерализованной формы миастении пациентам с СГБ любой степени тяжести, демиелинизирующими заболеваниями нервной системы 2–4 степени, пациентам с зарегистрированным энцефалитом, когда симптомы выражены или прогрессируют в течение 24 часов, используют отдельно или в комбинации:
 - Операции плазмафереза с одномоментным удалением не меньше 40 мл/кг плазмы за одну процедуру (за двухнедельный курс суммарно должно быть удалено плазмы в объеме не меньше 140 (оптимально — 200–250) мл/кг веса пациента. Курс из 5–7 процедур рекомендовано проводить на сепараторах непрерывного действия, альтернативным является мембранный (фильтрационный) метод или каскадная плазмофильтрация.
 - Введение внутривенного иммуноглобулина человека нормального с содержанием иммуноглобулина класса G не меньше 95% проводят ежедневно в дозе 0,4 г/кг/сутки в течение 5 дней (суммарная курсовая доза должна быть не меньше 2 г/кг).
 - Пульстерапия метилпреднизолоном 1 г/сут в/в в течение 5 дней, с последующим ежедневным приемом преднизолона в дозе 1 мг/кг в день перорально и медленным постепенным снижением дозы.
 - При периферической полинейропатии 1–2 степени используется сопроводительная терапия, указанная в разделе Клинических рекомендаций RUSSCO «Неврологические осложнения» (стр. 410–425). Согласно им же рекомендуется коррекция болевого синдрома пациентам с СГБ, периферической полинейропатией с целью улучшения качества жизни.

Алгоритм терапии иммуноопосредованной нейротоксичности представлен в табл. 17.

Таблица 17. Алгоритм терапии иммуноопосредованной нейротоксичности

Категория	1 степень	2 степень	3 степень
Показания к применению степени	1 ст., любые степени нейропатии	2 ст., неэффективность предыдущей степени	Синдром Гийена–Барре, 3 и 4 ст., неэффективность предыдущей степени
Препарат (иммунотерапевтическое средство)	Продолжение терапии	Постоянная отмена	Постоянная отмена
Симптоматическая терапия	Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ) ² , лечение болевого ³ или судорожного синдрома ⁴	Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ) ² , лечение болевого ³ или судорожного синдрома ⁴	Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ) ² , лечение болевого ³ или судорожного синдрома ⁴
Иммуносупрессивные средства		ГКС 1/кг ¹	Пулс терапия метилпреднизолон в дозе 1000 мг/сут 3–5 дней, далее — ГКС ¹ : 1 мг/кг в сутки перорально или в/в. В сочетании с одним из дополнительных методов иммуносупрессии: <ul style="list-style-type: none">• плазмаферез ≥ 140 мл/кг плазмы за 2 нед.• циклофосфамид 200 мг в/в ежедневно или 400 мг в/в через день• ритуксимаб⁵• иммуноглобулин⁶
Условия оказания помощи	Амбулаторно	Круглосуточный стационар	Отделение интенсивной терапии

¹ Дозы по преднизолону.
² Только для миастении
³ Лечение болевого синдрома при нейропатии — см. рекомендации по химиоиндуцированной полинейропатии до улучшения клинического состояния
⁴ Лечение судорожного синдрома — см. МЗ РФ Клинические рекомендации «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей», 2022 год
⁵ Индукционный курс в дозировке 1000 мг внутривенно капельно на 1 и 15 день с последующим введением поддерживающей дозы 1000 мг 1 раз в 6 месяцев до купирования симптомов
⁶ Введение внутривенного иммуноглобулина человека нормального с содержанием иммуноглобулина класса G не меньше 95% проводят ежедневно в дозе 0,4 г/кг/сут в течение 5 дней (суммарная курсовая доза должна быть не меньше 2 г/кг)

3.2.9. Особенности терапии редких иНЯ

К редким иНЯ могут быть отнесены синдром повышенной проницаемости капилляров, нефрит, панкреатит, поражение нервной системы, увеит. Лечение таких иНЯ должно проводиться в сотрудничестве со специалистом соответствующего профиля. Предпочтительно использование рекомендаций по диагностике и лечению соответствующей патологии, с учетом особенностей возникновения иНЯ на фоне иммунотерапии.

- При синдроме повышенной проницаемости капилляров рекомендуется немедленная госпитализация, исключение сепсиса и начало терапии ГКС в дозе 2 мг/кг/сут (по преднизолону) для предотвращения полиорганной недостаточности.
- При панкреатите (подозрении на панкреатит) рекомендуется контролировать уровень липазы и амилазы. При бессимптомном повышении липазы и амилазы любой степени тяжести ГКС терапия нецелесообразна. Возможно проведение симптоматической и инфузионной терапии. При панкреатите 2 степени тяжести необходимо приостановить иммунотерапию. Целесообразна консультация гастроэнтеролога. В большинстве случаев достаточно проведения симптоматической терапии, включая внутривенные инфузии. При панкреатите ≥ 2 степени тяжести необходимо проведение иммуносупрессивной терапии ГКС в дозах от 1 до 2 мг/кг/сут по преднизолону в зависимости от тяжести иНЯ. 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 выявлении иммуноопосредованного повреждения костного мозга (нейтропения, тромбоцитопения, анемия) необходима консультация гематолога.
- При выявлении иммуноопосредованной анемии 3–4 ст. рекомендовано проведение заместительной терапии соответствующим компонентом крови и применение ГКС в дозе 1 мг/кг по преднизолону при поражении одного ростка кроветворения, 2 мг/кг при поражении двух ростков (2 и 3 ступени алгоритма, соответственно). При недостаточной эффективности ГКС возможно применение ритуксимаба (375 мг/м² в/в еженедельно \times 4), внутривенного иммуноглобулина (1 г/кг в/в однократно; при необходимости — повторное введение) или других препаратов до купирования иНЯ: циклоспорина А (1–2 мг/кг/сут), азатиоприна (50 мг/сут внутрь с постепенным увеличением дозы на 25–50 мг каждые 1–2 нед до 2 мг/кг/день), микофенолата мофетила (по 500–1000 мг 2 р/сут внутрь).
- При выявлении иммуноопосредованной тромбоцитопении 3–4 ст. рекомендовано проведение заместительной терапии соответствующим компонентом крови и лечение ГКС в дозе 1–2 мг/кг по преднизолону при поражении одного ростка кроветворения, 2 мг/кг при поражении двух ростков (2 и 3 ступени алгоритма, соответственно). При недостаточной эффективности ГКС возможно применение тромбоцетина (эльтромбопаг — начальная доза составляет 50 мг в сут внутрь

или ромипластим в дозе от 1 до 10 мкг/кг п/к 1 р/нед), внутривенного иммуноглобулина в дозах (1 г/кг в/в однократно, при необходимости — повторное однократное введение в последующие три дня или 0,4 г/кг в/в в течение 2–5 дней); ритуксимаба (375 мг/м² в/в еженедельно × 4). При необходимости быстрого увеличения количества тромбоцитов: дексаметазон по 40 мг в/в один раз в день в течение четырех дней или метилпреднизолон по 1 г в/в один раз в день в течение трех дней (быстрая отмена ГКС без постепенного снижения дозы), или внутривенный иммуноглобулин в дозах (1 г/кг в/в однократно, при необходимости — повторное однократное введение в последующие три дня или 0,4 г/кг в/в в течение 2–5 дней).

- При выявлении иммуноопосредованной нейтропении 2 ст. возможно назначение ГКС в дозе 1 мг/кг по преднизолону (2 мг/кг при сопутствующей тромбоцитопении или анемии) (2 и 3 ступени алгоритма, соответственно).
- При нейтропении 3–4 ст. необходимо применение Г-КСФ в дозе 300 мкг в сутки. Длительность терапии — на весь период нейтропении 3 ст. и более (в среднем 2 нед). При возникновении инфекционных осложнений нейтропении рекомендовано проведение антибактериальной и антимикотической терапии в соответствии с рекомендациями по фебрильной нейтропении. Длительное применение глюкокортикоидов при нейтропении 3–4 ст. не рекомендовано из-за риска инфекционных осложнений. При недостаточной эффективности ГКС возможно применение внутривенного иммуноглобулина (иммуноглобулина человека нормального с содержанием иммуноглобулина класса G не меньше 95% проводят ежедневно в дозе 0,4 г/кг/сутки в течение 5 дней (суммарная курсовая доза должна быть не меньше 2 г/кг), циклоспорина (2,5–5 мг/кг/сут в 2 приема до купирования иНЯ), антитимоцитарного глобулина (10–20 мг/кг/сут в течение 8–14 дней).
- 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. иммуно-терапию рекомендуется отменить полностью.

- Миозит — редкое, потенциально серьезное иНЯ. Воспалительный процесс, поражающий скелетные мышцы. Частота встречаемости при терапии ИИКТ точно не определена. Необходим дифференциальный диагноз с паранеопластическим синдромом. Иммуноопосредованный миозит часто сочетается с другими серьезными мышечными и неврологическими дисфункциями, включая миокардит (до 38%) и миастению (9%). Летальные исходы у пациентов с миозитом могут быть вызваны сопутствующими иНЯ, такими как миокардит, или могут возникнуть непосредственно в результате миозита, особенно при поражении диафрагмальных или дыхательных мышц. Симптомы миозита включают ограничение движения глаз, проблемы с речью или глотанием, мышечную слабость конечностей и миалгию. У некоторых пациентов заболевание протекает бессимптомно, но наблюдается повышенный уровень КФК. И наоборот, у некоторых пациентов с симптомами наблюдается нормальный уровень КФК. Миозит может потребовать постоянного наблюдения и/или последующего лечения. При миозите 3–4 ст. терапия может начинаться с пульс-терапии преднизолоном или метилпреднизолоном 1 г/сут в/в в течение 5 дней. При достижении клинического улучшения рекомендовано постепенное снижение дозы преднизолона в соответствии с табл. 7, начиная с дозы в 1,5 мг/кг. При неэффективности следует рассмотреть применение плазмафереза или в/в иммуноглобулинов, как при лечении иНЯ со стороны нервной системы. При 1–2 ст. можно начинать терапию со 2 степени общего алгоритма терапии.

Приложение 1. СОСТАВ ДИЕТ, ИСПОЛЬЗУЮЩИХСЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНЯ

Диета при иммуноопосредованном повреждении печени

Перечень разрешенных и запрещенных продуктов в соответствии со столом № 5 по Певзнеру представлен в табл. 18.

Таблица 18. Употребление продуктов при диете № 5 по Певзнеру

Группа продуктов	Продукты питания, которые <i>можно</i> употреблять	Продукты питания, которые <i>нельзя</i> употреблять
Напитки	Слабый чёрный чай с лимоном, полусладкий или с заменителем сахара (ксилитом), молоком. Отвар шиповника. Соки, разбавленные водой (при переносимости). Протертые компоты из свежих и сухих фруктов. Желе. Муссы на заменителе сахара (ксилите) или полусладкие на сахаре. Морс и кисель (не кислые). Заваренная ромашка	Кофе, какао, шоколад, цикорий. Газированные и холодные напитки. Алкогольные напитки (включая слабоалкогольные). Зеленый чай, листья стевии, трава спорыш, экстракт стевии. Молочная сыворотка. Каркаде. Любые соки. Кэроб
Супы	Суп — не на бульоне: Супы вегетарианские — протертые с картофелем, кабачками, тыквой, морковью, манной, овсяной или гречневой крупой, рисом, вермишелью. Разрешается добавить 5 г сливочного масла или 10 г сметаны. Фруктовые супы. Молочные супы с макаронными изделиями. Борщ (без бульона), щи вегетарианские, свекольник, гороховый суп (жидкий, с минимальным добавлением гороха). Суп перловый	Бульоны, сваренные на мясе, рыбе и грибах, а также бульоны на основе бобовых, щавеля или шпината. Окрошка (любая).
Каши/крупы	Каши протертые и полувязкие из гречневой, овсяной, манной крупы, а также риса, сваренные на воде или пополам с молоком. Различные изделия из круп: суфле, запеканки, пудинги пополам с творогом, запеканки из вермишели, творога. Плов с сухофруктами. Мюсли (без запрещенных в диете добавок). Овсяные хлопья (без добавок). Кус-кус, булгур; пшенная каша, семена льна	Из круп исключаются бобовые (в качестве самостоятельного блюда). Перловая, ячневая, кукурузная крупы ограничиваются. Чечевица
Макароны	Нежирная паста с разрешенными продуктами	Жирные пасты. Макароны с запрещенными в диете ингредиентами. Паста с острым, сливочным или томатным соусами



Группа продуктов	Продукты питания, которые <i>можно</i> употреблять	Продукты питания, которые <i>нельзя</i> употреблять
Мясо/рыба/мясо-продукты	Нежирная говядина, телятина, крольчатина, курятина, индейка (вся птица без кожи). Мясо готовится в отварном или паровом виде, протертое или рубленое (котлеты, суфле, пюре, кнели, бефстроганов, мягкое мясо куском). Голубцы, плов с отварным 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	Почки, печень, язык, все колбасные изделия, копченые изделия, а также мясные консервы. Ограничено употребление свиного жира, а кулинарные жиры наряду с говяжьим и бараниным 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
	Лосось — ограниченно по содержанию жиров и в качестве закуски, а не основного блюда. Пельмени с телятиной или курицей (тесто, нежирное мясо, вода соль) — очень ограниченно по содержанию жиров и обязательно — не жареные. Конина (в вареном и запеченном виде). Куриная грудка вареная или на пару	
Хлеб	Отрубной хлеб, ржаной хлеб, сухари. Пшеничный хлеб из муки 1-го и 2-го сортов подсушенный или вчерашней выпечки, сухари. Несладкое сухое печенье, галетное печенье Выпечные несдобные изделия с вареным мясом и рыбой, творогом, яблоками. Сухой бисквит. Слайсы (сухарики) пшеничные. Хлебцы (без консервантов), отруби	Все изделия из слоеного и сдобного теста. Пончики жареные. Свежий хлеб. Блины. Жареные пирожки. Сухари из сдобного теста
Молочные/кисломолочные продукты	Сметана (минимальной жирности) и сыр (неострый и в очень ограниченном количестве). Не более 2% жирности кефир, йогурт и полужирный или нежирный творог, молоко — 200 г. Можно также и творожные блюда, суфле и запеканки, вареники ленивые и ватрушки, простокваша, пудинги. Сыр фета — ограничено по содержанию жиров. Йогурты (без консервантов)	Исключаются сыры соленых сортов. Жирные молочные продукты. Сливки, молоко 6%, ряженка, жирный творог. Молочная сыворотка

Группа продуктов	Продукты питания, которые <i>можно</i> употреблять	Продукты питания, которые <i>нельзя</i> употреблять
Овощи	Крахмалистые овощи, отварные и запеченные в протертом виде: картофель, цветная капуста, морковь, кабачки, тыква, свекла, пекинская капуста. Салаты (ромен, корн, айсберг и другие нейтральные по вкусу салаты) в ограниченном количестве. Болгарский перец (в ограниченном количестве). Авокадо. Морская капуста. Огурцы. Помидоры (в очень ограниченном количестве, при обострении — исключить). Стручковую фасоль — сами стручки можно готовить на пару или запекать. Сельдерей, брокколи (лучше после тепловой обработки).	Из овощей исключаются: грибы, кукуруза, щавель, шпинат и ревень, редька, редис, репа, баклажаны, чеснок, лук, спаржа, перец сладкий в приготовленном виде. Лук зеленый, маринованные овощи, консервированные продукты, включая консервированный горошек. Травы и салаты горькие, кислые, пряные (петрушка, укроп, шпинат, цикорий, руккола, 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).

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. 19.

Таблица 19. Диета при иНЯ с проявлениями патологии органов ЖКТ

Группа продуктов	Продукты питания, которые <i>можно</i> употреблять	Продукты питания, которые <i>нельзя</i> употреблять
Фаза 1		
Хлеб, крупы, продукты, содержащие крахмал	Хлеб из пшеничной муки высшего сорта, сухие завтраки из муки высокоочищенной муки, рисовые чипсы, манная и 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

Группа продуктов	Продукты питания, которые <i>можно</i> употреблять	Продукты питания, которые <i>нельзя</i> употреблять
Мясные продукты, бобовые, орехи		Все мясные продукты, бобы, горошек, орехи, зерна
Напитки и прочие жидкости	Вода, декофеинизированный чай, разведенный сок, бульон	Любой кофе, обычный чай (черный, зеленый, фруктовый), газированные напитки, неразведенный сок, любой сливовый сок
Фаза 2		
Хлеб, крупы, продукты, содержащие крахмал	Хлеб из пшеничной муки высшего сорта, сухие завтраки из муки высокоочищенной муки, рисовые чипсы, манная и овсяные каши (на воде, «размазня»), простые макароны, белый рис, соленые сухие печенье или пряники, крекеры из муки грубого помола	Крупы с высоким содержанием клетчатки, такие как отруби из темного хлеба, измельченная пшеница, овсянка, цельнозерновой хлеб, цельнозерновые макароны
Овощи	Вареная морковь и зеленые бобы, картофельное пюре на воде	Все прочие овощи, сырые овощи
Фрукты	Яблочный сок, бананы, консервированные в соке или легком сиропе персики или груши	Все прочие фрукты
Молочные продукты	Безлактозное молоко, миндальное молоко, рисовое молоко, соевое молоко	Любые другие виды молока, сыров, молочных продуктов, йогуртов
Мясные продукты, бобовые, орехи	Печеная или жаренная курица или индейка (без кожи), нежирная (постная) ветчина, яйца, жаренная или сваренная на медленном огне рыба, мягкое арахисовое масло, вареный тунец	Жареное мясо, домашняя птица, рыба; все бобы, все орехи и зерна, плотное арахисовое масло
Напитки и прочие жидкости	Вода, чай и кофе без кофеина, разведенный сок, бульон, восстановленные соки	Обычный чай и кофе, газированные напитки, неразведенный сок, любой сливовый сок
Фаза 3		
Хлеб, крупы, продукты, содержащие крахмал	Хлеб из пшеничной муки высшего сорта, сухие завтраки из муки высокоочищенной муки, рисовые чипсы, манная и овсяные каши (на воде, «размазня»), простые макароны, белый рис, соленые сухие печенье или пряники, крекеры из муки грубого помола, овсяная мука	Крупы с высоким содержанием клетчатки, такие как отруби из темного хлеба, измельченная пшеница, цельнозерновой хлеб, цельнозерновые макароны
Овощи	Вареная морковь, спаржа, очищенные кабачки, зеленые бобы, желудевая тыква, грибы, сельдерей, картофельное пюре на воде	Все прочие овощи, сырые овощи
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

Группа продуктов	Продукты питания, которые <i>можно</i> употреблять	Продукты питания, которые <i>нельзя</i> употреблять
Мясные продукты, бобовые, орехи	Печеная или жареная курица или индейка (без кожи), нежирная (постная) ветчина, яйца, жаренная или сваренная на медленном огне рыба, мягкое арахисовое масло, вареный тунец	Жаренное мясо, домашняя птица, рыба; все бобы, все орехи и зерна, плотное арахисовое масло
Напитки и прочие жидкости	Вода, чай и кофе без кофеина, разведенный сок, бульон, восстановленные соки	Обычный чай и кофе, газированные напитки, неразведенный сок, любой сливовый сок

ДИЕТА ПРИ ИНЯ С ПОРАЖЕНИЕМ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

При развитии гипергликемии рекомендовано использование диеты № 9 по Певзнеру (табл. 20).

Таблица 20. Диета № 9 по Певзнеру

Группа продуктов	Продукты питания, которые <i>можно</i> употреблять	Продукты питания, которые <i>нельзя</i> употреблять
Напитки	Кофе с молоком, чай, соки овощные, из мало-сладких ягод и фруктов, отвар шиповника	Газированные напитки с сахаром, сок виноградный и прочие сладкие соки
Сладости	Муссы, желе, компоты на сахарозаменителях. Свежие кисло-сладкие ягоды и фрукты в любом виде за исключением киви, бананов, хурмы	Инжир, изюм, финики, бананы, виноград, конфеты, сахар, варенье, мороженое
Супы	Борщ, свекольник, щи, овощная и мясная окрошка, любые овощные супы. Бульоны — грибные, рыбные и мясные с овсяной крупой, гречневой, картофелем, овощами, фрикадельками	Бульоны жирные и наваристые, молочные супы с лапшой, рисом, манной крупой
Каши/крупы	Бобовые, каши из ячневой крупы, гречневой, овсяной, перловой, пшенной. Крупаыные изделия употребляют ограниченно, укладываясь в пределы нормы углеводов	Макаронные изделия, манная крупа, рис — эти продукты резко ограничивают или совсем исключают
Яйца	Всмятку, омлеты белковые, до 1,5 в день, желтки с ограничением	Жареные

Группа продуктов	Продукты питания, которые <i>можно</i> употреблять	Продукты питания, которые <i>нельзя</i> употреблять
Мясо/рыба/мясопродукты	Постная телятина, говядина, мясная и обрезная баранина, свинина, мясо кролика, индейки, кур в отварном, а также жареном (после отваривания) и тушеном виде, как рубленные, 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, копчености, большинство видов колбас и сосисок. Рыба жирных пород, соленая, копченая, икра, рыбные консервы в масле и с добавлением масла
Хлеб	Белково-отрубной, пшеничный из муки второго сорта, ржаной, белково-пшеничный. Итого хлебобулочных изделий в день — не более 300 г. За счет уменьшения дневной нормы хлеба разрешается включать в рацион несдобные мучные изделия	Изделия и выпечка из слоеного теста и сдобного
Молочные/кисломолочные продукты	Кисломолочные напитки, нежирный и полужирный творог, блюда из него, молоко, несоленый, нежирный сыр. С ограничениями разрешается употреблять сметану	Сливки, сладкие творожные сырки, сыры соленые
Овощи	Некоторые овощи богаты углеводами — картофель, зеленый горошек, морковь ¹ , свекла ¹ . Поэтому их необходимо включать в рацион, учитывая общесуточную норму углеводов. Из овощей предпочтительнее употреблять тыкву, кабачки, капусту, салат, огурцы, баклажаны и томаты. Овощи едят в сыром, тушеном, вареном, запеченном виде, изредка разрешается в жареном	Соленые и маринованные
Жиры	Масло топленое и сливочное несоленое, масло растительное — только в блюда	Кулинарный и животный жир
Закуски	Икра овощная, кабачковая, винегреты, заливная рыба или мясо, салаты — из свежих овощей, продуктов моря, несоленый сыр, вымоченная сельдь, нежирный студень (холодец) из говядины	Копчености, острые и чрезмерно соленые закуски
Пряности, соусы	Томатный, на овощном отваре, нежирные соусы на некрепких мясных, грибных и рыбных бульонах. Разрешены в ограниченных количествах — хрен, горчица, перец	Соусы соленые, острые и жирные, типа майонез, соевый, табаско и подобные

¹ Рекомендуется вымачивать.

Таблица 21. Алгоритм обследований при подозрении на наличие иНЯ

иНЯ	Колит	Гипофизит или надпочечниковая недостаточность
Обследования	<ul style="list-style-type: none"> 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: <ul style="list-style-type: none"> – посев кала на патогенную кишечную группу; – определение токсинов (А и В) <i>C. Difficile</i> в стуле; – копрограмма; – фекальный кальпротектин 	<ul style="list-style-type: none"> 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: <ul style="list-style-type: none"> – ФСГ, ЛГ; – тестостерон (у мужчин), эстрадиол (у женщин); – ТТГ, свТЗ и свТ4; – пролактин
иНЯ	Синдром повышенной проницаемости капилляров или синдром выброса цитокинов	Аутоиммунный тиреоидит, гипертиреоз или гипотиреоз, сахарный диабет 1 или 2 типа, несахарный диабет
Обследования	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> Консультация эндокринолога Определение ТТГ, уровня глюкозы Общий анализ мочи Дополнительно в план обследования рекомендуется по возможности включать определение свТЗ, свТ4, антитела к ТПО и к рецептору ТТГ (однократное определение при нормальном уровне), С-пептида (однократно), гликированного гемоглобина, пробу Зимницкого
иНЯ	Пневмония	Гастрит
Обследования	<ul style="list-style-type: none"> КТ грудной клетки Оценка сатурации кислорода в крови 	<ul style="list-style-type: none"> Консультация гастроэнтеролога ЭГДС
иНЯ	Кожная токсичность	Панкреатит
Обследования	<ul style="list-style-type: none"> Оценка состояния слизистых Оценка функции печени и почек (АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин, мочевины). 	<ul style="list-style-type: none"> Амилаза, липаза, УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства Дополнительно может быть включена оценка эндокринной функции поджелудочной железы



иНЯ	Миокардит или новые симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы	Нарушение функции печени
Обследования	<ul style="list-style-type: none"> 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 MPT сердца — кардиомагнитный резонанс (cardiac magnetic resonance — CMR) Эндомиокардиальная биопсия миокарда (ЭБМ) с выполнением гистологии, гистохимии, вирусологическим исследованием биоптата 	<ul style="list-style-type: none"> 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 Эпштейна–Барр

иНЯ	Миозит	Нейротоксичность
Обследования	<ul style="list-style-type: none"> Консультация невролога, ревматолога Проверка мышечной силы КФК, АСТ/АЛТ, СРБ, СОЭ Тропонин, ЭКГ Дополнительно, при наличии возможности, антитела против рецептора ацетилхолина Дополнительно нейрофизиологическое исследование (игольчатая ЭМГ) Рассмотреть возможность, при необходимости, МРТ мышц, биопсию мышечной ткани КФК, СОЭ, СРБ 	<ul style="list-style-type: none"> Консультация невролога MPT головного мозга MPT позвоночника При наличии показаний рекомендовано расширить список обследований: Люмбальная пункция Определение АХР, антител к поперечно-полосатым мышцам в крови, антител MuSK Паранеопластическая панель (антитела к Yo-1, антитела к Hu, антитела к Ri, антитела к PMNA2 (Ma2/Ta), антитела к амфифизину) ЭНМГ ЭЭГ Консультация офтальмолога

иНЯ	Гематологическая токсичность
Обследования	<ul style="list-style-type: none">• Консультация гематолога• ОАК с ручным подсчетом лейкоцитарной формулы• Стернальная пункция (аспирационная биопсия костного мозга) и/или трепанобиопсия костного мозга, миелограмма и гистологическое исследование костного мозга• При тромбоцитопении: коагулограмма (протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, уровень фибрина, Д-димер)• При анемии: оценка количества ретикулоцитов, биохимических показателей гемолиза (лактатдегидрогеназа, билирубин и гаптоглобин) и прямой антиглобулиновый тест

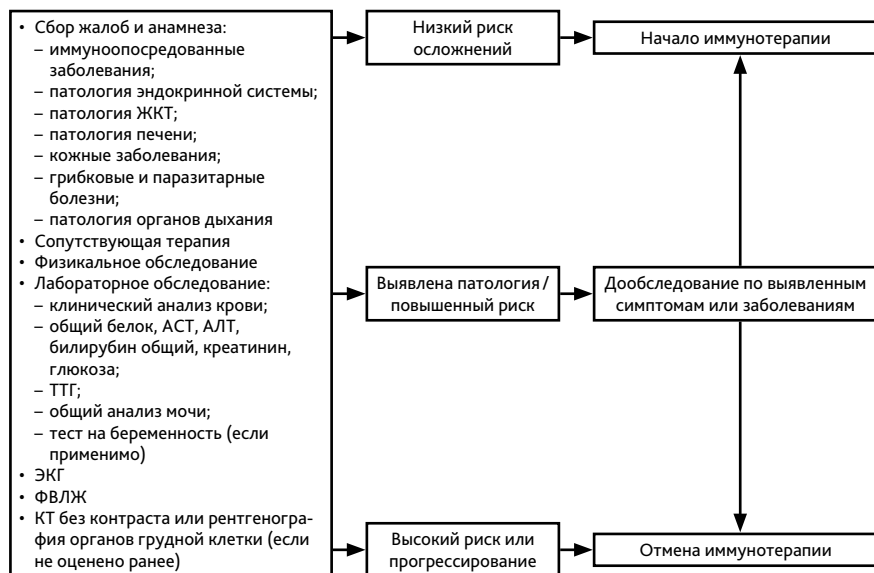


Рисунок 1. Алгоритм обследования.

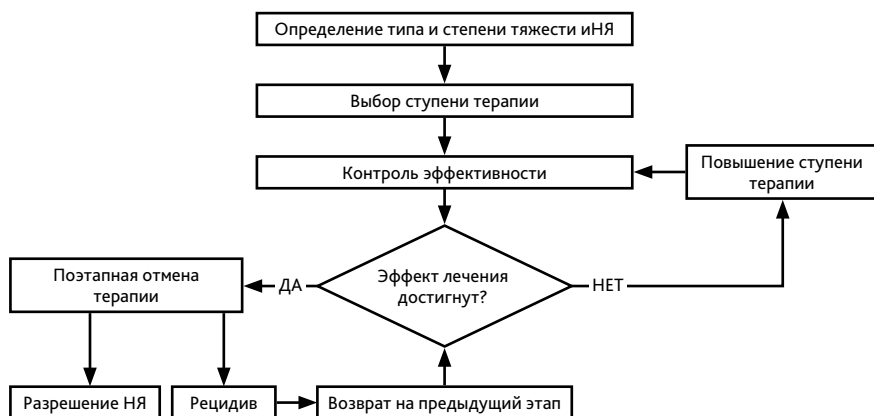


Рисунок 2. Алгоритм лечения иНЯ

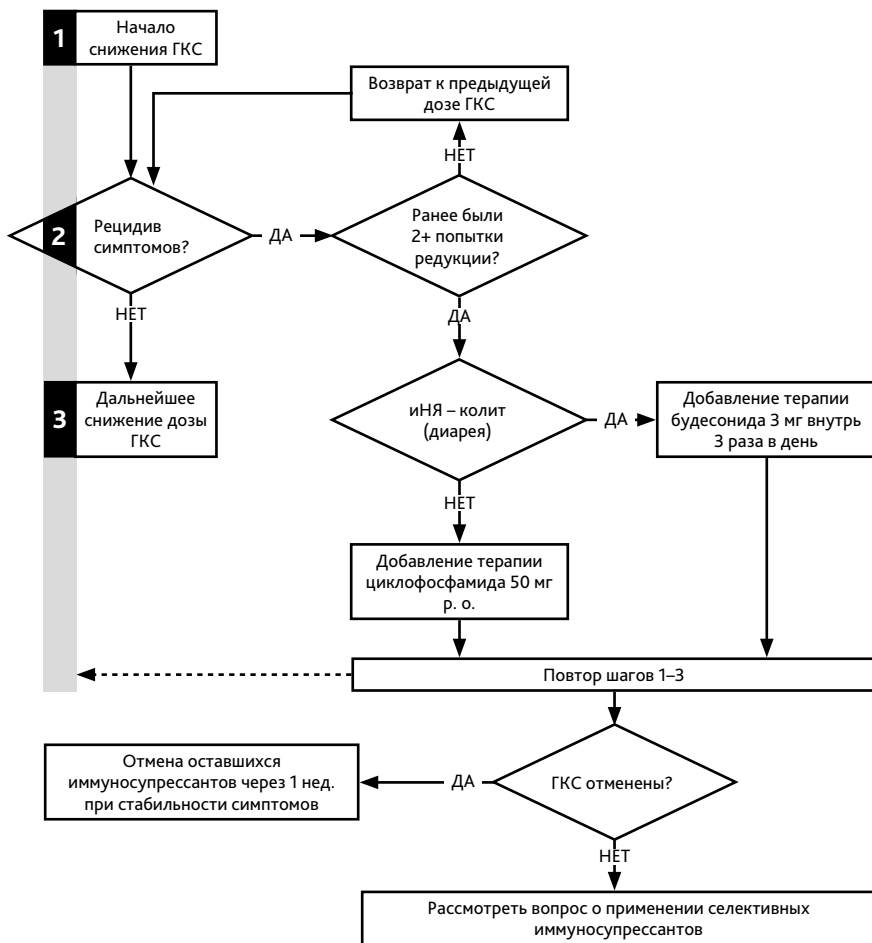


Рисунок 3. Алгоритм поэтапной отмены терапии

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-17>

Цитирование: Жабина А.С., Трушенко Н.В., Тюрин И.Е. и соавт. Лекарственно индуцированные интерстициальные болезни легких. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):330–351.

ЛЕКАРСТВЕННО ИНДУЦИРОВАННЫЕ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Коллектив авторов: Жабина А.С., Трушенко Н.В., Тюрин И.Е., Юдин Д.И.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, пневмонит, глюкокортикостероиды, лекарственные препараты, токсичность

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Лекарственно-индуцированное интерстициальное заболевание легких (Л-ИЗЛ) — это интерстициальное заболевание легких, возникающее в результате воздействия лекарственных препаратов, вызывающих воспаление и легочный фиброз. На долю противоопухолевых препаратов приходится 23–51% случаев Л-ИЗЛ.

Согласно классификации Американского торакального общества и Европейского респираторного общества (ATS/ERS), Л-ИЗЛ являются подтипом диффузных паренхиматозных заболеваний легких. Все Л-ИЗЛ имеют неспецифический характер и не отличаются от других ИЗЛ по клиническим, рентгенологическим и лабораторным характеристикам и, таким образом, представляют собой диагноз исключения.

Диагностика Л-ИЗЛ основывается на следующих проявлениях заболевания:

- симптомы со стороны органов дыхания;
- патологические изменения по результатам визуализации области грудной клетки;
- изменения функции внешнего дыхания (снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ));
- микроскопическая картина воспаления и фиброза.

2. ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез Л-ИЗЛ лёгких может включать следующие механизмы:

- аллергические реакции (связаны с гиперчувствительностью к препаратам);
- токсические реакции (прямое повреждение эпителия дыхательных путей, альвеолоцитов первого типа самим препаратом или его метаболитами);

- иммунные реакции (отложение иммунных комплексов с последующей воспалительной реакцией);
- другие механизмы (некоторые препараты могут оказывать повреждающее действие на эндотелий сосудов легких или влиять на микробиом лёгких).

В основе истинного Л-ИЗЛ (гиперчувствительный пульмонит — ГП) лежит механизм IgG-опосредованного и Т-клеточного воспаления с исходом в фибропластические репаративные процессы. В половине случаев развиваются необратимые структурные изменения паренхимы легких.

Препараты, провоцирующие Л-ИЗЛ, внесены в Международную базу данных Pneumotox (<http://www.pneumotox.com/>). При этом для каждого препарата описан тип поражения легочной паренхимы и степень риска возникновения ИЗЛ.

Частота возникновения Л-ИЗЛ на фоне наиболее часто используемых препаратов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Препараты (группы) и частота возникновения Л-ИЗЛ

Класс препарата	Частота возникновения
Блеомицин	Частота возникновения 7–21%. Смертность достигает 1–23%. Клинические проявления могут протекать бессимптомно (до 39% случаев выявляются только на рентгенограмме или мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) грудной клетки) или с нарушением легочной функции. Может возникнуть на любом этапе лечения, медиана времени возникновения — 4,2 мес. Превышение кумулятивной дозы более 300000 МЕ связано с увеличением риска Л-ИЗЛ в 3,5 раза.
Гемцитабин	Частота возникновения 5–10%, смертность варьирует 0–22%. Медиана времени возникновения — 2,2 мес. Нет дозозависимой взаимосвязи.
Метотрексат	Частота возникновения 2–11%, смертность достигает 15%. Чаше возникает при длительном пероральном приеме («метотрексатовое легкое»).
EGFR-ингибиторы гефитиниб, осимертиниб, эрлотиниб, панитумумаб, цетуксимаб	Частота возникновения 0,3–6%, смертность 3,8–18%. Медиана времени возникновения — 1 мес.
HER2-ингибиторы	Частота возникновения 1–5% (Т-DXd до 10%, смертность 1%)
BRC/ABL тирозинкиназные ингибиторы	Частота возникновения от 1/1000 до < 1/100 (нилотиниб), неизвестно — иматиниб и дазатиниб
ALK-ингибиторы	Частота возникновения 1,7–3,6%, смертность до 0,2%
BRAF-ингибиторы	Частота возникновения 2,4% (траметиниб)
PI3K-ингибитор	Частота возникновения 3–25%
FLT3-ингибитор	Частота возникновения 7–8,5%
VEGFR-ингибиторы	Частота возникновения 0,4%



Класс препарата	Частота возникновения
Ингибиторы контрольных точек	Частота возникновения 1,3–10%, смертность — 8%. Нет связи с дозой или продолжительностью лечения. При комбинированной терапии частота возникновения выше. Время возникновения варьирует от 0,2 до 27,4 мес. На первые 2 мес. терапии приходится 42% Л-ИЗЛ.
CDK4/6-ингибиторы	Частота возникновения 0,3–2,1%
mTOR-ингибитор	Частота возникновения 13,5–54% (клинические проявления возникают гораздо реже, чем рентгенологические). Смертность 5,4–20%.
PARP-ингибитор	Частота возникновения 0,8–2,0%
Трастузумаб дерукстекал	Частота возникновения 10,5–15,8% (в основном низкой степени), смертность 2,4%
Производные бис-б-хлорэтиламина (ифосфамид, мелфалан, циклофосфан)	Частота возникновения 1–10%

Лекарственно-индуцированный (некардиогенный) отек легких чаще развивался на фоне терапии циклофосфаном, метотрексатом, цитарабином, фактором некроза опухоли. Может развиваться стремительно, в виде острой дыхательной недостаточности (ДН), респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

Факторы риска

- Курение ≥ 50 пачка/лет;
- характеристики заболевания: ECOG PS ≥ 2 , метастазы в легких;
- заболевание легких в анамнезе: ИЗЛ, ХОБЛ, туберкулез легких, бронхоэктазы;
- возраст ≥ 60 лет; при лечении блеомицином пациентов старше 60 лет рекомендовано снижение дозы (см. табл. 2);
- мужской пол (у женщин отмечено повышение пневмотоксичности на фоне терапии кармустином);
- азиатская этническая принадлежность;
- лучевая терапия на органы средостения;
- хирургическое вмешательство на органах грудной клетки;
- другие факторы риска.

При лечении блеомицином пациентов старше 60 лет рекомендовано снижение дозы.

Коррекция доз блеомицина в зависимости от возраста представлена в таблице 2.

Таблица 2. Коррекция дозы блеомицина в зависимости от возраста пациента

Возраст (годы)	Общая доза	Еженедельная доза
80 и старше	100 ЕД	15 ЕД
70–79	150–200 ЕД	30 ЕД

Возраст (годы)	Общая доза	Еженедельная доза
60–69	200–300 ЕД	30–60 ЕД
Меньше 60	400 ЕД	30–60 ЕД

Генетическая предрасположенность (полиморфизм фермента цитохрома Р450 и аллельные варианты HLA), злоупотребление алкоголем, химиотерапия в анамнезе, почечная недостаточность, сахарный диабет, ревматоидный артрит, рак легкого, поражение почек с повышением уровня креатинина, снижение уровня железа в крови.

В некоторых исследованиях было показано увеличение легочной токсичности при терапии блеомицином и циклофосфаном в комбинации с КСФ, однако в РКИ эти данные не подтверждены.

Факторы риска, связанные с лечением

- Кумулятивная доза и длительность лечения: блеомицин (400 единиц), кармустин (BCNU) (1500 мг/м²), митомицин (50 мг/м²). Для других препаратов данные остаются противоречивыми.
- Комбинированная терапия:
 - Для пациентов с активирующими мутациями (в частности EGFR, ALK) при начале лечения с иммунотерапии с последующим переходом на таргетную терапию возрастает частота тяжелых НЯ.
- Взаимодействие с сопутствующими, не противоопухолевыми препаратами.

2.1. Симптомы

Симптомы Л-ИЗЛ варьируют от бессимптомных находок по данным МСКТ (до трети пациентов) до тяжелого респираторного заболевания с острым развитием ДН и высоким риском летального исхода.

- Одышка, тахипноэ — особенно при физической нагрузке, со временем может прогрессировать.
- Кашель — чаще сухой, может быть постоянным. Появление кровохарканья при развитии диффузного альвеолярного повреждения.
- Боль в груди — возникает при глубоком вдохе или кашле.
- Усталость — общее чувство усталости и слабости.
- Лихорадка — иногда может наблюдаться повышенная температура.
- Синюшность — посинение губ и пальцев (цианоз) при тяжелых формах заболевания.
- Потеря веса — может происходить из-за общего ухудшения состояния.
- Артралгии — могут возникать из-за иммунной, воспалительной реакции или системного воздействия препаратов.

Симптомы неспецифичны и могут быть трудно отличимы от других этиологий.

Диагноз ставится методом исключения и требует тщательного опровержения всех прочих возможных причин.

Основные заболевания, с которыми проводится дифференциальный диагноз для подтверждения или исключения Л-ИЗЛ представлены в таблице 3.

Таблица 3. Клинические особенности заболеваний, с которыми необходимо дифференцировать диагноз Л-ИЗЛ

Заболевание	Основные черты
ИЗЛ	Кожная сыпь, кашель (особенно сухой), затрудненное дыхание/одышка/хрипы, лихорадка Связь с воздействием этиологического фактора Постепенное начало, не связанное по времени с приемом противоопухолевых препаратов. Наличие системных заболеваний соединительной ткани в анамнезе, воздействие других экзогенных факторов (плесень, перо птиц, профессиональные факторы вредности)
Инфекционная пневмония (вирусы, бактерии, грибы, простейшие)	Внезапное начало, быстрое прогрессирование Продуктивный кашель и лихорадка Клинические проявления могут различаться в зависимости от возбудителя
ХОБЛ	Начало в зрелом возрасте, медленное прогрессирование. Воздействие токсичных веществ в анамнезе. Одышка при физической нагрузке. Снижение проходимости дыхательных путей.
Застойная СН	Одышка, ортопноэ, сухой кашель, усиливающийся в положении лежа, отеки нижних конечностей. При аускультации симметричная крепитация в нижних отделах легких. Дилатация сердца, признаки венозной легочной гипертензии/отека легких на рентгенограмме органов грудной клетки, матовое стекло мозаичной плотности, гидроторакс по МСКТ. Ограничение объема, а не проходимости дыхательных путей.
Другой лекарственный препарат	Воздействие этиологического фактора.
Прогрессирование опухоли	Характерные рентгенографические изменения (очаговая диссеминация, внутригрудная лимфаденопатия).
ТЭЛА	Одышка, боль в груди, непродуктивный кашель, тахикардия, цианоз, отеки ног, клинические признаки тромбоза глубоких вен нижних конечностей.
Послеоперационные осложнения (после хирургического лечения органов средостения)	Ограниченная зона поражения.
Лучевой пульмонит	Изменения по типу организуемой пневмонии с последующим развитием легочного фиброза). Ограничен зоной ЛТ.

В соответствии с последними рекомендациями Флейшнеровского общества, основными критериями диагноза Л-ИЗЛ являются:

- выявленные изменения лёгочной паренхимы по МСКТ органов грудной клетки (обычно двусторонние с несегментарным распределением);
- хронологическая связь с приемом лекарственного препарата;
- исключение других причин (ХСН, инфекция, постлучевой пневмонит и др.).

3. ДИАГНОСТИКА

3.1. Жалобы и анамнез

Вопросы, которые возможно задать пациентам для облегчения выявления ИЗЛ:

- Был ли у вас кашель в последнее время?
- Был ли это сухой кашель?
- Отмечали ли вы затруднение дыхания, особенно во время или после физической нагрузки?
- Отмечали ли вы появление каких-либо новых проблем с дыханием или нарушений со стороны дыхательной системы?
- Если у вас уже есть нарушения со стороны дыхательной системы, отмечали ли вы их ухудшение?
- Повышалась ли у вас температура?
- Отмечали ли вы чувство усталости?
- Была ли потеря веса?

3.2. Физикальный осмотр (возможен цианоз при тяжелых формах)

Аускультация легких: ослабление дыхания, крепитация в нижних отделах, хрипы.

При перкуссии: притупление в легких при выраженных изменениях или появлении плеврита.

Снижение SpO₂ по данным пульсоксиметрии.

3.3. Мультиспиральная компьютерная томография

МСКТ органов грудной клетки (предпочтительный метод исследования). Обладает высокой чувствительностью.

- а. Одностороннее или двустороннее затемнение по типу «матового стекла» с консолидацией или без нее и вовлечением нескольких долей.
- б. Криптогенная организующаяся пневмония (КОП): участки консолидации, перилобулярные тени, симптом «обратного ободка».
- в. Неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП): диффузные изменения по типу матового стекла, тракционные бронхоэктазы.

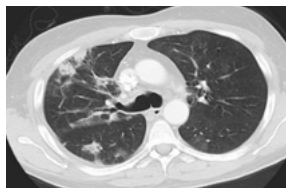
- г. Гиперчувствительный пульмонит (ГП): диффузные изменения по типу матового стекла мозаичной плотности.

Изменения чаще напоминают острую интерстициальную пневмонию, реже — ОРДС. Рентгенологические признаки могут сильно варьировать, а один и тот же паттерн может быть характерен для разных препаратов.

Примеры наиболее частых пульмонитов представлены на рисунке 1.



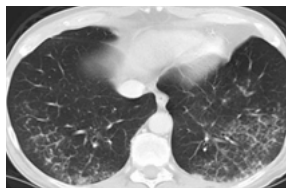
Пульмонит с множественными рассеянными уплотнениями легочной ткани по типу матового стекла



Пульмонит с участками матового стекла и консолидации, картина организующейся пневмонии (ОП)



Пульмонит с картиной мозаичной плотности, изменения по типу гиперчувствительности (ГП)



Пульмонит с диффузными изменениями по типу матового стекла, картина неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП)

Рисунок 1. Виды Л-ИЗЛ

3.4. Бронхоальвеолярный лаваж (по показаниям)

Результаты дифференцировки клеток БАЛ с лимфоцитарным (> 15%), нейтрофильным (> 3%), эозинофильным (> 2%) или смешанным клеточным паттерном могут использоваться в диагностике, хотя не являются специфическими для Л-ИЗЛ.

Варианты состава БАЛ указаны в таблице 4.

Таблица 4. Клеточный состав БАЛ при различных Л-ИЗЛ

Клеточный состав	Характеристика
Нейтрофильный	Обычная интерстициальная пневмония, идиопатический легочный фиброз, острый респираторный дистресс-синдром, коллагенозы, асбестоз, гранулематоз с полиангиитом
Эозинофильный	Аллергический бронхолегочный аспергиллез, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, эозинофильные пневмонии, идиопатический гиперэозинофильный синдром
Лимфоцитарный	Саркоидоз, бериллиоз, ГП, силикоз, болезнь Крона, ОП
Смешанно-клеточный	Организирующаяся пневмония, в том числе криптогенная, НСИП

3.5. Микробиологическое исследование (по показаниям)

Проводится для исключения инфекционного процесса (посев на бактериальную флору, исследование мазка из носоглотки на ПЦР к основным респираторным вирусам (SARS-CoV-2, вирус гриппа и др.) БАЛ на грибковую флору, галактоманнан, ПЦР и цитологическое исследование для исключения пневмоцистной пневмонии, ЦМВ, ВЭБ, герпес-вирусным инфекциям, туберкулезной инфекции и нетуберкулезному микобактериозу).

3.6. Биопсия легких (по показаниям)

Возможные гистологические изменения: обычная интерстициальная пневмония (ИП), ГП, КОП, НСИП, ДАП (диффузное альвеолярное повреждение), эозинофильная пневмония, облитерирующий бронхиолит, кровоизлияние и гранулематозные изменения (саркоидная реакция).

Снимки гистологических изображений представлены на рисунке 2.

Разные препараты могут вызывать одинаковые гистологические повреждения, что говорит об общем механизме возникновения. Биопсия используется в диагностически сложных ситуациях и для исключения других причин.

3.7. Биомаркеры (по показаниям)

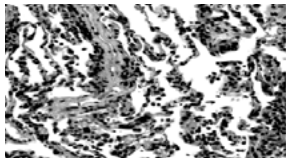
Активно изучаются два сывороточных биомаркера Krebs von den Lungen-6 (KL-6) и сурфактантные белки (surfactant protein, SP) SP-A и SP-D. Белки SP-A и SP-D являются специфическими маркерами легочного фиброза и демонстрируют связь с развитием идиопатического легочного фиброза.

3.8. Легочные функциональные пробы (по показаниям)

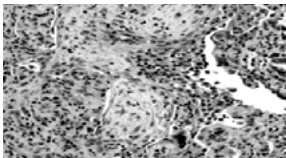
Спирометрия, бодиплетизмография и исследование диффузионной способности легких.

3.9. Пульсоксиметрия

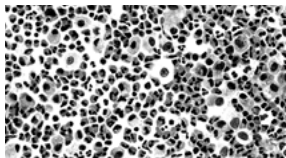
Оценка SpO₂.



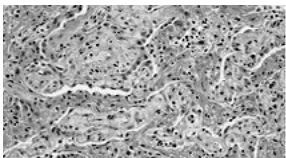
Клеточный интерстициальный
пульмонит



Организирующаяся пневмония



Эозинофильная пневмония



Диффузное альвеолярное
повреждение

Рисунок 2. Гистологические примеры ИЗЛ

3.10. Лабораторные тесты

Клинический анализ крови с расчетом лейкоцитарной формулы, СРБ, прокальцитонин, при наличии клинических признаков СЗСТ — АНФ, РФ, АЦЦП, антиScl-70 и др.

Основные моменты диагностики Л-ИЗЛ представлены в таблице 5.

Таблица 5. Ключевые элементы диагностики Л-ИЗЛ

Клиническое обследование	Визуализация	Дифференциальный диагноз
История заболевания <ul style="list-style-type: none">• предыдущие методы лечения;• сопутствующие заболевания;• факторы риска	Высокоразрешающая КТ Рентгенография органов грудной клетки (только в тяжелых случаях, в палате или ОРИИТ) Основной ВРКТ синдром: Матовое стекло/консолидация Ретикулярные изменения Кисты Очаговая диссеминация Важные дополнительные признаки: Симптом ободка/обратного ободка	Развернутый анализ крови Печеночные и почечные тесты СОЭ, ЛДГ, СРБ Опционально: KL-6, SP-A, SP-D

Клиническое обследование	Визуализация	Дифференциальный диагноз
Симптомы <ul style="list-style-type: none">• одышка;• боль в грудной клетке;• стеснение в груди;• непродуктивный кашель	Симптом хаотичного мощения Мозаичная плотность Дерево в почках и другие	Микробиологические и серологические тесты для исключения инфекционной природы
Физикальный осмотр <ul style="list-style-type: none">• аускультация (возможны хрипы);• возможна лихорадка;• возможен цианоз	Типичная ВРКТ картина/паттерн: ДАП, ОИП, НСИП, ОП, ГП, саркоидоз, констриктивный бронхиолит	Легочные тесты: Спирометрия и DLCO (если возможно) ФБС и БАЛ (если возможно) Необходимость биопсии должна быть тщательно взвешена (неопределенный диагноз и благоприятный прогноз рака)
Жизненные показатели <ul style="list-style-type: none">• ЧСС;• SpO₂;• РаО₂-газы крови		

Обобщенная информация о степенях тяжести Л-ИЗЛ представлена в таблице 6.

Таблица 6. Степени тяжести Л-ИЗЛ

Степень тяжести	Клинические и рентгенологические проявления	Тактика ведения
1 степень (легкая)	Отсутствие симптомов; рентгенологические изменения в пределах одной доли или менее 25% от всей площади легких	Клиническое наблюдение и контроль МСКТ; назначение дополнительной терапии в большинстве случаев не требуется
2 степень (средней тяжести)	Появление клинических симптомов, ограничение физической активности, по МСКТ вовлечение 25–50% легочной паренхимы	Временная отмена противоопухолевого препарата ¹ . Показано назначение дополнительной терапии (ГКС)
3 степень (тяжелая)	Выраженные симптомы, ограничивающие возможность самообслуживания, появление ДН; диффузные изменения с вовлечением всех долей легких или более 50% легочной паренхимы по МСКТ	Отмена противоопухолевого препарата с невозможностью его возобновить. Необходима госпитализация либо ее продление Кислородотерапия Дополнительная медикаментозная терапия (ГКС, иммуносупрессивная терапия второй линии)
4 степень (жизнеугрожающая)	Жизнеугрожающая ДН	Отмена противоопухолевого препарата с невозможностью его возобновить. Дополнительная медикаментозная терапия (ГКС, иммуносупрессивная терапия второй линии) Показана экстренная госпитализация в ОРИТ Проведение респираторной поддержки. Возможна ИВЛ

¹ Для трастузумаб дерукстекана полностью отменить терапию

4. ТЕРАПИЯ Л-ИЗЛ (ПУЛЬМОНИТА)

4.1. Общие принципы

Подход к лечению Л-ИЗЛ в основном заключается в отмене препарата вызвавшего пневмонит и начале иммуносупрессивной терапии и всегда определяется степенью тяжести клинических проявлений. Поскольку раннее лечение Л-ИЗЛ имеет решающее значение для исхода, окончательный диагноз (путем исключения всех альтернативных заболеваний) не всегда обязателен перед началом лечения стероидами, особенно в тяжелых случаях (степень 3 и 4). Рекомендуется полностью исключить инфекционную природу. При лечении НЯ с поражением легких в качестве симптоматической терапии используются антигистаминные препараты, бронхолитики, антибиотики широкого спектра, кислородотерапия. В качестве иммуносупрессивной терапии первой линии используются системные ГКС (по преднизолону). Дозировка и продолжительность терапии ГКС сильно варьирует и зависит от степени тяжести заболевания. В большинстве случаев Л-ИЗЛ отмена противоопухолевого препарата и назначение ГКС приводят к улучшению состояния и выздоровлению пациентов.

При отсутствии эффекта от проводимой терапии возможно добавить к лечению тоцилизумаб 8 мг/кг в/в. При отсутствии эффекта тоцилизумаба в течение 48 ч показано добавление к терапии инфликсимаба в дозе 5 мг/кг однократно.

При неэффективности или выраженных побочных эффектах ГКС рекомендуется рассмотреть возможность применения микофенолата мофетила внутрь по 2–3 г в сутки или азатиоприна внутрь по 100–150 мг в сутки.

Прием ГКС продолжается во время иммуносупрессивной терапии с последующим медленным снижением дозы (в течение не менее 1 мес.). В случае развития Л-ИЗЛ 3–4 ст. тяжести любой препарат, вызвавший данное НЯ, должен быть полностью отменен. При проведении поддерживающей иммунотерапии после завершения химиолучевой терапии выявление пневмонита 1 степени не является основанием для отказа от продолжения лечения.

У пациентов, требующих длительного применения иммуносупрессивной терапии (ГКС более 1 мес. или антицитокиновых препаратов, цитостатиков или иных иммуносупрессантов), рекомендуется проводить оценку оппортунистических инфекций (тест на наличие микобактерий туберкулеза; определение антител к вирусам герпеса человека 1–6 типов; тест крови и БАЛ на мананы и галактмананы).

Краткая схема-алгоритм диагностики и лечения Л-ИЗЛ представлена на рисунке 3.

4.2. Лечение Л-ИЗЛ 1 степени

При 1 степени рекомендуется прекратить прием препарата и тщательно наблюдать в течение 2–7 дней на предмет появления клинических симптомов, до рентгенологического разрешения изменений в легких. Прием препарата может быть продолжен, но пациенты должны находиться под пристальным наблюдением (оценка клинических симптомов, контроль SpO₂ каждые 2–3 дня и контролем изменений по МСКТ и/или ФВД (каждые 2–3 недели,

по показаниям). Решение о продолжении терапии требует тщательного взвешивания рисков и преимуществ, принимая во внимание класс назначаемых противоопухолевых препаратов (таких как ICI, ADC и ИТК), тип новообразования и факторы риска пациента. Можно рассмотреть возможность продолжения приема ингибиторов ICI, mTOR и ИТК, в то время как терапию ADC (например, T-DxD) следует прекратить до полного разрешения. После окончательного разрешения пульмонита терапия может быть возобновлена в той же дозировке или снижена на один уровень в зависимости от состояния пациента.

Как правило, при Л-ИЗЛ 1 степени тяжести терапия ГКС не требуется. Эффективность ГКС четко не установлена, в некоторых ситуациях возможен прием преднизолона или его эквивалента в дозе 0,5 мг/кг/сут до улучшения состояния с последующим постепенным снижением дозы в течение как минимум 4 недель (в том числе для трастузумаба дерукстекана).

При ухудшении результатов диагностических обследований в динамике, несмотря на прием ГКС, перейти к рекомендациям 2 уровня.

Схема диагностики и лечения Л-ИЗЛ 1 степени представлена на рисунках 4 и 5.

4.3. Лечение Л-ИЗЛ 2 степени

Необходимо незамедлительно прекратить прием противоопухолевых препаратов и начать терапию ГКС (преднизолоном или его эквивалентом) в дозе по преднизолону 1–2 мг/кг/сут. При хорошем ответе на терапию или полном разрешении пульмонита, терапия может быть сокращена в течение 4–6 недель, но быстрое снижение дозы увеличивает риск реактивации заболевания или ухудшения существующего заболевания. Рекомендуется прекратить терапию ГКС через 6 недель после приема первой дозы для тех пациентов, у которых заболевание было вызвано T-DxD. В большинстве случаев терапия противоопухолевым препаратом должна быть прекращена навсегда, но пациенты с более легким течением Л-ИЗЛ могут возобновить лечение, если:

- наблюдалось полное разрешение клинических и рентгенологических изменений пульмонита;
- отсутствуют факторы риска рецидива и ухудшения состояния в течение длительного времени (например, сопутствующие респираторные заболевания, ограниченное поражение легких опухолью).

Это может касаться случаев ИКТ, ингибиторов mTOR, но не относится к T-DxD (при 2 степени Л-ИЗЛ препарат необходимо отменить).

Для некоторых противоопухолевых препаратов необходимо снижение дозы (например, эверолимус с 10 до 5 мг/сут), поэтому перед повторным назначением рекомендуется тщательно ознакомиться с инструкцией по применению препарата.

Если после 3–5 дней стероидной терапии нет улучшения, необходимо проводить терапию как при 3 степени.

Краткая схема диагностики и лечения Л-ИЗЛ 2 степени отображена на рисунках 6 и 7.

4.4. Лечение Л-ИЗЛ 3 степени

Лечение следует проводить в условия круглосуточного стационара. Пациенты с гипоксией должны получать кислородную терапию в зависимости от степени гипоксемии до устранения дыхательной недостаточности. Важно своевременное начало терапии ГКС в дозе 3–4 мг/кг/сут (метил) преднизолона внутривенно или его эквивалента. У пациентов с ответом на терапию до 1 степени (полное исчезновение симптомов при возможном сохранении рентгенологических признаков), ГКС может быть постепенно снижена через 8–12 недель; быстрая отмена стероидов увеличивает риск реактивации Л-ИЗЛ. У пациентов, резистентных к стероидам (отсутствие улучшения в течение 48–72 ч после начала приема стероидов), необходимо начать лечение инфликсимабом, тоцилизумабом или микофенолата мофетилом и иммуномодулирующими препаратами (внутривенные иммуноглобулины).

При Л-ИЗЛ 3 степени, связанным с трастузумаб дерукстеканом, необходимо вести пациентов как при 4 степени.

Схема диагностических мероприятий и алгоритм лечения, мониторинга Л-ИЗЛ 3 степени отображены на рисунках 8 и 9.

4.5. Лечение Л-ИЗЛ 4 степени

Пациенты с подозрением на 4 степень Л-ИЗЛ нуждаются в тщательном диагностическом обследовании, чтобы исключить другие патологии (инфекционные пневмонии или заболевания соединительной ткани). Симптомы быстро прогрессируют, приводя к развитию ДН. У пациентов с тяжелой степенью, как правило, наблюдается значительная гипоксемия, при которой $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ (доля вдыхаемого кислорода) составляет менее 300, присутствуют тахипноэ и клинические признаки ОРДС. Необходимость в искусственной вентиляции легких должна определяться с учетом исходного прогноза пациента.

Метод МСКТ позволяет предположить список для дифференциального диагноза. В острой фазе преобладающими изменениями по данным МСКТ является ДАП, характеризующееся диффузными изменениями по типу матового стекла, утолщением междольковых перегородок с картиной «булыжной мостовой», расположенных преимущественно в центральных отделах. В подострой фазе рентгенологическая картина похожа на ОП, с признаками перибронхиальных или субплевральных участков консолидации. Симптом «обратного ободка», хотя и не патогномоничный для ОП, часто выявляется по данным МСКТ при этом состоянии. В хронической фазе развивается фиброз с неравномерными ретикулярными изменениями и тракционными бронхоэктазами. Появление рентгенологических признаков легочного фиброза является неблагоприятным прогностическим признаком.

Смертность у пациентов с Л-ИЗЛ 4 степени относительно высока, и применение ГКС часто не приводит к значительному улучшению состояния. В целом эффективность гормональной терапии выше при паттерне изменений по типу ОП и, в меньшей степени, при НСИП и ГП. Лечение необходимо проводить с внутривенным введением (метил) преднизолона в дозе 4 мг/кг/сут или пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 500–1000 мг/сут в течение 3 дней, а затем преднизолоном в дозе 1–2 мг/кг/сут в течение 2–4 недель

с последующим уменьшением дозы. У пациентов, у которых наблюдается хороший ответ, дозу стероидов следует постепенно снижать в течение 8–12 недель. Пациентам с резистентностью к стероидам (например, отсутствие клинического улучшения через 48 ч) или с особенно тяжелым течением следует рассмотреть возможность лечения инфликсимабом, микофенолатом мофетилом или внутривенное введение иммуноглобулинов. Ранее выявление и лечение Л-ИЗЛ увеличивает вероятность достижения полной ремиссии.

Ступенчатый алгоритм терапии Л-ИЗЛ представлен в таблице 7. Схематичное изображение диагностики и лечения Л-ИЗЛ 4 степени отражены на рисунках 10 и 11.

Таблица 7. Алгоритм терапии Л-ИЗЛ

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 (иммуно-терапевтическое средство)	Приостановить лечение	Приостановить лечение ^{1,2}	Постоянная отмена терапии	Постоянная отмена
Симптоматическая терапия	Антигистаминные препараты, бронхолитики	Антигистаминные препараты, бронхолитики, кислородотерапия, антибиотики внутрь	Антигистаминные препараты, бронхолитики, кислородотерапия, антибиотики широкого спектра и антимикотики, инфузионная терапия	Антигистаминные препараты, бронхолитики, кислородотерапия, антибиотики широкого спектра и антимикотики, инфузионная терапия
Иммуносупрессивные средства	Нет	ГКС в дозе 2 мг/кг в сутки внутрь	ГКС в дозе 3–4 мг/кг в сутки	ГКС в дозе 4 мг/кг в сутки в сочетании с инфликсимабом 5 мг/кг однократно, при неэффективности — тоцилизумаб 8 мг/кг в/в или левилимаб 324 мг однократно п/к
Условия оказания помощи	Амбулаторно	Дневной или круглосуточный стационар	Круглосуточный стационар	Круглосуточный стационар

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

² Трасстузумаб дерукстекан — отмена терапии.

Особенности ведения в отдельных клинических случаях

Алгоритм действий при развитии лекарственно-индуцированного пульмонита зависит от конкретного препарата. Примеры коррекции доз лекарственных препаратов при появлении пульмонологической токсичности приведены в таблице 8.

Таблица 8. Рекомендации по коррекции дозы некоторых противоопухолевых препаратов

Препарат	Степень	Рекомендации
Эверолимус	1 степень	Оценить возможность продолжения лечения, если нет других значимых факторов риска развития тяжелого пульмонита
	2 степень	Прерывание терапии до тех пор, пока симптомы не улучшатся до 1 степени. Возобновить лечение в дозе 5 мг в день. Прекратить лечение, если в течении 4 недель не наступит выздоровление.
	3 степень	Прервать лечение до тех пор, пока симптомы не уменьшатся до 1 степени. Возобновить лечение в дозе 5 мг в день. Если токсичность повторится при 3 степени — отмена терапии
	4 степень	Прекратить лечение
Осимертиниб/ гефитиниб/ эрлотиниб	1 степень	Рассмотреть возможность прерывания терапии до полного купирования. После целесообразно повторное назначение препарата в той же дозировке
	2 степень	Прервать терапию до полного выздоровления. После тщательного рассмотрения пользы и риска, повторное назначение препарата (в половинной дозировке для проверки переносимости).
	3 степень	Прекратить лечение
	4 степень	Прекратить лечение
Трастузумаб дерукстекал	1 степень	Прервать лечение до полного разрешения; если купировано через 28 дней или менее — полная доза, если более чем через 28 дней с момента начала Л-ИЗЛ, уменьшить дозу на один уровень Если ИЗЛ не разрешилось в течение 18 недель (126 дней) с момента последней инфузии, полностью прекратить терапию Если Л-ИЗЛ 1 степени возникло после дня 22 цикла и не разрешилось в течение 49 дней с момента последней инфузии, полностью прекратить терапию
	2 степень	Полностью отменить терапию
	3 степень	Полностью отменить терапию
	4 степень	Полностью отменить терапию

Рекомендации по лечению ИБЛ/пульмонита, связанного с применением ингибиторов контрольных точек — см. соответствующий раздел по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями (стр. 271–329).

5. ПРОГНОЗ

Прогноз для пациентов с Л-ИЗЛ 1 степени в целом благоприятный. Риск развития Л-ИЗЛ оценивается в каждом конкретном случае, тщательно взвешивая риски и преимущества отмены потенциально эффективного противоопухолевого препарата и возможное ухудшение клинического состояния при продолжении противоопухолевого лечения. Рекомендуется контроль КТ грудной клетки через 2 нед. и более тщательное клиническое наблюдение (каждые 2–3 дня) при решении продолжения терапии.

Прогноз Л-ИЗЛ 2 степени зависит в первую очередь от ответа на терапию ГКС, динамики клинического состояния (контроль клинического осмотра каждые 3–5 дней, КТ визуализации и спирометрического исследования каждые 2 недели до разрешения), паттерна рентгенологических изменений и тяжести нарушения функции легких. Факторами риска ухудшения прогноза являются курение в анамнезе, прием лекарственных препаратов, которые связаны с высокой смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, возраст пациента и сопутствующие заболевания.

Прогноз при 3 степени также зависит от ответа на ГКС, динамики клинического состояния (ежедневная оценка состояния пациента в стационаре, а затем мониторинг с помощью КТ-исследований и спирометрических тестов по показаниям), паттерна рентгенологических изменений (легочный фиброз характеризуется неблагоприятным прогнозом) и степени нарушения функции легких.

Прогноз Л-ИЗЛ 4 степени варьирует, смертность составляет 40–83%. Риск летального исхода увеличивает наличие изменений по типу ДАП и появление рентгенологических признаков легочного фиброза. Наконец, мужской пол, возраст старше 65 лет, ранее имевшееся заболевание легких и диагноз НМРЛ обычно рассматриваются как факторы риска ухудшения прогноза, хотя необходимы дальнейшие исследования для лучшего выявления пациентов с наибольшим риском развития Л-ИЗЛ 4 степени.

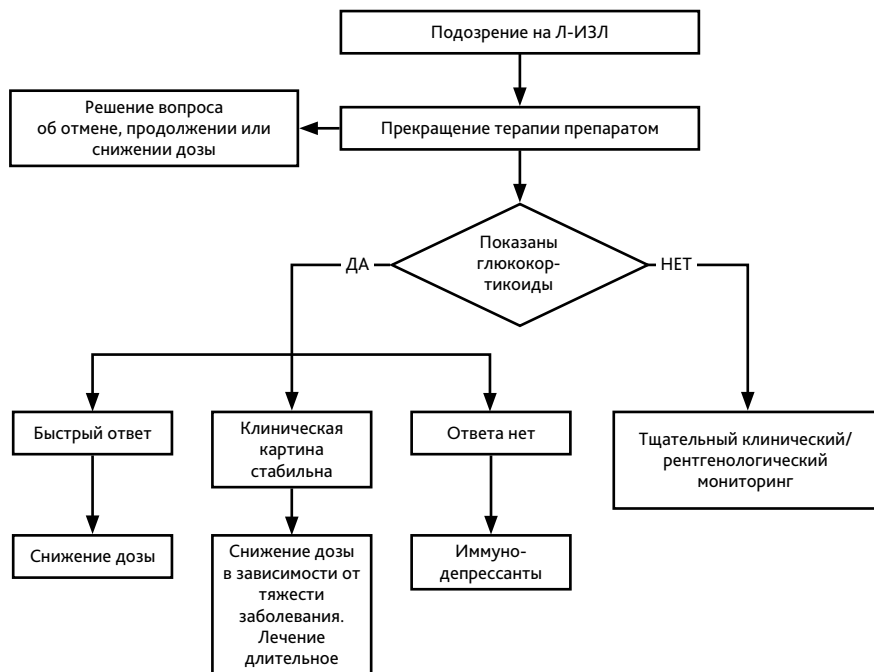


Рисунок 3. Диагностика Л-ИЗЛ

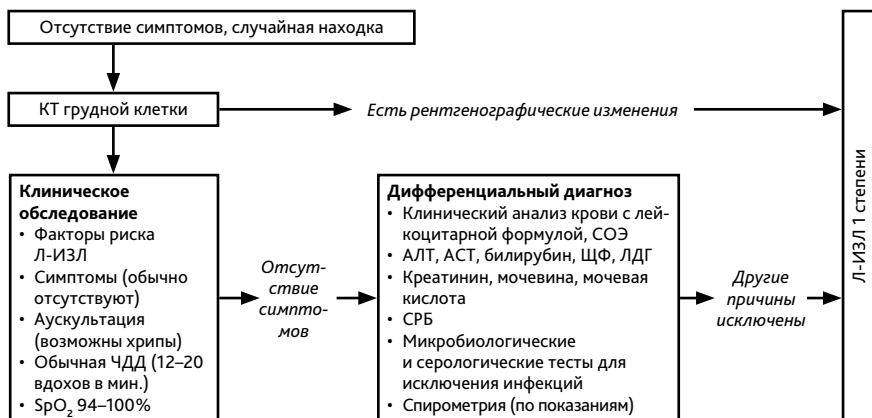


Рисунок 4. Диагностика Л-ИЗЛ 1 степени

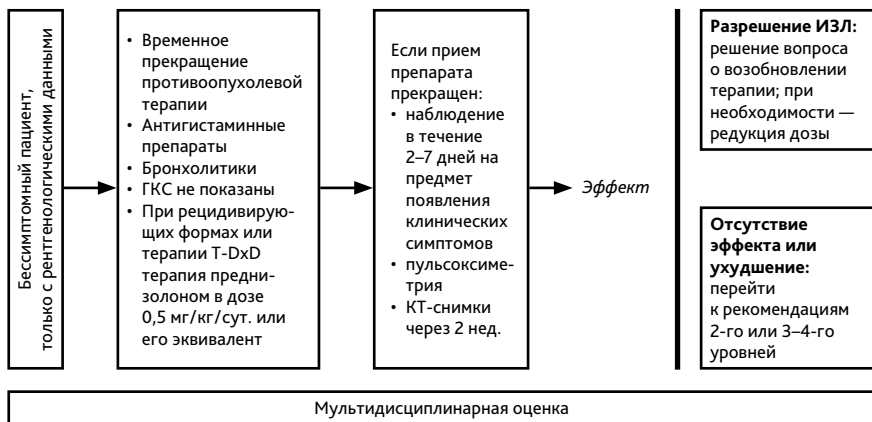


Рисунок 5. Лечение Л-ИЗЛ 1 степени

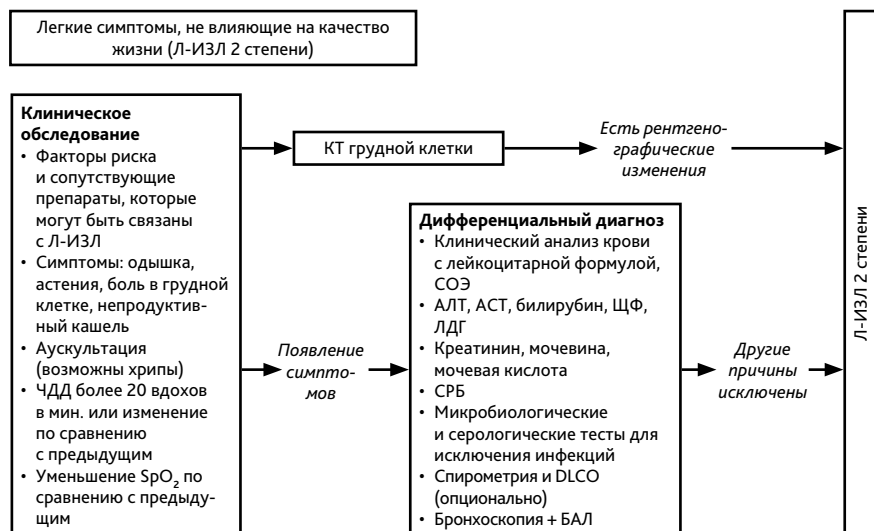


Рисунок 6. Диагностика Л-ИЗЛ 2 степени

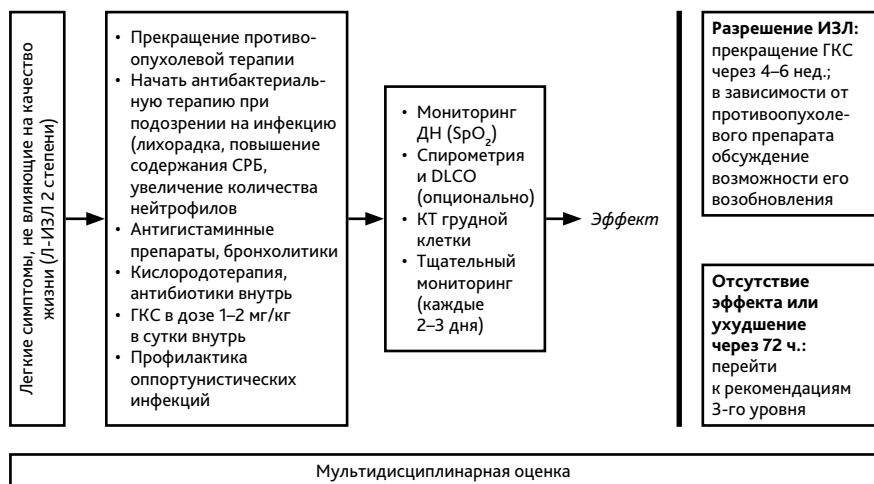


Рисунок 7. Лечение Л-ИЗЛ 2 степени



Рисунок 8. Диагностика Л-ИЗЛ 3 степени

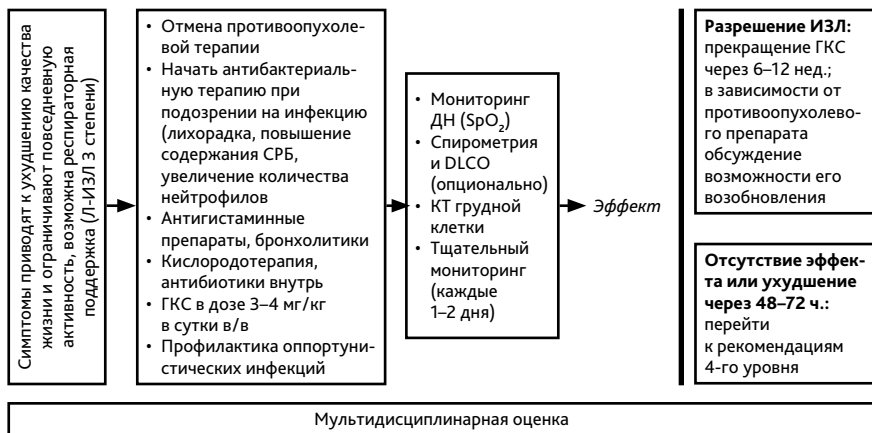
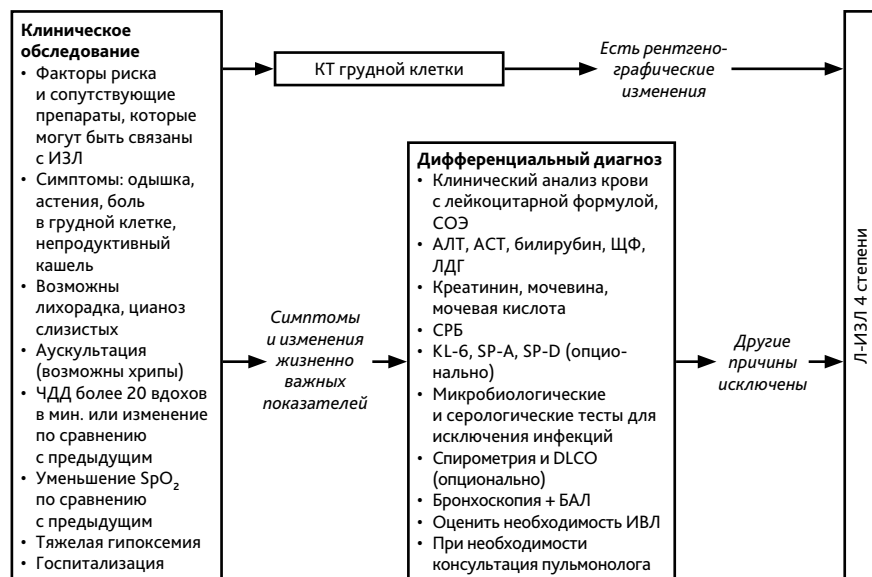


Рисунок 9. Лечение Л-ИЗЛ 3 степени

Симптомы приводящие к инвалидизации, необходимость ИВЛ (Л-ИЗЛ 4 степени)



Не все изменения должны присутствовать, время до появления симптомов сильно варьирует, тяжесть симптомов приводит к госпитализации и необходимости ИВЛ.

Рисунок 10. Диагностика Л-ИЗЛ 4 степени



DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-18>

Цитирование: Семиглазова Т.Ю., Беляк Н.П., Владимирова Л.Ю. и соавт. Мукозиты. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):352–364.

МУКОЗИТЫ

Коллектив авторов: Семиглазова Т.Ю., Беляк Н.П., Владимирова Л.Ю., Корниецкая А.Л., Королева И.А., Нечаева М.Н., Раджабова З.А.-Г., 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 лекарственной терапии (химиотерапии, таргетной терапии) и/или лучевой терапии у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО).

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

В среднем частота развития мукозита составляет 30–40%. Наиболее тяжелые осложнения (3–4 степени тяжести) развиваются у пациентов, получающих химиотерапию/

таргетную терапию и лучевую терапию по поводу опухолей головы и шеи (85%), а также у пациентов, прошедших высокодозную химиотерапию с трансплантацией стволовых клеток (до 75%).

Наиболее часто мукозиты наблюдаются при применении доцетаксела, идарубина, 5-фторурацила и капецитабина. Потенциально применение любого цитостатика может привести к возникновению мукозита.

Слизистая оболочка полости рта и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) 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

Таблица 1. Классификация мукозитов в соответствии с критериями токсичности СТАЕ v. 5.0

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

Осложнение	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень	5 степень
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 в зависимости от локализации поражения 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, пареза кишечника, динамической кишечной непроходимости. При осмотре полости рта клинические проявления могут варьировать от легкой гиперемии до образования обширных сливающихся язв, оголенных или покрытых фибриновой пленкой. Крайне тяжелым проявлением мукозита является обширный некроз слизистых, ассоциированный с высоким риском септических осложнений.

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 и т. д.

Шкала оценки орального мукозита OMAS (табл. 2) включает оценку каждого из 8 участков слизистой оболочки полости рта: верхней и нижней губ, правой и левой щек, вентральной поверхности языка (справа и слева), мягкого неба, зева и дна полости рта.

Таблица 2. Шкала оценки орального мукозита OMAS

Выраженность эритемы	
Баллы	Изменение слизистой
0	Не выявлено
1	Легкая или умеренная эритема
2	Тяжелая эритема
Наличие псевдомембранозного налета или изъязвлений	
0	Не выявлены
1	Совокупная площадь поражения не более 1 см ²
2	Площадь поражения 1–3 см ²
3	Площадь поражения свыше 3 см ²

После подсчета баллов по каждой зоне рассчитывается итоговое значение OMAS как среднее для всех восьми зон.

3.3. Лабораторные диагностические исследования

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

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

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

3.4. Инструментальные диагностические исследования

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



Рентгенография, УЗИ и компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости не являются методами специфической оценки изменений ЖКТ, однако, необходимы при развитии таких осложнений, как кишечная непроходимость, перитонит или при неясной клинической картине с целью уточнения диагноза (например, при клинике «острого живота»).

4. ЛЕЧЕНИЕ

4.1. Лечение мукозитов полости рта

Мультидисциплинарные рекомендации по уходу за полостью рта для уменьшения степени стоматитов, вызванных лекарственной терапией (химиотерапией, таргетной терапией) и/или лучевой терапией, должны включать в себя:

- механическую чистку (чистка зубов мягкой щеткой, зубной нитью);
- полоскание ротовой полости для уменьшения накопления бактерий (мягкие полоскания);
- увлажнение и смазывание (нанесение увлажняющих средств) на поверхность слизистой оболочки полости рта;
- адекватное обезболивание вплоть до назначения наркотических анальгетиков.

Важно ознакомить медицинский персонал и больных с этими рекомендациями.

При наличии легкой боли в ротовой полости следует начинать лечение с полосканий (раствором хлорида натрия 0,9%, бикарбоната натрия раствор 0,5–2%, кипяченой водой). При их недостаточной эффективности добавляют местные анестетики (например, раствор лидокаина 2%). При наличии обширных болезненных язв к лечению добавляют системные анальгетики (см раздел 4.4).

Везикулярные высыпания чаще всего вызываются инфекциями, вызванными вирусом герпеса. Везикулярные высыпания следует лечить противовирусными препаратами в ожидании посева. Взрослым рекомендуется внутрь принимать ацикловир по 0,2 г 5 раз в сутки (исключая ночь) в течение 5–10 дней или валацикловир по 500 мг 2 раза в день в течение 5 дней. Также наносить крем ацикловир + гидрокортизон, 5% + 1% или мазь ацикловир 5% тонким слоем на пораженные (губы, лицо, тело) и граничащие с ними участки кожи 5 раз в день (примерно каждые 4 часа), за исключением ночного времени. Продолжительность лечения зависит от тяжести заболевания и составляет от 5 до 10 дней.

Для лечения кандидоза полости рта можно использовать системные или местные противогрибковые средства. Флуконазол рекомендуется в качестве терапии первой линии терапии, доза которого 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. При ксеростомии следует рекомен-

довать базовый уход за полостью рта, искусственные заменители слюны (увлажняющий спрей, спрей для полости рта на основе глицерина), диету.

Терапия оральных мукозитов, индуцированных противоопухолевой лекарственной терапией и/или лучевой терапией зависит от степени тяжести поражения и включает в себя следующие рекомендации (табл. 3). Использование местных антибиотиков и сукральфата при радиоиндуцированном оральном мукозите не рекомендовано.

Таблица 3. Общие рекомендации по лечению мукозитов слизистой оболочки рта

Категория	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Гигиена полости рта	Механическая чистка (чистка зубов мягкой щеткой, зубная нить), полоскание ротовой полости для уменьшения накопления бактерий (мягкие полоскания), увлажнение и смазывание (нанесение увлажняющих средств на слизистые оболочки полости рта)			
Полоскание ротовой полости	Раствор хлорида натрия 0,9%, бикарбонат натрия раствор 0,5–2%, кипяченая вода			
Обезболивание	Нет	Местные анальгетики (раствор лидокаина 2%); местные ненаркотические анальгетики (раствор кетопрофена 1,6%, раствор бензидамина 0,15%). Системные ненаркотические анальгетики (НПВС, например, парацетамол), наркотические анальгетики (фентанил трансдермально, назальный спрей с фентанилом, при наличии обширных болезненных язв — раствор морфина 0,2% местно или системно)		
Противомикробные препараты	Нет	Гель метронидазол + хлоргексидин местно, флуконазол внутрь или внутривенно (при наличии глубоких, множественных язв, особенно на фоне глубокой нейтропении)		
Обработка пораженных участков	Нет	Стимуляторы регенерации тканей (например, метилурациловая мазь)		
Диета	Щадящая диета	Щадящая диета	Парентеральное питание	Парентеральное питание
Условия оказания помощи	Амбулаторно	Амбулаторно	Круглосуточный стационар	Круглосуточный стационар

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.

Терапия гастроинтестинальных мукозитов включает:

- восполнение жидкости (содово-солевой раствор, регидрон, минеральная вода);
- прием лоперамида в дозировке первоначально 2 капсулы (4 мг), затем по 1 капсуле (2 мг) после каждого акта дефекации в случае жидкого стула; максимальная суточная доза — 16 мг, не более двух-трех дней;

- при неэффективности лоперамида в течение первых двух суток — введение октреотида в дозе ≥ 100 мкг 2 раза/сутки подкожно для лечения диареи на фоне стандартной или ВДХТ и аутоТГСК;
- клизмы с сульфатом для лечения постлучевого проктита;
- дополнительно возможно назначение антацидов, энтеросорбентов, пробиотиков, спазмолитиков, анальгетиков в зависимости от клинических проявлений мукозита;
- патогенетическая лекарственная терапия; наиболее частой и прогностически опасной является инфекция, вызываемая *Clostridium difficile*, для лечения которой используют метронидазол 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней внутрь и ванкомицин по 500 мг каждые 6 часов или по 1 г каждые 12 часов в сутки в течение 10–14 дней внутрь.

4.3 Особенности лечения мукозитов на фоне противоопухолевой лекарственной терапии

4.3.1. Лечение мукозитов, ассоциированных с таргетной терапией

4.3.1.1. Лечение мукозитов, ассоциированных с таргетной терапией ингибиторами mTOR

Лечение мукозитов 1 степени, ассоциированных с таргетной терапией ингибиторами mTOR, заключается в поддержании хорошего уровня гигиены полости рта (табл. 3).

Местные стероиды следует рассматривать в качестве первой линии лечения стоматитов для 2 степени. Полоскание рта дексаметазоном (0,1 мг/мл) является предпочтительным методом лечения в случае множественных поражений. Для местного применения альтернативой являются высокоэффективные кортикостероиды (гель или крем клобетазол 0,05%). В случаях, когда поражение не проходит, для лечения следует использовать комбинацию внутриочаговых инъекций стероидов (например, триамцинолона) и 0,05% геля или крема клобетазола. Сочетание низкоуровневой лазерной терапии с местными кортикостероидами обеспечивает некоторое облегчение боли и может способствовать заживлению язв.

При стоматитах (степень ≥ 3) с сильной и нестерпимой болью или рецидивирующих стоматитах следует рассмотреть возможность снижения дозы или прерывания противоопухолевого лечения и применение пульс-терапии системных кортикостероидов при продолжении местных аппликаций (табл. 4). Противогрибковая терапия может назначаться в каждом конкретном случае.

Таблица 4. Рекомендации по лечению мукозитов слизистой оболочки рта, вызванных приемом mTOR-ингибиторов

Категория	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Поддержка гигиены полости рта	Да	Да	Да	Да
Топические ГКС	Нет	0,1 мг/мл дексаметазона или клобетазол гель или мазь (0,05%), при неэффективности — ГКС внутрь очага (триамцинолон еженедельно; общая доза 28 мг) в сочетании с топическим гелем или мазью клобетазола (0,05%)	Нет	Нет
Системные ГКС	Нет	Нет	Пульс-терапия преднизолоном 30–60 мг или 1 мг/кг в течение 1 недели с последующим снижением дозы в течении второй недели	Пульс-терапия преднизолоном 30–60 мг или 1 мг/кг в течение 1 недели с последующим снижением дозы в течении второй недели
Обезболивающая терапия	Нет	Местные антисептики/НПВС	Системные анальгетики	Системные анальгетики
Диета	Щадящая диета	Щадящая диета	Парентеральное питание	Парентеральное питание
Условия оказания помощи	Амбулаторно	Амбулаторно	Круглосуточный стационар	Круглосуточный стационар

4.3.1.2. Лечение мукозитов, ассоциированных с таргетной терапией EGFR ингибиторами, ингибиторами VEGF

Лечение мукозитов 1–2 степени, ассоциированных с таргетной терапией ингибиторами тирозинкиназы EGFR, заключается в поддержании хорошего уровня гигиены полости рта. Коррекция дозы противоопухолевых препаратов 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. Пациентам с мукозитом ≥ 3 степени, связанным

с комбинированным применением цетуксимаба и лучевой терапией опухолей головы и шеи, рекомендуется прекращение терапии цетуксимабом.

Терапия оральных мукозитов, индуцированных противоопухолевой лекарственной терапией ингибиторами тирозинкиназы EGFR и/или лучевой терапией зависит от степени тяжести поражения (табл. 3). При наличии болевого синдрома применяют местные и системные обезболивающие средства, предпочтение отдается трансдермальным наркотическим анальгетикам. Адекватное питание и поддержание водного баланса является жизненно важным. Особую роль играет сбалансированность приема пищи и щадящей диеты. Нередко требуется назначение сипинга и парентерального питания.

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

4.3.2. Лечение мукозитов, ассоциированных с иммунотерапией

Гастроинтестинальный мукозит может быть проявлением иммуноопосредованного нежелательного явления при проведении иммунотерапии. Тактика лечения представлена в рекомендациях по управлению иоНЯ (см. стр. 271–329).

4.3.3 Лечение мукозитов, ассоциированных с иммуноконъюгатом датопотамабом дерукстеканом

В зависимости от степени тяжести нежелательной реакции следует приостановить терапию, снизить дозу или прекратить терапию датопотамабом дерукстеканом.

Для профилактики стоматита рассмотреть возможность использования кусочков льда или ледяной воды, удерживаемой во рту на протяжении инфузии. В дополнение к соблюдению стандартных правил гигиены полости рта, в начале и на протяжении всего периода лечения датопотамабом дерукстеканом рекомендуется ежедневно использовать ополаскиватель для полости рта, содержащий глюкокортикостероиды (пероральный раствор дексаметазона 0,1 мг/мл 4 раза в сутки). При отсутствии ополаскивателя для полости рта, содержащего глюкокортикостероиды, рекомендуется использовать ополаскиватели для полости рта не содержащие спирт, (например, бикарбонат натрия раствор 0,5–2%).

При развитии стоматита продолжить полоскания раствором дексаметазона 0,1 мг/мл 4 раза в сутки и увеличить частоту полосканий полости рта другими местными средствами лечения. При наличии клинических показаний следует рассмотреть возможность применения противогрибковых препаратов.

4.4 Тактика противоболевой терапии

Мукозит может сопровождаться болью различной степени тяжести. При наличии легкой боли в ротовой полости следует начинать лечение с полосканий, при их недостаточной эффективности добавляют местные анестетики (раствор лидокаина 2%).

В зависимости от выраженности болевого синдрома дополнительно могут применяться системные ненаркотические анальгетики или наркотические анальгетики (фентанил трансдермально, назальный спрей с фентанилом, раствор морфина 0,2% местно или системно).

При выраженном болевом синдроме вследствие радиоиндуцированного мукозита возможно назначение габапентина вместо морфина. Также при выраженном болевом синдроме вследствие радиоиндуцированного мукозита возможно полоскание ротовой полости растворами, содержащими трициклические антидепрессанты (например, раствор доксепина 0,5%).

Применение пептидных анальгетиков (тафалгина в дозе 4 мг подкожно 2–3 раза в сутки внутримышечно с титрованием дозы при необходимости согласно инструкции к препарату) возможно у пациентов, с умеренным и выраженным болевым синдромом, которым требуется избежать риска эйфорического действия, иных опиоид-ассоциированных нежелательных явлений, а также риска лекарственного взаимодействия.

При стоматитах (степень ≥ 3) с сильной и нестерпимой болью или рецидивирующих стоматитах следует рассмотреть возможность снижения дозы или прерывания противоопухолевого 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.

Тактика противоболевой терапии подробно изложена в рекомендациях по коррекции болевого синдрома: https://rosoncoweb.ru/standarts/?chapter=chronic_pain_syndrome.

4.5. Лечебное питание при мукозитах

Изменения функции глотания могут появиться в течение всего времени лечения мукозитов и после его окончания и должны быть отслежены в течение всей жизни пациента. Предпочтительный способ питания при мукозитах — пероральное питание (сипинг). 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;
- следует отдавать предпочтение приему термически обработанных, протертых, пюреобразных мясных и овощных блюд (мясо на пару, запеканки, суфле, пудинги, супы с минимальным количеством соли и т. д.);
- частые приемы хорошо раздробленной пищи с высоким содержанием белка;
- 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 (НП).

При необходимости назначения и проведения 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.

При этом следует помнить, что пища наряду с нутритивными и регуляторными свойствами 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 (ориентир на желание пациента с учетом противопоказаний), дополняя из приемов необходимого количества сбалансированных ПС (частичный сипинг).

При проведении сипинга необходимо соблюдать следующие условия:

- употребление небольшими глотками;
- в качестве отдельного приема пищи;
- температура смеси должна быть не ниже комнатной.

При тяжелом поражении слизистой оболочки ЖКТ, сопровождающегося прогрессирующими мальабсорбцией и мальдигестией, необходим переход на НП с использованием полного 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 выраженном поражении слизистой оболочки ротовой полости, выраженном болевом синдроме при употреблении любого вида питания перорально, рекомендована

установка назогастрального зонда или наложение временной чрескожной (перкутанной) эндоскопической гастростомы. Показаниями для установки назогастрального зонда или наложения ПЭГ являются:

- имеющаяся дегидратация, дисфагия, анорексия, болевой синдром, которые ограничивают способность больного достаточно питаться или пить при мукозите 3–4 степени;
- значимые коморбидные и морбидные состояния, которые могут усугубляться обезвоживанием, гипокалорийным рационом, невозможностью проглатывания необходимых медикаментов;
- аспирационный синдром, особенно у пациентов старших возрастных групп 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.

4.6. Основные принципы зондового питания

Перед приемом пищи обязательно проверить расположение назогастрального зонда и гастростомической трубки. Необходимо запомнить, какая длина зонда, на какой отметке расположен зонд (отметки указаны на самом зонде). Гастростомическая трубка обычно фиксирована специальными внешними дисками, которые устанавливаются во время ее введения врачами-эндоскопистами.

Обязательные правила:

- 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 принимать горизонтальное положение в течение примерно 60 минут после еды;
- следить за состоянием фиксирующей повязки; при намокании повязки ее следует менять (в среднем через день).

5. ПРОФИЛАКТИКА

Протоколы гигиены полости рта позволяют значимо снизить риск развития орального мукозита и уменьшить его продолжительность, а также тяжесть после возникновения за счет элиминации микробной нагрузки, следовательно, избежать вторичных инфекций.

Профилактика мукозитов ротовой полости включает в себя несколько важных аспектов:

- базовый уход за полостью рта;
- осмотр стоматолога до начала противоопухолевого лечения и в течение всего лечения, при необходимости — санация ротовой полости;
- адекватное питание;
- профилактика сухости во рту;
- профилактическая криотерапия.

Больным опухолями головы и шеи, получающим ЛТ или ХЛТ, рекомендовано полоскание полости рта бензидамином; возможно также применение биостимуляции низкоуровневым лазером.

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). При гипосаливации рекомендовано чаще пить кипяченую воду мелкими глотками, полоскать рот раствором соды, использовать жевательную резинку, не содержащую сахар. В ряде случаев может рассматриваться вопрос об использовании холиномиметиков.

Для снижения риска развития стоматитов у пациентов, получающих болюсную инфузию 5-фторурацила или при аутоТКМ на фоне инфузий мелфалана, может использоваться пероральная криотерапия (рассасывание кусочков льда за 10–15 минут до и во время ХТ по 30–60 минут).

С целью профилактики гастроинтестинальных мукозитов пациентам, получающим химио- и/или лучевую терапию на органы малого таза, рекомендовано использовать пробиотики, содержащие *Lactobacillus spp.*, возможно назначение сульфасалазина по 500 мг 2 раза в сутки.

В качестве профилактики и лечения стоматитов не рекомендуется использование хлоргексидинового ополаскивателя. Не рекомендуется использование ацетилсалициловой кислоты и ее производных.

Рекомендовано адекватное питание, принципы которого подробно изложены в Клинических рекомендациях RUSSCO по нутритивной поддержке: https://rosoncweb.ru/standarts/?chapter=nutritional_support.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-19>

Цитирование: Орлова Р.В., Жабина А.С., Иванова А.К. и соавт. Инфузионные реакции. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):365–386.

ИНФУЗИОННЫЕ РЕАКЦИИ

Коллектив авторов: Орлова Р.В., Жабина А.С., Иванова А.К., Наталенко К.Е., Теле-таева 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 приме-нении различных препаратов.

Инфузионные реакции относятся к неблагоприятным побочным реакциям типа В — дозозависимые, непредсказуемые, не связанные с фармакологическим действием препарата, обычно купируются после отмены лечения. В основе патогенеза лежит индивидуальная чувствительность пациента — лекарственная непереносимость, идио-синкразия, аллергические и псевдоаллергические (анафилактоидные) реакции. Аллер-гические 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 — анафилак-тический. Гипер-чувствительность немедленного типа	IgE IgG4	Анафилактические реакции: образование рецепторного комплекса IgE (G4) — тучных клеток и базофилов → взаимодей-ствие эпитопа аллергена с рецепторным комплексом → активация тучных клеток и базофилов → высвобождение медиато-ров 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 — иммунно-комплексный. Гиперчувствительность немедленного типа	IgM IgG	Иммунокомплексные реакции: образование избытка иммунных комплексов → отложение иммунных комплексов на базальных мембранах, 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	T-лимфоциты	Клеточно-опосредованные реакции: сенсибилизация T-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 СТCAE 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 гистаминаподобных 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 препарата по сравнению с пероральным или внутривенным введением
- Быстрая инфузия препарата

- Чаще возникают после нескольких циклов
- Чаще у пациентов с предшествующей инфузионной 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.

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, тремором, дисfazией, 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 критериев:

- Острое начало болезни (минуты-часы) с вовлечением кожи и/или слизистых оболочек и хотя бы одного из следующих критериев:
 - 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.

У взрослых систолическое АД < 90 мм Нг или снижение более чем 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 критериев 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 или терапия	Показано прерывание вызвавшей нарушение терапии или инфузии. Симптоматическое лечение включает применение антигистаминных препаратов, НПВС, обезболивающие препараты, внутривенные растворы. Профилактическое лечение показано на срок ≤ 24 часов	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	Гипотензия, купирующаяся введением жидкости. Гипоксия, купирующаяся терапией кислородом < 40%	Гипотензия, купирующаяся одним вазопрессором. Гипоксия, купирующаяся терапией кислородом > 40%	Угрожающие жизни последствия. Показано срочное вмешательство	Смерть

4. ЛЕЧЕНИЕ

4.1. Наблюдение во время введения препарата

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

4.2. Коррекция ИР

Алгоритм коррекции ИР представлен на рисунке 1.

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:
 - глюкокортикостероиды: преднизолон 1–2 мг/кг (возможна замена на дексаметазон, метилпреднизолон или гидрокортизон в пересчете по преднизолону);
 - жаропонижающие средства (парацетамол 500–1000 мг per os или внутривенно), H1- и H2-гистаминоблокаторы (дифенгидрамин 50 мг внутривенно или хлоропирамин 25 мг per os или 40 мг в/в внутривенно) и фамотидин 40 мг в/в).

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

4.4. Контроль рецидива ИР

Следует контролировать жизненно важные показатели и симптомы рецидива после тяжелой ИР в течение 24 часов 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 (кортикостероиды и H2-гистаминоблокаторы) обычно оказывается успешным. Однако от повторного назначения препаратов после ИР 3 степени тяжести по СТСАЕ 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 1–2 степени на фоне терапии ингибиторами контрольных точек в последующем рекомендована премедикация парацетамолом, дифенгидрамином и H2-гистаминоблокаторами. 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.

Антрациклины

Антрациклины редко вызывают ИР, большинство реакций протекают в легкой форме. Частота развития ИР выше при применении пегилированного липосомального доксорубина и даунорубина (около 7–11% пациентов). Активация комплемента может играть ключевую роль в реакции гиперчувствительности на пегилированный липосомальный доксорубин. 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 усилиться. Примерно у 50% пациентов, повторно получавших препараты платины, наблюдаются рецидивы ИР, несмотря на премедикацию.

Для пациентов, у которых развивается острая 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 имеют до 30% пациентов, однако длительная инфузия препарата и премедикация снижают частоту тяжелых реакций до 2–4%.

Считается, что реакции на таксаны являются анафилактикоидными, 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-эмульгатора, 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 глюкокортикостероидами и антигистаминными препаратами перед введением таксанов (табл. 6).

Таблица 6. Премедикация перед введением таксанов

Препарат	Премедикация	
Паклитаксел 1 раз в 21 день	Дексаметазон	20 мг внутрь или в/в за 12 и 6 часов или в/в за 30–60 минут до введения однократно
	Дифенгидрамин, при непереносимости возможна замена на хлоропирамин	50 мг в/в за 30–60 минут до введения 40 мг в/в за 30–60 минут до введения
	Циметидин или фамотидин ¹	300 мг в/в за 30–60 минут до введения 40 мг в/в за 30–60 минут до введения
Доцетаксел	Дексаметазон (стандартная премедикация)	16 мг внутрь или в/в (по 8 мг x 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

¹ Внесен в рекомендации в связи с отменой Государственной регистрации Ранитидина в РФ на основании письма Росздравнадзора от 26.08.2022 №01–56009/22.

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 глюкокортикостероидами, 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 пегилирован- ного липо- сомального доксорубина и дауноруби- цина	Большинство ИР возникают при первой инфузии	Боль в груди, зуд, обморок, гиперемия, озноб, лихорад- ка, крапивница, ангионевротиче- ский 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. Симптоматиче- ская терапия. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивная симптоматиче- ская терапия. Рассмотреть десенсибили- зацию
Аспарагиназа	60% реакций гиперчувстви- тельности 10% тяжелых реакций	Обычно после нескольких введений, в течение 1 часа после введения. Осторожно при ретритментах	Зуд, одышка, сыпь, крапив- ница, боль в животе, бронхоспазм, артериальная гипотензия, ангионевро- тический отек, ларингоспазм	Ранитидин 50 мг в/в или хлоропирамин 25 мг в/в. Глюкокор- тикостероиды 1–2 мг/кг (расчет по преднизолону) каждые 6 часов	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию. Симптоматиче- ская терапия. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивная симптоматиче- ская терапия. Рассмотреть замену на пэгаспаргазу
Блеомицин	1%	Немедленная или спутанность сознания, лихо- радка, озноб, одышка на несколько часов реакция, обычно после 1 или 2 введения	Гипотензия, спутанность сознания, лихо- радка, озноб, одышка	Из-за возмож- ности развития анафилактической реакции пациен- тов с лимфомой следует лечить с редукцией на 2 единицы или меньше для первых 2 доз. Если ИР не воз- никает, то можно придерживаться обычной схемы дозирования	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию. Симптоматиче- ская терапия. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивная симптоматиче- ская терапия



Препарат	Частота ИР	Манифестация	Симптомы	Профилактика	Коррекция ИР
Карбоплатин	12% реакций гиперчувствительности	Сильно варьирует (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	Глюкокортикостероиды и антагонисты H1/H2 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
Доцетаксел	30% ИР без премедикации. 2% тяжелых реакций на фоне премедикации	Первое или второе введение, в течение первых 10 минут введения	Гипотензия, одышка, бронхоспазм, крапивница, кожные реакции, ангионевротический отек, приливы, зуд, тахикардия, боль в груди или спине	Стандартное назначение: пероральный прием дексаметазона в дозе 8 мг в течение 3 дней (начиная за 1 день до приема доцетаксела). Рак предстательной железы при дополнительном назначении преднизолона: пероральный дексаметазона 8 мг за 12, 3 и 1 час до начала инфузии	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию. Симптоматическая терапия. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивная симптоматическая терапия. Рассмотреть десенсибилизацию
Этопозид	Анафилактические реакции в 1–3%	Обычно после первого введения	Гипотензия, лихорадка, озноб, крапивница, бронхоспазм, ангионевротический отек, дискомфорт в груди	Медленная инфузия за 30–60 минут. Ранитидин 50 мг в/в илим хлоропирамин 25 мг в/в. Глюкокортикостероиды 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 десенсибилизацию

Препарат	Частота ИР	Манифестация	Симптомы	Профилактика	Коррекция ИР
Оксалиплатин	0,5–25% реакций гиперчувстви- тельности. < 1% тяжелых реакций	В течение первых 60 минут после начала инфузии (обычно 5–10 минут). Выше вероят- ность на 7–8 циклах	Потливость, слезотечение, зуд, сыпь, боль в спине или груди, спазм гортани, одышка, лихорадка, крапивница, бронхоспазм, артериальная гипотензия	Глюкокор- тикостероиды и антагонисты H1/H2 рецепто- ров обычно не рекомендуются. Рассмотреть у пациентов с высоким риском развития ИР. Возможно раз- витие ИР на фоне премедикации	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию. Симптоматиче- ская терапия. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивная симптоматиче- ская терапия. Рассмотреть десенсибили- зацию
Паклитаксел	30% ИР без премедикации. Тяжелые анафилактиче- ские реакции в 2–4%	Возникает при первом или втором введении в течение пер- вых 10 минут инфузии	Гиперемия, кожные реакции, одышка, артериальная гипотензия, тахикардия, бронхоспазм, ангионевро- тический отек, крапивница	20 мг дексаметазона и 50 мг димедрола внутривенно и антагонист H2-рецепторов (ранитидин 50 мг или циметидин 300 мг внутри- венно) за 30 мин до инфузии пак- литаксела	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию. Симптоматиче- ская терапия. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивная симптоматиче- ская терапия. При острой ларингофарин- геальной дизестезии: повысьте температуру в палате при воз- можности, внутривенной терапии не требуется, оксалиплатин следует вводить в течение 6 ч. Рассмотреть десенсибили- зацию



Препарат	Частота ИР	Манифестация	Симптомы	Профилактика	Коррекция ИР
Прокарбазин	6–18%. Выше при сочетанном использовании с антиконвуль- сантами	Большинство ИР возникает на фоне первых введений	Лихорадка, макулопапулез- ная сыпь, крапивница, ангионевро- тический отек, лихорадка, токсический эпидермальный некролиз	При развитии ИР премедикация глюкокортико- стероидами не эффективна	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию. Симптоматиче- ская терапия. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивная симптоматиче- ская терапия

5.2. Моноклональные антитела

Моноклональные антитела (МКА) — это незногенные белки, которые могут вызывать все четыре вида реакций гиперчувствительности. Химерные МКА состоят из мышиного 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 отличие 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 течение 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 применении 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. Иммуноterapia

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 (ипилиумаб) у пациентов, которые получали дозу 3 или 10 мг/кг (в течение 90 или 30 минут), показало, что ИР на ипилиумаб чаще возникает после первой дозы, предполагая, что первая доза является сенсibilизирующей.

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 за 30–60 минут до введения пациенту следует провести премедикацию антигистаминными (дифенгидрамин 50 мг в/в или хлоропирамин 25 мг рег ос или 40 мг в/в) и жаропонижающими препаратами (парацетамол 500–1000 мг рег ос или в/в). 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
Алентузумаб	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: глюкокортикостероиды (метилпреднизолон 1 г с 1–3 дня рег ос или в/в), антигистаминные (дифенгидрамин 50 мг или хлоропирамин 25 мг рег ос или 40 мг в/в) и жаропонижающие препараты (парацетамол 500–1000 мг рег ос или в/в)	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
Атезолизумаб	Тяжелые реакции 1–2%	Озноб, зуд, гиперемия, одышка, отек, головокружение, лихорадка, боль.	Премедикация не рекомендуется, но при развитии ИР 1–2 степени на ИКТ1 в последующем за 30–60 минут до введения рекомендована премедикация жаропонижающими (парацетамол 500–1000 мг рег ос или в/в), антигистаминными препаратами (дифенгидрамин 50 мг в/в или хлоропирамин 25 мг рег ос или 40 мг в/в), антагонистом H2-рецепторов (фамотидин 40 мг в/в). 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.

Препарат	Частота встречаемости	Жалобы/симптомы	Профилактика	Лечение
Бевацизумаб	ИР при первом введении в < 3% случаев; тяжелые реакции в < 1% случаев	Одышка, приливы, сыпь, изменения артериального давления, боль в груди, озноб, тошнота, рвота.	Первую дозу препарата рекомендуется вводить в течении 90 мин, последующие — в течении 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
Блинтамаб	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 жаропонижающий препарат (парацетамол 500–1000 мг per os или в/в) во время 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.
Брентуксимаб 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 за 30–60 мин до введения: глюкокортикостероиды (преднизолон 5 мг (возможна замена на дексаметазон, метилпреднизолон или гидрокортизон в пересчете по преднизолону)), антигистаминные (дифенгидрамин 50 мг в/в или хлоропирамин 25 мг per os или 40 мг в/в) и жаропонижающие препараты (парацетамол 500–1000 мг per os или в/в)	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



Препарат	Частота встречаемости	Жалобы/симптомы	Профилактика	Лечение
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	<p>Премедикация за 1 ч до каждой инфузии. Монотерапия: глюкокортикостероиды (метилпреднизолон 100 мг в/в (возможна замена на дексаметазон, преднизолон или гидрокортизон в пересчете по метилпреднизолону)), жаропонижающие (парацетамол 500–1000 мг per os или в/в) или антигистаминные препараты (дифенгидрамин 50 мг в/в или хлоропирамин 25 мг per os или 40 мг в/в).</p> <p>После второй инфузии доза в/в метилпреднизолона может быть снижена до 60 мг.</p> <p>Комбинированное лечение: дексаметазон 20 мг (возможна замена на преднизолон, метилпреднизолон или гидрокортизон в пересчете по дексаметазону).</p> <p>Постинфузионное лечение: перорально глюкокортикостероиды: 20 мг метилпреднизолон (возможна замена на дексаметазон, преднизолон или гидрокортизон в пересчете по метилпреднизолону) в течение 2 дней после инфузии</p>	<p>Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение.</p> <p>Как только пациент стабилизируется, инфузию следует возобновить на ½ скорости и титровать до толерантности.</p> <p>3 степень: остановить инфузию, агрессивное симптоматическое лечение. Если степень снизится до 2-лечения можно возобновить в ½ скорости и титровать до толерантности. Если степень 3 при последующей инфузии, окончательно прекратить.</p> <p>4 степени: окончательное прекращение</p>
Дурвалумаб	ИР у 1,9% пациентов, тяжелые у 0,3%.	Лихорадка, периферические отеки, крапивница	<p>Премедикация не рекомендуется, но при развитии ИР 1–2 степени на ИКТ1 в последующем рекомендована премедикация за 30–60 мин до введения жаропонижающими (парацетамол 500–1000 мг per os или в/в), антигистаминными препаратами (дифенгидрамин 50 мг в/в или хлоропирамин 25 мг per os или 40 мг в/в), антагонистом H2-рецепторов (фамотидин 40 мг в/в). При реакциях 3–4 степени тяжести рекомендовано сменить класс ИКТ</p>	<p>Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение.</p> <p>Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивное симптоматическое лечение</p> <p>После купирования всех симптомов инфузию можно возобновить, за исключением серьезной реакции</p>

Препарат	Частота встречаемости	Жалобы/симптомы	Профилактика	Лечение
Ипипилумаб	ИР в 2–5% большинства 2 степени. Чаше ИР после первой инфузии	Зуд, макулопапулезная сыпь, кашель, одышка, озноб, покраснение лица, груди, живота или спины, боль.	Премедикация не рекомендуется, но при развитии ИР 1–2 степени на ИКТ1 в последующем рекомендована премедикация за 30–60 мин до введения жаропонижающими (парацетамол 500–1000 мг per os или в/в), антигистаминными препаратами (дифенгидрамин 50 мг в/в или хлоропирамин 25 мг per os или 40 мг в/в), антагонистом H2-рецепторов (фамотидин 40 мг в/в). При реакциях 3–4 степени тяжести рекомендовано сменить класс ИКТ	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. После наблюдения за пациентом можно возобновить инфузию. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивное симптоматическое лечение (включая кортикостероиды). Окончательное прекращение
Камрелизумаб	ИР в 1,1% случаев, в том числе 3–4 степени	Озноб, лихорадка, зуд, сыпь, снижение артериального давления	Премедикация не рекомендуется, но при развитии ИР 1–2 степени на ИКТ1 в последующем рекомендована премедикация за 30–60 мин до введения жаропонижающими (парацетамол 500–1000 мг per os или в/в), антигистаминными препаратами (дифенгидрамин 50 мг в/в или хлоропирамин 25 мг per os или 40 мг в/в), антагонистом H2-рецепторов (фамотидин 40 мг в/в). При реакциях 3–4 степени тяжести рекомендовано сменить класс ИКТ	Степень 1: продолжить инфузию под тщательным наблюдением. Степень 2: приостановить или снизить скорость инфузии, симптоматическая терапия. После наблюдения за пациентом можно возобновить инфузию. Степень 3/4: окончательное прекращение
Ниволумаб	ИР в 5%, в том числе 3–4 степени	Покраснение лица, крапивница, ангионевротический отек	Премедикация не рекомендуется, но при развитии ИР 1–2 степени на ИКТ1 в последующем рекомендована премедикация за 30–60 мин до введения жаропонижающими (парацетамол 500–1000 мг per os или в/в), антигистаминными препаратами (дифенгидрамин 50 мг в/в или хлоропирамин 25 мг per os или 40 мг в/в), антагонистом H2-рецепторов (фамотидин 40 мг в/в). При реакциях 3–4 степени тяжести рекомендовано сменить класс ИКТ	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. 3/4 степени: агрессивное симптоматическое лечение. Окончательное прекращение



Препарат	Частота встречаемости	Жалобы/симптомы	Профилактика	Лечение
Офатумумаб	ИР в 61% случаев, большинство — 1–2 степени. Часте ИР после первой инфузии.	Бронхоспазм, озноб, кашель, диарея, одышка, утомляемость, приливы, гипертония, гипотензия, тошнота, боль, отек легких, зуд, лихорадка, сыпь.	Премедикация от 30 мин до 2 ч до офатумумаба: жаропонижающие (парацетамол 1000 мг рег ос или в/в) или антигистаминные средства в/в (дифенгидрамин 50 мг в/в или хлоропирамин 25 мг рег ос или 40 мг в/в), глюкокортикостероиды в/в (при ранее нелеченном или рецидивирующем ХЛЛ преднизолон 50 мг и при рефрактерном ХЛЛ 100 мг (возможна замена на дексаметазон, метилпреднизолон или гидрокортизон в пересчете по преднизолону). Если при первой и второй инфузии ИР не возникает — доза глюкокортикостероидов может быть снижена или их введение отменено	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. Перезапустить с ½ скоростью инфузии и титровать до толерантности. 3 степень: остановить инфузию. Агрессивное симптоматическое лечение. Перезапустить со скоростью 12 мл/ч и титровать до толерантности. 4 степень: окончательное прекращение
Панитумумаб	ИР в 4% случаев, тяжелые в < 1% случаев	Озноб, одышка, приливы, изменения артериального давления, лихорадка, тахикардия, рвота, анафилаксия, ангио-едема, бронхоспазм	Первое введение в течение 60–90 мин, последующие дозы в течении 30 мин. Премедикация 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	Премедикация не рекомендуется, но при развитии ИР 1–2 степени на ИКТТ в последующем рекомендована премедикация за 30–60 мин до введения жаропонижающими (парацетамол 500–1000 мг рег ос или в/в), антигистаминными препаратами (дифенгидрамин 50 мг в/в или хлоропирамин 25 мг рег ос или 40 мг в/в), антагонистом H2-рецепторов (фамотидин 40 мг в/в). При реакциях 3–4 степени тяжести рекомендовано сменить класс ИКТ	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. Уровень 3/4: окончательное прекращение

Препарат	Частота встречаемости	Жалобы/симптомы	Профилактика	Лечение
Пертузумаб	ИР в 13 %, большинство реакций легкие, и в <1% случаев 3/4 степени	Лихорадка, озноб, утомляемость, головная боль, астения, гиперчувствительность и рвота.	Премедикация 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
Пролгалин-маб	Тяжелых ИР не зарегистрировано	Слабость, лихорадка, озноб, потливость, гриппоподобный синдром	Премедикация не рекомендуется, но при развитии ИР 1–2 степени на ИКТТ в последующем рекомендована премедикация за 30–60 мин до введения жаропонижающими (парацетамолом 500–1000 мг per os или в/в), антигистаминными препаратами (дифенгидрамин 50 мг в/в или хлоропирамин 25 мг per os или 40 мг в/в), антагонистом H2-рецепторов (фамотидин 40 мг в/в). 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
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 за 60 мин до введения антигистаминными препаратами (дифенгидрамин 50 мг в/в или хлоропирамин 25 мг per os или 40 мг в/в) перед каждой инфузией, при ИР 1 или 2 степени рекомендуется премедикация глюкокортикостероидами (дексаметазон 20 мг (возможна замена на преднизолон, метилпреднизолон или гидрокортизон в пересчете по дексаметазону)) и жаропонижающим препаратом (парацетамол 500–1000 мг per os или в/в 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



Препарат	Частота встречаемости	Жалобы/симптомы	Профилактика	Лечение
Ритуксимаб	77% на первой инфузии. Тяжелые реакции 10%.	Лихорадка, озноб, сыпь, одышка, артериальная гипотензия, тошнота, ринит, крапивница, зуд, астения, ангиодема, бронхоспазм. Может быть связано с признаками лизиса опухолю синдром.	Рекомендована медленная начальная скорость инфузии. Премедикация: за 60 мин до введения жаропонижающие (парацетамол 500–1000 мг пер ос или в/в) и антигистаминные препараты (дифенгидрамин 50 мг в/в или хлоропирамин 25 мг пер ос или 40 мг в/в). Глюкокортикостероиды следует рассматривать при неходжкинской лимфоме и ХЛЛ. Если высокая опухолевая нагрузка, рассмотрите снижение скорости инфузии в первое введение или дробное дозирование в течении 2 дней	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивное симптоматическое лечение. После купирования — возобновить инфузию с ½ 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, ангиодема	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
Трастузумаб деруксеткан	ИР в 10% случаев	Лихорадка, озноб, приливы, зуд, сыпь	Первое введение в течении 90 мин, последующие дозы в течении 30 мин. Требуется проведение профилактики тошноты и рвоты, согласно протоколам для высоко или умеренно эметогенной однократной химиотерапии	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. Уровень 3/4: окончательное прекращение
Трастузумаб эмтанзин	ИР в 4,5% случаев	Приливы, озноб, лихорадка, одышка, артериальная гипотензия, хрипы, бронхоспазм, тахикардия	Первое введение в течении 90 мин, необходимо наблюдение за пациентом во время первой инфузии и в течении 90 минут после ее окончания, при отсутствии ИР — последующие дозы в течении 30 мин. Премедикация не рекомендуется	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. Уровень 3/4: окончательное прекращение

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 за 60 мин: глюкокортикостероиды — дексаметазон 8 мг (возможна замена на преднизолон, метилпреднизолон или гидрокортизон в пересчете по дексаметазону), антигистаминные препараты (дифенгидрамин 50 мг дексаметазону в/в или хлоропирамин 25 мг пер ос или 40 мг в/в). После второй инфузии премедикация может не проводиться, 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

¹ Ингибиторы контрольных точек.



Рисунок 1. Алгоритм коррекции ИР

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-20>

Цитирование: Исянгулова А.З., Шин А.Р., Петкау В.В. Центральный венозный доступ. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):387–400.

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 венопункций 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 недоступен. 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 проведения химиотерапии, антибиотиков, паренте-

рального 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. Подкожный 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 инфузионно-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 гипертонических растворов, парентерального питания, антибиотикотерапии, трансфузий компонентов крови;
- повторные сеансы экстракорпоральной обработки крови;
- отсутствие доступных периферических вен;
- заместительная почечная терапия;
- экстракорпоральные методы поддержки кровообращения и дыхания;
- временная эндокардиальная кардиостимуляция;
- введение гипертонических и/или обладающих раздражающим действием на интиму кровеносных сосудов растворов.

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.

Следует отметить, что данные о допустимых изменениях гемостаза относительны и не имеют высокого уровня доказательности.

Предлагаются следующие границы, при превышении которых катетеризация допустима лишь в связи с крайней необходимостью: концентрация тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ и/или активированное частичное тромбопластиновое время увеличено более чем на 30 % по отношению к референсному значению, и/или показатель международного нормализованного соотношения превышает 1,8, и/или концентрация фибриногена менее 1 г/л. Следует с крайней осторожностью относиться к катетеризации на фоне

двух- и трехкомпонентной антитромбоцитарной терапии. Необходимо помнить, что коррекция коагулопатии повышает риск таких осложнений, как тромбоз, передача трансмиссивных инфекций и развитие респираторного дистресс-синдрома. В случае крайней необходимости выполнения центрального венозного доступа на фоне коагулопатии могут быть рассмотрены методики удаленного доступа PICC и/или методика микропункции.

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, 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 или 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 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 высева из крови):
 - количественный посев ЦВК $\geq 10^3$ КОЕ/мл или полуколичественный посев ЦВК > 15 КОЕ;
 - воспаление в месте постановки катетера или туннеля;
2. Генерализованная инфекция, связанная с ЦВК (без положительного высева из крови):
 - количественный посев ЦВК $\geq 10^3$ КОЕ/мл или полуколичественный посев ЦВК > 15 КОЕ;
 - улучшение клинической картины в течение 48 часов после удаления катетера;
3. Лабораторно подтвержденная инфекция кровотока, содержащая хотя бы один из следующих критериев:
 - 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 полуколичественным 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.

Антимикробный «замок» (по аналогии с гепариновым «замком»): введение малых объемов растворов антибиотиков в высоких концентрациях в просвет ЦВК с последующей экспозицией в течение нескольких часов (например, 8–12 часов в ночное время, когда ЦВК не используется). Метод применяется самостоятельно или в сочетании с системной антибиотикотерапией в случаях внутрисосудистого инфицирования ЦВК, удаление которого нежелательно (например, тоннельный ЦВК или имплантированный порт). В качестве «замка» могут быть использованы ванкомицин в целевой концентрации 5 мг/мл; гентамицин, 1 мг/мл; ципрофлоксацин, 0,2 мг/мл, цефтазидим, 0,5 мг/мл, цефазолин, 5 мг/мл, ампициллин, 10 мг/мл. Антибиотики растворяют в 2–5 мл физиологического раствора с добавлением 100–500 ед гепарина.

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. Продолжительность лечения обычно 7 дней. Если катетер не удален, системная терапия дополняется антимикробным «замком» в течение 10–14 дней.

В случаях с тяжелыми симптомами (сепсис, нейтропения) рекомендуется эмпирическое использование антибиотиков против грамотрицательных бацилл, таких как цефалоспорины четвертого поколения, карбапенемы или комбинации β -лактамы/ 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.*

При выявлении *Escherichia coli* или *Klebsiella spp.* назначают цефалоспорины третьего поколения (цефоперазон/сульбактам, 2 г каждые 12 часов). При выявлении штаммов *Klebsiella pneumoniae*, устойчивых к карбапенемам, назначают колистин (полимиксин Е), по 2 млн ед каждые 8 часов внутривенно, или тигециклин, первая доза 100 мг, затем 50 мг каждые 12 часов внутривенно. При КАИ, вызванной *Enterobacter spp.* или *Serratia marcescens*, препаратами первого ряда служат карбапенемы (имипенем, 500 мг каждые 6 часов, или меропенем, 1 г каждые 8 часов); препараты второго ряда — фторхинолоны (левофлоксацин). Для лечения инфекции, вызванной *Acinetobacter spp.*, назначают ампициллин/сульбактам, 3 г каждые 6 часов, или карбапенемы (имипенем, 500 мг каждые 6 часов, или меропенем, 1 г каждые 8 часов). При выявлении *Stenotrophomonas maltophilia* назначают сульфаметоксазол/триметоприм, 3–5 мг/кг каждые 8 часов; альтернативный препарат — тикарциллин/клавуланат. Для лечения инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, используют цефалоспорины третьего (цефтазидим, 2 г каждые 8 часов) или четвертого (цефепим, 2 г каждые 12 часов) поколения; карбапенемы (имипенем, 500 мг каждые 6 часов, или меропенем, 1 г каждые 8 часов); антисинегнойные β -лактамы антибиотиков (тикарциллин, 3 г каждые 4 часа) в сочетании с аминогликозидами (амикацин, 15 мг/кг каждые 24 часа). Лечение продолжается 10–14 дней. Для сохранения ЦВК к системной антибиотикотерапии добавляется антимикробный «замок» в течение 14 дней. Если ответа на лечение нет, ЦВК удаляют, а системное введение антибиотиков продолжают 10–14 дней.

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. В лечении КАИ, вызванной грибковой микрофлорой (*Candida albicans* или *Candida spp.*), ведущая роль принадлежит амфотерицину В (внутривенно в дозе 0,7–1 мг/кг ежедневно). Альтернативные препараты: каспифунгин (70 мг в 1е сутки, далее 50 мг/сут) и вориконазол (6 мг/кг каждые 12 часов в 1е сутки, далее 3 мг/кг каждые 12 часов). Флуконазол в дозе 400–600 мг каждые 24 часа назначают только при доказанной чувствительности к нему выделенного штамма грибов. При грибковой инфекции ЦВК любой конструкции обязательно удаляют ввиду неэффективности санации. Лечение противогрибковыми препаратами продолжают в течение 14 дней после последнего положительного посева крови. 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 антисептики;
- 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. Посттромбофлебитический 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. Оклюзирующий 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 инфузируемого 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 поллой 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 флебография («золотой стандарт»), исключающие или подтверждающие наличие КАТ, позволяющие уточнить его локализацию и размеры. Флебографическими 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 подобранной 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 немного 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, ривароксбан 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 анти-

коагулянтами 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 С и S). При проведении тромболитической трансфузии СЗП и криопреципитата восполняют потери фибриногена. При низкой активности АТIII (менее 70%) показана заместительная терапия препаратом АТIII до целевого уровня 100–120%.
- Антибиотики: КАТ нередко сочетаются с инфекционными осложнениями (предшествующими или присоединившимися).
- Улучшение венозного оттока — возвышенное положение зоны дистального тромба (возвышенное положение конечности при тромбозе подключичной или бедренной вен, возвышенное 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 коагулологических тестов, гиперфибриногенемия, снижение уровня антитромбина III, тромбоцитоз или повышение агрегации тромбоцитов;
- сочетание нескольких факторов риска.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-21>

Цитирование: Феоктистова П.С., Винницкая Е.В., Нурмухаметова Е.А., Тихонов И.Н. Реактивация / обострение хронических вирусных гепатитов во время противоопухолевой терапии. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):401–409.

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 распространенностью 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 aminотрансфераз (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 неопределяемой ДНК ВГВ (серореверсия)
- 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- или 3-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 реактивацией 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 anti-HBc до 48% у пациентов с хроническим ВГВ.

У пациентов с солидными опухолями риск реактивации ВГВ относительно невысок: ~ 3% у anti-HBc-положительных 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 иммуносупрессивную/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 fulminantных. В некоторых случаях реактивация вирусного гепатита В может протекать без повышения трансаминаз, оставаясь бессимптомной. По данным крупного исследования, обострение ХГВ у пациентов, получающих иммуносупрессивную 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 иммунодепрессантов (табл. 2).

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

Риск реактивации ВГВ	HBsAg-положительных пациентов	HBsAg-негативных/ анти-HBcore-положительных пациентов
Высокий риск > 10%	Генно-инженерные биологические препараты (моноклональные антитела), включая ритуксимаб, офатумумаб, устекинумаб, натализумаб, алемтузумаб, ибритумомаб	Генно-инженерные биологические препараты (моноклональные антитела), включая ритуксимаб, офатумумаб, устекинумаб, натализумаб, алемтузумаб, ибритумомаб

Риск реактивации ВГВ	HBsAg-положительных пациентов	HBsAg-негативных/ анти-HBcore-положительных пациентов
	<ul style="list-style-type: none"> Производные антрациклина (например, доксорубицин, эпирубицин) 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 	
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, иматиниб, nilotinib) Ингибиторы иммунофилина, включая циклоспорин Ингибиторы протеасом, такие как бортезомиб Ингибиторы гистондеацетилазы (белинестат, воринестат) 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 эпирубицин Мощные ингибиторы ФНО-α, включая инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб, голимумаб Системная противоопухолевая терапия (включая ГЦК) Терапия на основе цитокинов, включая абатацепт, устекинумаб, могамулизумаб, натализумаб, ведолизумаб Ингибиторы иммунофилина, включая циклоспорин Ингибиторы тирозинкиназы, включая иматиниб, nilotinib Ингибиторы протеасом, включая бортезомиб Ингибиторы гистондеацетилазы (белинестат, воринестат)
Низкий риск < 1%	<ul style="list-style-type: none"> Антиметаболиты, азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат Любая доза пероральных кортикостероидов ежедневно в течение < 1 недели или внутрисуставное введение кортикостероидов 	<ul style="list-style-type: none"> Антиметаболиты, азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат Низкие (преднизолон < 10 мг в день или эквивалент) дозы кортикостероидов в течение ≥ 4 недель Любая доза пероральных кортикостероидов ежедневно в течение < 1 недели или внутрисуставное введение кортикостероидов

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 про-

тивоопухолевой 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-HBcге + 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-HBc (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 терапией 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 ВВВ 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.

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.

3. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИ PD-L1 ИНГИБИТОРОВ

Механизм реактивации ВГВ, вызванный ингибиторам контрольных 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 значимо 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 пилотном 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.

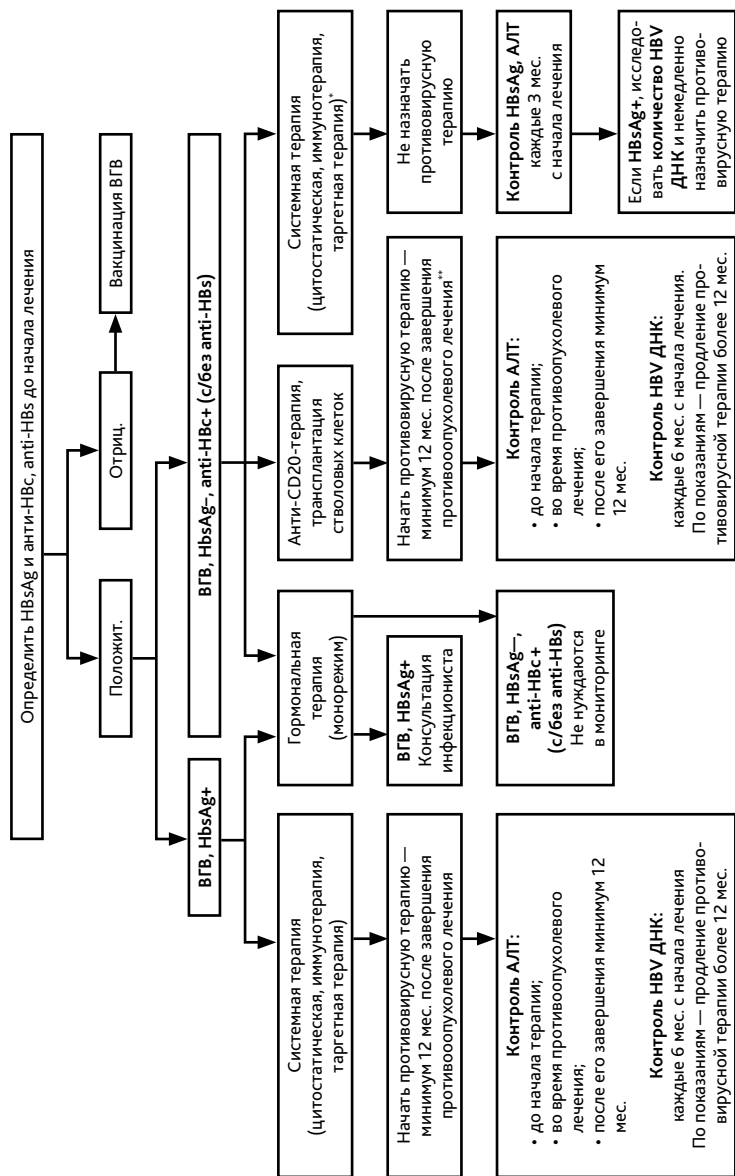


Рисунок 1. Алгоритм обследования, тактики лечения и мониторинга пациентов с ВГВ, получающих системную противоопухолевую терапию

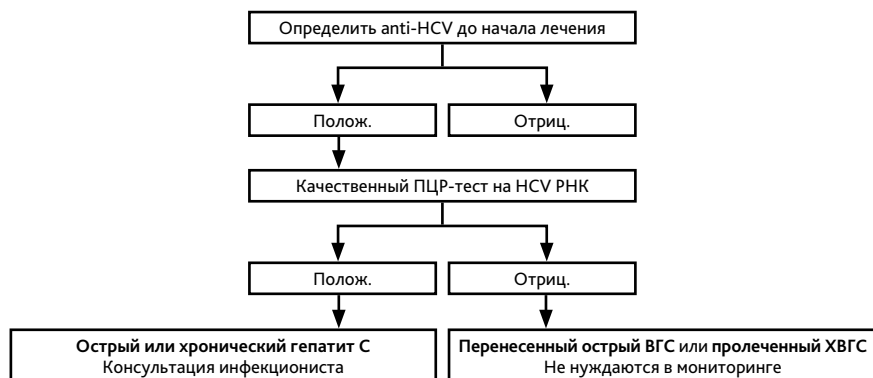


Рисунок 2. Алгоритм обследования и мониторинга пациентов с ВГС, получающих системную противоопухолевую терапию.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-22>

Цитирование: Латипова Д.Х., Андреев В.В., Маслова Д.А. и соавт. Неврологические осложнения. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):410–425.

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 (гефитиниб, эрлотиниб, сиролимус, темсиrolimus, эверолимус, ридафоролимус, сунитиниб), ингибиторы EGFR (цетуксимаб, панитумумаб), антиангиогенные 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
- краниальных невропатий.

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; винкристин > 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
- 4) комбинированное поражение

По течению (по срокам от проведенного лечения):

- острейшие (непосредственно во время введения препаратов или в ближайшие часы после окончания, включая однократные);
- 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;

- отсроченные (возникающие через несколько месяцев от проводимого лечения).

По преобладающим клиническим признакам:

- двигательные (моторные) полинейропатии;
- чувствительные (сенсорные) полинейропатии;
- вегетативные (автономные) полинейропатии;
- смешанные (сенсомоторные и вегетативные) полинейропатии;
- сочетанные: одновременное поражение периферических нервов, корешков (полирадикулоневропатии) 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 СТCAE 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 СТCAE v. 5

Нежелательное явление	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Полинейропатия (моторная, сенсорная)	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
Инсульт	Случайные находки при радиологическом обследовании	Легкие или умеренные неврологические нарушения (≥ 24 ч)	Выраженные неврологические нарушения, ограничивающие самообслуживание (≥ 24 ч)	Жизнеугрожающие состояния, требующие неотложной помощи (≥ 24 ч или до наступления летального исхода)

Нежелательное явление	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Когнитивные расстройства	Легкие симптомы	Умеренные когнитивные расстройства, ограничивающие повседневную активность «химический мозг»	Выраженные симптомы, ограничивающие самообслуживание (деменция)	–
Транзиторная ишемическая атака (≤ 24 ч)	Легкий неврологический дефицит без изменений на МРТ/КТ	Умеренный неврологический дефицит без изменений на МРТ/КТ	–	–

3. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Периферическая нейротоксичность

Патогенез периферической полинейропатии связан с воздействием противоопухолевых препаратов на нервные клетки с вовлечением одного из следующих механизмов: нарушения микротубулярной архитектоники аксонов наряду с прямым повреждением дистальных отделов аксонов (аксонопатия), диффузной или сегментарной демиелинизации нейронов (миелинопатия) или дегенерации их тел (нейронопатия), непосредственным накоплением химиотерапевтического агента (препараты платины) или гликолипидных включений (ингибиторы факторов роста) в ганглиях дорсальных корешков, что приводит к их дегенерации, снижением кровоснабжения нерва (иммуномодулирующие агенты, ингибиторы факторов роста); повреждением миелиновой оболочки (таксаны, ингибиторы протеасом), аутоиммунным повреждением нервов на фоне терапии и другими тонкими молекулярными механизмами, которые до конца не выяснены.

Неврологические симптомы характеризуются возникновением симптомов выпадения функции или симптомов раздражения (избыточности).

- Двигательные расстройства (выпадение функции): периферические дистальные тетрапарезы, парапарезы, возможно распределение по сегментарному или проводниковому типу, мышечная гипотрофия, гипо- или арефлексия сухожильных рефлексов, у некоторых больных наблюдаются фасцикуляции. К симптомам раздражения относятся крампи, иные непроизвольные, в ряде случаев болезненные сокращения мышц или отдельных мышечных групп рук, ног, туловища, лица).
- Нарушение чувствительности:

- симптомы выпадения — гипестезия (часто в дистальных отделах рук и ног 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, в некоторых случаях достаточно интенсивного характера);
 - 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, ортостатические вазомоторные реакции).

Ототоксичность

Ототоксичность развивается при периферическом поражении нейронов улиткового или преддверноулиткового нерва и может привести к двусторонней нейросенсорной тугоухости (чаще после цисплатина). 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

- Когнитивные расстройства (КР) — субъективное и/или объективно выявляемое ухудшение когнитивных функций (внимания, памяти, речи, праксиса, гнозиса, управляющих функций) по сравнению с исходным индивидуальным и образовательными уровнями вследствие заболеваний головного мозга и нарушения его функции различной этиологии, влияющее на эффективность обучения, профессиональной, социальной и бытовой деятельности. Нейротоксические свойства химиопрепаратов обусловлены их проникновением через гематоэнцефалический барьер. Действие химиопрепаратов связано с выраженной митохондриальной дисфункцией, высвобождением провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода, усиливающих нейровоспаление, накопление бета-амилоида и приводящих к нейродегенерации и активации каскадов, участвующих в есте-

- ственном старении ЦНС, что увеличивает риск развития нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера или болезнь Паркинсона.
- Энцефалопатия без или с судорожным, общемозговым синдромами — симптомы помрачения сознания (от нарушения внимания до спутанности сознания, галлюцинаций, бреда с психотическими симптомами), выключение сознания (от сонливости до комы), изменения аффекта (апатия, астения, тревога, волнение, депрессия), очаговая 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 — несистемное головокружение, вертиго, атаксия в конечностях, неустойчивость при ходьбе, дизартрия, тошнота и рвота, мозжечковые или преддверно-улитковые нарушения движения глаз (нистагм).
 - Миелопатии, 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, угнетение сознания.
 - Инсульт (острые нарушения мозгового кровообращения) и хроническая сосудистая патология.
 - Инфекции ЦНС (вторичные).

4. ЭТАПНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

На всех этапах ведения пациентов, включая этап обсуждения тактики ведения, при 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
Выбор специфического лечения:	
• периферической нейропатии	• Невролог или онколог, специалист по реабилитации (по показаниям).
• автономной нейропатии	• Онколог, невролог и врачи других специальностей (кардиолог, гастроэнтеролог, уролог, психолог и др).
• центральной нейротоксичности	• Невролог, специалист по МРТ/КТ диагностике

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, иммуопосредованных 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	Название симптома	Баллы
1. Жжение, онемение, покалывание	2	5. Симптоматика вызывает пробуждение	1
2. Утомляемость, судороги, боли	1	6. Уменьшение симптоматики:	
3. Локализация:		• при ходьбе	2
• стопы	2	• стоя	1
• икры	1	• лежа	0
• другая	0	Сумма баллов	
4. Время возникновения:			
• только ночью	2		
• ночью и днем	1		
• днем	0		

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 Санofi для оксалиплатина и оксалиплатин-специфичная шкала Леви

Баллы	Специальная шкала Санofi для оксалиплатина	Оксалиплатин-специфичная шкала Леви
0	Нет симптомов	Нет симптомов
1	Парестезия/дизестезия, длящаяся 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 жизнеугрожающая	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.

Степень I — нет модификации, степень II — редукция дозы на 25–50 %, степень III и более — отсрочка или отмена терапии.

Когнитивные нарушения диагностируются на основании клинических признаков, тестов, шкал:

1. Наличие нарушений в одной или нескольких когнитивных сферах (внимания, памяти, речи, праксиса, гнозиса, управляющих функций).
2. Нарушения оцениваются в сравнении с исходным уровнем когнитивного функционирования.
3. Нейрокогнитивные нарушения не связаны с обычным процессом старения.
4. Скрининговый тест Mini-Cog (TM); Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) (табл. 5, 6).

Таблица 5. Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-MentalStateExamination, MMSE)

Ф.И. О.	Дата	
Проба	Оценка	Балл
1. Ориентировка во времени: Назовите дату (число, месяц, год, день недели, время года)	0–5	
2. Ориентировка в месте: Где мы находимся? (страна, область, город, клиника, этаж)	0–5	
3. Восприятие: Повторите три слова: карандаш, дом, копейка	0–3	
4. Концентрация внимания и счет: Серийный счет («от 100 отнять 7») — пять раз либо: Произнесите слово «земля» наоборот	0–5	
5. Память: Припомните 3 слова (см. пункт 3)	0–3	
6. Речь: Показываем ручку и часы, спрашиваем: «как это называется?» Просим повторить предложение: «Никаких если, и или но»	0–3	
7. Выполнение 3-этапной команды: «Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол»	0–3	
8. Чтение: «Прочтите и выполните» 1. Закройте глаза 2. Напишите предложение	0–2	
9. Срисуйте рисунок:	0–1	
		
Общий балл:	0–30	

- Оценка результатов:
- 29–30 баллов — нет нарушений
 - 28 баллов — легкие когнитивные нарушения
 - 25–27 баллов — умеренные когнитивные нарушения
 - 20–24 балла — легкая деменция
 - 10–19 баллов — умеренная деменция
 - < 10 баллов — тяжелая деменция

Таблица 6. Скрининговый тест Mini-Cog (TM)

Инструкция	Комментарии
Шаг 1 Скажите пациенту: «Слушайте меня внимательно. Сейчас я назову 3 слова, а вам нужно будет повторить их за мной и запомнить. Позже я у вас их спрошу». Четко произнесите 3 слова: «ключ», «лимон», «флаг». Если пациент не смог повторить все 3 слова, произнесите их еще раз. Если пациент не может повторить все 3 слова после 3 попыток, перейдите к Шагу 2	Баллы не начисляются
Шаг 2 Скажите пациенту: «Далее я хочу, чтобы вы нарисовали круглые часы. Расставьте все цифры, которые должны быть на циферблате». После завершения этого задания попросите пациента изобразить стрелки так, чтобы они показывали время 11 часов 10 минут	Правильно нарисованные часы — 2 балла. Правильно нарисованные часы содержат все необходимые цифры в правильной последовательности без дублирования; числа 12, 3, 6, 9 расположены в соответствующих местах. Стрелки указывают на цифры 11 и 2 (11:10). Длина стрелок не учитывается. Неспособность правильно нарисовать часы или отказ — 0 баллов
Шаг 3 Попросите пациента вспомнить 3 слова из Шага 1	За каждое воспроизведенное слово в Шаге 3 пациент получает по 1 баллу. Если не вспомнил ни 1 слова — 0 баллов

Общее количество баллов за тест — от 0 до 5. Если пациент набрал 4 или 5 баллов — вероятность наличия тяжелых когнитивных нарушений низкая. Если пациент набрал 0, 1, 2 или 3 балла — вероятность наличия тяжелых когнитивных нарушений высокая.

5.2. Физикальное обследование

- Объективный осмотр с оценкой соматического, неврологического и психического статусов;
- Контроль артериального давления;
- Неврологическое обследование проводится неврологом (табл. 7):
 - оценка отдельных мозговых функций;
 - исследование черепной иннервации;
 - 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)
- нейropsychологическое обследование пациентов с предполагаемыми когнитивными расстройствами (проводится психологом).

Таблица 7. Виды физических проб при исследовании нейротоксичности

Форма нейропатии	Клинические проявления	М Е Т О Д Ы	
		Обязательные	Дополнительные
Сенсорная	Нарушение чувствительности		
	Вибрационная	Градуированный камертон (128 Гц) на медиальной поверхности головки 1-й плюсневой кости	Биотезиометр
	Температурная	Прикладывание (касание) предмета (пробирки с водой) теплым/холодным	
	Болевая	Покалывание неврологической иглой, или при использовании колеса Вартенберга	
	Тактильная	Касание монофиламентом (массой 10 г) подошвенной поверхности стопы в проекции головок плюсневых костей и дистальной фаланги I пальца	
	Проприоцептивная	Пассивное сгибание в суставах пальцев стопы в положении больного лежа с закрытыми глазами	
Моторная	Мышечная слабость	Определение сухожильных рефлексов рук и ног (ахиллова, коленного)	Кистевой динамометр, Электронейромиография
Вегетативная	Симпатико/парасимпатикотония	Измерение АД на двух руках, оценка реакции зрачков на свет (прямая и содружественная), тип дермаграфизма	Использование световой стимуляции для определения реакции зрачков — карманный фонарик

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 (гликированный гемоглобин);
- общий анализ мочи;
- исследование спинномозговой жидкости (прозрачность, белок, цитоз и клеточный состав, включая атипичные клетки, 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-, плекс-, миелопатии;
- дифференциальная диагностика когнитивных нарушений проводится с заболеваниями нервной системы, травмами, инфекциями, дефицитом питательных веществ и т. п.

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. 8).

Таблица 8. 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, B), который подавляет обратный захват серотонина и 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 внутрь в течение 1 недели, затем 60 мг/сутки внутрь (возможно титрование до 120 мг в сутки внутрь). Венлафаксин применяется для лечения нейропатической боли в дозе 75–150 мг/сутки.

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.

При периферической и центральной нейротоксичности, для поддержания обмена веществ, улучшения метаболизма в нервных клетках широко используется сопроводительная терапия:

- Витамины группы B: пиридоксин 50–300 мг в сутки, внутривенно, внутримышечно, подкожно либо в составе комплексной терапии, 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, в/в или внутрь, 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 таблеток внутрь 0,5–2 г в сутки, курс не менее 6 недель.

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

Для когнитивных расстройств, достигающих степени деменции, основой терапии является применение базисных препаратов, к которым относятся два типа препаратов — антихолинэстеразные средства (АХЭС) (донепезил, ривастигмин, галантамин) и мемантин (табл. 9).

Немедикаментозные методы лечения показывают свою эффективность при различных типах и тяжести КР, включают лечебную физкультуру (ЛФК) при заболеваниях центральной нервной системы (1А), транскраниальную магнитную стимуляцию (ТКМС), эрготерапию, когнитивно-поведенческую терапию.

Еще одной значимой проблемой является лечение ассоциированной с КР депрессии. Терапия депрессии и тревожных расстройств подробно освещена в соответствующей главе (стр. 444–471).

Таблица 9. Препараты и расчет доз для лечения КР

Препарат	Стартовая суточная доза	Коррекция терапии	Терапевтическая суточная доза	Максимальная суточная доза
Ривастигмин (капсулы для приема внутрь)	1–1,5 мг 2 раза в день	Каждые 4 недели	3 мг 2 раза в день	6 мг 2 раза в день
Ривастигмин (трансдермальная терапевтическая система)	5 см ² (4,6 мг/сут) 1 раз в день	Каждые 30 дней	10 см ² (9,5 мг/сут) 1 раз в день	15 см ² (13,3 мг/сут) 1 раз в день
Донепезил (таблетки для приема внутрь)	5 мг 1 раз в день	Каждые 4 недели	10 мг 1 раз в день	
Галантамин (таблетки для приема внутрь)	4 мг 2 раза в день	Каждые 4 недели	8 мг 2 раза в день	12 мг 2 раза в день
Галантамин (капсулы для приема внутрь)	8 мг утром	Каждые 4 недели	16 мг утром	24 мг утром
Мемантин (таблетки для приема внутрь)	5 мг утром	Увеличение дозы на 5 мг/сут каждые 7 дней	20 мг 1 раз в день	30 мг 1 раз в день

Терапия иммуноопосредованной токсичности подробно освещена в соответствующей главе (см. стр. 271–329).

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.

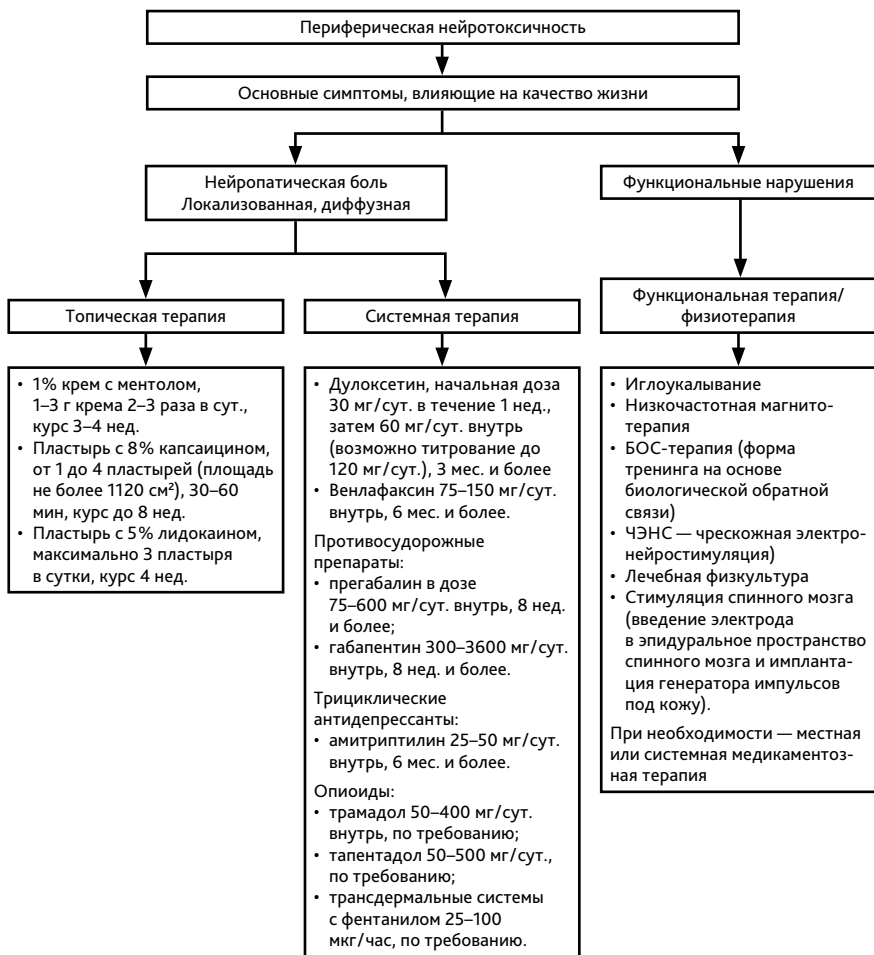


Рисунок 1. Алгоритм лечения нейротоксичности

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-23>

Цитирование: Стенина М.Б., Протасова А.Э., Роживанов Р.В. и соавт. Гормоноопосредованные побочные явления противоопухолевой терапии. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):426–443.

ГОРМОНООПОСРЕДОВАННЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Коллектив авторов: Стенина М.Б., Протасова А.Э., Роживанов Р.В., Самушия М.А., Юренева С.В.

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

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) визуализируется как увеличение толщины эндометрия с гиперэхогенной структурой, аваскулярностью, возникновением субэндометриальных кист, неровностью границы эндометрий-миометрий, эндометрий приобретает вид «пчелиных сот». При цитологическом исследовании эндометрия в случае кистозной атрофии обнаруживаются пласты 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 селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов (тамоксифеном), поскольку положительное влияние препарата на долгосрочные 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 или кровянистых выделениях любой интенсивности. 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 адъювантной ГТ: при наличии исходных патологических состояний эндометрия целесообразно, при наличии такой возможности, отдать предпочтение ингибиторам ароматазы, особенно у пациенток менопаузального возраста; у пациенток с сохраненной функцией яичников нужно 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).

Согласно инструкции к применению, противопоказаниями для назначения тамоксифена являются:

- повышенная чувствительность к тамоксифену;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- 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 тромбозом болевой 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 мониторингирования симптомов гиперплазии и рака эндометрия (вагинальные кровотечения, кровянистые выделения из половых путей). В отсутствие симптомов не рекомендуется более частое гинекологическое обследование, в том числе с включением лучевых и инвазивных методик 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 гипопозогенность 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 или кровянистых выделений из половых путей независимо от возраста рекомендуется осмотр 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 Минздрава РФ по лечению рака молочной железы.

Таким образом, рекомендуется:

- плановое гинекологическое обследование перед началом применения тамоксифена;
- информирование пациенток, принимающих тамоксифен, о риске развития патологии эндометрия и необходимости незамедлительно сообщать врачу о любых аномальных вагинальных кровотечениях;
- хирургическое лечение в случаях гиперплазии эндометрия с атипией или рака эндометрия, после чего, при необходимости, прием тамоксифена может быть продолжен;
- переход на ГТ ингибиторами ароматазы (\pm овариальная супрессия в зависимости от функции яичников) в соответствии с действующими Клиническими рекомен-

дациями Минздрава РФ 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. КОРРЕКЦИЯ СИМПТОМОВ ГИПОГОНАДИЗМА

Гипогонадизм — патологическое состояние, развивающееся на фоне дисфункции тестикул у мужчин (со снижением продукции андрогенов) и яичников у женщин (со снижением продукции эстрогенов). У онкологических пациентов может являться следствием гонадотоксичного лечения (хирургического, лекарственного, лучевого).

2.1. Гипогонадизм у женщин

2.1.1. Классификация симптомов менопаузы

Гипогонадизм у женщин терминологически обозначается как менопауза и обусловлен снижением продукции эстрогенов. 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 сохраненных яичниках не является менопаузой.

Наступление менопаузы ассоциируется с целым рядом патологических состояний, которые являются серьезным самостоятельным заболеванием и кодируются МКБ10 следующим образом:

- N95 Нарушения менопаузы и другие нарушения в околomenopausal 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 (приливы жара, ночная потливость)
- Психоземotionalные (чувство напряжения и нервозность, раздражительность, повышенная возбудимость, нарушение сна, слабость, снижение памяти и концентрации внимания, потеря интереса ко многим вещам, депрессия, плаксивость, панические атаки, эмоциональная лабильность, утрата либидо)
- Соматические (лабильность АД и пульса, боли в мышцах и суставах, парестезии, головные боли, ознобы, головные боли, ощущение напряжения и сдавления в голове и теле, слабость в конечностях, головокружение, затрудненное дыхание).

Средневременные симптомы

- Генитоуринарный менопаузальный синдром (вульвовагинальная атрофия, диспареуния, недержание мочи, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, дизурия, зуд, жжение, сухость во влагалище)
- Атрофические изменения кожи, слизистых оболочек («сухой глаз», ксеростомия) и ее придатков.

Поздние симптомы

- Метаболический синдром
- Сердечно-сосудистые заболевания
- Остеопороз.

Критериями диагноза или состояния климактерического синдрома являются симптомы, устанавливаемые на основании выяснения жалоб и сбора анамнеза. Наиболее специфическими климактерическими симптомами являются вазомоторные (приливы жара и ночная потливость). Для оценки степени тяжести климактерического синдрома используют шкалу климактерических симптомов Грина (приложение 1). 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]).

2.1.2. 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 МГТ) и психиатра (для назначения психотропной терапии).

2.1.2.1. 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 и 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.

2.1.2.2. Альтернативная медицина

Альтернативное лечение климактерического синдрома предлагается женщинам, имеющим противопоказания к МГТ (включая пациенток с гормонально-зависимыми онкологическими заболеваниями) или не желающих 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 17β-эстрадиолу (связывающиеся со специфическими рецепторами и вызывающие эстрогенные эффекты в 100–1000 раз более слабые, чем оригинальные эстрогены):
 - цимицифуги кистевидной с корнями экстракт сухой и экстракт жидкий, 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 могут рассматриваться для терапии вазомоторных симптомов легкой и средней степени тяжести;
- Йога, медитация, релаксация и управляемое дыхание, по данным различных клинических исследований, не оказывали значимого влияния на вазомоторные симптомы.

Рекомендуемые методы альтернативной лекарственной терапии климактерического синдрома представлены в табл. 1.

Таблица 1. Рекомендуемые методы альтернативной лекарственной терапии климактерического синдрома

Наименование лекарственного средства	Дозы и кратность назначения	Длительность применения
Цимицифуги кистевидной корневищ с корнями экстракт сухой, 2,8 мг (таблетированный препарат)	Внутрь по 1 табл. 2 раза в сутки (утром и вечером); таблетки следует проглатывать, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды	По показаниям
Цимицифуги кистевидной корневищ с корнями экстракт жидкий, 12 г в 100 г препарата (капли для приема внутрь)	Внутрь по 30 капель 2 раза в сутки	По показаниям
Бета-аланин, 400 мг	Внутрь по 1–2 таблетки в сутки, доза может быть увеличена до 3 таблеток в сутки	От 5–10 дней до исчезновения «приливов»; при возобновлении симптомов следует провести повторный курс лечения

2.1.2.3. Психотропная терапия

Психотропные препараты назначаются с целью купирования вазомоторных и психоэмоциональных 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, антиконвульсанта габапентина, гипотензивного препарата клонидин, 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. Эффективность СИОЗС и СИОЗСН в отношении приливов доказана в РКИ. В РФ СИОЗС и СИОЗСН не имеют зарегистрированных показаний к применению при климактерическом синдроме и могут быть назначены off-label согласно Клиническим рекомендациям «Менопауза и климактерическое состояние женщины» МЗ РФ от 2021 г. решением врачебной комиссии при тяжелых приливах и неэффективности негормональной терапии, а также при наличии противопоказаний к МГТ.

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 существенно снижается. Результаты ряда клинических исследований подтверждают ухудшение прогноза при раке молочной железы при назначении некоторых антидепрессантов из группы СИОЗС (флуоксетина, пароксетина) пациенткам, принимающим тамоксифен. Метаболизм тамоксифена снижается также при сочетании с агомелатином. Таким образом, если у пациенток, получающих тамоксифен, возникает потребность в терапии антидепрессантами, предпочтительными вариантами являются вортиоксетин, циталопрам, эсциталопрам, флувоксамин, венлафаксин или мirtазапин, которые в значительно меньшей степени влияют на метаболизм тамоксифена. С осторожностью стоит рассматривать совместное применение тамоксифена с большинством типичных и атипичных нейролептиков, что связано с взаимным влиянием на метаболизм лекарственных средств и риски удлинения интервала QT.

Метаболизм торемифена снижается 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, оланзапина, арипипразол).

Возможно усиление кардиотоксических эффектов (риск удлинения интервала QT) при совместном назначении ингибиторов ароматазы с антидепрессантами из группы СИОЗС (эсциталопрам, флуоксетином) 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, венлафаксин, милнаципран, флувоксамин и мirtазапин, 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»).

Психотропные препараты, рекомендуемые для купирования вазомоторных и психоэмоциональных симптомов и улучшения сна в рамках терапии менопаузальных симптомов, представлены в табл. 2.

Таблица 2. Психотропные препараты, рекомендуемые для купирования вазомоторных и психоэмоциональных симптомов и улучшения сна при климактерическом синдроме

Наименование лекарственного средства	Дозы и кратность назначения	Длительность применения
Венлафаксин	75–150 мг 1 раз в сутки	3–6 мес., более продолжительный прием — по показаниям
Эсциталопрам	10 мг 1 раз в сутки	3–6 мес., более продолжительный прием — по показаниям
Пароксетин	20 мг 1 раз в сутки	3–6 мес., более продолжительный прием — по показаниям

Наименование лекарственного средства	Дозы и кратность назначения	Длительность применения
Флуоксетин	10 мг 1 раз в сутки	3–6 мес., более продолжительный прием — по показаниям
Циталопрам	10 мг 1 раз в сутки	3–6 мес., более продолжительный прием — по показаниям

2.1.2.4. 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 и ранняя менопауза, в т. ч. после билиateralной овариэктомии или ЛТ.

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 порфирия (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) и ультранизких (0,5 мг) доз эстрогенного компонента в сочетании с прогестгенами;
- 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.

Рекомендуемые режимы МГТ эстрогенами, гестагенами и комбинированными препаратами представлены в табл. 3, 4, 5.

Таблица 3. Рекомендуемые режимы менопаузальной гормонотерапии эстрогенами

Наименование лекарственного средства	Дозы и кратность назначения	Длительность применения
Эстрадиола валерат 2 мг, драже	По 1 драже в день 21 день в месяц	В течение 1 года, далее длительность терапии определяется индивидуально
Эстрадиол 0,06%, гель трансдермальный	Максимальная суточная доза — 3 мг эстрадиола (5,0 г геля), стандартная суточная доза — 1,5 мг эстрадиола (2,5 г геля), низкая суточная доза — 0,75 мг эстрадиола (1,25 г геля) в непрерывном режиме	В течение 1 года, далее длительность терапии определяется индивидуально
Эстрадиол 0,1%, гель трансдермальный	Максимальная суточная доза — 1,5 мг эстрадиола (1,5 г геля), стандартная суточная доза — 1 мг эстрадиола (1,0 г геля), низкая суточная доза — 0,5 мг эстрадиола (0,5 г геля) в непрерывном режиме	В течение 1 года, далее длительность терапии определяется индивидуально
Эстрадиол, терапевтическая система трансдермальная	Стандартная суточная доза 50 мкг	В течение 1 года, далее длительность терапии определяется индивидуально
Эстриол 2 мг, таблетированный препарат ¹	По 4–8 мг в сутки максимум 4 недели с последующим постепенным снижением дозы эстриола до достижения поддерживающей дозы 1–2 мг в сутки	В течение 1 года, далее длительность терапии определяется индивидуально
Эстриол (крем вагинальный 1 мг/г, суппозитории вагинальные 0,5 мг)	В начале лечения ежедневно по 0,5 мг (1 суппозиторий или 1 аппликация крема ²) в сутки в течение 2–4 недель, в дальнейшем поддерживающая доза — по 0,5 мг в сутки (1 суппозиторий или 1 аппликация крема ²) 2 раза в неделю, на постоянное применение	В течение 1 года, далее длительность терапии определяется индивидуально
Эстриол микронизированный 0,2 мг/прогестерон микронизированный 2 мг/лактобактерии (капсулы вагинальные)	По 2 капсулы 1 раз в сутки вагинально в течение 20 дней до облегчения симптомов (терапия «насыщения»), затем — по 1 капсуле в сутки вагинально 2 раза в неделю (поддерживающая терапия)	При необходимости возможно повторение курсов терапии; необходимо применять наименьшую эффективную дозу в течение наиболее короткого промежутка времени
Эстриол 0,03 мг/лактобактерии (таблетки вагинальные)	По 1 вагинальной таблетке, содержащей 0,03 мг эстриола/лактобактерии ежедневно на ночь на протяжении 6–12 дней, далее — поддерживающая доза (1 вагинальная таблетка 1–2 раза в неделю)	При необходимости возможно повторение курсов терапии

Наименование лекарственного средства	Дозы и кратность назначения	Длительность применения
Эстриол 50 мкг/г (гель вагинальный)	1 доза (заполненная до метки канюля) содержит 1 г геля, что соответствует 50 мкг эстриола вагинально на ночь 1 раз в сутки (желательно на ночь) в течение 3 недель, в дальнейшем по 1 дозе 2 раза в неделю в течение 12 недель	При необходимости возможно повторение курсов терапии

¹ Для женщин, перенесших гистерэктомию.

² 1 аппликация (1 заполненный аппликатор) содержит 0,5 г крема, что соответствует 0,5 мг эстриола, 1 суппозиторий содержит 0,5 мг эстриола.

Таблица 4. Рекомендуемые режимы менопаузальной гормонотерапии гестагенами

Наименование лекарственного средства	Дозы и кратность назначения	Длительность применения
Дидрогестерон 10 мг	<ul style="list-style-type: none"> По 1–2 таблетке в день (10–20 мг) в течение 10–14 дней во вторую фазу цикла; в составе МГТ: 10–20 мг внутрь в течение 14 дней в рамках 28-дневного цикла 	В течение 1 года, в дальнейшем — по показаниям
Прогестерон (микронизированный)	<ul style="list-style-type: none"> 200–400 мг в течение 10–14 дней во вторую фазу цикла; в составе МГТ в перименопаузе — 200 мг в течение 12–14 дней; в составе МГТ в постменопаузе — 100–200 мг ежедневно 	В течение 1 года, в дальнейшем — по показаниям
Левоноргестрел — внутриматочная система	Т-образный стержень с контейнером, содержащим 52 мг левоноргестрела; поддерживает выделение левоноргестрела в полость матки на уровне 20 мкг/сут.; ввести в полость матки однократно	Устанавливается на 5 лет

Таблица 5. Рекомендуемые режимы менопаузальной гормонотерапии комбинированными эстроген-гестагенными препаратами

Наименование лекарственного средства	Дозы и кратность назначения	Длительность применения
Комбинированная эстроген-гестагенная терапия в циклическом режиме		
Эстрадиол 2 мг / дидрогестерон 10 мг	28 таблеток в месяц, по 1 таблетке в день	В течение 1 года, в дальнейшем — по показаниям
Эстрадиол 2 мг / левоноргестрел 150 мкг	По 1 таблетке в день в течение 21 дня с последующим 7-дневным перерывом	В течение 1 года, в дальнейшем — по показаниям
Эстрадиола валерат 2 мг / норгестрел 500 мкг (не ранее 12 месяцев после последней менструации)	По 1 таблетке в день в течение 21 дня с последующим 7-дневным перерывом	В течение 1 года, в дальнейшем — по показаниям

Наименование лекарственного средства	Дозы и кратность назначения	Длительность применения
Эстрадиол 2 мг/ ципротерон 1 мг	По 1 таблетке в день в течение 21 дня с последующим 7-дневным перерывом	В течение 1 года, в дальнейшем — по показаниям
Эстрадиол 1 мг/дидрогестерон 10 мг (не ранее 6 месяцев после последней менструации или в постменопаузе)	28 таблеток в месяц, по 1 таблетке в день	В течение 1 года, в дальнейшем — по показаниям
<ul style="list-style-type: none">• Эстрадиола 0,06%, накожный гель;• эстрадиола 0,1%, накожный гель;• эстрадиола накожный пластырь + микронизирован- ный прогестерон (перорально или вагинально)/дидрогесте- рон перорально	<ul style="list-style-type: none">• Трансдермальные формы эстрогенов назначаются в максимальной, стандартной или низкой дозе;• микронизированный прогестерон (перорально или вагинально) назначается в дозе 200–300 мг в сутки в зависимости от ИМТ;• дидрогестерон назначается перорально 10–20 мг в сутки на срок не менее 12–14 дней	В течение 1 года, в дальнейшем — по показаниям
Комбинированная эстроген-гестагенная терапия в непрерывном режиме (в постменопаузе)		
Эстрадиол 1 мг/ дидрогестерон 5 мг	28 таблеток в месяц, по 1 таблетке в день непрерывно	В течение 1 года, в дальнейшем — по показаниям
Эстрадиол 1 мг/ дроспиренон 2 мг	28 таблеток в месяц, по 1 таблетке в день непрерывно	В течение 1 года, в дальнейшем — по показаниям
<ul style="list-style-type: none">• Эстрадиола 0,06%, накожный гель;• эстрадиола 0,1%, накожный гель;• эстрадиола накожный пластырь + микронизирован- ный прогестерон (перорально или вагинально)/дидрогесте- рон перорально	Используется: <ul style="list-style-type: none">• стандартная доза 1,5 мг эстрадиола 0,06% накожного геля (2,5 г); 1,0 мг эстрадиола 0,1% кожного геля (1,0 г);• прогестерон используется перорально или вагинально в дозе 100 мг в сутки;• дидрогестерон используется в дозе 10 мг непрерывно ежедневно, может использоваться внутриматочная система с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС)	В течение 1 года, в дальнейшем — по показаниям

2.2. Гипогонадизм у мужчин

2.2.1. Классификация типов гипогонадизма у мужчин

Синдром гипогонадизма у мужчин — это клинический и биохимический синдром, связанный с низким уровнем тестостерона. Он обусловлен нарушением функции яичек и/или гонадотропин-продуцирующей функции гипофиза, а также регуляторным прерыванием определенных звеньев гипоталамо-гипофизарно-гонадной цепи. Выделяют следующие типы гипогонадизма:

- 1) первичный (гипергонадотропный); характерна избыточная секреция гонадотропинов при низком уровне тестостерона; развивается при нарушении функции яичек без нарушения гипоталамо-гипофизарной функции;
- 2) вторичный (гипогонадотропный); характерна недостаточная секреция гонадотропинов при низком уровне тестостерона; развивается при нарушении гипоталамо-гипофизарной функции без нарушения функции яичек;
- 3) смешанный, развивается при нарушениях как гипоталамо-гипофизарной функции, так и функции яичек и/или нечувствительности рецепторного аппарата;
- 4) связанный с нарушениями механизмов отрицательной обратной связи «гипофиз-гонады»; развивается на фоне метаболических нарушений, что предполагает его потенциальную обратимость при их устранении, в отличие от первичного (гипергонадотропного), вторичного (гипогонадотропного) или смешанного типов гипогонадизма, которые являются необратимыми.

Распространенность гипогонадизма у мужчин без сопутствующих хронических заболеваний составляет около 5%. Однако при наличии сопутствующих хронических заболеваний, в особенности висцерального ожирения и сахарного диабета 2 типа, распространенность гипогонадизма повышается до 30%.

Органический гипогонадизм характеризуется любой доказанной патологией, затрагивающей гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось. Функциональный гипогонадизм возникает в отсутствие каких-либо известных органических изменений в системе гипоталамус-гипофиз-гонады и должен лечиться путем устранения или улучшения сопутствующих заболеваний.

2.2.2. Симптомы гипогонадизма у мужчин

Основными симптомами, ассоциированными с дефицитом тестостерона, являются снижение либидо и эректильной функции, уменьшение безжирового компонента массы тела и мышечной силы, висцеральное ожирение, метаболический синдром, мужское бесплодие, гинекомастия, изменения настроения, повышенная утомляемость и раздражительность, нарушения сна, приливы, снижение когнитивных способностей, снижение минеральной плотности костей, переломы при небольшой травме. Рекомендуется считать концентрацию 12,1 нмоль/л для общего тестостерона сыворотки крови пороговым значением у всех мужчин с целью разграничения нормального состояния и гипогонадизма.

2.2.3. Лечение синдрома гипогонадизма у мужчин

При органических формах синдрома гипогонадизма у мужчин используется заместительная андрогенная терапия. Целью лечения является облегчение симптомов гипогонадизма путем восстановления сывороточных уровней тестостерона до физио-

логических значений. Пациент должен быть полностью информирован о предполагаемой пользе и побочных эффектах каждого метода лечения. Для назначения заместительной андрогенной терапии необходима консультация эндокринолога.

Рекомендуется:

- отдать предпочтение андрогенам для местного применения короткого действия, а не инъекционным препаратам длительного действия при инициации терапии (с целью обеспечения безопасности лечения);
- избегать супрафизиологических уровней тестостерона в крови и восстанавливать сывороточный уровень тестостерона до средне-нормальных значений (с целью обеспечения физиологичности и безопасности лечения);

Не рекомендуется назначать андрогены:

- мужчинам с уровнем гематокрита > 54 % (терапия андрогенами противопоказана)
- мужчинам, имеющим в анамнезе рак грудной и/или предстательной железы (терапия андрогенами противопоказана);
- мужчинам, которым необходима репродуктивная реабилитация с целью сохранения сперматогенеза;
- мужчинам с тяжелой застойной сердечной недостаточностью до момента ее разрешения (с целью обеспечения безопасности лечения).

В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрированы следующие андрогены для лечения гипогонадизма (табл. 6):

- Тестостерон гель — препарат выбора для лечения гипогонадизма
- Тестостерон (смесь эфиров)
- Тестостерон, раствор для внутримышечного введения.

Таблица 6. Андрогены, зарегистрированные для лечения гипогонадизма в Российской Федерации

Наименование лекарственного средства	Дозы, способ и кратность назначения	Длительность применения	Преимущества и недостатки
Тестостерон гель	Гель для наружного применения; применяется ежедневно на кожу; время оценки уровня тестостерона — через 2–4 часа с момента нанесения геля	Разрешенная максимальная длительность лечения не ограничена	<ul style="list-style-type: none">• Преимущества: равновесная концентрация тестостерона без колебаний, быстрое устранение лечебного эффекта при отмене• Недостатки: раздражение кожи в месте применения, потенциальный риск воздействия тестостерона на половых партнеров или детей, находящихся в тесном контакте

Наименование лекарственного средства	Дозы, способ и кратность назначения	Длительность применения	Преимущества и недостатки
Тестостерон (смесь эфиров)	Внутримышечно, 1 раз в 3 нед.; время оценки уровня тестостерона: через 2–4 нед. с момента инъекции	Разрешенная максимальная длительность лечения не ограничена	<ul style="list-style-type: none"> Преимущества: средняя продолжительность действия Недостатки: вариабельность уровня тестостерона, описаны супрафизиологические пики тестостерона в первые дни после инъекции, существует потенциальный риск развития местных инфекционных осложнений при инъекциях масляных растворов, редко — дистанционные масляные эмболы
Тестостерон, раствор для внутримышечного введения	Внутримышечно, каждые 10–14 нед.; время оценки уровня тестостерона — через 10–14 нед. с момента инъекции	Разрешенная максимальная длительность лечения не ограничена	<ul style="list-style-type: none"> Преимущества: редкие инъекции, равновесная концентрация тестостерона после 3–5 инъекций Недостатки: препарат длительного действия, при отмене эффект сохраняется длительно, описаны супрафизиологические пики тестостерона в течение 1–2 нед. после инъекции, существует потенциальный риск развития местных инфекционных осложнений при инъекциях масляных растворов

С целью оценки эффективности терапии андрогенами и обеспечения ее безопасности рекомендуется:

- мониторинг динамики клинических проявлений дефицита тестостерона в первый год терапии 1 раз в 3 мес., далее — ежегодно;
- оценка гематокрита исходно, в первый год терапии — 1 раз в 3 мес., далее — ежегодно;
- коррекция терапии при повторных значениях гематокрита > 54%: снижение дозы препарата в случаях использования трансдермальной формы андрогенов, а в случаях использования инъекционных форм — их замена на трансдермальную форму при повышении гематокрита > 54%;
- оценка состояния предстательной железы с помощью УЗИ и/или пальцевого ректального исследования, а также определение ПСА исходно, в первый год терапии — 1 раз в 3 мес., далее — ежегодно у мужчин старше 40 лет, получающих андрогены; рекомендуется отмена медикаментозной терапии гипогонадизма при выявлении объемных образований в простате или патологическом повышении уровня общего ПСА;
- осмотр грудных желез исходно, в первый год терапии — 1 раз в 3 мес., далее — ежегодно; рекомендуется отменить медикаментозное лечение гипогонадизма при подозрении или выявлении рака грудных желез.

Приложение 1. Шкала Грина для оценки тяжести климактерического синдрома у женщин (Green Climacteric Scale — GCS)

№ вопроса	Симптомы	Нет (0 баллов)	Слабые (1 балл)	Умеренные (2 балла)	Тяжелые (3 балла)
1	Сердцебиение и тахикардия				
2	Чувство напряжения, нервозность				
3	Нарушение сна				
4	Возбудимость				
5	Панические атаки				
6	Нарушение концентрации				
7	Усталость				
8	Потеря интереса ко многим вещам				
9	Депрессии				
10	Плаксивость				
11	Раздражительность				
12	Головокружение, обмороки				
13	Напряжение и сдавление в голове и теле				
14	Чувство онемения и дрожь в теле				
15	Головные боли				
16	Мышечные и суставные боли				
17	Слабость в конечностях				
18	Затруднения дыхания				
19	Приливы				
20	Ночная потливость				
21	Потеря интереса к сексу				

Интерпретацию степени тяжести климактерического синдрома проводят на основании суммарного балла: 1–11 баллов — слабая степень; 12–19 баллов — средняя степень; 20 баллов и более — тяжелая степень. Опросник состоит из 21 вопроса и содержит 4 раздела, отражающих влияние различных групп симптомов на качество жизни женщины: психоэмоциональные (1–11-й вопросы), физические (12–18-й вопросы), вазомоторные (19–20-й вопросы) и сексуальные симптомы (21-й вопрос). Для оценки результатов опросника сумма баллов в каждой категории симптомов делится на количество вопросов в этом разделе. Показатели, характерные для наличия тревожности или депрессии, — 10 баллов и больше, набранные в первых 11 вопросах; наличие соматических расстройств — 6 и более баллов в 12–18 вопросах; нарушение вазомоторной функции — 4 и более балла в 19 и 20 вопросах.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-24>

Цитирование: Владимирова Л.Ю., Вельтищев Д.Ю., Гладков О.А. и соавт. Депрессивные и тревожные расстройства. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):444–471.

ДЕПРЕССИВНЫЕ И ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Коллектив авторов: Владимирова Л.Ю., Вельтищев Д.Ю., Гладков О.А., Караваева Т.А., Кондратьева К.О., Коляго О.О., Семенова Н.Д., Семиглазова Т.Ю., Шпорт С.В.

Ключевые слова: тревожные расстройства, депрессивные расстройства, онкология, психиатрия, психотерапия, психоонкология, онкопсихиатрия

Депрессивные и тревожные расстройства являются наиболее частыми психическими расстройствами у пациентов с онкологическими заболеваниями. Депрессивные и тревожные расстройства приводят к нарушению приверженности больных лечению, как вследствие утраты надежды на выздоровление и смысла жизни, так и в результате когнитивных нарушений (памяти, концентрации внимания), свойственных тревоге и депрессии.

При депрессии наблюдается усиление восприятия телесных симптомов, характерных для онкологических заболеваний, в частности, боли и усталости. При наличии депрессивного или тревожного расстройства значимо повышен риск сопутствующих соматических заболеваний, в частности, сердечно-сосудистых, метаболических, аутоиммунных, эндокринных, а также некоторых онкологических заболеваний, что определяет частую мультиморбидную патологию.

Депрессивные и тревожные расстройства приводят к существенному ухудшению прогноза с повышенным более чем на 20% риском смертельного исхода как вследствие онкологического заболевания, так и в результате суицида.

Риск суицида

Риск суицида у пациентов с онкологическими заболеваниями значительно выше, чем в популяции. К числу наиболее значимых факторов относят:

- депрессивное или тревожное расстройство;
- мужской пол;
- возраст 60 лет и более;
- первый год после постановки диагноза онкологического заболевания;
- тяжелая и неоперабельная форма рака;
- одиночество;

- низкое социально-экономическое положение;
- предшествующие суицидальные попытки.

Наличие факторов риска и суицидальных мыслей требует оценки психического состояния и неотложной терапии, проводимой врачом психиатром.

Принципы диагностики и ведения пациентов со злокачественными новообразованиями при наличии симптомов или нарушений, характерных для тревоги и депрессии

При обращении пациента, имеющего злокачественное новообразование (ЗНО), с жалобами на симптомы или признаки тревожных или депрессивных расстройств рекомендуется соблюдение следующих принципов:

- Обследование с целью диагностики данных расстройств проводить независимо от возраста, пола и стадии заболевания.
- Использовать современные психометрические подходы (скрининговые шкалы/опросники) к их диагностике, проверенные в онкологической практике.
- Применять алгоритмы маршрутизации пациента к специалистам по психическому здоровью, независимо от стадии заболевания.
- Учитывать значимость диагностики и лечения тревожных и депрессивных расстройств для повышения эффективности противоопухолевой терапии, улучшения соматического здоровья и качества жизни.
- Осуществлять оптимальный выбор лекарственных назначений совместно с врачом — психиатром/психотерапевтом, позволяющий проводить безопасное и эффективное комплексное лечение пациентов.
- Контролировать возможные негативные эффекты и лекарственные взаимодействия при проведении медикаментозного лечения психических расстройств и онкологических заболеваний.
- Диагностику в соответствии с критериями МКБ и лечение психических (в т. ч. депрессивных и тревожных) расстройств у больных онкологическими заболеваниями проводить врачу-психиатру или врачам другой специальности, прошедшим специальную подготовку и подтвердившим свою квалификацию для допуска к работе с пациентами, страдающими психическими расстройствами (Закон РФ N3185-1 «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании») в соответствии с утвержденными Клиническими рекомендациями Минздрава РФ.
- Партнерская модель помощи пациентам с депрессивными и тревожными расстройствами и онкологическими заболеваниями является наиболее эффективной и безопасной при сравнении с консультативной помощью: при выявлении у онкологических больных симптомов психического расстройства план лечения и дальнейшее ведение пациента проводить совместно онкологом и психиатром/психотерапевтом.

1. ДЕПРЕССИВНОЕ РАССТРОЙСТВО

Депрессия (от лат. de-primo придавливать, подавлять, принижать, пресекать) — клинически и патогенетически гетерогенный синдром, включающий эмоциональные, когнитивные, психомоторные и соматические симптомы; характеризуется длительным и стабильным угнетением настроения, утратой интересов и способности получать удовольствие от обычной деятельности, отсутствием энергии, нарушением мыслительной и двигательной активности, аппетита, веса тела и ночного сна.

1.1. Факторы риска депрессивного расстройства

Факторы риска депрессивных расстройств при онкологических заболеваниях представлены в таблице 1.

Таблица 1. Факторы риска депрессивного расстройства

Группа факторов	Факторы риска
Генетические	<ul style="list-style-type: none">• Депрессивные расстройства в семейном анамнезе
Демографические	<ul style="list-style-type: none">• Молодой и пожилой возраст• Женский пол
Соматические	<ul style="list-style-type: none">• Сопутствующие соматические заболевания• Деадаптирующие симптомы заболевания• Наличие метастазов• Боль• Применение гормональных препаратов или таргетная терапия
Социальные	<ul style="list-style-type: none">• Одиночество• Отсутствие социальной поддержки• Дополнительные стрессовые факторы• Употребление алкоголя, психоактивных веществ (ПАВ) в анамнезе
Психологические	<ul style="list-style-type: none">• Предшествующая депрессия• Интроверсия, пессимизм, негативная аффективность• Пассивный стиль преодоления проблем• Стрессовые события в жизни, тяжелая утрата• Суицидальные попытки в анамнезе

1.2. Основные признаки и диагностические критерии депрессивных расстройств

- Пациенты с онкологическими заболеваниями могут не предъявлять жалобы на угнетенное настроение, относя все имеющиеся психические симптомы к проявлениям соматического заболевания, рассматривать депрессию как естественную реакцию на тяжелую болезнь, ее последствия или лечение.
- В жалобах больных депрессией часто доминируют выраженная усталость, длительная и неконтролируемая боль, стойкие нарушения сна.

- Нередко пациенты говорят о свойственных депрессии переживаниях безнадёжности и бессмысленности жизни, собственной ненужности, бремени для окружающих или одиночестве.
- В связи со значимостью поведенческих симптомов депрессии следует обращать внимание на необщительных, замкнутых и с трудом выполняющих лечебные рекомендации пациентов.
- Учитывая возможность самолечения депрессии, необходимо выявлять пациентов, склонных к зависимости от алкоголя, транквилизаторов, барбитуратов (валокардин, корвалол), а также наркотических препаратов.
- Некоторые симптомы являются общими для онкологического заболевания и депрессии, в частности, выраженная усталость, снижение аппетита, веса тела, боль. Однако стойкий характер данных нарушений, не связанный с динамикой и объективными признаками заболевания, нередко свидетельствует о наличии сопутствующей депрессии.

Диагностические критерии депрессивных расстройств при онкологических заболеваниях представлены в таблице 2.

Таблица 2. Диагностические критерии депрессивных расстройств (МКБ-10)

Диагноз	Симптомы	Временные характеристики	Уточняющие характеристики
F32 Депрессивный эпизод	Как минимум 2 из 3 основных признаков: 1. Угнетенное настроение 2. Утрата интересов и чувства удовольствия от обычных занятий 3. Утрата энергии и повышенная утомляемость. Как минимум 2 из дополнительных признаков: 1. Утрата уверенности и сниженная самооценка 2. Беспричинное чувство вины и самоуничижения 3. Мысли о смерти или суициде, любое суицидальное поведение 4. Снижение способности мыслить и концентрировать внимание, нерешительность и сомнения 5. Нарушение психомоторной активности с возбуждением или заторможенностью 6. Нарушения сна любого типа 7. Нарушение аппетита (снижение или повышение) с изменением веса тела.	<ul style="list-style-type: none">• Продолжительность ≥ 2 недели• Присутствует большую часть дня• Почти каждый день	<ul style="list-style-type: none">• F32.0 Депрессивный эпизод легкой тяжести• F32.1 Депрессивный эпизод средней тяжести• F32.2 Тяжелый депрессивный эпизод• F32.3 Тяжелый депрессивный эпизод с психотическими симптомами• Большая депрессия (DSM-5) соответствует депрессивным эпизодам средней и тяжелой степени



Диагноз	Симптомы	Временные характеристики	Уточняющие характеристики
F34.1 Дистимия	Как минимум 3 признака: 1. Снижение энергии или активности; 2. Бессонница; 3. Неуверенность и чувство неполноценности; 4. Трудности концентрации внимания; 5. Частая слезливость; 6. Утрата чувства удовольствия от обычных занятий; 7. Чувство безнадежности и отчаяния; 8. Неспособность справиться с повседневными обязанностями; 9. Пессимизм, направленный в будущее или негативный анализ прошлого; 10. Социальная отгороженность; 11. Неразговорчивость	<ul style="list-style-type: none"> Хроническое подавленное настроение в течение 2-летнего периода и более Присутствует большую часть дня на протяжении многих дней Возможны короткие периоды улучшения настроения 	В динамике расстройства возможны выраженные депрессивные эпизоды
F41.2 Смешанное тревожное и депрессивное расстройство	Диагностируют в случаях, когда присутствуют легкие симптомы как тревожного, так и депрессивного расстройства, но ни те, ни другие по отдельности не являются доминирующими или выраженными настолько, чтобы подтвердить тот или иной диагноз		
F43.2 Расстройство адаптации	<p>А. Развитие симптомов происходит в течение одного месяца после подверженности психосоциальному стрессору, который не является чрезвычайным или катастрофическим</p> <p>Б. Наблюдаются симптомы или нарушения поведения по типу, обнаруживаемому при других депрессивных расстройствах, но при отсутствии достаточных критериев для этих расстройств. Симптомы могут быть переменными по форме и тяжести</p>	Симптомы не продолжаются более чем 6 мес. после прекращения действия стрессора или его последствий за исключением длительной депрессивной реакции	<ul style="list-style-type: none"> F43.20 Короткая депрессивная реакция — преходящее легкое депрессивное состояние длительно — не более одного месяца F43.21 Длительная депрессивная реакция — легкое депрессивное состояние, возникающее в результате пролонгированного действия стрессовой ситуации, но длительно — не более 2 лет

Диагноз	Симптомы	Временные характеристики	Уточняющие характеристики
			<ul style="list-style-type: none">• F43.22 Смешанная тревожная и депрессивная реакция. Отчетливо выражены симптомы тревоги и депрессии, легкой выраженности• F43.23 С преобладанием расстройств других эмоций.• F43.24 С преобладанием нарушения поведения.• F43.25 Со смешанными нарушениями эмоций и поведения
Синдром деморализации	<p>A. Чувство неспособности реализовать свои (или окружающих) ожидания или справиться с угнетающими проблемами с переживанием беспомощности, безнадежности или отчаяния;</p> <p>B. Состояние длительное и генерализованное;</p> <p>C. Состояние непосредственно предшествует началу или обострению заболевания</p>	Продолжительность — один месяц и более	Может сочетаться с депрессивным расстройством

1.3. Варианты депрессивных расстройств

- Депрессивный эпизод включает различные проявления депрессивного синдрома, характерные для разных депрессивных (аффективных) расстройств. Выделяют единичный депрессивный эпизод и повторный (в рамках рекуррентного депрессивного расстройства). Депрессивному расстройству часто сопутствует менее выраженный тревожный синдром, проявляющийся беспокойными мыслями, психическим и телесным напряжением, опасениями относительно будущего, возбужденностью и раздражительностью.
- Рекуррентное депрессивное расстройство диагностируют при наличии повторяющихся депрессивных эпизодов в течение жизни. Диагностика данного варианта значима для проведения эффективной профилактики.
- Биполярное аффективное расстройство диагностируют, если наряду с симптомами депрессии в анамнезе присутствуют эпизоды подъема настроения с повышенной активностью, веселостью и возбужденностью. Диагностика данного варианта значима для проведения эффективной терапии и профилактики.

- Дистимия — хроническая депрессия легкой выраженности, длительностью два года и более. Несмотря на сравнительно небольшую выраженность, способствует развитию хронической соматической патологии в связи с вовлеченностью иммунной, сердечно-сосудистой и эндокринной системы, а также приводит к суицидальному поведению.
- Расстройство адаптации — психогенное тревожное, депрессивное или смешанное тревожно-депрессивное расстройство, сопровождающееся фиксацией переживаний на психотравмирующей ситуации, чрезмерной озабоченностью сложными жизненными проблемами, а также симптомами депрессивного эпизода и/или генерализованного тревожного расстройства легкой степени выраженности. Несмотря на незначительную выраженность, суицидальный риск значительно повышен.
- Синдром деморализации — особую значимость в диагностике представляют переживания неспособности справиться с проблемами, чувство безнадежности, беспомощности и отчаяния в связи с тяжелым соматическим заболеванием. Представляет собой континуум состояний различной выраженности: от нормальных реакций до выраженного расстройства. Установлена тесная связь синдрома деморализации с депрессивными и тревожными расстройствами. К факторам риска деморализации относят:
 - выраженные и трудно поддающиеся лечению соматические заболевания;
 - обременительное лечение;
 - длительные и повторные госпитализации;
 - низкий уровень образования и медицинской грамотности;
 - низкий доход и социально-экономические лишения;
 - женский пол;
 - одиночество;
 - отсутствие социальной поддержки.

1.4. Психометрические методики для скрининга (первичной диагностики) депрессивного расстройства

В настоящее время разработаны различные шкалы, преимущественно основанные на основных критериях депрессивного расстройства в МКБ-10, 11 и DSM-5. Скрининг относят к первичной диагностике депрессий, поэтому данный метод не является определяющим в выборе эффективной и безопасной тактики лечения.

В качестве скрининга для выявления депрессии врачом онкологом может использоваться ультракороткий Опросник состояния здоровья пациента — PHQ-2 (табл. 3).

Таблица 3. Опросник состояния здоровья пациента — 2 (PHQ-2)

Как часто за последние две недели Вас беспокоили следующие проблемы?	Нет	Несколько дней	Больше половины дней	Почти каждый день
Утрата прежних интересов или удовольствия от повседневных занятий	0	1	2	3
Чувство тоски, угнетения, подавленности или безнадежности	0	1	2	3

Интерпретация. Оценка по шкале PHQ-2 колеблется от 0 до 6. Если оценка равна 3 или больше, вероятно наличие депрессивного расстройства. Пациенты с положительным результатом скрининга должны пройти психопатологическую диагностику у врача психиатра.

Учитывая частое наличие признаков тревожного синдрома у пациентов с депрессией, рекомендуют применять опросник состояния здоровья пациента PHQ-4 (табл. 4).

Таблица 4. Опросник состояния здоровья пациентов — 4 (PHQ-4)

Как часто за последние две недели Вас беспокоили следующие проблемы?	Нет	Несколько дней	Больше половины дней	Почти каждый день
Чувство нервозности, тревоги или напряжения	0	1	2	3
Неспособность справиться с волнением или контролировать беспокойство	0	1	2	3
Утрата прежних интересов или удовольствия от повседневных занятий	0	1	2	3
Чувство тоски, угнетения, подавленности или безнадежности	0	1	2	3

Интерпретация. Оценка по шкале колеблется от 0 до 12. Если сумма баллов от 3 до 5, предполагается легкое расстройство, от 6 до 8 — умеренной выраженности, 9–12 — тяжелое расстройство. Возможен анализ по каждой из подшкал: 1–2 (тревоги) и 2–3 (депрессии) — сумма более 3 баллов требует дальнейшей диагностики тревожного или депрессивного расстройства.

Для более качественной диагностики с учетом признаков, характерных для депрессии рекомендуется использовать Опросник состояния здоровья пациента — 9 PHQ-9 (табл. 5).

Таблица 5. Опросник состояния здоровья пациента — 9 (PHQ-9)

Как часто за последние две недели Вас беспокоили следующие проблемы?	Нет	Несколько дней	Больше половины дней	Почти каждый день
1. Вы утратили прежние интересы или удовольствие от повседневных занятий	0	1	2	3
2. У Вас было плохое настроение, Вы были подавлены, или чувствовали безнадежность	0	1	2	3



Как часто за последние две недели Вас беспокоили следующие проблемы?	Нет	Несколько дней	Больше половины дней	Почти каждый день
3. Вам было трудно заснуть, был прерывистый сон или Вы слишком много спали	0	1	2	3
4. Вы были утомлены или у Вас было мало сил	0	1	2	3
5. У Вас был плохой аппетит или Вы слишком много ели	0	1	2	3
6. У Вас было чувство, что Вы неудачник или что Вы подвели себя или свою семью	0	1	2	3
7. Вам было трудно сосредоточиться на чем-либо, например, на чтении или просмотре телепередач	0	1	2	3
8. Вы двигались или говорили так медленно, что другие люди замечали это, или, наоборот, Вы были настолько суетливы и взбудоражены, что двигались гораздо больше обычного	0	1	2	3
9. Вас посещали мысли, что лучше бы умереть или причинить себе вред	0	1	2	3

Интерпретация. Суммарные баллы 5, 10, 15 и 20 представляют собой пороговые значения для легкой, умеренной, среднетяжелой и тяжелой депрессии соответственно (табл. 6).

Вопрос 9 является единственным скрининговым вопросом о риске самоубийства. Пациент, ответивший утвердительно на вопрос 9, нуждается в дальнейшей оценке риска и профилактике суицида врачом психиатром.

Таблица 6. Предварительный диагноз и предлагаемые лечебные мероприятия

Оценка РНҚ-9	Тяжесть депрессии	Предлагаемые лечебные мероприятия
0–4	Минимальна или отсутствует	Нет
5–9	Легкая	Настороженное ожидание; повторите РНҚ-9 при последующем наблюдении. Рекомендуется психологическое консультирование
10–14	Умеренная	Направление к психиатру/психотерапевту. Лечение с учетом результата консультаций, и последующего наблюдения
15–19	Умеренно-тяжелая	Направление к психиатру/психотерапевту. Активное лечение с применением фармакотерапии и/или психотерапии
20–27	Тяжелая	Направление к психиатру/психотерапевту. Неотложное начало терапии

Кроме этого, в диагностике депрессивных расстройств у онкологических больных могут применяться и другие опросники (табл. 7).

Таблица 7. Опросники, применяющиеся в диагностике депрессивных расстройств у онкологических больных

Опросник	Описание
Опросник депрессии Бека (BDI, BDI-II)	BDI (21 пункт) — шкала самоотчета, оценивающая симптомы депрессии по 4-бальной шкале Лайкерта (0–3). Баллы ≥ 20 по BDI указывают на клиническую депрессию. Области: поведенческие, когнитивные и соматические компоненты депрессии, включая суицидальные мысли. BDI-II (21 пункт) — шкала самоотчета, оценивающая депрессию по 4-бальной шкале Лайкерта (0–3). Пороговые значения: <ul style="list-style-type: none">• минимальная депрессия: 0–13;• легкая депрессия: 14–19;• умеренная депрессия: 20–28;• тяжелая депрессия: 29–63
Шкала депрессии (CES-D, CES-D-SF) — Центр эпидемиологических исследований	CES-D (20 пунктов) и CES-D-SF (10 пунктов) — шкалы самооценки депрессивных симптомов Баллы CES-D ≥ 16 указывают на умеренную или тяжелую депрессивную симптоматику На CES-D относительно не влияет наличие физических симптомов
Шкала самооценки депрессии Цунга (ZSDS, BZDS)	ZSDS — это показатель самооценки симптомов депрессии из 20 пунктов (BZSDS состоит из 11 пунктов) по 4-бальной шкале Лайкерта. Пороговые значения: <ul style="list-style-type: none">• нормальный: ZSDS 20–39; BZSDS 11–21;• легкий: ZSDS 40–47; BZSDS 22–32;• умеренный: ZSDS 48–55; BZSDS 33–38;• тяжелый: ZSDS 56–80; BZSDS 39–44
Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)	Сумма баллов по шкале депрессии > 8 — высокая вероятность депрессии Сумма баллов по шкале тревоги > 8 — высокая вероятность тревожного расстройства Сумма баллов по обеим шкалам > 15 — необходима психологическая помощь

1.5. Алгоритм маршрутизации пациента при наличии признаков депрессии

Скрининг депрессивных расстройств является значимым, однако недостаточным методом диагностики для проведения эффективного и безопасного лечения больных. Диагноз депрессивного расстройства определяет психиатр или врач другой специальности, прошедший специальную подготовку и подтвердивший свою квалификацию для допуска к работе с пациентами, страдающими психическими расстройствами (Закон РФ N3185-I «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании»).

Клинико-психопатологическая диагностика, проводимая специалистом, основывается на анализе психического состояния по критериям депрессивных расстройств МКБ10 и включает:

- сбор жалоб пациента, эмоциональных и поведенческих реакций, речи и двигательной активности;

- анализ анамнеза с акцентом на наличие и особенностях предшествующих психических расстройств, особенностях личности и стрессовой истории;
- дифференциальную диагностику с расстройствами, при которых нередко имеется депрессивный синдром, в частности, органическими, личностными и шизофренией;
- анализ результатов обследования пациента, включая экспериментально-психологическую диагностику, неврологический статус, лабораторные показатели.

Далее план лечения разрабатывается совместно со специалистом, исходя из тяжести симптомов (рис. 1) и в соответствии с утвержденными Клиническими рекомендациями Минздрава РФ. При наличии легкой степени выраженности возможно психологическое консультирование с проведением психокоррекционных мероприятий. При наличии умеренной и тяжелой депрессии, требующей комплексной терапии, лечение осуществляется в соответствии с назначениями психиатра или психотерапевта.

При скрининге депрессивных расстройств с помощью ультракоротких опросников (PHQ-2) оценка в 0–1 балл представляет собой допустимый порог эмоциональных реакций и предполагает наблюдение. При наличии 2–3 баллов онкологическому больному следует рекомендовать заполнение опросника PHQ-9. При наличии легких симптомов (до 10 баллов) рекомендуется психологическое консультирование. Сумма баллов ≥ 10 требует дальнейшей диагностической оценки и направления на психопатологическую диагностику к психиатру для подтверждения диагноза и назначения лечения.

1.6. Лечение депрессивных расстройств

При лечении депрессивных расстройств у онкологических больных необходимо учитывать следующие принципы:

- Выявить комплекс предрасполагающих и провоцирующих факторов, связанных с развитием депрессии.
- Проводить эффективное лечение онкологического и сопутствующих заболеваний (например, эндокринных и сердечно-сосудистых), что способствует снижению выраженности депрессии, особенно в случаях, если тяжелое заболевание является основным психотравмирующим фактором.
- Необходимы изменения образа жизни с адекватными физическими нагрузками (при возможности) и нормализацией сна.
- Комплексное применение психотерапевтических, нелекарственных и психофармакологических методов лечения депрессивных расстройств, как наиболее эффективная терапевтическая тактика.
- Рекомендации по лечению зависят от предпочтений пациента и доступа к психиатрической и психотерапевтической помощи.
- Наблюдение и консультирование первично развившихся депрессий легкой степени тяжести возможно врачом-онкологом, прошедшим специальную подготовку по психиатрии или психиатром/психотерапевтом в амбулаторных условиях.

- Лечение тяжелых депрессий и депрессий с высоким суицидальным риском проводят в условиях психиатрического стационара.

1.6.1. Немедикаментозные методы лечения депрессивных расстройств

Немедикаментозные методы лечения могут являться альтернативой фармакологической терапии или использоваться для повышения ее эффективности.

- Психотерапия: применяют когнитивно-поведенческую психотерапию, интерперсональную терапию Клермана и Вейсман, логотерапию и др.
- Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) — применяют либо в качестве монотерапии, либо для повышения эффекта антидепрессантов при резистентных депрессиях.
- Электростимуляции мозга, магнито-конвульсивная терапия (МКТ) является вариантом импульсной ТМС с усилением мощности.
- Электросудорожная терапия — применяют при резистентных, психотических депрессиях с бредовыми переживаниями, выраженным психомоторным возбуждением или заторможенностью, высоким риском суицида, с отказом от приема пищи, противопоказаниях к фармакотерапии (напр., непереносимость или беременность).
- Другие: рефлексотерапия, светотерапия, депривация сна, нормобарическая гипоксия, разгрузочно-диетическая терапия, физические упражнения.

1.6.2. Фармакотерапия депрессии в онкологической практике

- Фармакотерапия депрессии проводится препаратами различных фармакологических групп. В зависимости от клинических особенностей депрессии врачом психиатром/психотерапевтом могут назначаться антидепрессанты, транквилизаторы, нейролептики и стабилизаторы настроения (антиконвульсанты).
- Необходимо учитывать, что помимо положительного эффекта относительно симптомов депрессии все психофармакологические препараты могут проявлять негативные эффекты, а также в некоторых случаях взаимодействовать с препаратами, назначаемыми для лечения онкологического заболевания (см. раздел 3 «Особенности применения лекарственных препаратов, используемых для лечения тревожных и депрессивных расстройств у онкологических больных»).
- Больным, получающим лечение тамоксифеном, следует избегать назначения пароксетина. На метаболизм тамоксифена меньше всего влияют эсциталопрам, сертралин, венлафаксин.
- Несмотря на более частые негативные эффекты при сравнении с антидепрессантами из группы СИОЗС, трициклические антидепрессанты обладают выраженным антидепрессивным эффектом и нередко назначаются психиатрами при тяжелых и резистентных депрессиях в качестве препаратов второго выбора.



- Атипичные нейролептики назначают при лечении депрессии с психотическими симптомами, а также депрессии в структуре биполярного аффективного расстройства (арипипразол, кветиапин, оланзапин, рисперидон).
- Антиконвульсанты (стабилизаторы настроения) назначают для профилактики депрессивных и маниакальных эпизодов при рекуррентном и биполярном аффективном расстройстве: в частности, карбамазепин, ламотриджин, вальпроат.
- Транквилизаторы назначают в начале лечения депрессии антидепрессантами (СИОЗС) для быстрого снижения интенсивности сопутствующей тревоги и нарушений сна в период до начала действия антидепрессанта. В связи с частым формированием зависимости, длительность назначения бензодиазепиновых транквилизаторов ограничена 3 неделями.
- На любом этапе лечения депрессии в качестве дополнительного воздействия рекомендуется подключение адекватной психотерапии, которая фокусируется на текущих проблемах пациента и включает элементы психообразования.
- Улучшение психического состояния при лечении депрессии наступает, как правило, в конце первой недели, однако длительность поддерживающего и профилактического этапов составляет как минимум 6 месяцев и зависит от особенностей течения расстройства (в частности, количества эпизодов и качества ремиссии). На всех этапах необходим регулярный контроль эффективности и безопасности лечения совместно врачом психиатром и онкологом.
- Преждевременная отмена назначенного лечения приводит к возобновлению депрессии.

2. ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Тревога — отрицательно окрашенная эмоция, выражающая ощущение неопределённости, ожидание негативных событий, трудноопределимые пессимистические предчувствия. Нормальная тревога служит адаптации к негативным внешним воздействиям, патологическая — приводит к значимой дезадаптации. Патологическая тревога (или тревожный синдром) наблюдается при многих психических расстройствах и включает эмоциональные, психомоторные, когнитивные и соматические проявления.

2.1. Факторы риска тревожных расстройств

- Предшествующее психическое расстройство;
- определенные свойства личности (тревожность, застенчивость, замкнутость, сенситивность, склонность к переживанию негативных эмоций);
- психотравмирующие события;
- чрезмерное употребление алкоголя и ПАВ, курение;
- наследственная отягощенность психическими расстройствами;

- некоторые сопутствующие соматические заболевания (онкологические, сердечно-сосудистые (аритмия), эндокринологические (гипертиреоз, сахарный диабет), респираторные (ХОБЛ, астма), хроническая боль и др.);
- проведение противоопухолевого лечения (химиотерапии или лучевой терапии).

2.2. Основные признаки и диагностические критерии тревожных расстройств

Наиболее частыми тревожными расстройствами в онкологической практике являются: генерализованное тревожное, паническое расстройство, расстройства адаптации. В этой группе рассматриваются также реакция на острый стресс и посттравматическое стрессовое расстройство, этиологически связанные со стрессовыми факторами.

Тревожные расстройства сопровождаются:

- беспокойством, опасениями, страхом, раздражительностью, повышением бдительности, нарушением концентрации внимания, гиперестезией, нарушением сна;
- ускорением течения мыслей и темпа речи;
- двигательным беспокойством (вплоть до выраженного возбуждения), мышечным и психическим напряжением, неспособностью к релаксации, нервозностью и неусидчивостью;
- соматовегетативными проявлениями (повышение АД, частоты пульса, дыхания, уровня глюкозы крови, сухость во рту, тошнота, учащенное мочеиспускание, потливость или зябкость, мышечное напряжение (до дрожи или болей в конечностях, мышцах) и др.

Оценка тревоги должна включать в себя опрос пациента, была ли тревога для него проблемой до постановки диагноза онкологического заболевания, усиливается ли тревога при определенных обстоятельствах (например, при проведении лечения или при посещении врача), каковы основные причины беспокойства и опасений, есть ли неконтролируемые физические симптомы, такие как боль, нарушения сердечной деятельности, тошнота и пр., а также имеется ли злоупотребление алкоголем или другими психоактивными веществами (ПАВ).

Диагностические критерии тревожных расстройств представлены в табл. 8.

Таблица 8. Диагностические критерии тревожных расстройств Международная классификация болезней 10 пересмотра (классификация психических и поведенческих расстройств), 1994

Диагноз	Основные симптомы	Временные критерии	Уточняющие характеристики
Генерализованное тревожное расстройство (F 41.1)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Генерализованная стойкая тревога, беспокойство и опасения 2. Мышечное (двигательное) напряжение (тремор, неспособность расслабиться, повышенный мышечный тонус, головные и мышечные боли) 3. Гиперактивность вегетативной нервной системы (потливость, тахикардия, тремор, приливы жара-холода, озноб, сухость во рту, дискомфорт в эпигастрии, тошнота, чувство нехватки воздуха, головокружение и др. симптомы вегетативного возбуждения) 4. Нарушения сна (затруднение засыпания, прерывистый и/или поверхностный сон, тревожные и/или кошмарные сновидения, пробуждения в тревоги, отсутствие отдыха утром) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Продолжительность ≥ 6 месяцев 2. Большинство дней за период по крайней мере несколько недель подряд 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Захватывает различные стороны жизни пациента, обстоятельства и виды деятельности 2. Тревога не поддается контролю, ее невозможно подавить усилием воли или рациональными убеждениями 3. Тревога несоразмерна актуальной жизненной ситуации пациента 4. Часто формируются коморбидные психические и соматические расстройства
Паническое расстройство (F 41.0)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Рекуррентные, непредсказуемые, спонтанно возникающие панические приступы, не связанные со специфическими ситуациями или предметами 2. Панические приступы сопровождаются выраженными вегетативными нарушениями (усиленное или учащенное сердцебиение, потливость, дрожание или тремор, сухость во рту, чувство нехватки воздуха, тошнота, приливы жара-холода, ощущение головокружения, «дурноты», «предобморочное состояние») 3. Страх смерти или страх потери контроля 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Панический приступ достигает максимума в течение нескольких минут и длится по меньшей мере несколько минут 2. Паническое расстройство умеренной степени — по меньшей мере 4 панических атаки в четырехнедельный период 3. Паническое расстройство тяжелой степени — по меньшей мере четыре панических приступа за четыре недели наблюдения 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Панический приступ дискретный 2. Может иметь сопутствующую агорафобию или другие фобии (напр., страх крови, медицинских манипуляций, посещения врача, замкнутых пространств и др.) 3. Быстро формируется страх ожидания приступа 4. На фоне панического приступа может подниматься АД 5. На фоне панического приступа могут возникать явления дереализации, деперсонализации 6. Могут формироваться коморбидные психические или соматические расстройства

Диагноз	Основные симптомы	Временные критерии	Уточняющие характеристики
Острая реакция стресс (F43.0)	<p>А. Воздействие острого стрессора</p> <p>Б. Симптомы возникают немедленно в течение 1 часа</p> <p>В. Проявления из критерия 1:</p> <ul style="list-style-type: none">– симптомы генерализованного тревожного расстройства: тревога, напряжение, опасения, вегетативные симптомы <p>Проявления из критерия 2:</p> <ul style="list-style-type: none">– уход от социальных контактов;– сужение внимания;– дезориентация;– гнев или агрессия;– отчаяние и безнадежность;– неадекватная гиперактивность;– неконтролируемое переживание горя	Средняя длительность — 48 часов. При длительном действии стрессора возможна длительность до 1 месяца	<p>F43.00 — легкая — соответствует критерию 1</p> <p>F43.01 — умеренная — критерий 1 и 2 симптома из критерия 2</p> <p>F43.02 — тяжелая — критерий 1 и 4 симптома из критерия 2 или диссоциативный ступор</p>
Расстройство адаптации (F 43.2)	<p>1. Состояние субъективного дистресса и эмоционального расстройства развиваются в период адаптации к значительному изменению в жизни или стрессовому жизненному событию (включая наличие или возможность серьезной физической болезни)</p> <p>2. Симптомы препятствуют социальному функционированию и продуктивности</p> <p>3. Проявления различны и включают депрессивное настроение, тревогу, беспокойство (или их смешение); чувство неспособности справиться, планировать или продолжать оставаться в настоящей ситуации; а также некоторую степень снижения продуктивности в ежедневных делах</p>	<p>1. Симптомы развиваются в течение одного месяца после подверженности идентифицируемому психосоциальному стрессору, который не представляет собой необычный или катастрофический тип</p> <p>2. Симптомы не продолжаются более, чем шесть месяцев после прекращения действия стресса или его последствий (кроме пролонгированной депрессивной реакции — до 2 лет)</p>	<p>1. Короткая депрессивная реакция</p> <p>2. Пролонгированная депрессивная реакция (до 2 лет)</p> <p>3. Смешанная тревожная и депрессивная реакция</p> <p>4. С преобладанием расстройств других эмоций</p> <p>5. С преобладанием нарушения поведения</p> <p>6. Со смешанными расстройствами эмоций и поведения</p> <p>1. Риск развития повышает индивидуальная предрасположенность или уязвимость, недостаток навыков проблемно-решающего поведения</p>

Диагноз	Основные симптомы	Временные критерии	Уточняющие характеристики
			2. Предрасполагающие свойства личности к развитию расстройства адаптации: низкая стрессоустойчивость, склонность к переживанию негативных эмоций, сенситивность, ранимость, мнительность, повышенная тревожность, низкая толерантность к неопределенности и/или критике, сниженная самооценка, импульсивность, впечатлительность
Пост-травматическое стрессовое расстройство (F 43.1)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Развивается вследствие чрезвычайного психотравмирующего воздействия, исключительно угрожающего жизни или катастрофического характера (в т. ч. постановка жизнеугрожающего диагноза) 2. Сопровождается экстремальным стрессом 3. Основные клинические проявления — повторные непроизвольные переживания обстоятельств травматического события, (мысли, образы, флешбэки) сопровождающиеся выраженной тревогой или страхом 4. Избегающее поведение (больной стремится избегать обстоятельств, напоминающих или ассоциирующихся со стрессором) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Длительность 1 мес. и более 2. Симптомы возникают обычно в течение шести месяцев от стрессового воздействия 3. При длительном течении или пролонгированном стрессовом воздействии может приводить к изменению личности 	<p>Могут присутствовать:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Психогенная амнезия (полная или частичная) 2. Стойкие симптомы повышения психологической чувствительности или возбудимости: <ul style="list-style-type: none"> – затруднение засыпания или сохранения сна; – раздражительность или вспышки гнева; – затруднения концентрации внимания; – настороженность; – гиперестезия. 3. Характеризуется высокой коморбидностью с другими психическими расстройствами, зависимостью от алкоголя и других ПАВ

2.3. Психометрические методики для скрининга (первичной диагностики) тревожных расстройств

В качестве начального скрининга для выявления тревожного расстройства может использоваться ультракороткий опросник Генерализованное тревожное расстройство (ГТР) Generalized Anxiety Disorder — 2 (GAD-2) или опросник Генерализованное тревожное расстройство (ГТР) Generalized Anxiety Disorder — 7 (GAD-7) (табл. 9 и 10). Несмотря на наименование, данные опросники направлены на выявление не только ГТР, но и любого другого тревожного расстройства.

Таблица 9. Генерализованное тревожное расстройство — 2 (GAD-2)

Как часто за последние 2 недели Вас беспокоили следующие проблемы?	Нет	Несколько дней	Больше половины дней	Почти каждый день
1. Вы чувствуете нервозность, беспокойство или напряжение	0	1	2	3
2. Вы не можете успокоиться или контролировать беспокойство	0	1	2	3

Интерпретация: Оценка в 3 балла является критерием для выявления возможных случаев, при которых требуется дальнейшая оценка генерализованного тревожного расстройства с направлением к специалисту согласно алгоритму (рис. 2). При наличии 3–6 баллов онкологическому больному возможно рекомендовать заполнение опросника GAD-7.

Таблица 10. Генерализованное тревожное расстройство (ГТР) — 7 (GAD-7)

Как часто за последние две недели Вас беспокоили следующие проблемы?	Нет	Несколько дней	Больше половины дней	Почти каждый день
1. Вы чувствуете нервозность, беспокойство или напряжение	0	1	2	3
2. Вы были не способны успокоиться или контролировать беспокойство	0	1	2	3
3. Испытывали чрезмерное беспокойство по разным поводам	0	1	2	3
4. Вам было трудно расслабиться	0	1	2	3
5. Были настолько суетливы, что было трудно усидеть на месте	0	1	2	3
6. Вы легко злились и раздражались	0	1	2	3
7. Вы чувствовали боязнь, будто может случиться что-то ужасное	0	1	2	3

Интерпретация. Следующие критические значения коррелируют с уровнем тяжести тревоги:

- Оценка 0–4: минимальная тревожность
- Оценка 5–9: легкая тревожность
- Оценка 10–14: умеренная тревожность
- Оценка более 15: сильная тревожность.

При скрининге тревожных расстройств оценка в 8 баллов или выше представляет собой допустимый порог для выявления вероятных случаев тревожного расстройства; для определения наличия и варианта тревожного расстройства необходима дальнейшая диагностическая оценка и направление к специалисту согласно алгоритму (рис. 2).

В таблице 11 представлены опросники, которые можно использовать для выявления тревожности у онкологических больных (табл. 10).

Таблица 11. Опросники для скрининга тревожных расстройств

Опросник	Описание
Шкала тревоги Бека (The Beck Anxiety Inventory, BAI)	BAI (21 пункт) — шкала самоочета, предназначенная для скрининга тревоги и оценки степени её выраженности Контрольные баллы: Значения от 0 до 9 баллов свидетельствует об отсутствии тревоги. Значения от 10 до 21 балла свидетельствует о незначительном уровне тревоги. Значения от 22 до 35 баллов соответствуют средней выраженности тревоги. Значения от 36 до 63 баллов свидетельствуют об очень высокой тревоге. Каждый пункт включает один из типичных симптомов тревоги, телесных или психических и оценивается от 0 до 3 баллов
Шкала тревоги Гамильтона (The Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS)	HARS — клиническая рейтинговая шкала, предназначенная для измерения тяжести тревожных расстройств врачом. Состоит из 14 пунктов, каждый из которых оценивается по шкале Ликкена. 17 баллов и менее — отсутствие тревоги; 18–24 балла — средняя выраженность тревожного расстройства; 25 баллов и выше — тяжелое тревожное расстройство
Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)	Используется как скрининговая шкала для выявления тревоги и депрессии. Состоит из 14 вопросов, на каждый из которых нужно выбрать от 0 до 4 баллов, и двух частей: 1. Тревога. HADS-A: • 0–7 баллов — норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги); • 8–10 баллов — субклинически выраженная тревога; • 11 баллов и выше — клинически выраженная тревога 2. Депрессия. HADS-D: • 0–7 баллов — норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов депрессии); • 8–10 баллов — субклинически выраженная депрессия; • 11 баллов и выше — клинически выраженная депрессия
Шкала тревоги Спилберга–Ханина (State-Trait Anxiety Inventory, STAI)	STAI — это шкала самооценки уровня тревоги (20 пунктов) Позволяет оценить как личностную, так и ситуативную тревожность • до 30 баллов — низкая; • 31–44 балла — умеренная; • 45 и более — высокая
Шкала самооценки тревоги Цунга (Zung Self — Rating Anxiety Scale, SAS)	SAS — шкала самооценки тревоги из 20 пунктов по 4-балльной шкале. 5 пунктов оценивают аффективные симптомы, остальные 15 — соматические. Пороговые значения: • нормальный диапазон: 20–44; • легкая и умеренная тревожность: 45–59; • выраженная тревожность: 60–74; • крайняя тревожность: 75–80. Оценивается по 4 группам проявлений: когнитивные, вегетативные, двигательные симптомы и симптомы центральной нервной системы
Опросник «Беспокойство о прогрессировании заболевания»	Методика включает 18 утверждений и включает в себя следующие шкалы: «Принятие», «Воспринимаемые преимущества» и «Беспомощность»

Опросник	Описание
Краткий опросник тревоги о здоровье (Short health anxiety inventory, SHAI)	Опросник состоит из 18 пунктов и имеет трехфакторную структуру: «Тревога о здоровье», «Страх негативных последствий заболевания», «Бдительность к телесным ощущениям» Оценка: <ul style="list-style-type: none">• 0–18 — низкая выраженность тревоги;• 19–36 — средняя выраженность тревоги;• 37–54 — высокая выраженность тревоги.
Скрининговый опросник для выявления приступов паники (Patient Health Questionnaire/Panic Screening Questions (PHQ))	Используется в качестве скрининга для выявления тревоги, наличия панических приступов. Состоит из двух пунктов, в каждом из которых несколько вопросов, на которые нужно ответить — «Да/Нет». При ответе «Да» на вопросы пункта 1a — d «Да» и на 4 любых вопроса пункта 2a — k «Да» можно предполагать наличие у пациента психического расстройства.
Опросник для скрининга посттравматического стрессового расстройства (Trauma Screening Questionnaire)	Определяет тяжесть клинических проявлений, течение заболевания, основную психопатологическую симптоматику ПТСР. Состоит из 10 вопросов, отражающих наличие повторных непроизвольных переживаний и возбуждения, с вариантами ответа «Да/Нет». Если балл, полученный по опроснику, равен или превышает 6, то испытуемого следует отнести к группе риска.

2.4. Алгоритм маршрутизации пациента при симптомах или нарушениях, характерных для тревожного расстройства

Скрининг тревожных расстройств является значимым, однако недостаточным методом диагностики для проведения эффективного и безопасного лечения больных. Необходима клинико-психопатологическая диагностика, проводимая психиатром.

При скрининге тревожного расстройства возможно использование ультракоротких опросников GAD-2 и/или GAD-7. При использовании опросника GAD-2 оценка в 0–2 балла представляет собой допустимый порог эмоциональных реакций и предполагает наблюдение. При наличии 3–6 баллов онкологическому больному возможно рекомендовать заполнение опросника GAD-7. При наличии легких симптомов (до 10 баллов) рекомендуется психологическое консультирование. Сумма баллов ≥ 10 требует дальнейшей диагностической оценки и направления на психопатологическую диагностику к психиатру для подтверждения диагноза и назначения лечения.

2.5. Лечение тревожных расстройств

При выявлении у онкологических больных симптомов тревожных расстройств план лечения разрабатывается совместно со специалистом, исходя из тяжести симптомов (см.

алгоритм выше). Легкое беспокойство, незначительная тревожность переживания о своем здоровье, не приводящие к дезадаптации, могут купироваться медицинским психологом с помощью психокоррекционных мероприятий. Диагностика и лечение психических (клинически верифицированных) расстройств осуществляется врачом-психотерапевтом или врачом-психиатром. Проводится психофармакотерапия, психотерапия и нелекарственная терапия или их комбинация в соответствии с утвержденными Клиническими рекомендациями Минздрава РФ.

При лечении тревожных расстройств у онкологических больных важно учитывать следующие принципы:

1. Необходимо выявить комплекс факторов, с которыми связано возникновение тревоги у пациента.
2. Проведение эффективного лечения основного онкологического и сопутствующих (например, эндокринных) заболеваний способствует снижению выраженности тревоги, особенно в случаях, если это заболевание является основным провоцирующим фактором.
3. Изменение образа жизни с адекватными физическими нагрузками (при возможности), соблюдением режима труда и отдыха, сбалансированное питание и нормализация сна, а также ограничение употребления кофеина могут значительно уменьшить симптомы тревоги. Рекомендуется отказ от употребления алкоголя, курения, употребления ПАВ. Пациентам, которые не могут сразу отказаться от курения рекомендован переход на никотин-содержащие продукты, исключаяющие горение табака, с целью снижения рисков на пути к прекращению курения.
4. Рекомендации по лечению зависят от предпочтений пациента и доступа к психолого-психотерапевтической и психиатрической помощи.
5. Рекомендуется совместное применение психотерапевтических и психофармакологических методов лечения тревожных расстройств.
6. Рекомендуется проводить психообразование пациентов для формирования у них адекватных представлений о характере тревожных нарушений, возможностях их купирования и для повышения приверженности лечению.
7. Медикаментозные назначения осуществляет врач-психотерапевт или врач-психиатр.

2.5.1. Немедикаментозные методы лечения

1. У пациентов с симптомами тревоги следует рассмотреть возможность применения:
 - психологической самопомощи;
 - методов релаксации;
 - методов саморегуляции;

- других техник снижения тревожности;
 - принципов гигиены сна;
 - когнитивно-поведенческой психотерапии;
 - краткосрочной психодинамической психотерапии;
 - личностно-ориентированной (реконструктивной) психотерапии;
 - метод «Десенсибилизации и переработки движениями глаз» (ДПДГ);
 - индивидуальной нарративной экспозиционной терапии.
2. Применяется иное немедикаментозное лечение:
- технологии БОС-терапии (метод биологически обратной связи) с использованием мониторинга ЭЭГ;
 - методы транскраниальной магнитной стимуляции.

2.5.2. Медикаментозное лечение

Для фармакотерапии тревожных расстройств могут применяться анксиолитики, антидепрессанты, атипичные нейролептики, антиконвульсанты и другие препараты. Имеются ограниченные данные о применении антидепрессантов у онкологических больных. Однако их эффективность у других групп пациентов для коррекции симптомов тревожных расстройств позволяет использовать эти препараты после консультации со специалистом и с учетом их побочных эффектов и возможного взаимодействия с другими используемыми лекарственными препаратами, а также сопутствующей патологии пациента.

Медикаментозные назначения осуществляет врач-психотерапевт или врач-психиатр.

3. ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТРЕВОЖНЫХ И ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ, У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

При назначении препаратов для лечения тревожных и депрессивных расстройств в онкологической практике следует учитывать их побочные и негативные эффекты, возможность взаимодействия с другими препаратами, в т. ч. и противоопухолевыми, а также сопутствующие заболевания пациента (табл. 12).

Таблица 12. Группы препаратов и их особенности, применяющиеся для лечения тревожных и депрессивных расстройств

Группы препаратов/препараты	Основные побочные эффекты и меры предосторожности	Основные клинические преимущества
Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов (трициклические АД): <ul style="list-style-type: none"> • амитриптилин • имипрамин • кломипрамин • пипофезин 	<ul style="list-style-type: none"> • Возможны антихолинергические эффекты: сухость во рту, нечеткость зрения, запоры, задержки мочеиспускания • Кардиотоксический эффект в высоких дозах. Удлинение интервала QT на ЭКГ • Возможно усиление когнитивных нарушений в пожилом возрасте 	Амитриптилин в малых дозах используют для улучшения сна и снижения интенсивности боли
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: <ul style="list-style-type: none"> • пароксетин • сертралин • флувоксамин • флуоксетин • циталопрам • эсциталопрам 	<p>Могут вызывать:</p> <ul style="list-style-type: none"> • головную боль; • нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта; • сексуальную дисфункцию; • бессонницу; • усиление тревоги и беспокойства в начале лечения; • снижение агрегации тромбоцитов; • гипонатриемию; • серотониновый синдром (при комбинации двух и более серотониновых антидепрессантов). <p>Возможно удлинение интервала QT на ЭКГ (циталопрам, эсциталопрам в высоких дозах), наблюдаются взаимодействия между лекарственными средствами через CYP450 (особенно при назначении пароксетина). Больным, получающим лечение тамоксифеном следует избегать назначения пароксетина.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Хороший профиль «эффективность — переносимость — безопасность» • Возможность однократного приема в день • Наличие долговременного эффекта от терапии • Эсциталопрам, циталопрам, сертралин обладают минимальным взаимодействиями с другими лекарственными средствами; на метаболизм тамоксифена меньше всего влияют эсциталопрам, сертралин, венлафаксин
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина: <ul style="list-style-type: none"> • дулоксетин • венлафаксин • милнаципран 	<ul style="list-style-type: none"> • Несколько худшая переносимость и профиль побочных эффектов, чем СИОЗС • Нарушение функциональных тестов печени • Возможна дизурия • Повышение артериального давления в высоких дозах 	<ul style="list-style-type: none"> • Однократный прием • Дулоксетин — используют при нейропатической боли и фибромиалгии (необходима оценка психического состояния в связи с возможными негативными эффектами)

Группы препаратов/препараты	Основные побочные эффекты и меры предосторожности	Основные клинические преимущества
Норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты (прочие антидепрессанты): <ul style="list-style-type: none">• миансерин;• мirtазапин	<ul style="list-style-type: none">• Небольшой риск агранулоцитоза (контроль количества лейкоцитов в крови и абсолютного количества нейтрофилов)• Повышает уровень липидов• Противопоказан при фенилкетонурии	<ul style="list-style-type: none">• Седативные свойства, способствуют улучшению сна• Стимулируют аппетит и повышение веса тела.• Противорвотные свойства• Используются при приливах, сексуальной дисфункции
Мелатониновый антидепрессант: <ul style="list-style-type: none">• агомелатин	<ul style="list-style-type: none">• Противопоказан при печеночной недостаточности и непереносимости лактозы• Вызывает повышение уровня трансаминаз АСТ, АЛТ• Возможен кожный зуд	<ul style="list-style-type: none">• Отсутствуют сердечно-сосудистые и сексуальные негативные эффекты
Серотонинергические модуляторы: <ul style="list-style-type: none">• вортиоксетин	<ul style="list-style-type: none">• Преходящие желудочно-кишечные нарушения• Серотониновый синдром при комбинации с СИОЗС	<ul style="list-style-type: none">• Отсутствуют сердечно-сосудистые негативные эффекты• Прокогнитивный эффект• Минимальное влияние на сексуальную функцию
Специфические серотонинергические антидепрессанты: <ul style="list-style-type: none">• тразодон	<ul style="list-style-type: none">• Возможна ортостатическая гипотезия• Желудочно-кишечные нарушения• Аллергические реакции• При комбинации с СИОЗС возможен серотониновый синдром	<ul style="list-style-type: none">• Способствуют улучшению сна• Отсутствует негативный эффект на сексуальную функцию
«Малые» нейрорептики: <ul style="list-style-type: none">• алимемазин;• перидазин;• сульпирид;• тиоридазин;• флулентиксол;• хлорпрохитаксен	<ul style="list-style-type: none">• Тиоридазин — возможен кардиотоксический эффект• Сульпирид — повышение пролактина в крови (противопоказан при гормональнозависимых опухолях)	<ul style="list-style-type: none">• Алимемазин — выраженный антигистаминный и седативный эффект• Сульпирид — положительный эффект при тревоге и функциональных желудочно-кишечных нарушениях• Флулентиксол — антидепрессивный эффект в малых дозах

Группы препаратов/препараты	Основные побочные эффекты и меры предосторожности	Основные клинические преимущества
Атипичные нейролептики: <ul style="list-style-type: none"> • арипипразол; • кветиапин; • оланзапин; • рисперидон 	<ul style="list-style-type: none"> • Оланзапин и кветиапин могут вызвать выраженную седацию, особенно у пожилых. Предпочтительно применение препарата в вечернее время • Повышение уровня пролактина в крови (противопоказаны при гормональнозависимых опухолях) • Повышение веса тела, возможно развитие метаболического синдрома (наибольший риск у оланзапина) 	<ul style="list-style-type: none"> • Обладают противорвотным действием, что связано с аффинностью к множеству рецепторов в центральной нервной системе, участвующих в патогенезе тошноты и рвоты на фоне проведения химиотерапии. По данным некоторых рандомизированных исследований оланзапин обеспечивает лучший контроль тошноты по сравнению с апрепитантом • Показаны при присоединении психотических симптомов и лечении биполярного расстройства.
Бензодиазепиновые транквилизаторы: <ul style="list-style-type: none"> • алпразолам; • диазепам; • лоразепам; • мидазепам; • феназепам 	<ul style="list-style-type: none"> • Вызывают зависимость, что ограничивает их длительное применение и соотношение польза/риск • Часто используются в сочетании с антидепрессантами в начале лечения и психотерапией • Может быть выраженный синдром отмены • Могут вызывать: <ul style="list-style-type: none"> – седацию, заторможенность; – нарушения координации; – снижение концентрации внимания; – ортостатическую гипотензию; – угнетение дыхания 	<ul style="list-style-type: none"> • Могут использоваться для экстренного купирования тревоги • Обладают седативным и противотревожным свойствами • Целесообразно использовать при наличии тошноты и рвоты ожидания • Возможно эпизодическое применение (например, перед медицинскими манипуляциями) • Часто используются в сочетании с антидепрессантами и психотерапией.

Группы препаратов/препараты	Основные побочные эффекты и меры предосторожности	Основные клинические преимущества
Небензодиазепиновые транквилизаторы: <ul style="list-style-type: none">• афобазол;• бупиرون;• гидроксизин;• фенибут;• этифоксин	<ul style="list-style-type: none">• Возможна индивидуальная непереносимость• Пациентам с нарушениями функции печени или почек рекомендуются небольшие суточные дозы• Могут вызывать:<ul style="list-style-type: none">– седацию, заторможенность;– нарушение концентрации внимания;– головную боль	<ul style="list-style-type: none">• Менее выраженный анксиолитический эффект и меньшее число негативных эффектов при сравнении с бензодиазепинами• Хорошая переносимость• Возможен длительный прием• Улучшают засыпание• Возможно эпизодическое применение (например, перед медицинскими манипуляциями)
Антиконвульсанты: <ul style="list-style-type: none">• вальпроат;• карбамазепин;• ламотриджин	Возможна индивидуальная непереносимость, агранулоцитоз, тромбоцитопения, кожная сыпь, токсический гепатит, аллергические реакции.	Используют для профилактики депрессивных и маниакальных эпизодов при рекуррентном и биполярном аффективном расстройстве.

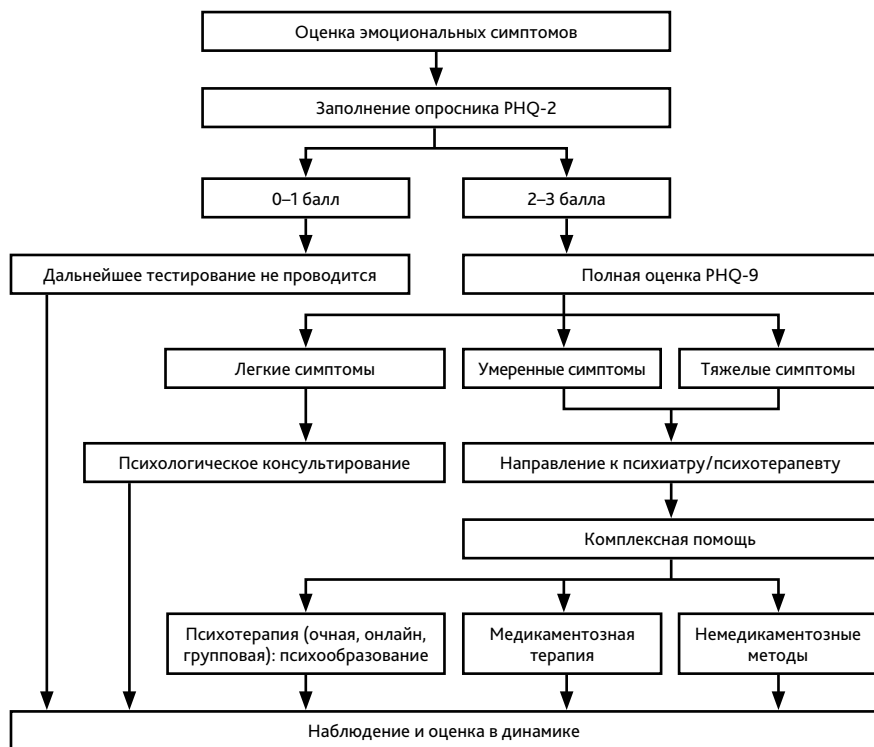


Рисунок 1. Алгоритм маршрутизации пациента при депрессивных расстройствах

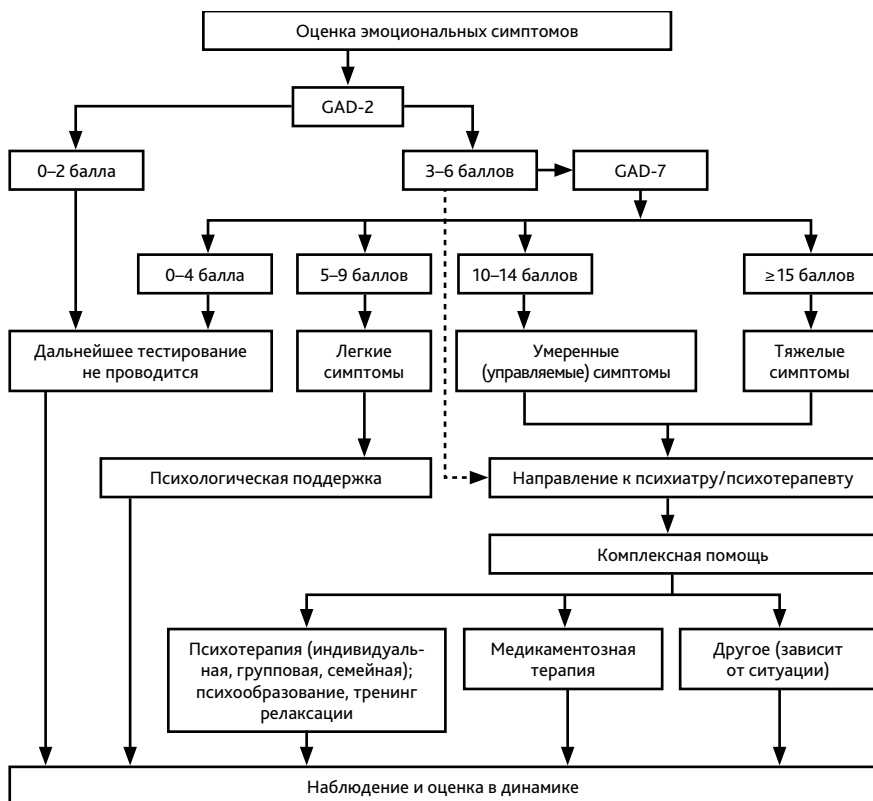


Рисунок 2. Алгоритм маршрутизации пациента при тревожных расстройствах.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-25>

Цитирование: Владимирова Л.Ю., Геворкян Э.Ю., Гладков О.А. и соавт. Нарушения когнитивных функций. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):472–483.

НАРУШЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ

Коллектив авторов: Владимирова Л.Ю., Геворкян Э.Ю., Гладков О.А., Караваева Т.А., Коляго О.О., Семенова Н.Д., Семиглазова Т.Ю., Шпорт С.В.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, chemo-brain, химический мозг, химический туман, онкология, психиатрия, психотерапия, психоонкология, онкопсихиатрия

- Когнитивные функции — наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним: восприятие информации, обработка и анализ информации, запоминание и хранение, обмен информацией, построение и осуществление программы действий. К когнитивным функциям относится внимание, память, речь, мышление, гнозис, праксис.
- Когнитивные нарушения — субъективно и/или объективно выявляемое ухудшение когнитивных функций по сравнению с исходным индивидуальным и/или средними возрастными и образовательными уровнями вследствие органической патологии головного мозга и нарушения его функции различной этиологии, влияющее на эффективность обучения, профессиональной, социальной и бытовой деятельности.
- Хемо-мозг (chemo brain или «химический мозг», «химический туман») — нарушения мышления и памяти, возникающие у онкологических пациентов вовремя или после химиотерапии, которые принято описывать общим термином. В настоящее время это понятие стало шире — когнитивные нарушения, возникающие до, вовремя и после лечения рака с использованием лекарственной терапии или других видов специального лечения.
- Когнитивные нарушения у онкологических больных могут быть обусловлены как специальным лечением, так и быть проявлением сопутствующих неврологических заболеваний (сосудистые и нейродегенеративные) и психических расстройств или состояний (депрессия, деменция, делирий, психоз и др.), а также метаболических состояний (нарушения электролитов и др.). Когнитивные нарушения, связанные с противоопухолевой терапией, как правило, носят обратимый

характер после отмены терапии. Их возникновение возможно и в отдаленные периоды наблюдения за больными после проведенного лечения.

Когнитивные нарушения могут быть диагностированы до начала лечения, но в подавляющем большинстве (до 75% случаев) в процессе проводимой противоопухолевой терапии, у части больных — в отдаленные периоды наблюдения.

1. ФАКТОРЫ РИСКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ
У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

1. Противоопухолевая лекарственная терапия:
- химиотерапия — доксорубин, эпирубин, метотрексат, фторурацил, паклитаксел, препараты платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин);

– эндокринная терапия — ингибиторы ароматазы (летрозол, экземестан, анастрозол), модуляторы эстрогеновых рецепторов (тамоксифен, торемифен), андрогенная депривационная терапия (лейпрорелин, гозерелин);

– иммунотерапия — ингибиторы иммунных контрольных точек, CAR-T-клетки;

– таргетная терапия — антиангиогенная терапия, ингибиторы тирозинкиназ и др. (см. табл. 1).
2. Полипрагмазия
3. Нейротоксичность, вызванная опиоидами
4. Нарушение электролитов (гипомагниемия, гипонатриемия, гиперкальциемия)
5. Инфекция
6. Метастазы в головной мозг или первичная опухоль головного мозга
7. Возраст (пожилой)
8. Пременопауза
9. Предшествующая лучевая терапия на головной мозг
10. Сопутствующие заболевания: психические, нейродегенеративные заболевания, патология сосудов головного мозга

Таблица 1. Виды таргетной терапии и побочные действия, включая когнитивные нарушения

Виды таргетной терапии	Побочные действия, включая когнитивные нарушения
Трастузумаб	Головокружение, сонливость или бессонница, тревога, депрессия, интеллектуальные нарушения, головная боль
Пертузумаб	
Рибоциклиб, палбоциклиб	Бессонница, головная боль, головокружение
Лапатиниб	Дисгевзия, головная боль, головокружение
	Головная боль, бессонница
Ингибиторы EGFR: панитумумаб, цетуксимаб	Бессонница, тревожность, головокружение, головная боль

Виды таргетной терапии	Побочные действия, включая когнитивные нарушения
Ингибиторы VEGF: бевацизумаб	Головная боль, расстройства вкуса, сонливость, обморок
Ингибиторы тирозинкиназы: Гефитиниб Афатиниб Осимертиниб Кризотиниб	Нарушение вкусовой чувствительности, утомляемость, ощущение «ползания мурашек по телу» Сенсорное и моторное расстройство, головокружение, бессонница
Сорафениб Сунитиниб	Депрессия, обратимый энцефалопатический синдром Головная боль, головокружение, бессонница или повышенная сонливость
Лорлатиниб	Нарушение настроения, когнитивных функций, речи и психозы

2. ДИАГНОСТИКА

2.1. Основные признаки и диагностические критерии когнитивных нарушений

Симптомы когнитивных нарушений:

- нехарактерная для пациента дезорганизованность;
- ощущение затуманенности сознания («туман» в голове);
- трудности с концентрацией внимания;
- трудности с подбором слов, трудности с подбором слов, в том числе при использовании речи и назывании окружающих предметов;
- трудности в счете, письме;
- трудности в запоминании нового;
- трудности в освоении новых навыков;
- неспособность к многозадачности;
- нарушения краткосрочной памяти;
- увеличение времени, затрачиваемого на выполнение рутинных задач.

Изменение когнитивных функций по степеням тяжести и в зависимости от клинических проявлений представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2. Классификация когнитивных нарушений в соответствии с критериями токсичности CTCAE v5.0 [NCI CTCAE, v. 5.0, URL: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm]

Степень тяжести по CTCAE 5.0	Изменения когнитивных функций
Когнитивные нарушения 1 степени	Когнитивные нарушения легкой степени тяжести; не влияют на работу/учебу/повседневную жизнь; не указаны специализированные образовательные услуги/устройства.

Степень тяжести по СТCAE 5.0	Изменения когнитивных функций
Когнитивные нарушения 2 степени	Когнитивные нарушения средней степени тяжести; влияют на работу/учебу/повседневную жизнь, но способны к самостоятельной жизни; указаны специализированные ресурсы на неполный рабочий день.
Когнитивные нарушения 3 степени	Тяжелая когнитивная недостаточность; значительное снижение производительности на работе/в школе/в жизни

Таблица 3. Степень нарушения когнитивных функций

Степень	Клинические проявления
Легкие	Незначительное отклонение показателей по сравнению с преморбидным уровнем. Отражаются в жалобах пациента, но не обращают на себя внимание окружающих. Не вызывают затруднений в повседневной жизни, даже в наиболее сложных ее формах.
Умеренные	Моно- или полифункциональное снижение когнитивных способностей расстройства, выходящие за рамки возрастной нормы, но не ограничивающие самостоятельность и независимость, т. е. не вызывающие дезадаптацию в повседневной жизни и не сопровождающиеся изменением социальной, бытовой и профессиональной деятельности, за исключением наиболее сложных их видов. Отражаются в жалобах пациента и обращают на себя внимание окружающих. Могут препятствовать наиболее сложным формам интеллектуальной активности.
Тяжелые	Полифункциональные расстройства, соответствующие выраженному изменению познавательных функций и выходящие за рамки возрастной нормы, ограничивающие самостоятельность и независимость, т. е. вызывающие дезадаптацию существенные нарушения в повседневной жизни с развитием бытовой и социальной дезадаптации пациента.

2.2. Принципы диагностики и ведения пациентов с ЗНО при наличии симптомов или нарушений, характерных для когнитивных нарушений

При обращении пациента, имеющего злокачественное новообразование (ЗНО), с жалобами на симптомы или признаки когнитивных расстройств, рекомендуется соблюдение следующих принципов:

- У больных с ЗНО, получающих противоопухолевое лекарственное лечение, использовать возможность профилактики данных нарушений (см. п. 3.).
- При наличии каких-либо изменений в когнитивных функциях онкологических больных необходимо привлечение врачей, имеющих специальную подготовку, для исключения психиатрических, нейродегенеративных заболеваний, патологии сосудов головного мозга и других. Диагностику и лечение психических расстройств у больных онкологическими заболеваниями проводит врач-психиатр или врачи другой специальности, прошедшие специальную подготовку и подтвердившие свою квалификацию для допуска к работе с пациентами, страдаю-

щими психическими расстройствами (Закон РФ N3185-I «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании»).

- Обследование с целью диагностики когнитивных нарушений проводится независимо от возраста, пола и стадии заболевания.
- Онкологическим больным, у которых отмечается нарушение когнитивных функций, комплексно оценивают предрасполагающие и провоцирующие факторы для их выявления и устранения, включая сбор анамнеза, анализ принимаемых препаратов, коморбидных заболеваний, физикальное обследование, а также специальные лабораторные и инструментальные исследования в зависимости от целей лечения пациента.
- Для диагностики и оценки динамики когнитивных расстройств рекомендуется использовать психометрические подходы (скрининговые шкалы/опросники), в динамике с исходным уровнем.
- Учитывать значимость диагностики и коррекции когнитивных расстройств для повышения эффективности противоопухолевой терапии, улучшения соматического здоровья, комплаенса и качества жизни.
- Осуществлять оптимальный выбор тактики в плане коррекции когнитивных расстройств с преимущественными рекомендациями на начальных этапах лечения немедикаментозных методов коррекции, а в случае их недостаточной эффективности — лекарственных назначений совместно с врачом-психиатром/психотерапевтом, что позволяет проводить безопасное и эффективное комплексное лечение пациентов.
- Контролировать возможные негативные эффекты и лекарственные взаимодействия при проведении медикаментозного лечения психических расстройств и онкологических заболеваний

Партнерская модель помощи пациентам с когнитивными нарушениями и онкологическими заболеваниями является наиболее эффективной и безопасной при сравнении с консультативной помощью: при выявлении у онкологических больных симптомов когнитивных нарушений/психических расстройств план лечения и дальнейшее ведение пациента проводится совместно онкологом и психологом, психиатром/психотерапевтом.

2.3. Психометрические методики для диагностики когнитивных нарушений

Для верификации и определения степени выраженности когнитивных нарушений у пациента проводится специализированное нейропсихологическое обследование (табл. 4).

- Объем нейропсихологического обследования, количество тестов и выбор методик зависит от тяжести когнитивных расстройств, характера имеющихся нарушений, целей, стоящих перед специалистом.
- Рекомендуется проводить тестирование на разных этапах лечения для сравнения показателей в динамике — до начала лечения и после.

Таблица 4. Основные нейropsychологические методики, используемые в диагностике когнитивных расстройств

Тесты	Область исследования
1 Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE)	Ориентировка во времени и месте, восприятие, память, устный счет, узнавание предметов, письменная и разговорная речь
2 Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA)	Управляющие функции, внимание, зрительно-пространственные функции, гнозис, память
3 Тест пяти слов	Память, внимание
4 Тест рисования часов	Управляющие функции, зрительно-пространственные функции
5 Методика «вербальных ассоциаций»	Речь, семантическая память, управляющие функции
6 Адденбрукская когнитивная шкала (Addenbrooke's Cognitive Examination — Revised, ACE-R)	Внимание и ориентация, память, речевая активность, речь и зрительно-пространственные функции
7 Батарея лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery, FAB)	Словесно-логическое мышление, беглость речи, динамический праксис, исполнительные и регуляторные функции
8 Нейropsychологический тест прокладывания путей (Trail Making Test, TMT)	Исполнительные навыки и характеристики внимания
9 Висконсинский тест сортировки карточек (Wisconsin Card Sorting Test, WCST)	Внимание и способность к категориальному мышлению

У пациентов с умеренными когнитивными нарушениями наибольшей диагностической точностью обладают шкалы: Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) и Адденбрукская когнитивная шкала ACE-R, более трудоемкая.

В рутинной практике врачей первичного звена и врачей онкологов, зачастую требуется быстрая оценка наличия или отсутствия значимой когнитивной дисфункции, для чего предложены различные скрининговые инструменты, использование которых требует всего нескольких минут. Один из таких инструментов, скрининговый тест Мини-Ког, приведен в примечании.

ПРИМЕЧАНИЕ:

Модифицированная методика Мини-Ког

Оригинальное название: Mini-Cog

Источник: Borson S., Scanlan J. M., Chen P. J., et al. The Mini-Cog as a screen for dementia: Validation in a population-based sample. J Am Geriatr Soc 2003; 51: с. 1451–1454.

Тип: шкала оценки

Назначение: скрининговая оценка наличия выраженных когнитивных нарушений

Содержание:

1. Проинструктируйте пациента: «Повторите три слова: лимон, ключ, шар». Слова должны произноситься максимально четко и разборчиво, со скоростью 1 слово в секунду. После того как пациент повторил все три слова, нужно попросить его: «А теперь запомните эти слова. Повторите их еще один раз». Добиваемся того, чтобы пациент самостоятельно вспомнил все три слова. При необходимости предъявляем слова повторно до 5 раз.
2. Проинструктируйте пациента: «Нарисуйте, пожалуйста, круглые часы с цифрами на циферблате и со стрелками. Все цифры должны стоять на своих местах, а стрелки должны указывать на 13:45». Больной должен самостоятельно нарисовать круг, расставить цифры, изобразить стрелки. Подсказки не допускаются. Больной также не должен смотреть на реальные часы у себя на руке или на стене. Вместо 13:45 можно попросить поставить стрелки на любое другое время.
3. Проинструктируйте пациента: «Теперь давайте вспомним три слова, которые мы учили в начале». Если больной самостоятельно не может вспомнить слова, можно предложить подсказку. Например: «Вы запоминали еще какой-то фрукт... инструмент... геометрическую фигуру».

Подсчет баллов: пациент получает по одному баллу за каждое слово, повторенное без подсказки (всего 0–3 балла). За рисование часов (0–2 балла; 1 балл — все цифры расставлены в правильном порядке и приблизительно на то место, которое они занимают на циферблате. 1 балл — стрелки указывают правильное время; длина стрелок (часовая, минутная) не оценивается. Неспособность или отказ нарисовать часы — 0 баллов). Общий результат представляет собой сумму результатов двух заданий: «Запоминания слов» и «Рисования часов» и составляет от 0 до 5 баллов.

Если набрано менее 3 баллов, это основание предположить деменцию. Впрочем, многие пациенты с клинически значимыми когнитивными расстройствами набирают больше двух баллов. Поэтому для большей чувствительности теста рекомендуется рассматривать как свидетельствующий о необходимости более глубокого обследования результат менее 4 баллов.

2.4. Алгоритмы ведения онкологических больных при наличии когнитивных нарушений

Дифференциальная диагностика с другой патологией и выявление провоцирующих факторов риска развития когнитивных нарушений у онкологических больных проводятся методом исключения, что предполагает исключение другой патологии и состояний, вызывающих или сопровождающихся нарушением когнитивных функций (рис. 1). На этапах выполнения алгоритма ключевыми моментами являются:

- отслеживание времени возникновения, длительности и постоянства симптомов для определения непосредственной связи с онкопатологией или ее лечением;
- методы нейровизуализации для исключения метастатического поражения мозга;

- исключение влияния сопутствующей патологии;
- исключение нарушений в других сферах психической деятельности (тревожные и депрессивные расстройства, деменция, делирий, психоз), а также нейродегенеративных заболеваний, заболеваний сосудов головного мозга, метаболических состояний и др. (рис. 2)

3. ПРОФИЛАКТИКА

- Осведомленность пациента о возможных побочных эффектах, связанных с когнитивными нарушениями;
- психологическое консультирование профилактической направленности;
- приверженность принципам ЗОЖ (оптимальная физическая активность с целью улучшения общего состояния когнитивной сферы; приверженность здоровой («средиземноморской») диеты; отказ от курения);
- выбор препарата с учетом его потенциального побочного действия, затрагивающего когнитивные нарушения, при наличии альтернативных вариантов лечения;
- когнитивная стимуляция и поведенческая активация.

4. ЛЕЧЕНИЕ

Методы коррекции когнитивных нарушений определяются тяжестью когнитивного дефекта и его влиянием на разные стороны повседневной жизни пациента, а также основным и сопутствующими заболеваниями и их терапией.

Следует использовать индивидуальный подход. На начальных этапах лечения следует отдавать предпочтение немедикаментозным методам:

- борьба с основным заболеванием;
- лечение сопутствующих заболеваний, включающее привлечение врачей других специальностей и создание мультидисциплинарных команд (психиатры, психологи, эндокринологи, неврологи, гинекологи и др.);
- коррекция побочных явлений лечения;
- адаптивное изменение образа жизни с поддержанием оптимального уровня бытовой, социальной и профессиональной активности;
- приверженность принципам ЗОЖ.

4.1. Немедикаментозные методы

4.1.1. Когнитивная реабилитация и изменение образа жизни

- Регулярные упражнения для стимуляции и поддержания когнитивных функций (использование методик когнитивного тренинга, включая наборы заданий с возрастающей степенью сложности) — кроссворды, паззлы, шашки, шахматы, запоминание стихов, изучение иностранных языков, прохождение лабиринтов и др.;
- отслеживание факторов, влияющих на когнитивные нарушения (время суток, продолжительность и качество сна, режим питания и др.);
- использование копинг-стратегий (методики запоминания, письменные заметки);
- техники релаксации (прогрессивная мышечная релаксация, практика осознанности);
- создание обстановки, помогающей сохранять концентрацию;
- организация деятельности;
- четкое планирование задач и выбор времени для выполнения сложных задач;
- частые перерывы;
- умеренные физические нагрузки;
- индивидуальные программы логопедической реабилитации при нарушениях речи.

4.1.2. Психообразование и психотерапия

- Повышение осведомлённости пациентов и членов их семей (клинико-психологическое семейное консультирование и психообразование с родственниками и лицами, осуществляющими уход);
- борьба со стигматизацией, открытый разговор о проблеме;
- когнитивно-поведенческая психотерапия;
- психотерапия для преодоления тревоги и депрессии, а также адаптации к возникающим трудностям;
- эрготерапия как часть физической реабилитации.

4.1.3. Методы психологической коррекции когнитивных нарушений

Приемы психологической коррекции когнитивных нарушений:

- коррекция памяти с использованием различных мнемотехнических приемов;
- активизация процессов непроизвольного и произвольного внимания;
- развитие и тренировка навыков логического мышления, формирующих целенаправленность и гибкость умозаключений;
- совершенствование вербальных навыков за счет увеличения объема активного словарного запаса;

- тренировка регуляторных функций за счет соблюдения режима умственной активности, чередующейся с отдыхом и другими формами активной деятельности.

4.2. Медикаментозная терапия (по согласованию со специалистом):

- Препараты, используемые для лечения деменции: донепезил, мемантин;
- препараты с вазоактивными, метаболическими, антиоксидантными или ноотропными свойствами: фонтурацетам, гопантеновая кислота, идебенон, гамма-аминомасляная кислота, стандартизированного гинкго двулопастного листьев экстракт и другие;
- возможно включение в комплексное лечение патогенетически направленной терапии другими средствами, например: НПВС (аспирин, ибупрофен); иммунодепрессантами (копаксон, ритуксимаб, кладрибин); моноклональными антителами: анти-ФНО, анти-IL-1, анти-IL-6), метформином, модуляторами дофамина и норадреналина — (атомоксетин) и другие.

Большинство из препаратов имеет недостаточную доказательную базу для использования при когнитивных нарушениях, связанных с противоопухолевым лечением, и требуют дополнительных исследований. Это особенно важно учитывать, поскольку каждый дополнительный препарат повышает риск полипрагмазии и ассоциированных с этим негативных последствий, снижает комплаенс и может увеличивать затраты на лечение.

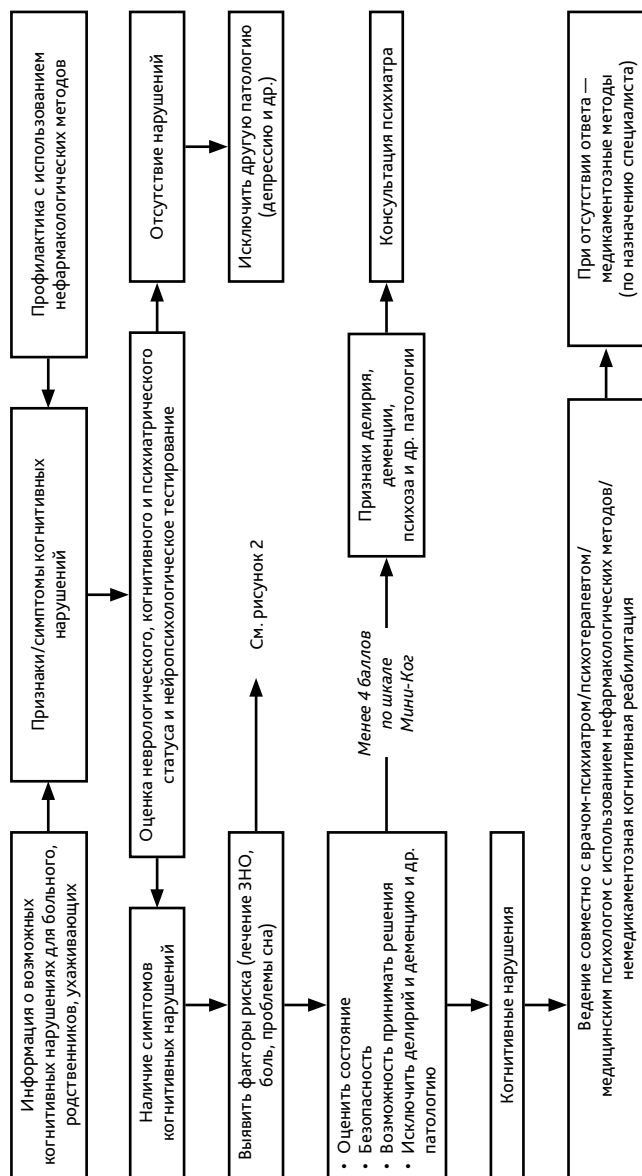


Рисунок 1. Алгоритм диагностики и лечения при наличии когнитивных нарушений у онкологических больных

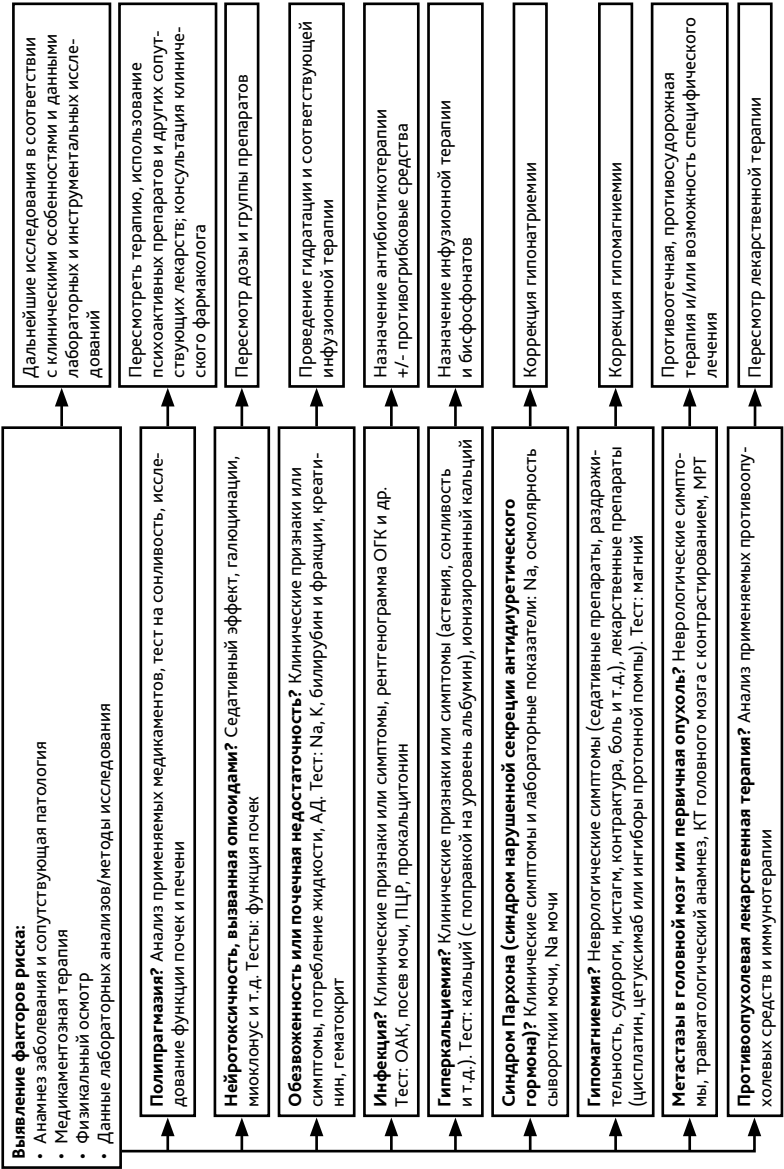


Рисунок 2. Факторы риска когнитивных нарушений у онкологических больных и лечебные мероприятия

ПЕРЕЧЕНЬ ЖИЗНЕННО НЕОБХОДИМЫХ И ВАЖНЕЙШИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ НА 2025 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 2025 год на основании Распоряжения Правительства РФ от 12.10.2019 N 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год» с изменениями, внесенными распоряжениями Правительства РФ от 23.11.2020, 23.12.2021, 24.08.2022, 09.06.2023, 16.04.2024, 15.01.2025

Перечень ЖНВЛП утверждается ежегодно. В этом году он пополнился за счёт:

L01E	ингибиторы протеинкиназы	
	ингибиторы протеинкиназы Брутона	занубрутиниб
L01F	моноклональные антитела и конъюгаты антител	
	ингибиторы CD38 (кластеры дифференцировки 38)	даратумумаб изатуксимаб
L01X	другие противоопухолевые препараты	
	моноклональные антитела	инотузумаб озогамицин полатузумаб ведотин

	прочие противоопухолевые препараты	алпелисиб
	комбинации противоопухолевых препаратов	нурулимаб + пролголимаб
L04	иммунодепрессанты	
	селективные иммунодепрессанты	анифролумаб
		иммуноглобулин антитимоцитарный лошадиный

Код АТХ	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
		мелфалан	<ul style="list-style-type: none">лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого введения;таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		хлорамбуцил	<ul style="list-style-type: none">таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		циклофосфамид	<ul style="list-style-type: none">лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения;порошок для приготовления раствора для внутривенного введения;порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения;таблетки, покрытые оболочкой
L01AB	алкилсульфонаты	бусульфан	<ul style="list-style-type: none">таблетки, покрытые пленочной оболочкой
L01AD	производные нитрозомочевины	кармустин	<ul style="list-style-type: none">лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		ломустин	<ul style="list-style-type: none">капсулы



Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L01AX	другие алкилирующие средства	дакарбазин	• лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения
		темозоломид	• капсулы; • лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
L01B	антиметаболиты		
L01BA	аналоги фолиевой кислоты	метотрексат	• концентрат для приготовления раствора для инфузий; • лиофилизат для приготовления раствора для инфузий; • лиофилизат для приготовления раствора для инъекций; • раствор для инъекций; • раствор для подкожного введения • таблетки; • таблетки, покрытые оболочкой; • таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		пеметрексед	• лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		ралтитрексид	• лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
L01BB	аналоги пурина	меркаптопурин	• таблетки
		неларабин	• раствор для инфузий
		флударабин	• концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения; • лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения; • таблетки, покрытые пленочной оболочкой
L01BC	аналоги пиримидина	азациитидин	• лиофилизат для приготовления суспензии для подкожного введения
		гемцитабин	• лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий • лиофилизат для приготовления раствора для инфузий • концентрат для приготовления раствора для инфузий
		капецитабин	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
		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 подофиллотоксина	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	даунорубин	<ul style="list-style-type: none">• лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения;• концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения
		доксорубин	<ul style="list-style-type: none">• концентрат для приготовления раствора для внутриартериального, внутривенного и внутривульварного введения;• концентрат для приготовления раствора для инфузий;• лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутривульварного введения;• раствор для внутрисосудистого и внутривульварного введения

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
		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 внутривенного введения; • лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутривенного введения; • лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, внутривенно-инфузионного введения и инфузий
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;
L01E	ингибиторы протеинкиназы		
L01EL	ингибиторы тирозинкиназы Брутона	занубрутиниб	<ul style="list-style-type: none"> • капсулы
L01F	моноклональные антитела и конъюгаты антител		
L01FC	ингибиторы CD38 (кластеры дифференцировки 38)	даратумумаб	<ul style="list-style-type: none"> • концентрат для приготовления раствора для инфузий; • раствор для подкожного введения
		изатуксимаб	<ul style="list-style-type: none"> • концентрат для приготовления раствора для инфузий
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

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
		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">• лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий;• 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
		дурвалумаб	<ul style="list-style-type: none">• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		инотузумаб озогамидин	<ul style="list-style-type: none">• лиофилизат для приготовления концентрата 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
		обинтузумаб	<ul style="list-style-type: none">• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		панитумумаб	<ul style="list-style-type: none">• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		пембролизумаб	<ul style="list-style-type: none">• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		пертузумаб	<ul style="list-style-type: none">• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		полатузумаб ведотин	<ul style="list-style-type: none">• лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		пролголимаб	<ul style="list-style-type: none">• концентрат для приготовления раствора для инфузий



Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
		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 пленочной оболочкой
		акалабрутиниб	• капсулы
		акситиниб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		алектиниб	• капсулы
		афатиниб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		бозутиниб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		вандетаниб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		вемурафениб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		гефитиниб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		дабрафениб	• капсулы
		дазатиниб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		ибрутиниб	• капсулы
		иматиниб	• капсулы; • таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		кабозантиниб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		кобиметиниб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		кризотиниб	• капсулы
		лапатиниб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		ленватиниб	• капсулы
		мидостаурин	• капсулы

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L01XX	прочие противоопухолевые препараты	нилотиниб	• капсулы
		нинтеданиб	• капсулы мягкие
		осимертиниб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		пазопаниб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		палбоциклиб	• капсулы
		регорафениб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		рибоциклиб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		руксолитиниб	• таблетки
		сорафениб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		сунитиниб	• капсулы
		траметиниб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		церитиниб	• капсулы
		эрлотиниб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		алпелисиб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		аспарагиназа	• лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения
		афлиберцепт	• концентрат для приготовления раствора для инфузий; • раствор для внутриглазного 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 пленочной оболочкой
		висмодегиб	• капсулы
		гидроксикарбамид	• капсулы
		иксазомиб	• капсулы
		иринотекан	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		карфилзомиб	• лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		митотан	• таблетки



Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
		олапариб	• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		пегаспаргаза	• лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения и инфузий
		талазопариб	• капсулы
		третиноин	• капсулы
		фактор некроза опухоли альфа-1 (тимозин рекомбинантный)	• лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения
		эрибулин	• раствор для внутривенного введения
L01XY	комбинации противоопухолевых препаратов	нурулимаб + пролголимаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий
L02	противоопухолевые гормональные препараты		
L02A	гормоны и родственные соединения		
L02AB	гестагены	медроксипрогестерон	• суспензия для внутримышечного введения; • таблетки
L02AE	аналоги гонадотропин-рилизинг гормона	бусерелин	• лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия
		гозерелин	• имплантат; • капсула для подкожного введения пролонгированного действия
		лейпрорелин	• лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения; • лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного и подкожного введения пролонгированного действия; • лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного и подкожного введения с пролонгированным высвобождением

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
		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
L02B	антагонисты гормонов и родственные соединения		
L02BA	антиэстрогены	тамоксифен	<ul style="list-style-type: none">• таблетки;• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		фулвестрант	<ul style="list-style-type: none">• раствор для внутримышечного введения
L02BB	антиандрогены	апалутамид	<ul style="list-style-type: none">• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		бикалутамид	<ul style="list-style-type: none">• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		флутамид	<ul style="list-style-type: none">• таблетки;• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		энзалутамид	<ul style="list-style-type: none">• капсулы
L02BC	ингибиторы ароматазы	анастрозол	<ul style="list-style-type: none">• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
L02BX	другие антагонисты гормонов и родственные соединения	абиратерон	<ul style="list-style-type: none">• таблетки;• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		дегареликс	<ul style="list-style-type: none">• 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
		эмпэгфилграстим	<ul style="list-style-type: none">• раствор для подкожного введения



Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L03AB	интерфероны	интерферон альфа	<ul style="list-style-type: none"> гель для местного и наружного применения; капли назальные; спрей назальный дозированный; 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 суспензии для приёма внутрь; мазь для наружного и местного применения; раствор для внутримышечного, субконъюнктивального введения и закапывания в глаз; раствор для инъекций; раствор для внутривенного и подкожного введения; суппозитории ректальные
		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
		пэгинтерферон бета-1a	<ul style="list-style-type: none"> раствор для подкожного введения

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L03AX	другие иммуностимуляторы	сампгинтерферон бета-1a	<ul style="list-style-type: none">• раствор для внутримышечного введения
		цепэгинтерферон альфа-2b	<ul style="list-style-type: none">• раствор для подкожного введения
		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 акридоначетат	<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		
L04A	иммунодепрессанты		
L04AA	селективные иммунодепрессанты	абатацепт	<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
		анифролумаб	<ul style="list-style-type: none">• концентрат для приготовления раствора для инфузий
		апремиласт	<ul style="list-style-type: none">• таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		барицитиниб	<ul style="list-style-type: none">• таблетки, покрытые пленочной 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
		дивозилимаб	<ul style="list-style-type: none">• концентрат для приготовления раствора для инфузий;



Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
		иммуноглобулин антитимоцитарный	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для инфузий; лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		иммуноглобулин антитимоцитарный лошадиный	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для инфузий
		кларидрин	<ul style="list-style-type: none"> таблетки
		лефлуномид	<ul style="list-style-type: none"> таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		микофенолата мофетил	<ul style="list-style-type: none"> капсулы; таблетки, покрытые пленочной 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 пленочной оболочкой
		терифлуномид	<ul style="list-style-type: none"> таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		тофациитиниб	<ul style="list-style-type: none"> таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		упадацитиниб	<ul style="list-style-type: none"> таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой
		финголимод	<ul style="list-style-type: none"> капсулы
		эверолимус	<ul style="list-style-type: none"> таблетки; таблетки диспергируемые
		эзулизумаб	<ul style="list-style-type: none"> концентрат для приготовления раствора для инфузий
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
		инфликсимаб	<ul style="list-style-type: none"> лиофилизат для приготовления раствора для инфузий; лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
		цертализумаба 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

Код АТХ	АТХ	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
L04AC	ингибиторы интерлейкина	анакинра	• раствор для подкожного введения
		базиликсимаб	• лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения
		гуселькумаб	• раствор для подкожного введения
		иксекизумаб	• раствор для подкожного введения
		канакинумаб	• лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения; • раствор для подкожного введения
		левилимаб	• раствор для подкожного введения
		нетакимаб	• раствор для подкожного введения
		олокизумаб	• раствор для подкожного введения
		рисанкизумаб	• раствор для подкожного введения
		сарилумаб	• раствор для подкожного введения
		секукинумаб	• лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения; • раствор для подкожного введения
		тоцилизумаб	• концентрат для приготовления раствора для инфузий; • раствор для подкожного введения
		устекинумаб	• раствор для подкожного введения
L04AD	ингибиторы кальциневрина	такролимус	• капсулы; • капсулы пролонгированного действия; • концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения; • мазь для наружного применения
		циклоспорин	• капсулы; • капсулы мягкие; • концентрат для приготовления раствора для инфузий; • раствор для приёма внутрь
L04AX	другие иммуно-депрессанты	азатиоприн	• таблетки
		диметилфумарат	• капсулы кишечнорастворимые
		леналидомид	• капсулы
		пирфенидон	• капсулы; • таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		помалидомид	• капсулы

МЕЖДУНАРОДНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛЕЗНЕЙ МКБ-10

МКБ-10 — международная классификация болезней Десятого пересмотра. Представляет собой нормативный документ с общепринятой статистической классификацией медицинских диагнозов, которая используется в здравоохранении для унификации методических подходов и международной сопоставимости материалов. Разработана Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Под словами «Десятого пересмотра» понимается 10-я версия (10-я редакция) документа с момента его создания (1893 г.). В настоящий момент МКБ 10-го 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** Ретромюлярной 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 гортанной части (C32.1)*
 - C13.2** Задней стенки нижней части глотки
 - C13.8** Поражение нижней части глотки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
 - C13.9** Нижней части глотки неуточненное
- C14** Злокачественное новообразование других и неточно обозначенных локализаций губы, полости рта и глотки
 - Исключено: полости рта БДУ (C06.9)*
 - C14.0** Глотки неуточненное
 - C14.2** Глоточного кольца Вальдейера
 - C14.8** Поражение губы, полости рта и глотки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ (C15–C26)

- C15** Злокачественное новообразование пищевода
 - Примечание: предлагаются две альтернативные субклассификации:*
 - .0-.2 по анатомическому описанию*
 - .3-.5 по третям органа*
 - C15.0** Шейного отдела пищевода
 - C15.1** Грудного отдела пищевода
 - C15.2** Абдоминального отдела пищевода
 - C15.3** Верхней трети пищевода
 - C15.4** Средней трети пищевода
 - C15.5** Нижней трети пищевода
 - C15.8** Поражение пищевода, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
 - C15.9** Пищевода неуточненное

- C16** Злокачественное новообразование желудка
- C16.0** Кардии
 - C16.1** Дна желудка
 - C16.2** Тела желудка
 - C16.3** Преддверия привратника
 - C16.4** Привратника
 - C16.5** Малой кривизны желудка неуточненной части
 - C16.6** Большой кривизны желудка неуточненной части
 - C16.8** Поражение желудка, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
 - C16.9** Желудка неуточненной локализации
- C17** Злокачественное новообразование тонкого кишечника
- C17.0** Двенадцатиперстной кишки
 - C17.1** Тощей кишки
 - C17.2** Подвздошной кишки
 - Исключено: илеоцекального клапана (C18.0)*
 - C17.3** Дивертикула Меккеля
 - C17.8** Поражение тонкого кишечника, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
 - C17.9** Тонкого кишечника неуточненной локализации
- C18** Злокачественное новообразование ободочной кишки
- C18.0** Слепой кишки
 - C18.1** Червеобразного отростка [аппендикса]
 - C18.2** Восходящей ободочной кишки
 - C18.3** Печёночного изгиба
 - C18.4** Поперечной ободочной кишки
 - C18.5** Селезёночного изгиба
 - C18.6** Нисходящей ободочной кишки
 - C18.7** Сигмовидной кишки
 - Исключено: ректосигмоидного соединения (C19)*
 - C18.8** Поражение ободочной кишки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
 - C18.9** Ободочной кишки неуточненной локализации
- C19** Злокачественное новообразование ректосигмоидного соединения
- C20** Злокачественное новообразование прямой кишки
- C21** Злокачественное новообразование заднего прохода [ануса]
и анального канала

- C21.0** Заднего прохода неуточненной локализации
Исключено: анального отдела:
– кожи (C43.5, C44.5)
– края (C43.5, C44.5)
– кожи перианальной области (C43.5, C44.5)
- C21.1** Анального канала
- C21.2** Клоакогенной зоны
- C21.8** Поражение прямой кишки, заднего прохода [ануса] и анального канала, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C22** Злокачественное новообразование печени и внутрипеченочных желчных протоков
*Исключено: вторичное злокачественное новообразование печени (C78.7)
желчных путей БДУ (C24.9)*
- C22.0** Печеночноклеточный рак
- C22.1** Рак внутрипеченочного желчного протока
- C22.2** Гепатобластома
- C22.3** Ангиосаркома печени
- C22.4** Другие саркомы печени
- C22.7** Другие уточнённые раки печени
- C22.9** Злокачественное новообразование печени неуточненное
- C23** Злокачественное новообразование желчного пузыря
- C24** Злокачественное новообразование других и неуточненных частей желчевыводящих путей
Исключено: внутрипеченочного желчного протока (C22.1)
- C24.0** Внепеченочного желчного протока
- C24.1** Ампилы фатерова сосочка
- C24.8** Поражение желчных путей, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C24.9** Желчных путей неуточненное
- C25** Злокачественное новообразование поджелудочной железы
- C25.0** Головки поджелудочной железы
- C25.1** Тела поджелудочной железы
- C25.2** Хвоста поджелудочной железы
- C25.3** Протока поджелудочной железы
- C25.4** Островковых клеток поджелудочной железы
- C25.7** Других частей поджелудочной железы

- C25.8** Поражение поджелудочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C25.9** Поджелудочной железы неуточненное
- C26** Злокачественное новообразование других и неточно обозначенных органов пищеварения
Исключено: брюшины и забрюшинного пространства (C48.-)
- C26.0** Кишечного тракта неуточненной части
- C26.1** Селезёнки
*Исключено: болезнь Ходжкина (C81.-)
неходжкинская лимфома (C82–C85)*
- C26.8** Поражение органов пищеварения, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
Исключено: кардиально-пищеводного соединения (C16.0)
- C26.9** Неточно обозначенные локализации в пределах пищеварительной системы

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И ГРУДНОЙ КЛЕТКИ (C30–C39)

Включено: среднего уха

Исключено: мезотелиома (C45.-)

- C30** Злокачественное новообразование полости носа и среднего уха
- C30.0** Полости носа
*Исключено: заднего края носовой перегородки
и хоан (C11.3)
кожи носа (C43.3, C44.3)
костей носа (C41.0)
носа БДУ (C76.0)
обонятельной луковицы (C72.2)*
- C30.1** Среднего уха
*Исключено: кожи (наружного) уха (C43.2, C44.2)
костей уха (прохода) (C41.0)
слухового прохода (наружного) (C43.2, C44.2)
хряща уха (C49.0)*
- C31** Злокачественное новообразование придаточных пазух
- C31.0** Верхнечелюстной пазухи
- C31.1** Решётчатой пазухи
- C31.2** Лобной пазухи
- C31.3** Клиновидной пазухи

- C31.8** Поражение придаточных пазух, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C31.9** Придаточной пазухи неуточненное
- C32** Злокачественное новообразование гортани
- C32.0** Собственно голосового аппарата
- C32.1** Над собственно голосовым аппаратом
*Исключено: передней поверхности надгортанника (C10.1)
черпалонадгортанной складки:
– БДУ (C13.1)
– краевой зоны (C13.1)
– нижнеглоточной части (C13.1)*
- C32.2** Под собственно голосовым аппаратом
- C32.3** Хрящей гортани
- C32.8** Поражение гортани, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C32.9** Гортани неуточненное
- C33** Злокачественное новообразование трахеи
- C34** Злокачественное новообразование бронхов и лёгкого
- C34.0** Главных бронхов
- C34.1** Верхней доли бронхов или лёгкого
- C34.2** Средней доли бронхов или лёгкого
- C34.3** Нижней доли бронхов или лёгкого
- C34.8** Поражение бронхов или лёгкого, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C34.9** Бронхов или лёгкого неуточненной локализации
- C37** Злокачественное новообразование вилочковой железы [тимуса]
- C38** Злокачественное новообразование сердца, средостения и плевры
Исключено: мезотелиома (C45.-)
- C38.0** Сердца
Исключено: крупных сосудов (C49.3)
- C38.1** Переднего средостения
- C38.2** Заднего средостения
- C38.3** Средостения неуточненной части
- C38.4** Плевры
- C38.8** Поражение сердца, средостения и плевры, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций

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

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

С39.0 Верхних дыхательных путей неуточненной части

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

С39.9 Неточно обозначенных локализаций в пределах органов дыхания

**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ КОСТЕЙ
И СУСТАВНЫХ ХРЯЩЕЙ (С40–С41)**

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

С40 Злокачественное новообразование костей и суставных хрящей конечностей

С40.0 Лопатки и длинных костей верхней конечности

С40.1 Коротких костей верхней конечности

С40.2 Длинных костей нижней конечности

С40.3 Коротких костей нижней конечности

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

С40.9 Костей и суставных хрящей конечности неуточненной локализации

С41 Злокачественное новообразование костей и суставных хрящей других и неуточненных локализаций

*Исключено: костей конечностей (С40.-)
хрящей:*

– гортани (С32.3)

– конечностей (С40.-)

– носа (С30.0)

– уха (С49.0)

С41.0 Костей черепа и лица

*Исключено: карцинома любого типа, кроме
внутрикостной или одонтогенной:
– верхней челюсти (С03.0)
– верхнечелюстной пазухи (С31.0)
челюсти (нижней) костной части (С41.1)*

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

С44 Другие злокачественные новообразования кожи

Включено: злокачественные новообразования:

– потовых желез

– сальных желез

Исключено: злокачественная меланома кожи (С43.-)
кожи половых органов (С51–С52, С60.-, С63.-)
саркома Капоши (С46.-)

С44.0 Кожи губы

Исключено: злокачественные новообразования губы (С00.-)

С44.1 Кожи века, включая спайку век

Исключено: соединительной ткани века (С49.0)

С44.2 Кожи уха и наружного слухового прохода

Исключено: соединительной ткани уха (С49.0)

С44.3 Кожи других и неуточненных частей лица**С44.4 Кожи волосистой части головы и шеи****С44.5 Кожи туловища**

Исключено: заднего прохода [ануса] БДУ (С21.0)

С44.6 Кожи верхней конечности, включая область плечевого пояса**С44.7 Кожи нижней конечности, включая тазобедренную область****С44.8 Поражения кожи, выходящие за пределы одной и более вышеуказанных локализаций****С44.9 Злокачественные новообразования кожи неуточненной области****ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ
МЕЗОТЕЛИАЛЬНОЙ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ (С45–С49)****С45 Мезотелиома**

Включено: морфологический код М905 с кодом характера новообразования/3

С45.0 Мезотелиома плевры

Исключено: другие злокачественные новообразования плевры (С38.4)

С45.1 Мезотелиома брюшины

Исключено: другие злокачественные новообразования брюшины (С48.-)

С45.2 Мезотелиома перикарда

Исключено: другие злокачественные новообразования перикарда (С38.0)

С45.7 Мезотелиома других локализаций**С45.9 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

С49 Злокачественное новообразование других типов соединительной и мягких тканей

Включено: жировой ткани
кровеносного сосуда
лимфатического сосуда
мышцы
связки, кроме маточной
синовialной оболочки
суставной сумки
сухожилия (сухожильного влагалища)
фасции
хряща

Исключено: брюшины (С48.-)
забрюшинного пространства (С48.0)
мезотелиома (С45.-)
периферических нервов и вегетативной
нервной системы (С47.-)
саркома Капоши (С46.-)
соединительной ткани молочной
железы (С50.-)
хряща:
– гортани (С32.3)
– носа (С30.0)
– суставного (С40–С41)

С49.0 Соединительной и мягких тканей головы, лица и шеи

Исключено: соединительной ткани глазницы (С69.6)

С49.1 Соединительной и мягких тканей верхней конечности, включая область плечевого пояса**С49.2** Соединительной и мягких тканей нижней конечности, включая тазобедренную область**С49.3** Соединительной и мягких тканей грудной клетки

Исключено: вилочковой железы [тимуса] (С37)
молочной железы (С50.-)
сердца (С38.0)
средостения (С38.1–С38.3)

С49.4 Соединительной и мягких тканей живота**С49.5** Соединительной и мягких тканей таза**С49.6** Соединительной и мягких тканей туловища неуточненной локализации**С49.8** Поражение соединительной и мягких тканей, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций**С49.9** Соединительной и мягких тканей неуточненной локализации

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (C50)

C50 Злокачественное новообразование молочной железы

Включено: соединительной ткани молочной железы

Исключено: кожи молочной железы (C43.5, C44.5)

- C50.0** Соска и ареолы
- C50.1** Центральной части молочной железы
- C50.2** Верхневнутреннего квадранта молочной железы
- C50.3** Нижневнутреннего квадранта молочной железы
- C50.4** Верхненаружного квадранта молочной железы
- C50.5** Нижненаружного квадранта молочной железы
- C50.6** Подмышечной задней части молочной железы
- C50.8** Поражение молочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C50.9** Молочной железы неуточненной части

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ (C51–C58)

Включено: кожи женских половых органов

C51 Злокачественное новообразование вульвы

- C51.0** Большой срамной губы
- C51.1** Малой срамной губы
- C51.2** Клитора
- C51.8** Поражение вульвы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C51.9** Вульвы неуточненной части

C52 Злокачественное новообразование влагалища

C53 Злокачественное новообразование шейки матки

- C53.0** Внутренней части
- C53.1** Наружной части
- C53.8** Поражение шейки матки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C53.9** Шейки матки неуточненной части

C54 Злокачественное новообразование тела матки

- C54.0** Перешейка матки
- C54.1** Эндометрия
- C54.2** Миометрия
- C54.3** Дна матки

- C54.8** Поражение тела матки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
- C54.9** Тела матки неуточненной локализации
- C55** Злокачественное новообразование матки неуточненной локализации
- C56** Злокачественное новообразование яичника
- C57** Злокачественное новообразование других и неуточненных женских половых органов
 - C57.0** Фаллопиевой трубы
 - C57.1** Широкой связки
 - C57.2** Круглой связки
 - C57.3** Параметрия
 - C57.4** Придатков матки неуточненных
 - C57.7** Других уточнённых женских половых органов
 - C57.8** Поражение женских половых органов, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
 - C57.9** Женских половых органов неуточненной локализации
- C58** Злокачественное новообразование плаценты
 - Исключено: пузырьный занос:*
 - БДУ (O01.9)
 - злокачественный (D39.2)
 - инвазивный (D39.2)
 - хорионаденома (деструктурирующая) (D39.2)

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ (C60–C63)

Включено: кожи мужских половых органов

- C60** Злокачественное новообразование полового члена
 - C60.0** Крайней плоти
 - C60.1** Головки полового члена
 - C60.2** Тела полового члена
 - C60.8** Поражение полового члена, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
 - C60.9** Полового члена неуточненной локализации
- C61** Злокачественное новообразование предстательной железы
- C62** Злокачественное новообразование яичка
 - C62.0** Неопустившегося яичка
 - C62.1** Опущенного яичка
 - C62.9** Яичка неуточненное

- C63** Злокачественное новообразование других и неуточненных мужских половых органов
- C63.0** Придатка яичка
 - C63.1** Семенного канатика
 - C63.2** Мошонки
 - C63.7** Других уточнённых мужских половых органов
 - C63.8** Поражение мужских половых органов, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
 - C63.9** Мужских половых органов неуточненной локализации

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ (C64–C68)

- C64** Злокачественное новообразование почки, кроме почечной лоханки
Исключено: почечной:
 - лоханки (C65)
 - чашки (C65)
- C65** Злокачественное новообразование почечных лоханок
- C66** Злокачественное новообразование мочеточника
Исключено: мочеточникового отверстия мочевого пузыря (C67.6)
- C67** Злокачественное новообразование мочевого пузыря
- C67.0** Треугольника мочевого пузыря
 - C67.1** Купола мочевого пузыря
 - C67.2** Боковой стенки мочевого пузыря
 - C67.3** Передней стенки мочевого пузыря
 - C67.4** Задней стенки мочевого пузыря
 - C67.5** Шейки мочевого пузыря
 - C67.6** Мочеточникового отверстия
 - C67.7** Первичного мочевого протока (урахуса)
 - C67.8** Поражение мочевого пузыря, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций
 - C67.9** Мочевого пузыря неуточненной части
- C68** Злокачественное новообразование других и неуточненных мочевых органов
Исключено: мочеполового тракта БДУ:
 - у женщин (C57.9)
 - у мужчин (C63.9)

C68.0 Уретры

Исключено: уретрального отверстия мочевого пузыря (C67.5)

C68.1 Парауретральных желез**C68.8** Поражение мочевых органов, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций**C68.9** Мочевых органов неуточненное**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ГЛАЗА, ГОЛОВНОГО МОЗГА И ДРУГИХ ОТДЕЛОВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (C69–C72)****C69** Злокачественное новообразование глаза и его придаточного аппарата

*Исключено: века (кожи) (C43.1, C44.1)
зрительного нерва (C72.3)
соединительной ткани века (C49.0)*

C69.0 Конъюнктивы**C69.1** Роговицы**C69.2** Сетчатки**C69.3** Сосудистой оболочки**C69.4** Ресничного [цилиарного] тела**C69.5** Слезной железы и протока**C69.6** Глазницы

Исключено: костей глазницы (C41.0)

C69.8 Поражение глаза и его придаточного аппарата, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций**C69.9** Глаза неуточненной части**C70** Злокачественное новообразование мозговых оболочек**C70.0** Оболочек головного мозга**C70.1** Оболочек спинного мозга**C70.9** Мозговых оболочек неуточненных**C71** Злокачественное новообразование головного мозга

*Исключено: ретроульбарной ткани (C69.6)
черепных нервов (C72.2–C72.5)*

C71.0 Большого мозга, кроме долей и желудочков**C71.1** Лобной доли**C71.2** Височной доли**C71.3** Теменной доли**C71.4** Затылочной доли

C71.5 Желудочка мозга

Исключено: четвёртого желудочка (C71.7)

C71.6 Мозжечка**C71.7 Ствола мозга****C71.8 Поражение, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций головного мозга****C71.9 Головного мозга неуточненной локализации****C72 Злокачественное новообразование спинного мозга, черепных нервов и других отделов центральной нервной системы**

Исключено: мозговых оболочек (C70.-)

периферических нервов

и вегетативной нервной

системы (C47.-)

C72.0 Спинного мозга**C72.1 Конского хвоста****C72.2 Обонятельного нерва****C72.3 Зрительного нерва****C72.4 Слухового нерва****C72.5 Других и неуточненных черепных нервов****C72.8 Поражение головного мозга и других отделов центральной нервной системы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций****C72.9 Центральной нервной системы неуточненного отдела****ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ДРУГИХ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ (C73–C75)****C73 Злокачественное новообразование щитовидной железы****C74 Злокачественное новообразование надпочечника****C74.0 Коры надпочечника****C74.1 Мозгового слоя надпочечника****C74.9 Надпочечника неуточненной части**

C75 Злокачественное новообразование других эндокринных желез и родственных структур

*Исключено: вилочковой железы [тимуса] (C37)
надпочечника (C74.-)
островковых клеток поджелудочной
железы (C25.4)
щитовидной железы (C73)
яичка (C62.-)
яичника (C56)*

C75.0 Паращитовидной [околощитовидной] железы

C75.1 Гипофиза

C75.2 Краниофарингеального протока

C75.3 Шишковидной железы

C75.4 Каротидного гломуса

C75.5 Аортального гломуса и других 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** Внутригрудных лимфатических узлов
- C77.2** Внутривентральных лимфатических узлов
- C77.3** Лимфатических узлов подмышечной впадины и верхней конечности
- C77.4** Лимфатических узлов паховой области и нижней конечности
- C77.5** Внутритазовых лимфатических узлов
- C77.8** Лимфатических узлов множественных локализаций
- C77.9** Лимфатических узлов неуточненной локализации
- C78** Вторичное злокачественное новообразование органов дыхания и пищеварения
- C78.0** Вторичное злокачественное новообразование лёгкого
- C78.1** Вторичное злокачественное новообразование средостения
- C78.2** Вторичное злокачественное новообразование плевры
- C78.3** Вторичное злокачественное новообразование других и неуточненных органов дыхания
- C78.4** Вторичное злокачественное новообразование тонкого кишечника
- C78.5** Вторичное злокачественное новообразование толстого кишечника и прямой кишки
- C78.6** Вторичное злокачественное новообразование забрюшинного пространства и брюшины
- C78.7** Вторичное злокачественное новообразование печени
- C78.8** Вторичное злокачественное новообразование других и неуточненных органов пищеварения
- C79** Вторичное злокачественное новообразование других локализаций
- C79.0** Вторичное злокачественное новообразование почки и почечных лоханок
- C79.1** Вторичное злокачественное новообразование мочевого пузыря, других и неуточненных мочевых органов
- C79.2** Вторичное злокачественное новообразование кожи

- C79.3** Вторичное злокачественное новообразование головного мозга и мозговых оболочек
- C79.4** Вторичное злокачественное новообразование других и неуточненных отделов нервной системы
- C79.5** Вторичное злокачественное новообразование костей и костного мозга
- C79.6** Вторичное злокачественное новообразование яичника
- C79.7** Вторичное злокачественное новообразование надпочечника
- C79.8** Вторичное злокачественное новообразование других уточнённых локализаций
- 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 centrofollicularная лимфома
- C82.6** Кожная centrofollicularная 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** Лимфопролиiferативная 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 паникулитоподобная 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 Макроглобулинемия 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 уточнённый лимфоидный лейкоз****C91.8 Зрелая В-клеточная лейкемия типа Беркитта****C91.9 Лимфоидный лейкоз неуточнённый****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 мультилинейарной дисплазией****C92.9 Миелоидный лейкоз неуточнённый****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:

Клинические рекомендации RUSSCO.

Часть 2

**Профилактика и лечение осложнений злокачественных опухолей
и противоопухолевой лекарственной терапии**

Главный редактор Моисеенко В. М.

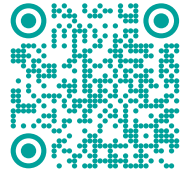
Научный редактор Гладков О. А.

Редактор спецвыпуска: Деньгина Н. В.

Технический редактор-координатор Плыкина А. А.

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, 2025



Часть 2

Анемия	23
Тошнота и рвота	33
Патология костной ткани	50
Фебрильная нейтропения	64
Тромбоцитопения	74
Гепатотоксичность	89
Кардиоваскулярная токсичность	104
Дерматологические реакции	133
Нутритивная поддержка	176
Синдром анорексии-кахексии	186
Заместительная ферментная терапия при РПЖ	193
Нефротоксичность	199
Тромбоэмболические осложнения	218
Экстравазация противоопухолевых препаратов	233
Хронический болевой синдром	245
Иммуноопосредованные нежелательные явления	271
Лекарственно индуцированные болезни легких	330
Мукозиты	352
Инфузионные реакции	365
Центральный венозный доступ	387
Хронические вирусные гепатиты	401
Неврологические осложнения	410
Гормоноопосредованные побочные явления	426
Депрессивные и тревожные расстройства	444
Нарушения когнитивных функций	472