



Russian Association of Oncological Mammology

<http://www.breastcancersociety.ru/>

[http://breastcancergroup.net /](http://breastcancergroup.net/)

<http://www.bcguidelines.ru/>



Клинические рекомендации ROOM по неоадьювантной и адьювантной терапии РМЖ. (электронная версия).

<http://www.abcguidelines.ru/> Клинические рекомендации ROOM по лечению метастатического РМЖ. (электронная версия).

Проект клинических рекомендаций ROOM по сопроводительной терапии и психологической поддержке больных раком молочной железы

Семиглазова Т.Ю., Манзюк Л.В., Когония Л.М.,
Телетаева Г.М., Семенова А.И., Чулкова В.А.,
Латипова Д.Х., Караваева Т.А., Жабина А.С.,
Манихас А.Г., Маслюкова Е.А. Проценко С.А.

© Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов».

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме и какими бы то ни было средствами без письменного разрешения правообладателя.

Совет Экспертов ROOM



Семиглазов Владимир Федорович

Президент ROOM

Академик РАЕН, член-корр. РАМН, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., проф., руководитель хирургического отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» Минздрава России,



Манихас Георгий Моисеевич

Вице-Президент ROOM

Академик РАЕН, д.м.н., проф. заслуженный врач РФ, член правления Ассоциации онкологов России, Санкт-Петербурга и Ленинградской области, Совета главных врачей, правления Санкт-Петербургского отделения Российской медицинской ассоциации, главный врач СПб ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», заведующий кафедрой онкологии факультета последипломного образования ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России



Артамонова Елена Владимировна

Д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения изучения новых противоопухолевых лекарств ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН



Бесова Наталия Сергеевна

К.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН



Божок Алла Александровна

Д.м.н., онколог высшей квалификационной категории, пластический хирург



Владимиров Владимир Иванович

Д.м.н., проф., заместитель главного врача по высокотехнологичным видам медицинской помощи ГБУЗ Ставропольского края «Пятигорский онкологический диспансер»



Возный Эдуард Кузьмич

Д.м.н., проф., зав. отделением химиотерапии ГКБ № 57 г. Москвы



Горбунова Вера Андреевна

Д.м.н., проф., зав. отделением химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН



Дашян Гарик Альбертович

Д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» Минздрава России



Демидов Сергей Михайлович

Д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, зав. отделением онкоммаммологии ГKB № 40 г. Екатеринбурга, зав. кафедрой онкологии и медицинской радиологии ГБОУ ВПО «Уральский ГМУ»



Захарова Наталья Александровна

Д.м.н., доцент кафедры онкологии и хирургии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская ГМА», врач-онколог (маммолог) Онкологического центра Окружной больницы г. Ханты-Мансийска



Зикиряходжаев Азиз Дильшодович

Д.м.н., исполняющий обязанности руководителя отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи в ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России



Исмагилов Артур Халитович

Д.м.н., проф., ведущий реконструктивный хирург Приволжского филиала ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, врач онколог-маммолог отделения маммологии ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», президент Международной ассоциации пластических хирургов и онкологов



Константинова Мария Михайловна

Д.м.н., проф., заместитель директора по лечебной работе, главный врач ФГБУ «Институт хирургии имени А.В. Вишневского»



Корытова Луиза Ибрагимовна

Д.м.н., проф., заслуженный деятель науки, руководитель отделения гарантии качества лучевой терапии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России



Лазарев Александр Федорович

Д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, главный врач КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», директор Алтайского филиала ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, зав. кафедрой онкологии ГОУ ВПО «Алтайский ГМА», главный внештатный онколог Алтайского края, председатель Комитета Алтайского краевого законодательного Собрания по здравоохранению и науке



Манихас Алексей Георгиевич

Д.м.н., хирург-онколог, заведующий онкохирургическим (маммологическим) отделением СПб ГБУЗ «ГКОД». Член правления Санкт-Петербургского регионального отделения Российского общества онкомаммологов



Манзюк Людмила Валентиновна

Д.м.н., проф., зав. отделением изучения новых противоопухолевых лекарств с дневным стационаром амбулаторной химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН



Орлова Рашида Вахидовна

Д.м.н., проф., профессор медицинского факультета СПбГУ



Палтуев Руслан Маликович

Исполнительный Директор ROOM

К.м.н., заместитель главного врача по специализированной медицинской помощи НУЗ «Дорожная клиническая больница ОАО «РЖД»,



Переводчикова Наталия Иннокентьевна

Д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН



Пожариский Казимир Марианович

Академик РАЕН, д.м.н., проф., научный руководитель лаборатории иммуногистохимии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России



Портной Сергей Михайлович

Д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН



Семиглазов Владислав Владимирович

Д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский ГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения общей онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» Минздрава России



Семиглазова Татьяна Юрьевна

К.м.н., доцент кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» Минздрава России



Слонимская Елена Михайловна

Д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, руководитель отделения общей онкологии ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, профессор кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России



Строяковский Даниил Львович

К.м.н., зав. химиотерапевтическим отделением МГОБ № 62



Топузов Эльдар Эскендерович

Д.м.н., профессор кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России



Хайленко Виктор Алексеевич

Академик РАЕН, д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии Факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 2 НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН



Чагунава Олег Леонтьевич

К.м.н., врач-хирург, онколог-маммолог, главный врач ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница» РАН



Шинкарев Сергей Алексеевич

Д.м.н., врач онколог-хирург, главный врач ГУЗ «Липецкий областной онкологический диспансер»

Глубокоуважаемые коллеги!

Одна из первоочередных задач Российского общества онкомаммологов (РООМ) – **создать клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы (РМЖ)**, учитывая международный опыт и в то же время доступные к использованию во всех регионах Российской Федерации.

В Европе и Америке врачи опираются на клинические рекомендации, издаваемые профессиональными сообществами. Рекомендации – **это обобщенный опыт авторитетных экспертов, основанный на доказательной медицине.**

Представленные клинические рекомендации основаны на согласительных документах

- Панели экспертов Сан-Галлена 2011, 2013,
- Международного консенсуса по лечению метастатического рака молочной железы ABC 1,
- Практическом руководстве NCCN (США) 2014, ESMO 2011,
- Крупных международных рандомизированных исследованиях, проходящих при участии российских онкологических центров,
- Совета экспертов IX Международной конференции «Белые ночи 2012»,
- Совета экспертов РООМ 2013.

При этом учтены результаты анализа кумулятивной базы данных по методам лечения РМЖ

- ФБГУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова»,
- СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер».

Сейчас много говорится о необходимости введения единых стандартов лечения онкологических заболеваний.

Мы хотим, чтобы все российские специалисты были в курсе самых последних диагностических и лечебных стратегий. При этом в основе наших рекомендаций лежат методики, доступные к использованию на всей территории Российской Федерации; схемы лечения и препараты размещены в соответствии с регистрационными удостоверениями Минздрава России. Таблицы лекарственной терапии составлены с учетом биологических подтипов РМЖ, различных вариантов течения заболевания, а также принимая во внимание неодинаковую ситуацию с лекарственным обеспечением в различных регионах РФ.

Конечно, подобные материалы не могут быть прямым руководством к действию, болезнь каждой пациентки имеет свои особенности. Но они могут быть хорошим подспорьем в работе врача, стремящегося лечить пациентов согласно самым последним достижениям современной онкологии.

Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов» (РООМ)

Президент Общества – член-корр. РАМН, проф. В.Ф. Семиглазов

Вице-президент Общества – член-корр. РАН, проф. Г.М. Манихас

Исполнительный директор Общества – к. м. н. Р.М. Палтуев

Клинические рекомендации по диагностике и лечению метастазов рака молочной железы в кости



Татьяна Юрьевна Семиглазова

Д.м.н., старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, доцент кафедры онкологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, врач высшей категории. Член правления Российского общества онкомаммологов



Елизавета Александровна Маслюкова

К.м.н., научный сотрудник отделения лучевой терапии онкологических заболеваний ФГБУ РНЦРХТ Минздрава России, врач-радиотерапевт. Член Европейской ассоциации терапевтической радиационной онкологии (ESTRO). Член Российского общества онкомаммологов



Манихас Алексей Георгиевич

Д.м.н., хирург-онколог, заведующий онкохирургическим (маммологическим) отделением СПб ГБУЗ «ГКОД». Член правления Санкт-Петербургского регионального отделения Российского общества онкомаммологов

Введение

Метастазы в кости при раке молочной железы (РМЖ) проявляются клинически у 70–80 % больных с распространенными формами заболевания, при этом в процесс в основном вовлекаются кости осевого скелета, что отражает особенности распределения красного костного мозга. При аутопсии умерших от РМЖ в 90 % случаев выявляются костные метастазы.

Условно выделяют несколько типов костных метастазов: остеолитические (преобладает остеолитический процесс), остеобластические (характеризуются склеротическими явлениями) и смешанные. Анализ результатов биопсий метастазов в кости показал, что не бывает только остеолитических или остеобластических очагов, поскольку процессы резорбции и восстановления костной ткани идут в обоих типах очагов, но с разной интенсивностью.

Диагностика метастазов в кости

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

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

Стандартной рентгенографии подвергаются симптоматические очаги (боль, деформация) и очаги повышенной фиксации радиофармпрепарата ^{99m}Tc . Рентгенография используется для оценки эффективности лекарственного лечения. Метод чувствителен при литических и остеобластических очагах. Отмечено, что около 50 % костных метастазов, подтвержденных данными аутопсии, не определялись на рентгенограммах. Причинами ложноотрицательных результатов могут быть: применение данного метода в рентген-негативной фазе; потеря минерального состава костной ткани на момент обследования до 30 %; массивное поражение костного мозга. Важно, что наличие метастазов в костном мозге совместимо с нормальной рентгенологической картиной костей скелета.

Рентгеновская КТ — метод получения высококачественных тонкослойных срезов (томограмм) и реконструкции изображений объекта. Основной метод в уточняющей диагностике костных метастазов таза и опорно-двигательной системы. Недостатком метода являются лучевая нагрузка на пациента и применение больших доз йодсодержащего контрастного препарата.

МРТ — уточняющий и высокочувствительный метод к рентген-негативным очагам и минимальным очагам в костях позвоночника. Может быть использован для оценки эффективности лечения. Ограничения при проведении МРТ: I триместр беременности, клаустрофобия, наличие у больной конструкций, содержащих металл (кардиостимулятора, слуховых протезов и стимуляторов, гемостатических клипс, металлических протезов и осколков, искусственных клапанов сердца).

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с радиоизотопом ^{18}F -флюордезоксиглюкозой сочетает в себе элементы как КТ, так и обычного радиоизотопного исследования. Метод позволяет измерить излучение введенного пациенту радиоизотопа и преобразовать его в томографическое изображение. В основе этого метода лежит возможность при помощи специального детектирующего оборудования (ПЭТ-сканера) отслеживать распределение в организме глюкозы, меченной позитрон-излучающим радиоизотопом. Отмечена высокая чувствительность метода при литических очагах, низкая — при остеобластических. Роль ПЭТ в диагностической визуализации метастазов в кости окончательно не определена.

Патофизиология костных метастазов

Hunter в 1770 г. обнаружил, что при формировании новой кости старая кость резорбируется. Данный процесс получил название костного ремоделирования. В костной ткани метастатические клетки нарушают скоординированное взаимодействие между остеокластами — клетками, отвечающими за лизис кости, и остеобластами — костеобразующими клетками, что ведет к повышению скорости патологического ремоделирования. В результате разрушения костной ткани и/или хаотического формирования костной массы образуется хрупкая костная ткань, склонная к переломам. Ключевая роль в данном процессе отводится системе RANK—RANK-лиганд, открытой в 1997 г. RANK — это рецепторы активатора ядерного фактора каппа В на поверхности преостеокластов, активация которых происходит под действием RANK-лигандов, вырабатываемых остеобластами в ответ на стимуляцию остеотропными факторами роста (1,25-дигидровитамин D₃, паратиреоидным гормоном, простагландином E₂, интерлейкином-1, прокатепсином D и др.). Остеокласты созревают и разрушают костную ткань (остеолитический процесс). Для поддержания баланса остеобласты вырабатывают остеопротектин, который ингибирует

RANK-лиганд и не дает ему связаться с рецептором RANK. Повышение продукции остеопротегерина оказывает влияние на созревание и активацию остеокластов, что ведет к репарации (остеосинтезу). Костные метастазы секретируют факторы роста и цитокины, под влиянием которых остеобласты вырабатывают RANK-лиганд — важнейший медиатор жизнедеятельности остеокластов. Остеокласты резорбируют кость и высвобождают факторы роста опухолевых клеток, тем самым замыкая «порочный круг» между остеоллизом и распространением опухоли.

Клиническая картина метастазов в кости

Исключительно редко метастатическое поражение костей бывает бессимптомным. Основные клинические проявления костных метастазов характеризуются тетрадой: болью, патологическими переломами, компрессией спинного мозга и гиперкальциемией. Все эти явления в иностранной литературе описываются под термином *skeletal-related events (SRE)* — «события, связанные с костной системой», в России принят термин «костные осложнения». Костные осложнения также включают лучевую терапию с паллиативной целью (устранение изнуряющей боли) и ортопедическое пособие (предотвращение или лечение патологических переломов).

Часто именно боль является первым клиническим симптомом метастазов в кости (в 71 % случаев), при этом более половины больных трактуют ее как непереносимую. Причинами боли могут быть опухолевая инфильтрация нервных окончаний; механическая стимуляция рецепторов из-за растяжения тканей растущим метастазом; субклинический или клинический перелом; химическая стимуляция рецепторов биологически активными простагландинами (PGE1 и PGE2), высвобождаемыми в больших количествах при остеоллизе. Последний механизм, вероятно, является доминирующим. Для устранения боли, связанной с осложнениями, классифицированными как костные осложнения, наряду с наркотическими анальгетиками как минимум 40 % пациентов требуется хирургическое вмешательство и/или лучевая терапия.

Патологические переломы наряду с болевым синдромом и гиперкальциемией являются характерными для клинической картины метастазов в кости. При тщательном поиске переломы позвонков могут быть выявлены у 46 % больных метастатическим РМЖ, которые сопровождаются усилением болей, кифозом, снижением роста и иногда параличом. Приблизительно у одной четверти больных РМЖ с метастазами в кости наблюдаются патологические переломы длинных трубчатых костей. Риск патологических переломов в длинных трубчатых костях коррелирует со степенью деструкции кортикального слоя. Перелом становится вероятным при разрушении кортикального слоя более чем на 50 %.

Компрессия спинного мозга в ряде случаев является состоянием, требующим экстренной медицинской помощи. Симптомами компрессии спинного мозга являются выраженная боль (95 %), прогрессирующая мышечная слабость (76 %), нарушение функций органов малого таза (57 %) и нарушение чувствительности (51 %). Длительное сдавление или деформация нервных тканей приводит к необратимому параличу.

Гиперкальциемия, наблюдающаяся у 30–40 % больных РМЖ с метастазами в кости, еще совсем недавно являлась наиболее частым из жизнеугрожающих «метаболических» осложнений злокачественных опухолей. С внедрением остеомодифицирующих агентов (ОМА) гиперкальциемия, в отличие от вышеперечисленных осложнений, стала потенциально обратимой. Клинические симптомы данного костного осложнения появляются у больного при уровне кальция в сыворотке выше 2,9–3,0 ммоль/л.

Лечение больных РМЖ с метастазами в кости направлено на увеличение общей выживаемости, снижение токсичности лечения и повышение качества жизни и заключается в мультидисциплинарном подходе, предусматривающем:

- 1) прежде всего, эффективную лекарственную (гормоно-, химио- и таргетную) терапию с учетом биологического подтипа РМЖ;
- 2) назначение ОМА (бисфосфонатов и ингибиторов RANK-лигандов) с момента диагностики костных метастазов, не дожидаясь появления костных осложнений (боли, патологических переломов, компрессии спинного мозга и гиперкальциемии и т.д.);
- 3) хирургическое лечение для терапии и профилактики костных осложнений;
- 4) проведение дистанционной или системной лучевой терапии в целях профилактики и лечения костных осложнений.

ОМА (бисфосфонаты и ингибиторы RANK-лигандов) применяются у больных РМЖ с метастазами в кости в целях профилактики и лечения костных осложнений. ОМА не заменяют противоопухолевое лечение и применяются независимо от него. В период терапии ОМА больным следует назначать кальций (1200–1400 мг) и витамин D (400 МЕ) в целях предотвращения транзиторной гипокальциемии и повышения уровня паратиреоидного гормона.

Клодроновая кислота — представитель 1-го поколения бисфосфонатов — является аналогом естественного пирофосфата. Формы выпуска препарата: пероральная (в капсулах) и инъекционная (в ампулах). При приеме внутрь в кровь поступает не более 1–5 % от введенной пероральной дозы клодроновой кислоты. Поэтому принимать препарат необходимо за 1 ч до еды, так как возможно взаимодействие с продуктами, содержащими кальций или другие 2-валентные ионы металлов. O'Rourke et al. (1993) показали эффек-

тивность однократной инфузии препарата в дозе 1500 мг, при этом продолжительность введения должна составлять 4 ч (более быстрая инфузия сопровождается внутрисосудистым связыванием кальция и может привести к развитию острой почечной недостаточности). В целях профилактики нефротоксичности следует обеспечивать достаточное поступление жидкости больному, а также контролировать функцию почек и уровень кальция в сыворотке крови.

Памидроновая кислота — представитель 2-го поколения бисфосфонатов (азотсодержащих), механизм действия которых обусловлен способностью ингибировать процесс модификации белков в остеокластах, что приводит к их апоптозу. Памидроновую кислоту рекомендуется применять в дозе 60–90 мг внутривенно в виде 2–4-часовой инфузии с интервалом 3–4 нед. Несмотря на подтвержденный дозозависимый эффект памидроната, более высокие дозы его практически не используются из-за побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. В рандомизированном исследовании P. Major et al. (2001) в сравнении с клодроновой кислотой препарат более выраженно снижал риск костных осложнений.

Ибандроновая кислота (ИК) — представитель 3-го поколения бисфосфонатов. Бисфосфонат, содержащий один атом азота, зарегистрирован для лечения метастазов РМЖ в кости и гиперкальциемии в 2 формах. ИК применяется в дозе 2–6 мг в сутки в виде 15-минутных внутривенных инфузий 1 раз в 3–4 нед. Применение интенсивного курса терапии ИК в дозе 4 мг в течение 4 последовательных дней приводит к выраженному и длительному снижению интенсивности боли по сравнению с исходным уровнем. В отличие от памидроновой кислоты, увеличение дозы ИК не приводит к нарушению минерализации костной ткани или увеличению частоты побочных эффектов. Для ИК не характерна нефротоксичность, поэтому обязательный мониторинг креатинина и мочевины не требуется. При метаанализе нескольких рандомизированных исследований было показано, что ИК снижает риск костных осложнений в среднем на 30 %. Аналогичные результаты показаны при использовании препарата ежедневно внутрь в дозе 50 мг.

Золедроновая кислота (ЗК) — гетероциклический бисфосфонат 3-го поколения, содержащий 2 атома азота, что определяет более высокий потенциал препарата. ЗК вводят внутривенно капельно в дозе 4 мг каждые 3–4 нед в течение 9 мес с последующим переходом на введение препарата 1 раз в 3 мес. ЗК выводится из организма преимущественно в неизменном виде через почки, и поэтому возможно ухудшение их функции вплоть до острого некроза канальцев, склерозирующего очагового гломерулосклероза и почечной недостаточности. В целях профилактики нефротоксичности перед каждым введе-

нием ЗК рекомендуется: тщательный контроль почечной функции; адекватная регидратация; редуцирование дозы ЗК при клиренсе креатинина 30–59 мл/мин. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* установлена способность препарата ингибировать рост клеток эндотелия (возможный антиангиогенный эффект). Отмечено синергическое усиление апоптоза злокачественных клеток ЗК в комбинации с таксанами, тамоксифеном и дексаметазоном.

Деносумаб — полностью человеческое моноклональное антитело с высоким аффинитетом и специфичностью к RANK-лиганду. Структура и механизм действия таргетного препарата аналогичны структуре и биологическим эффектам остеопротегерина, снижающего функциональную активность остеокластов и тем самым подавляющего процесс резорбции кости. Деносумаб, связывая RANK-лиганд, разрывает «порочный круг» разрушения кости. Это ведет к ускорению репарации кости, уменьшению болевого синдрома, профилактике костных осложнений, повышению функциональной независимости, т.е. к улучшению качества жизни пациенток с РМЖ с метастазами в кости в течение длительного времени. Эффективность препарата также доказана в отношении лечения постменопаузального остеопороза у женщин; а также при снижении костной массы у пациенток, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу РМЖ.

Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы с участием 2046 больных РМЖ с костными метастазами, не получавших ранее бисфосфонаты, была оценена эффективность 2 ОМА: таргетного препарата — деносумаба (вводимого подкожно в дозе 120 мг каждые 4 нед) и классического бисфосфоната — ЗК (в стандартном режиме). Все больные дополнительно ежедневно обязательно принимали кальций (в дозе 1200–1500 мг) и витамин D₃ (в дозе 400–800 Ед) (таблица).

Во время исследования в группе деносумаба возникли костные осложнения у меньшего количества пациентов по сравнению с ЗК (31 % против 36 % соответственно; $p = 0,006$). Деносумаб по сравнению с ЗК достоверно удлинял интервал до возникновения первого костного осложнения на 18 %, снижал среднюю частоту костных осложнений в течение 1 года на 22 %, задерживал время до проведения первой лучевой терапии на кости на 26 %. Кроме того, деносумаб снижал на 18 % риск развития первого костного метастаза или гиперкальциемии. Показатели общей выживаемости и времени до прогрессирования достоверно не различались между группами. При этом более выраженное снижение маркеров метаболизма костной ткани наблюдалось при использовании деносумаба.

Частота побочных эффектов была сопоставима в обеих лечебных группах (95,8 % в группе деносумаба

и 97,2 % в группе ЗК). У больных в группе ЗК чаще отмечались нарушение функции почек и гриппоподобный синдром (10,4 % в группе деносумаба и 27,3 % в группе ЗК), у больных в группе деносумаба — гипокальциемия (3,4 и 5,5 % соответственно). Несмотря на коррекцию дозы, в группе ЗК почечная токсичность была выше по сравнению с группой деносумаба (8,5 % против 4,9 %; $p = 0,001$). Деносумаб, являясь антителом, метаболизируется посредством неспецифического катаболизма в ретикулоэндотелиальной системе и поэтому не оказывает токсического воздействия на ткань почек. Серьезные нежелательные явления, ассоциированные с реакциями острой фазы (гриппоподобный синдром), в течение первых 3 дней после начала лечения были зарегистрированы у 10 пациентов (1 %), получавших ЗК, и полностью отсутствовали в группе деносумаба.

Частота возникновения остеонекроза челюсти (ОНЧ) была низкой: у 1,4 % больных в группе деносумаба и у 2,0 % в группе ЗК ($p = 0,39$). Предполагается, что факторами риска развития ОНЧ являются: нарушение регенерации костной ткани на фоне длительного подавления активности остеокластов; инфекционные и воспалительные процессы в полости рта и нарушение ангиогенеза или сосудистой регенерации. В 2011 г. были представлены результаты интегрированного анализа 3 рандомизированных исследований III фазы в отношении частоты, факторов риска и исходов ОНЧ у 5723 больных с солидными опухолями и метастазами в кости, получавших остеомодифицирующую терапию. Было показано, что ОНЧ является сравнительно редким осложнением, который развился у 37 (1,3 %) больных в группе ЗК и у 52 (1,8 %) в группе деносумаба ($p = 0,13$). Лечение, про-

веденное больным по поводу ОНЧ, было в основном консервативным, при этом полное излечение произошло более чем у трети больных.

Своевременная профилактика ОНЧ включает санацию полости рта перед началом лечения, адекватную ежедневную гигиену полости рта, антибиотикопрофилактику при хирургических вмешательствах в полости рта, консультацию стоматолога каждые 6 мес и запрещение установки имплантатов.

Таким образом, деносумаб — полностью человеческое моноклональное антитело с таргетным механизмом действия, направленным на RANK-лиганд, задерживает развитие костных осложнений (патологического перелома, компрессии спинного мозга, необходимости выполнения лучевой терапии или оперативного вмешательства по поводу метастазов в кости, гиперкальциемии). Деносумаб обладает также рядом преимуществ по сравнению со многими бисфосфонатами: отсутствием необходимости контролировать функцию почек и острофазовых реакций, а также удобным (подкожным) способом введения препарата. Использование деносумаба значительно повышает качество жизни пациентов с РМЖ и с другими солидными опухолями с метастазами в кости, снижая интенсивность болевого синдрома и позволяя пациентам продолжать привычный образ жизни.

Протективный эффект эверолимуса на костную ткань. Причиной усиления остеолитического наряду с метастазированием в костную ткань является снижение уровня эстрогенов в организме женщины вследствие менопаузы у здоровых женщин и/или длительной терапии ингибиторами ароматазы у больных РМЖ. В норме эстрогены ингибируют экспрессию RANK-лигандов и стимулируют образование остеопротегерина. Повышение продукции остеопротегери-

ОМА

Препарат	Доза и режим введения	Сопроводительная терапия
Деносумаб	Подкожно 120 мг (1,7 мл) каждые 4 нед	Ежедневно: кальций 1200–1500 мг внутрь + витамин D ₃ 400–800 Ед
ЗК	Внутривенная инфузия 4 мг > 15 мин каждые 3–4 нед	Ежедневно: кальций 1200–1500 мг внутрь + витамин D ₃ 400–800 Ед
Памидроновая кислота	Внутривенная инфузия 60–90 мг > 2 ч каждые 3–4 нед	Ежедневно: кальций 1200–1500 мг внутрь + витамин D ₃ 400–800 Ед
ИК	Внутривенная инфузия 6 мг > 5 мин каждые 3–4 нед или ежедневно внутрь 50 мг 1 раз в день до еды	Ежедневно: кальций 1200–1500 мг внутрь + витамин D ₃ 400–800 Ед
Клодроновая кислота (при остеолитических очагах)	Внутривенная инфузия 1500 мг > 4 ч каждые 4 нед или ежедневно внутрь 1600 мг 1 раз в день до еды	Ежедневно: кальций 1200–1500 мг внутрь + витамин D ₃ 400–800 Ед

на останавливает созревание и активацию остеокластов, что ведет к репарации (остеосинтезу). По причине меньшей концентрации эстрогенов снижается образование остеопротегерина, что ведет к стимуляции дифференцировки, активации и увеличения продолжительности жизни остеокластов. В результате увеличивается скорость резорбции костной ткани, приводящая к снижению ее плотности. Образуется хрупкая костная ткань, склонная к переломам.

В 5 крупных рандомизированных исследованиях (АТАС, BIG 1-98, IES, MA-17 и ABCSG8/ARNO 95), в которых более 20 тыс. больных ранним РМЖ получали в адъювантном режиме гормонотерапию антиэстрогенами (тамоксифеном) или ингибиторами ароматазы (анастрозолом, или летрозолом, или экземестаном), выявлено достоверное увеличение риска патологических переломов на фоне терапии ингибиторами ароматазы. Важно, что патологические переломы, развивающиеся на фоне повышенной костной резорбции, увеличивают риск смерти женщин на 32 %.

Данные преclinical исследований свидетельствуют о значимой роли в нормальном и патологическом костном ремоделировании белка mTOR, конт-ролирующего ряд важнейших функций практически любой клетки в организме человека, включая и остеокласты. В частности, в преclinical исследованиях было доказано, что ингибирование mTOR ведет к уменьшению ферментативной активности и выживания остеокластов, и как следствие, к снижению интенсивности резорбции костной ткани. Дополнительно к прямому воздействию на костную ткань подавление активности mTOR в клеточной линии стромальных клеток, выделенных из костного мозга мышей линии ST2, приводило к активации остеопротегерина, физиологического ингибитора RANK-лиганда.

Кроме того, исследования на крысах с удаленными яичниками показали, что лечение эверолимусом уменьшает потерю плотности костной ткани, индуцированную эстрогеновой депривацией. В связи с этим заслуживает внимания анализ исследования BOLERO-2, представленный на Конгрессе ASCO (Американское общество клинической онкологии) в июне 2012 г., в отношении протективного влияния эверолимуса на костную ткань у постменопаузальных больных ER+ РМЖ без гиперэкспрессии HER-2. Эверолимус достоверно снижал продукцию маркеров ремоделирования костной ткани через 6 и 12 нед после начала лечения. Примечательно, что в группе контроля (без эверолимуса) эти показатели резко возросли, что может свидетельствовать о подавлении эверолимусом обновления костной ткани, приводящем к снижению костной резорбции, индуцированной в том числе и экземестаном. Причиной данного феномена

могут быть прямое противоопухолевое влияние эверолимуса на метастатические клетки в костной ткани и ингибирование mTOR непосредственно в остеокластах. Кроме биохимических маркеров состояния костной ткани, авторы исследования оценили также частоту скелетных осложнений у той части больных, у которых на момент начала исследования были костные метастазы (76 % больных в обеих группах). Число любых переломов и переломов III степени в группе эверолимуса было ниже, чем в контрольной группе. В целом же в группе эверолимус + экземестан переломы встречались у 2,3 % пациенток, а в группе контроля — у 3,8 %. Важно, что эверолимус также отсрочил прогрессирование заболевания в костях скелета в общей группе больных и задержал появление новых костных очагов у больных с исходными метастазами в кости. Совокупная частота прогрессирования заболевания в костях скелета, проанализированная с помощью метода конкурирующих рисков, составила в группе комбинированной терапии 3,03 % против 6,16 % в группе монотерапии экземестаном.

Качество жизни — важнейший критерий эффективности лечения больных РМЖ с костными метастазами. Для больных РМЖ с метастазами в кости возникновение любого костного осложнения сопровождается ухудшением физического, функционального и эмоционального состояния. Наряду с большими костными осложнениями могут снижать функциональную независимость пациентов, способность ухаживать за собой и принимать участие в нормальной повседневной деятельности. Костные осложнения также увеличивают риск госпитализации пациентов и продолжительность пребывания в больнице. Таким образом, костные осложнения значительно снижают качество жизни у больных РМЖ с метастазами в кости, что было подтверждено исследованием K.P. Weinfurt et al. с помощью опросника FACT-G («Функциональная оценка противоопухолевой терапии»).

В 1985 г. FDA (Управление по контролю качества продуктов и лекарственных средств США) рекомендовало включить оценку качества жизни в клинические исследования как основной или дополнительный критерий оценки результатов лечения. А уже в 1990 г. на конференции ASCO качество жизни заявлено вторым по важности критерием эффективности лечения больного после общей выживаемости и более значимым, чем объективный ответ. При этом под качеством жизни понимают интегральную характеристику физического, социального, психического или эмоционального функционирования человека, основанную на субъективном восприятии. Изучение качества жизни производится с помощью специально разработанных опросников, направленных на выявление ин-

тересующих симптомов, установление параметров функционирования больного и выяснение его общего состояния. Опросники заполняются больными самостоятельно. Из них врач получает информацию о качестве жизни больного, которая может быть использована для повышения эффективности или коррекции лечения данного больного и служит критерием успешности и адекватности терапии. Данная методика незаменима для оценки качества жизни больного на протяжении курса лечения, поскольку позволяет объективизировать изменения его самочувствия в зависимости от течения заболевания. Получено много новых данных по оценке качества жизни в онкологических многоцентровых исследованиях, в которых оно является одним из важных критериев оценки эффективности лечения, в том числе и больных РМЖ с метастазами в кости. Было показано, что применение бисфосфонатов у больных РМЖ уменьшает боль и улучшает физические, эмоциональные, функциональные и социальные аспекты качества жизни.

Так, например, опросник FACT-G включает 27 вопросов, позволяющих оценить качество жизни по шкалам физического, социального (включая семейное), эмоционального, функционального благополучия и симптомов, связанных с болезнью и лечением. По 5-балльной шкале ответов пациенты указывают, насколько большой проблемой от 0 (совсем нет) до 4 (очень большая) был каждый компонент в предыдущие 7 дней. За 18 мес исследования с учетом ежемесячных измерений в среднем на 10 % больше пациентов в группе деносумаба по сравнению с группой ЗК показали клинически значимое улучшение качества жизни. По сравнению с исходными данными, у 34 % пациентов, получавших деносумаб, в сравнении с 31 % больных, получавших ЗК, отмечалось клинически значимое улучшение качества жизни (≥ 5 баллов увеличение по шкале опросника FACT-G) независимо от тяжести боли на начало исследования. В среднем на 7 % меньше пациентов в группе деносумаба по сравнению с группой ЗК показали ухудшение качества жизни в течение исследования. Функциональный статус, оцененный по шкале ECOG, сохранялся стабильным в течение исследования у 59 % и 55 % пациентов в группах деносумаба и ЗК соответственно.

Было отмечено, что положительный эффект лечения деносумабом в отношении качества жизни наблюдался вне зависимости от интенсивности болевого синдрома на момент начала исследования. Среди пациентов с отсутствием или умеренной болью в начале исследования (оценка BPI-SF от 0 до 4) относительное общее улучшение качества жизни для деносумаба было на 14 % больше, чем для ЗК. У больных с умеренной или сильной болью в исходном состоянии (BPI-SF

оценка от 5 до 10) относительное общее улучшение качества жизни было на 9 % выше также в группе деносумаба.

В 2009 г. международное исследование качества жизни у больных РМЖ с метастазами в кости показало, что пациенты оценивают хроническую боль как важнейший критерий оценки качества жизни, связывая ее с трудностями в повседневной жизни, беспокойством о потере независимости и свободы передвижения. Предупреждение костных осложнений с помощью ОМА дает возможность длительно поддерживать нормальную повседневную деятельность и функциональную независимость больных РМЖ с костными метастазами.

Метастазы в кости при РМЖ проявляются клинически у 70–80 % больных, при аутопсии умерших от РМЖ выявляются в 90 % случаев.

Диагностические методы:

- 1) остеосцинтиграфия — скрининговый метод;
- 2) рентгенография — обязательный метод;
- 3) КТ и МРТ — уточняющие методики.

Костные осложнения:

- 1) боль;
- 2) патологические переломы;
- 3) компрессия спинного мозга;
- 4) гиперкальциемия;
- 5) лучевая терапия с паллиативной целью (устранение изнуряющей боли);
- 6) ортопедическое пособие (предотвращение или лечение патологических переломов).

Мультидисциплинарное лечение больных РМЖ с метастазами в кости направлено на увеличение общей выживаемости, снижение токсичности лечения и повышение качества жизни.

Мультидисциплинарный подход:

- 1) эффективная лекарственная (гормоно-, химио- и таргетная) терапия с учетом биологического подтипа РМЖ (стандарт);
- 2) ОМА (стандарт);
- 3) хирургическое лечение и/или дистанционная лучевая терапия для лечения и профилактики костных осложнений (по показаниям).

ОМА:

- 1) бисфосфонаты (ЗК, ИК, памидроновая, клодроновая кислоты);
- 2) анти-RANK-лиганд моноклональное антитело (деносумаб).

Показания к назначению ОМА:

- 1) профилактика и лечение костных осложнений (боли, патологических переломов, компрессии спинного мозга и гиперкальциемии и т. д.);
- 2) костные метастазы, подтвержденные рентгенологически и/или с помощью МРТ/КТ;
- 3) не рекомендовано назначение ОМА только на основании данных остеосцинтиграфии;

4) с момента диагностики и постоянно (оптимальная продолжительность терапии не определена);

5) для бисфосфонатов — после 9 мес ежемесячного назначения переход на введение 1 раз в 3 мес;

6) развитие костных осложнений не является поводом для прекращения лечения (есть данные о предотвращении второго и последующих костных осложнений);

7) оценены показатели биохимического анализа (кальция, креатинина, мочевины).

Деносуаб в первую очередь следует назначать пациентам в следующих клинических ситуациях:

1) нарушение функции почек по клиренсу креатинина;

2) наличие болевого синдрома;

3) множественные метастазы в кости (> 2);

4) преимущественное поражение осевого скелета (позвоночник, кости таза);

5) существующая угроза патологического перелома;

6) отсутствие адекватного венозного доступа.

Основные критерии перевода больных с терапии бисфосфонатами на терапию деносуабом:

1) при невозможности назначения или продолжения терапии бисфосфонатами из-за нарушения функции почек;

2) при неэффективности терапии бисфосфонатами (возникновение новых множественных костных осложнений, усугубление болевого синдрома и пр.).

Профилактика нефротоксичности (для ЗК, памидроновой и клодроновой кислот):

1) тщательный контроль почечной функции (кальция, креатинина, мочевины);

2) адекватная регидратация;

3) снижение дозы препаратов при клиренсе креатинина 30–59 мл/мин.

ОНЧ:

1) сравнительно редкое осложнение ($\leq 2\%$ на фоне терапии ЗК и деносуабом);

2) поражение в полости рта с обнажением альвеолярной или небной кости, где обычно находится слизистая оболочка десен или альвеолярный отросток челюсти, ассоциированное с незаживлением после адекватного ухода в течение 8 нед у пациентов без предшествующей лучевой терапии на челюсть;

3) клинические симптомы: боль, отеки, инфекции мягких тканей, расшатывание зубов, чувство тяжести или онемения в челюсти;

4) причины:

— нарушение регенерации костной ткани на фоне длительного подавления активности остеокластов;

— инфекционные и воспалительные процессы в полости рта;

— нарушение ангиогенеза или сосудистой регенерации.

5) лечение:

— консервативное (полоскания ротовой полости с ограниченной хирургической обработкой раны; антибиотикотерапия);

— хирургическое (резекция челюсти).

Показания к проведению дистанционной лучевой терапии в целях профилактики и лечения костных осложнений:

1) гистологически подтвержденный диагноз;

2) отсутствие эффекта от проводимой ранее лекарственной терапии;

3) статус 0–2;

4) отсутствие значимых отклонений в клиническом и биохимическом анализах крови;

5) ожидаемая продолжительность жизни пациента более 3 мес;

6) наличие костных метастазов с деструкцией, сопровождающихся болевым синдромом;

7) угроза возникновения или наличие компрессии спинного мозга при метастатическом поражении позвоночника.

Показания к проведению хирургического вмешательства (ортопедического пособия) с целью профилактики и лечения:

1) предполагаемая продолжительность жизни > 6 мес;

2) отсутствие метастазов в головном мозге и висцерального криза;

3) отсутствие значимых отклонений в клиническом и биохимическом анализах крови;

4) интенсивный болевой синдром (отсутствие эффекта от проводимой ранее терапии: лекарственной и/или лучевой);

5) угроза или состоявшийся патологический перелом;

6) грубые неврологические расстройства;

7) время обследования пациента ограничено на фоне нестабильности позвоночного столба и неврологического дефицита; патологического перелома костей нижних конечностей.

Метастазы в кости. Гиперкальциемия. Остеопороз



Манзюк Людмила Валентиновна

Д.м.н., проф., зав. отделением изучения новых противоопухолевых лекарств с дневным стационаром амбулаторной химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

Список сокращений

SRE — события, связанные со скелетом (*skeletal related event*)

CTIBL — потеря костной массы на фоне противоопухолевого лечения (*Cancer Treatment Induced Bone Loss*).

Метастазы в кости

Метастазы в кости имеют до 1,5 млн человек в мире, при этом погибает ежегодно до 500 тыс. У больных с костными метастазами могут возникать различные осложнения, так называемые «события, связанные со скелетом» — *skeletal related event* (SRE), к которым относятся:

- патологические переломы, в том числе, компрессионные переломы тел позвонков;
- компрессия спинного мозга;
- появление или усиление болевого синдрома;
- необходимость проведения паллиативных оперативных вмешательств или лучевой терапии;
- гиперкальциемия.

Гиперкальциемия

Встречается у 10–20 % онкологических больных, чаще у пациентов с распространенными формами болезни (20–40 %), причем независимо от наличия или отсутствия метастазов в костях.

Гиперкальциемия приводит к полиурии, нарушениям со стороны желудочно-кишечного тракта, прогрессирующей дегидратации и снижению скорости клубочковой фильтрации. В результате увеличивается обратное всасывание кальция в почках, системная гиперкальциемия усугубляется, создавая патологический «замкнутый круг».

Таким образом, в механизме развития гиперкальциемии, индуцированной злокачественными опухолями, основную роль играют:

- **избыточное поступление кальция в кровь в результате активной резорбции костной ткани**, что наиболее часто встречается при литических мета-

стазах рака молочной железы и множественной миеломе;

- **увеличение тубулярной реабсорции кальция в почках**;
- **уменьшение экскреции кальция с мочой** как следствие дегидратации и нарушения почечной клубочковой фильтрации.

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

Выделяют легкую степень — уровень кальция 2,6–3,0 ммоль/л, среднюю — уровень кальция 3,0–3,38 ммоль/л, высокую — уровень кальция выше 3,38 ммоль/л.

Симптомы гиперкальциемии варьируют в зависимости от уровня кальция в сыворотке крови и состояния пациента: от сухости во рту, жажды, полиурии, запора, тошноты, рвоты до почечной недостаточности и помрачения сознания. Гиперкальциемия с уровнем кальция в сыворотке крови выше 3,0–3,2 ммоль/л представляет реальную угрозу жизни пациента и требует немедленного начала интенсивной инфузионной терапии под контролем общего состояния, уровня электролитов в сыворотке крови и диуреза. Основные принципы лечения гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях заключаются в регидратации, которая способствует усилению выведения кальция с мочой и антирезорбтивной терапии различными остеомодифицирующими агентами, вызывающими подавление костной резорбции (бисфосфонаты, деносумаб, кальцитонин).

Остеопороз

Остеопороз — системное прогрессирующее метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением плотности костной ткани, нарушением микроархитектоники, повышением хрупкости костей и, как следствие, понижением их плотности и нарастающим риском переломов. Остеопороз при раннем раке молочной железы чаще является вторичным или

ятрогенным, так как, развивается на фоне противоопухолевой лекарственной терапии, в частности, на фоне адъювантной гормонотерапии ингибиторами ароматазы (ИА). Потеря костной массы на фоне противоопухолевого лечения называется СТІВІ (Cancer Treatment Induced Bone Loss). Основным осложнением СТІВІ являются различные травматические переломы. Для профилактики этих осложнений применяются остеомодифицирующие агенты — бисфосфонаты (Золедронат) и моноклональные антитела (Деносумаб)

Остеомодифицирующие агенты

Бисфосфонаты

Бисфосфонаты это аналоги эндогенного пирофосфата костного матрикса, в котором атом кислорода замещен на атом углерода, необходимый для связывания гидроксиапатита. Они нарушают метаболизм остеокластов, а также активируют апоптоз, нарушают адгезию опухолевых клеток к костному матриксу, подавляют их миграцию, инвазию и ангиогенез.

Выделяют два основных класса бисфосфонатов:

- не содержащие азот бисфосфонаты (этидроновая кислота, клодроновая кислота, тилудроновая кислота**);
- азотсодержащие бисфосфонаты (алендроновая, ибандроновая, памидроновая, золедроновая кислоты).

Существуют бисфосфонаты для внутривенного введения и для приема внутрь. При костных метастазах рака молочной железы была установлена большая эффективность внутривенных препаратов по сравнению с пероральными в снижении риска скелетных осложнений.

По переносимости бисфосфонаты также отличаются: для пероральных препаратов характерна низкая всасываемость в желудочно-кишечном тракте (0,5–4 %), диарея, эзофагит, тошнота. К основным побочным проявлениям внутривенных препаратов относятся острые реакции (гриппоподобный синдром, артралгия или миалгия) и отсроченные осложнения (гипокальциемия, гипофосфатемия). Почечная недостаточность, которая зачастую зависит от дозы и длительности введения препарата, может быть как острой, так и хронической. Одно из серьезных осложнений азотсодержащих бисфосфонатов — остеонекроз нижней челюсти, чаще наблюдающийся при лечении золедроновой кислотой и зависящий от ее кумулятивной дозы.

Для снижения частоты побочных реакций перед началом использования бисфосфонатов необходимо определять уровни кальция, витамина D и креатинина в сыворотке крови. Также требуется консультация стоматолога и санация полости рта.

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

Моноклональные антитела (Деносумаб)

Деносумаб — первый остеомодифицирующий агент, способный прерывать порочный круг костного метастазирования. Это полностью человеческие моноклональные антитела, обладающие высокой аффинностью и специфичностью к человеческому RANK-лиганду (RANKL), подавляющие процесс созревания, функционирования и выживания остеокластов, ответственных за костную резорбцию.

Для деносумаба характерны быстрая абсорбция различных доз препарата, период полувыведения 30–46 дней, отсутствие нейтрализующих антител к препарату. Оптимальным признан режим введения деносумаба по 120 мг подкожно 1 раз в 4 нед. при мтс в костях.

Деносумаб достоверно снижает риск развития костных осложнений (SRE) на 17 % при всех типах опухолей, уменьшает болевой синдром.

При СТІВІ используется препарат Prolia (Деносумаб) в режиме 60 мг подкожно 1 раз 6 месяцев, в том числе на фоне адъювантной гормонотерапии ИА рака молочной железы.

Бисфосфонаты

Показания (общие для бисфосфонатов)

- Остеолиз при злокачественных опухолях, в том числе при метастазах в кости.
- Множественная миелома.
- Гиперкальциемия при злокачественных опухолях.

Противопоказания (общие для бисфосфонатов)

- Повышенная чувствительность к препарату.
- Одновременный прием других бисфосфонатов.
- Выраженное нарушение функций почек.
- Беременность, кормление грудью.

Клодроновая кислота

- Капсулы по 400 мг.
- Таблетки по 400 мг и 800 мг.
- Ампулы 5 мл/300 мг.

Способ применения и дозы

При метастазах в кости рака молочной железы стандартная суточная доза составляет 1600 мг, которую следует принимать однократно утром натощак. У больных без гиперкальциемии дозировка определяется индивидуально, использовать суточную дозу свыше 3200 мг не рекомендуется, дозу делят на два приема. Необходим адекватный прием жидкости. Препарат принимается от нескольких месяцев до нескольких лет (два и более).

При гиперкальциемии препарат вводят по 300 мг внутривенно капельно в течение 2 ч ежедневно (не бо-

лее 7 дней подряд) или по 1500 мг внутривенно капельно в течение 4 ч. Снижение уровня кальция происходит на вторые сутки от начала лечения, нормализация — на четвертые сутки. При гиперкальциемии рекомендуется кратковременный перерыв в лечении.

Остеолитические изменения костей, обусловленные злокачественными опухолями без гиперкальциемии. При назначении препарата внутрь дозировка в каждом случае определяется индивидуально. Не рекомендуется использование суточной дозы свыше 3200 мг.

Побочные эффекты

- **Наиболее часто**, особенно при приеме высоких доз, наблюдаются такие побочные реакции как тошнота, рвота, диарея.
- **Часто**: гипокальциемия (обычно бессимптомная), повышение активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы.
- **Редко**: повышение уровня паратиреоидного гормона в сыворотке крови, возможно в сочетании со снижением уровня кальция; кожные реакции, сходные с аллергическими проявлениями; нарушение функций почек (повышение уровня креатинина, протеинурия).

Ибандроновая кислота

- Азотсодержащий бисфосфонат.
- Таблетки по 50 мг.
- Флаконы по 2 мл/2 мг и 6 мл/6 мг (1 мг в 1 мл).

Способ применения и дозы

Внутривенно капельно, внутрь.

Ибандроновую кислоту в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий обычно применяют в условиях стационара и вводят внутривенно капельно в течение 1–2 ч после предварительного разведения в 500 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы.

Метастатическое поражение костей при раке молочной железы

Применяют 6 мг ибандроновой кислоты внутривенно капельно в течение не менее 15 мин один раз в 3–4 нед. Только у пациентов с нормально функционирующими почками или с нарушением легкой степени тяжести (клиренс креатинина >50 мл/мин) возможна 15-минутная инфузия.

При приеме ибандроновой кислоты внутрь рекомендуемая доза — 50 мг один раз в сутки.

Таблетки принимают не менее чем за 30 мин до первого в этот день приема пищи или жидкости (кроме чистой воды) или других лекарственных средств и биологически активных добавок. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая стаканом (180–240 мл) чистой воды в положении сидя или стоя и не ложиться в течение 60 мин после приема ибандроновой кислоты.

Гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях

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

Максимальная разовая доза ибандроновой кислоты (6 мг) не приводит к усилению эффекта. При недостаточной эффективности первого введения или при рецидиве гиперкальциемии возможно повторное введение.

Побочные эффекты

- **При внутривенном введении**: лихорадка, астения, головная боль.
- **Иногда**: гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, оссалгия и миалгия), реакции гиперчувствительности.
- **Редко**: диспепсия, диарея, бронхоспазм.
- Со стороны лабораторных показателей
- **Часто**: гипофосфатемия, не требующая терапевтического вмешательства.
- **Иногда**: гипокальциемия.
- При приеме внутрь
- **Наиболее часто**: диспепсия и гипокальциемия.
- **Очень редко** при назначении ибандроновой кислоты отмечается остеонекроз челюсти.

Памидроновая кислота

- Флаконы по 5 и 10 мл, в 1 мл — 9 мг.

Способ применения и дозы

Памидроновую кислоту вводят только внутривенно капельно, медленно, длительность инфузии — 2 ч.

Метаастазы злокачественных опухолей в кости

При метастазах злокачественных опухолей в кости (преимущественно остеолитического характера) и миеломной болезни препарат вводят по 90 мг однократно в виде инфузий, длящихся 2–4 ч и осуществляемых каждые 4 нед. Для приготовления инфузионного раствора сухое вещество предварительно растворяют в воде для инъекций (15 мг — в 5 мл, 30 мг — в 10 мл), затем разбавляют 0,9 % раствором натрия хлорида или 5 % раствором декстрозы в 1 л для лечения гиперкальциемии, в 500 мл — в остальных случаях. Для разведения нельзя применять растворы, содержащие кальций.

Остеолиз, индуцированный опухолью

При остеолизе, индуцированном опухолью, с сопутствующей гиперкальциемией проводят регидратацию 0,9 % раствором натрия хлорида перед курсом лечения или во время него. Суммарная доза памидроновой кислоты от 30 до 90 мг может

быть введена как в виде однократной инфузии, так и за несколько инфузий, осуществляемых в течение 2–4 последовательных дней. Существенное снижение концентрации кальция в крови обычно наблюдается через 24–48 ч, нормализация — в течение 3–7 дней.

При назначении пациентам с выраженными нарушениями функций почек скорость инфузии не должна превышать 20 мг/ч.

Побочные эффекты

- **Со стороны нервной системы:** головная боль, парестезии, головокружение, бессонница.
- **Со стороны кожных покровов:** сыпь, зуд.
- **Со стороны мочевыделительной системы:** гематурия, нарушение функций почек (вплоть до развития острой почечной недостаточности).
- **Со стороны пищеварительной системы:** тошнота, рвота, снижение аппетита, запоры или диарея.
- **Лабораторные показатели:** гипокальциемия, гипофосфатемия, гипомagneмизация.
- **Аллергические реакции:** анафилактикоидные реакции, бронхоспазм, одышка, очень редко — анафилактический шок.
- **Прочие:** гриппоподобный синдром (недомогание, озноб, чувство усталости, оссалгия, миалгия, артралгия); гиперемия, отечность, флебит в месте инфузии; снижение и/или повышение артериального давления.
- **Зарегистрированы случаи** развития остеонекроза нижней челюсти.

Золедроновая кислота

- Концентрат для приготовления раствора для инфузий 4 мг/5 мл, 1 флакон содержит 4 мг золедроновой кислоты.

Золедроновая кислота представляет собой один из наиболее активных бисфосфонатов, молекулы которого содержат два атома азота.

Показания к применению включают, помимо остеолитических и смешанных, также и остеобластические метастазы (рак предстательной железы).

Способ применения и дозы

Костные метастазы распространенных злокачественных опухолей и миеломная болезнь

Рекомендуемая доза золедроновой кислоты — 4 мг. Перед введением препарата концентрат (содержимое 1 флакона) разводят в 100 мл не содержащего кальций раствора для инфузий (0,9 % раствор натрия хлорида или 5 % раствор глюкозы (декстрозы)). Препарат вводят внутривенно капельно; длительность инфузии составляет не менее 15 мин. Кратность назначения — каждые 3–4 нед.

Пациентам со слабо или умеренно выраженными нарушениями функций почек рекомендуется снижение дозы

Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями

При лечении гиперкальциемии, обусловленной злокачественными опухолями, рекомендуемая доза золедроновой кислоты составляет 4 мг в 100 мл раствора для инфузий в виде однократной внутривенной инфузии в течение не менее 15 мин. Пациентам со слабо или умеренно выраженными нарушениями функций почек коррекции дозы не требуется. Для обеспечения адекватной гидратации перед и после инфузии золедроновой кислоты рекомендуется введение физиологического раствора.

Пациентам также следует дополнительно назначить внутрь кальций (500 мг/сут) и витамин D (400 МЕ/сут).

Остеопороз (CTIBL), обусловленный противоопухолевым лечением

При адъювантной гормонотерапии ингибиторами ароматазы (ИА) рака молочной железы золедроновая кислота вводится в дозе 4 мг в/в капельно, 1 раз в 6 месяцев.

Пациентам также следует дополнительно назначить внутрь кальций (500 мг/сут) и витамин D (400 МЕ/сут).

Побочные эффекты

- **Гриппоподобный синдром**, лихорадка в первые 48 ч, иногда — астения.
- **Бессимптомная гипокальциемия**, гипофосфатемия, повышение уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови.
- **Иногда:** снижение уровня электролитов (концентрации магния, калия, натрия).
- **Редко:** кожный зуд, реакции гиперчувствительности, острая почечная недостаточность, гематурия, протеинурия.
- **Зарегистрированы случаи** развития остеонекроза нижней челюсти.

Особые указания

В процессе лечения требуется контроль биохимических показателей (кальция, фосфатов, магния). При повторном назначении золедроновой кислоты перед каждым введением следует определять концентрацию креатинина в сыворотке. Пациентам с предшествующими незначительными или умеренными нарушениями функций почек требуется корректировка дозы (табл. 33.1).

Таблица 33.1. Корректировка дозы золедроновой кислоты

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)

Деносуаб

- Раствор для подкожного введения: 120 мг деносуаба в 1,7 мл раствора (70 мг/мл) и 70 мг Деносуаба в 1 мл.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения заболеваний костей, влияющие на структуру и минерализацию кости. Антитела моноклональные.

Показания

Профилактика осложнений со стороны костной ткани у взрослых пациентов с солидными опухолями, метастазирующими в кость.

Остеопороз (CTIBL) на фоне адъювантной лекарственной терапии.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к препарату.
- Тяжелая нелеченная гипокальциемия.
- Беременность и период кормления грудью.
- Возраст до 18 лет.

Способ применения и дозы

— Препарат Деносуаб (Exgiva) вводится подкожно, рекомендуемая доза — одна подкожная инъекция 120 мг каждые 4 нед в бедро, плечо или абдоминальную область.

— При CTIBL Деносуаб (Prolia) вводится по 60 мг п/к 1 раз в 6 месяцев.

В течение курса лечения рекомендуется дополнительно принимать препараты кальция в дозе не менее 500 мг и витамин D — 400 МЕ.

Побочные эффекты

- **Редко:** реакции гиперчувствительности, воспаление подкожной клетчатки в месте введения деносуаба.
- **Часто:** гипокальциемия, гипофосфатемия.
- **Очень часто:** диарея, одышка.
- **Зарегистрированы случаи** развития остеонекроза нижней челюсти.

Особые указания и меры предосторожности

У пациентов с почечной недостаточностью не требуется коррекции режима дозирования препарата. Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) или находящиеся на диализе подвержены большему риску развития гипокальциемии, необходим мониторинг концентрации кальция. При возникновении гипокальциемии во время лечения рекомендуются дополнительные краткосрочные добавки кальция.

Остеонекроз

В связи с возможностью развития остеонекроза нижней челюсти, на фоне приема остеомодифицирующих агентов перед началом лечения рекомендуется профилактический осмотр у стоматолога.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Coleman R.E. Skeletal complications of malignancy. // Cancer. — 1997. — Vol. 80. — P. 1588–1594.
2. Costa L., Badia X., Chow E. et al. Impact of skeletal complications on patients quality of life, mobility, and functional independence. // Support Care Cancer. — 2008. — Vol. 16. — N. 10. — P. 879–889.
3. Coleman R.E. Metastatic bone disease: Clinical features, pathophysiology and treatment strategies. // Cancer Treat. Rev. — 2001. — Vol. 27. — P. 165–176.
4. Guise T. Molecular mechanisms of osteolytic bone metastases. // Cancer suppl. — 2000. — Vol. 88. — N. 12. — P. 2892–2898.
5. Watters J., Gerrard G., Dodwell D. The management of malignant hypercalcaemia. // Drugs. — 1996. — Vol. 52. — P. 837–848.

6. Coleman R.E. Bisphosphonates: Clinical experience. // Oncologist. — 2004. — Vol. 9. — P. 14–27.
7. Costa L., Major P.P. Effect of bisphosphonates on pain and quality of life in patients with bone metastases. // Nat. Clin. Pract. Oncol. — 2009. — Vol. 6. — P. 163–174.
8. Pavlakakis N., Schmidt R., Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. // Cochrane Database Syst. Rev. — 2005. — 3: CD 003474.
9. Body J.J. et al. Rapid, profound and prolonged suppression of bone turnover with a single SC dose of AMG162 in women with breast cancer metastatic to bone. // J. of Bone and Mineral Res. — 2004. — Vol. 19. — P. 1593.
10. Lipton A., Steger G.G., Figueroa J. et al.

Randomised, active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. // J. Clin. Oncol. — 2007. — Vol. 25. — N. 28. — P. 4431–4437.

11. Stopeck A.T., Lipton A., Body J.J. et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. // J. Clin. Oncol. — 2010. — Vol. 28. — N. — 35. — P. 5132–5139.
12. Henry D. et al. A double-blind, randomised study of denosumab versus zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer or multiple myeloma. // Eur.J. Cancer. — 2009. — Vol. 7. — P. 11.

Рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных



Гульфия Мидхатовна Телетаева

К.м.н. ФГБУ «НМИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

С.А. Проценко



Татьяна Юрьевна Семиглазова

Д.м.н., старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии ФГБУ НМИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, доцент кафедры онкологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, врач высшей категории. Член правления Российского общества онкомаммологов

Проведение системного лекарственного лечения, помимо ожидаемого терапевтического эффекта, практически всегда сопровождается развитием побочных реакций со стороны различных органов и систем организма. Связано это прежде всего с отсутствием специфичности цитостатиков, обладающих способностью блокировать митотическую активность клеток, которую они одинаково активно проявляют как в отношении опухолевых, так и здоровых клеток. В токсическом спектре противоопухолевой терапии доминируют осложнения, связанные с поражением интенсивно пролиферирующих клеток, к которым относятся клетки органов кроветворения, слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, волосяных фолликулов.

Гастроинтестинальные побочные эффекты составляют не менее 80–90 % всех осложнений химиотерапии. Их развитие значительно ухудшает качество жизни больного и нередко представляет угрозу для жизни, что требует тщательного контроля состояния пациента на всём протяжении лечения, профилактики возможных осложнений, а при необходимости – осуществления модификации доз препаратов и проведения своевременной коррекции развившихся побочных реакций (1).

Тошнота и рвота

Определение «тошнота» используется для описания неприятного субъективного ощущения приближающейся рвоты, сопровождающееся появлением слюнотечения и мышечной слабости. Рвота – это активный процесс выброса содержимого желудка через пищевод и ротовую полость, в котором принимает участие центральная нервная система и вызывается резким сокращением мускулатуры диафрагмы и брюшной стенки.

Большинство пациентов относят тошноту и рвоту к наиболее тягостным проявлениям токсичности противоопухолевого лечения. Развитие этих осложнений наблюдается у 70–80 % больных, получающих современные режимы противоопухолевой терапии. При этом частота и степень тяжести данных осложнений варьируют в зависимости от механизма действия и дозы цитостатика, режима химиотерапии, индивидуальных характеристик пациента (пол, возраст, особенности психики, злоупотребление алкоголем и др). Кроме отрицательного влияния на психологический и эмоциональный статус пациентов, тошнота и рвота являются причиной развития нарушений водно-электролитного баланса, обезвоживания, потери веса, что приводит к существенному ухудшению качества жизни больного и могут являться причиной отсрочки начала очередного цикла химиотерапии и редуцирования доз препаратов.

Основными причинами развития тошноты и рвоты являются:

- эметогенная системная лекарственная терапия;
- полная или частичная кишечная непроходимость;
- метастатическое поражение головного мозга;
- электролитные нарушения: гиперкальциемия, гипонатриемия, гипергликемия;
- обезболивающая терапия препаратами опиоидов;
- почечная недостаточность (уремия);
- парез стенки желудка, вызванный ростом опухоли или химиотерапией (винкристин..);
- психологический фактор (страх, ожидание развития тошноты и рвоты);

Для оценки степени тяжести и угрозы для жизнедеятельности больного развившейся тошноты и рвоты применяется шкала токсичности (СТС), разработанная Национальным раковым институтом США (NCI) (4). Согласно данной шкале для тошноты и рвоты используются следующие критерии:

Степень тяжести	Тошнота	Рвота
0	тошнота отсутствует	рвота отсутствует
I	незначительное снижение возможности приёма пищи	один эпизод рвоты в течение 24 часов
II	значительное снижение возможности приёма пищи, но больной ест	2–5 эпизодов рвоты в течение 24 часов
III	приём пищи невозможен	6 и более эпизодов рвоты в течение 24 часов; необходимость в/в гидратации
IV		необходимость парентерального питания или наличие осложнений, требующих проведения интенсивной терапии

В соответствии с современной классификацией выделяют четыре вида тошноты и рвоты:

Острая тошнота и рвота развивается в течение первых суток после начала химиотерапии. Наиболее часто она возникает в первые 1–2 часа после введения цитостатиков.

Для отсроченной тошноты и рвоты характерно развитие их в течение последующих 2–6 суток от начала проведения лечения. Чаще всего отсроченное развитие регистрируется при назначении препаратов платины (цисплатин или карбоплатин), антрациклиновых антибиотиков и циклофосфида.

Преждевременная (или психогенная) тошнота и рвота возникают в пределах нескольких часов до введения цитостатиков, как правило у больных ранее подвергавшихся высокоэметогенной химиотерапии. Частота развития преждевременной тошноты и рвоты колеблется в пределах 18 %–57 %. К факторам риска её развития относятся молодой возраст, психоэмоциональная лабильность. Проведение стандартной антиэметической терапии в данной ситуации неэффективно, особое внимание необходимо уделять её профилактике.

Рефрактерная тошнота и рвота характеризуется отсутствием эффекта на полноценную антиэметическую терапию (1).

До недавнего времени основным медиатором постцитостатической рвоты считался допамин. Антиэметическим агентом, блокирующим рецепторы допамина, является метоклопромид (церукал). Данный препарат достаточно эффективно купирует как острую, так и отсроченную тошноту и рвоту, особенно в комбинации с кортикостероидами. Известно, что метоклопрамид, назначаемый в высоких дозах, обладает значительно большей эффективностью благодаря способности неселективно инактивировать рецепторы серотонина, однако применение высоких доз препарата ограничивается возможностью развития экстрапирамидных расстройств, особенно у пациентов молодого возраста.

К широко применяемым антиэметическим препаратам относятся кортикостероиды, в первую очередь дексаметазон, однако точный механизм действия его не известен. Кроме этого, дексаметазон усиливает эффект антагонистов рецепторов серотонина и допамина, повышая в результате частоту полного контроля над тошнотой и рвотой с 50 % до 80 %–85 %. Результаты проведённых рандомизированных клинических исследований показали, что максимальный антиэметический эффект антагонистов 5-НТЗ рецепторов достигается при однократном введении 20 мг дексаметазона непосредственно перед назначением цитостатиков. Согласно современным стандартам считается обязательным включение кортикостероидов, а именно дексаметазона в комбинированные схемы антиэметической терапии.

Важнейшим достижением противорвотной терапии последних 15 лет является применение антагонистов рецепторов серотонина (ондансетрона, гранисетрона, трописетрона, палонсетрона, доласетрона), эффективно купирующих острую тошноту и рвоту в 70 %–80 % случаев. Особенностью препаратов этой группы, в отличие от метоклопромида, является малая токсичность, представленная в основном головными болями, кратковременным повышением уровня трансаминаз, запорами и отсутствие развития экстрапирамидных нарушений. Все известные антагонисты

5-НТЗ-рецепторов в эквивалентных дозах и независимо от способа введения (парентерально или перорально) обладают одинаковой эффективностью. При этом пероральная лекарственная форма является более предпочтительной из-за удобства применения. Общепринятой является рекомендация однократного приёма одного из антагонистов рецепторов серотонина за 30 минут до введения цитостатиков.

В последние годы получены новые данные, касающиеся роли субстанции Р в индуцировании тошноты и рвоты. В отличие от серотонина, данный нейротрансмиттер играет ключевую роль в патогенезе как острой, так и отсроченной тошноты и рвоты. Таким образом, антагонисты нейрокининовых рецепторов способны эффективно предупреждать развитие постцитостатической рвоты в течение первых 3–6 суток от момента начала химиотерапии. Наиболее изученным препаратом этой группы антиэметиков является апрепитант, обладающий способностью блокировать до 100 % рецепторов субстанции Р. В комбинации с антагонистами рецепторов серотонина и дексаметазоном, апрепитант обеспечивает достижение полного контроля над острой и отсроченной тошнотой и рвотой практически у 90 % больных. Однако терапия только апрепитантом не может рассматриваться как альтернатива комбинации антиэметиков разных групп (1).

Современные принципы адекватной противорвотной терапии включают:

1. Антиэметическая терапия должна обеспечивать профилактику развития, достижение полного контроля над тошнотой и рвотой наряду с максимальным удобством в применении как для больных, так и для медицинского персонала.

2. Выбор антиэметика должен основываться прежде всего на эметогенном потенциале цитостатика, а также на характеристиках конкретного больного, его возрасте и психоэмоциональных особенностях. При проведении высоко- или умеренноэметогенной цитостатической терапии риск развития тошноты и рвоты сохраняется на протяжении не менее 3–4 дней, поэтому пациенты нуждаются в продолжении противорвотной терапии в течение всего периода риска.

3. С учётом эквивалентной эффективности и безопасности парентеральных и пероральных лекарственных форм, предпочтение следует отдавать последним. Рекомендуется однократное назначение наименьшей эффективной дозы препарата за 30–60 минут до начала химиотерапии.

Выделяют 4 основных группы цитостатиков в зависимости от их эметогенного потенциала. К высокоэметогенным цитостатикам, вызывающим более, чем в 90 % развитие тошноты и рвоты, относятся цисплатин в дозе, превышающей 75 мг/м², дакарбазин, мелфалан, производные нитрозомочевины, циклофосфамид >1,500 мг/м², комбинации антрациклиновых антибио-

тиков и циклофосфида. Умеренной эметогенностью, с частотой развития рвоты и рвоты в 30 %–90 % случаев, обладают цисплатин в дозе 60–75 мг/м², цитарабин, стандартные дозы циклофосфида и доксорубина, карбоплатин, оксалиплатин, иринотекан. А такие цитостатики, как метотрексат, этопозид, доксорубин в малых дозах, 5-фторурацил, гемцитабин, таксаны и другие характеризуются слабой эметогенностью. Частота развития тошноты и рвоты при их применении составляет 10 %–30 %. Минимальным эметогенным риском (менее 10 %) обладают все таргетные препараты (моноклональные антитела, ингибиторы тирозинкиназ) и пероральные формы цитостатиков.

В соответствии с современными алгоритмами противорвотной терапии при проведении высокоэметогенной химиотерапии рекомендуется (2, 3):

- пероральный приём апрепитанта в дозе 125 мг в первый день, далее по 80 мг внутрь ежедневно во 2–3 дни химиотерапии; или однократное в/в введение фосапрепитанта в дозе 150 мг в первый день;
- дексаметазон в дозе 12 мг внутрь или в/в в день 1; по 8 мг внутрь или в/в в день 2–4;
- один из антагонистов 5-HT₃-рецепторов: палонсетрон 0,25 мг в/в или доласетрон 100 мг внутрь или гранисетрон 2 мг внутрь или ондансетрон 8–16 мг внутрь или 8 мг в/в в дни 1–4;
- ± лоразепам 0,5–2 мг в/в или внутрь каждые 4–6 часов в дни 1–4;
- ± H₂ блокаторы или ингибиторы протонной помпы.

При назначении цитостатиков с умеренной эметогенностью профилактика развития тошноты и рвоты включает (2, 3):

День 1 – за 30 минут до начала химиотерапии:

- пероральный приём апрепитанта в дозе 125 мг или в/в введение фосапрепитанта в дозе 150 мг;
- дексаметазон в дозе 8–12 мг внутрь или в/в;
- один из антагонистов 5-HT₃-рецепторов: палонсетрон 0,25 мг в/в или доласетрон 100 мг внутрь или гранисетрон 1–2 мг внутрь или ондансетрон 8–16 мг внутрь или 8 мг в/в;
- ± лоразепам 0,5–2 мг в/в или внутрь каждые 4–6 часов;
- ± H₂ блокаторы или ингибиторы протонной помпы.

День 2–3:

- пероральный приём апрепитанта в дозе по 80 мг (если назначался в Д1);
- дексаметазон по 8 мг внутрь ежедневно;
- один из антагонистов 5-HT₃-рецепторов: палонсетрон 0,25 мг в/в или доласетрон 100 мг внутрь или гранисетрон 1–2 мг внутрь или ондансетрон 8–16 мг внутрь или 8 мг в/в ежедневно;
- ± лоразепам 0,5–2 мг в/в или внутрь каждые 4–6 часов;

- ± H₂ блокаторы или ингибиторы протонной помпы.

При использовании препаратов, обладающих низким эметогенным потенциалом, противорвотная терапия должна включать (2, 3):

- дексаметазон 8 мг внутрь или в/в;
- 5-HT₃-блокатор внутрь, в свечах или в/в однократно за 30–40 мин до химиотерапии или
- метоклопрамид 10–40 мг внутрь или в/в каждые 4–6 часов;
- ± лоразепам 0,5–2 мг в/в или внутрь каждые 4–6 часов;
- ± H₂ блокаторы или ингибиторы протонной помпы.

Для цитостатиков с минимальной эметогенной активностью общепринятых профилактических мероприятий не существует. Только в случае развития тошноты и рвоты в течение первых суток от начала химиотерапии рекомендуется проведение противорвотной терапии, используемой для препаратов с низким эметогенным потенциалом.

Преждевременные тошнота и рвота: имеют совсем иные механизмы, чем острая и отсроченная, поэтому использование антагонистов рецепторов серотонина и дофамина в этой ситуации будет неэффективным. Самым эффективным методом борьбы с преждевременными тошнотой и рвотой является профилактика острой тошноты и рвоты на предшествующих курсах лечения. Учитывая психогенный характер этого осложнения, целесообразно применение седативных средств (диазепам 5 мг или лоразепам 1–2 мг каждые 6–12 ч должны быть включены в схемы противорвотной терапии).

Эффективность проводимой противорвотной терапии оценивается следующим образом:

- полный контроль – отсутствие рвоты в течение 24 часов после введения антиэметиков, возможно наличие слабой тошноты;
- частичный контроль – однократный эпизод рвоты в течение 24 часов, развитие умеренной или сильной рвоты;
- отсутствие эффекта – два и более эпизода рвоты в течение 24 часов, сильная тошнота, требующие дополнительного назначения противорвотных препаратов.

В случае недостаточного контроля тошноты и рвоты при последующих циклах химиотерапии необходимо использовать схему терапии, рекомендуемую для более высокого уровня противорвотного лечения.

В последние годы достигнут значительный прогресс в прогнозировании эметогенности различных противоопухолевых препаратов и их комбинаций, а также в профилактике развития тошноты и рвоты. Сегодня в руках онколога имеется целый набор эф-

фективных противорвотных препаратов, с помощью которых удастся купировать развитие этого осложнения у большинства больных, получающих химиотерапию. Рациональная противорвотная терапия должна

быть неотъемлемой частью проводимого противоопухолевого лечения, так как она обеспечивает хорошее качество жизни пациента и облегчает работу медперсонала.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Телетаева Г.М. Профилактика и лечение желудочно-кишечных осложнений лекарственной терапии (тошнота и рвота, мукозиты, диарея). Практическая онкология. Т10, № 3, 2009. — С. 158–167.

2. Снеговой А.В., Абрамова М.Е., Булавина И.С. и соавт. Проактивные рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных // Злокачественные опухоли. — 2015. — №4, спецвыпуск. — С. 327–337.

3. National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Version — 2016.

4. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE-3). Version 3.0 12.12.2003.

Диагностика, лечение и профилактика фебрильной нейтропении



Анна Игоревна Семенова

С.н.с. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

С.А. Проценко



Татьяна Юрьевна Семиглазова

Д.м.н., старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, доцент кафедры онкологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, врач высшей категории. Член правления Российского общества онкомаммологов

Фебрильная нейтропения (ФН) определяется как снижение абсолютного числа нейтрофилов $\leq 0.5 \times 10^9/\text{л}$ (или $\leq 1.0 \times 10^9/\text{л}$ с ожидаемым дальнейшим снижением в течение ближайших 48 часов менее $\leq 0.5 \times 10^9/\text{л}$) в сочетании с фебрильной лихорадкой (NCCN Guidelines, v 2.2016). Понятие фебрильной лихорадки включает повышение температуры, измеренной в ротовой полости, $\geq 38.30\text{--}38.50^\circ\text{C}$ однократно или $\geq 38.00^\circ\text{C}$ более двух раз на протяжении 12 часов (Infectious Diseases Society of America, IDSA). При измерении температуры в подмышечной области указанные значения температуры должны быть скорректированы путем вычитания 0.40°C .

Несмотря на современные возможности предупреждения и лечения ФН, она остается одним из наиболее серьезных и жизнеугрожающих осложнений химиотерапии злокачественных опухолей. На протяжении последних лет смертность онкологических больных вследствие ФН постоянно уменьшается, оставаясь, тем не менее, весьма значительной. Летальность составляет 5 % у больных солидными опухолями и достигает 11 % при ряде гематобластозов. У больных с доказанной бактериемией, вызванной грамотрицательной флорой, смертность достигает 18 %. Наихудший прогноз для жизни отмечается при бактериемиях, вызванных *P. aeruginosa* (летальность 31 %).

Помимо существенных затрат ресурсов здравоохранения, ФН, безусловно, является неблагоприятным фактором, ухудшающим эффективность цитостатического лечения вследствие необходимости отсрочки очередных циклов лекарственной терапии и уменьшения доз цитостатиков.

Возбудители инфекции у больных с ФН

Наиболее частыми возбудителями инфекций у больных с ФН являются бактерии (70–90 %), значительно реже грибы (5–20 %) и вирусы (2–5 %). На протяжении последних десятилетий вследствие активного применения антибиотикопрофилактики ФН изменилось соотношение между частотой бактериемий, вызванных грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами. Если до эры профилактического назначения антибиотиков исследования гемокультуры с одинаковой частотой выявляли как грамположительную, так и грамотрицательную флору, то в настоящее время отмечается существенный рост частоты бактериемий, обусловленной грамположительными микроорганизмами (75 % против 25 %).

Отчетливой тенденцией последних лет является и возрастающая частота нозокомиальной (госпитальной) инфекции, резистентной к стандартной антибактериальной терапии, к которой относятся метициллинрезистентные *Staph. aureus* (MRSA), метициллинрезистентные коагулазонегативные стафилококки (MR-CNS), синегнойная палочка (*P. aeruginosa*), мультирезистентная гра-

мотрицательная микрофлора (*Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp.).

К основным возбудителям грибковой инфекции относятся *Candida* spp. и *Aspergillus*. Как правило, грибковая инфекция маскируется бактериальной и проявляется персистирующей лихорадкой, сохраняющейся после завершения антибактериальной терапии.

Группы риска больных с ФН

Больные злокачественными солидными опухолями, получающие цитостатическое лечение, могут иметь ряд неблагоприятных факторов, повышающих риск возникновения ФН и тяжелых инфекционных процессов. К ним относятся возраст ≥ 65 лет, среднетяжелое состояние, предшествовавшие лучевая терапия и/или химиотерапия, метастатическое поражение костного мозга, нарушение функции печени и почек, ФН или инфекция в анамнезе.

Для оценки риска развития серьезных осложнений и летальных исходов разработана специальная шкала Международной Ассоциации по поддерживающей терапии (Multinational Association for Supportive Care, MASCC, 1999), позволяющая клиницисту быстро оценить риск тяжелой инфекции (табл. 1).

Таблица 1. Шкала оценки риска тяжелой инфекции при возникновении фебрильной лихорадки (MASCC)

Характеристика	Баллы
Распространенность опухолевого процесса	
Отсутствие или слабо выраженные симптомы	5
Умеренно выраженные симптомы	3
Выраженные симптомы	0
Отсутствие гипотензии (систолическое АД ≥ 90 мм рт. ст.)	5
Отсутствие хронической обструктивной болезни легких	4
Солидная опухоль/лимфома без предшествующей грибковой инфекции	4
Отсутствие дегидратации	3
Пребывание вне стационара на момент начала лихорадки	3
Возраст ≤ 60 лет	2

Сумма баллов ≥ 21 соответствует низкому риску осложнений ФН. Частота серьезных осложнений у больных с ФН низкого риска составляет 5–6 %, смертность – 1–3 %. Летальность же больных с ФН, относящихся к группе высокого риска с суммой баллов ≤ 15 , достигает 36 %. При этом в группе больных с низким риском осложнений у большинства больных

(60–70 %) выявляется фебрильная лихорадка неясного генеза, не сопровождающаяся клинически и микробиологически подтвержденной инфекцией, а частота бактериемии или сепсиса не превышает 5–10 %. В группе же высокого риска летального исхода до 25–35 % больных имеют микробиологически доказанную инфекцию кровотока и лишь 40–50 % – лихорадку неясного генеза.

Обследование больных с ФН, диагностические процедуры

Обязательным этапом адекватного обследования больного с ФН является тщательный сбор анамнеза, при котором устанавливаются данные о проведенном режиме химиотерапии, различных хирургических вмешательствах, наличии профилактического приема антибиотиков или сопутствующей терапии кортикостероидами, аллергических реакциях и т. п.

Важно помнить, что у ряда онкологических больных, как правило, старческого возраста или на фоне длительного применения кортикостероидных препаратов, симптомы инфекции могут быть минимальными, «стертыми». Единственными проявлениями тяжелого инфекционного процесса могут быть ухудшение самочувствия, слабость, гипотензия, озноб или субфебрильная лихорадка. У части пациентов температура может оставаться нормальной, что значительно затрудняет своевременную диагностику угрожающего жизни осложнения.

При проведении физикального осмотра больного с ФН необходимо тщательное обследование потенциальных очагов инфекции (кожные покровы и слизистые оболочки, в том числе в области промежности, ЛОР-органы, дыхательная и пищеварительная системы, область периферического или центрального венозного катетера и т. п.).

Комплекс обязательных лабораторных тестов включает как рутинные исследования (клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, биохимический анализ для оценки функции печени и почек, уровня С-реактивного белка, коагулограмма, микроскопия мочи), так и ряд микробиологических тестов. К ним относятся бактериологические исследования биологических сред (кровь, моча, мокрота, каловые массы, отделяемые из зева, носа, раневых и язвенных поверхностей и т. п.), полученных до начала эмпирической антибактериальной терапии. Важно помнить, что для адекватного исследования гемокультуры необходимо наличие как минимум 2 образцов венозной крови из катетера и периферической вены.

К необходимым инструментальным обследованиям относятся рентгенография органов грудной клетки и, при сохранении лихорадки более 72 часов, КТ органов грудной клетки. В зависимости от клинических симптомов проводится дополнительное ультразвуко-

вое или рентгенологическое обследование возможных очагов инфекционного процесса (околоносовые пазухи, органы брюшной полости и т. д.).

Лечение больных с ФН низкого риска

К этой группе, как правило, относятся больные с солидными опухолями, получающие стандартные режимы цитостатической терапии и не имеющие очагов инфекции или симптомов сепсиса в момент начала ФН. За рубежом и в специализированных онкологических медицинских центрах РФ рутинной практикой в отношении данной категории больных является проведение эмпирической антибактериальной терапии в амбулаторных условиях. Подобный подход имеет ряд преимуществ, обусловленных как более низкой стоимостью лечения, так и уменьшением риска госпитальной инфекции. Важно подчеркнуть, что амбулаторное лечение пациентов допускается только при условии обеспечения круглосуточного медицинского наблюдения и возможности срочного (в течение 1 часа) получения специализированной медицинской помощи. Больные должны быть социально адаптированы, гемодинамически стабильны, не иметь признаков полиорганной недостаточности, тошноты и рвоты, без постоянного центрального венозного катетера. После проведения всего комплекса необходимых диагностических процедур (см. выше) и подтверждения низкого риска ФН производится выбор антибактериальных препаратов и способа их введения (внутривенный, пероральный). Крайне желательно динамическое наблюдение за больным в течение 2–12 часов после введения первой дозы антибиотиков для оценки его состояния и переносимости лекарственной терапии, а также для обучения больного. В дальнейшем пациенты могут продолжить антибактериальную терапию, как внутривенную, так и пероральную, в амбулаторных условиях. При этом в течение первых 72 часов необходим ежедневный физикальный осмотр больного, оценка эффективности и токсичности антимикробной терапии. Основанием для госпитализации больных являются ухудшение состояния, появление новых симптомов инфекционного процесса, сохранение фебрильной лихорадки в течение 3–5 суток, осложнения антибактериальной терапии, необходимость смены антибиотиков в зависимости от результатов микробиологических тестов и т. п.

Терапией выбора пероральной эмпирической антибактериальной терапии больных с ФН низкого риска является комбинация фторхинолона (ципрофлоксацин по 500–750 мг 2 раза в сутки) и -лактаминоантибиотика (амоксиклав/клавуланат по 1000 мг 2 раза в сутки) (при условии отсутствия профилактического применения фторхинолонов). Большинство экспертов NCCN рекомендует раннюю смену перво-

начально внутривенной антибактериальной терапии на пероральную при отсутствии фебрильной лихорадки в течение 48 часов.

Лечение больных с ФН высокого риска

Помимо определения у больного индекса риска по шкале MASCC < 21 балла необходимо учитывать наличие ряда других неблагоприятных факторов: ожидаемая длительность нейтропении $\leq 0.1 \times 10^9/\text{л}$ более 7 дней; нестабильность гемодинамики, мукозит 3–4 степени, боли в животе, тошнота и/или рвота, диарея, пневмония, сопутствующие хронические заболевания органов дыхания, катетер-ассоциированная инфекция, печеночная (АЛТ и/или АСТ $\geq 5 \times \text{ВГН}$) или почечная (клиренс креатинина < 30 мл/мин) недостаточность.

Выявление у больного с ФН вышеперечисленных признаков свидетельствует о крайне высоком риске прогрессирования инфекционного процесса и является основанием для срочной госпитализации и начала эмпирической антибактериальной терапии.

Выбор эмпирической антибактериальной терапии

Экстренная антибактериальная терапия больных с ФН высокого риска практически во всех случаях носит эмпирический, а не этиотропный характер. Современные диагностические тесты не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью для срочной идентификации возбудителя инфекции, в то время как своевременное антибактериальное лечение должно начинаться при первом же, и, как правило, единственном симптоме инфекционного процесса — лихорадке.

В первой линии эмпирической антибактериальной терапии применяются β -лактамы антибиотиков, обладающие антисинегнойной активностью: цефалоспорины III–IV поколения (цефепим, цефтазидим), имипенем, меронем и пиперацillin/тазобактам. Данные препараты могут назначаться как в монотерапии, так и в комбинации с другими антибиотиками. Так, при наличии у больного пневмонии, сепсиса или септического шока, вероятности или наличия инфекции, вызванной синегнойной палочкой (*P. aeruginosa*) или резистентной грамотрицательной микрофлорой, показано добавление к β -лактамам антибиотикам аминогликозидов (амикацин, тобрамицин).

Показаниями для назначения гликопептида (ванкомицин) являются положительные результаты посева крови с выделением грамположительных микроорганизмов, нестабильность гемодинамики, сепсис, септический шок, инфекции кожи и мягких тканей, пневмония, подозрение или наличие катетер-ассоциированной инфекции. Следует помнить о возможных осложнениях ванкомицина, в первую очередь — со стороны почек (нефротоксичность).

Таблица 2. Антибиотики, применяемые в эмпирической антибактериальной терапии ФН в монотерапии и в комбинированной терапии

Препарат	Доза
Цефтазидим	по 2.0 3 раза в сутки
Цефепим	по 2.0 3 раза в сутки
Пиперацillin/тазобактам	по 4.5 3 раза в сутки
Имипенем	по 1.0 3 раза в сутки
Меронем	по 1.0 3 раза в сутки

Табл. 3. Антибиотики, применяемые в эмпирической антибактериальной терапии ФН только в комбинированной терапии с β -лактамами антибиотиками

Препарат	Доза
Амикацин	15 мг/кг веса в сутки
Тобрамицин	5 мг/кг веса в сутки
Ванкомицин	по 1.0 2 раза в сутки
Ципрофлоксацин	по 400 мг 3 раза в сутки

Выбор эмпирической антифунгальной терапии

Показанием к назначению эмпирической антифунгальной терапии является персистенция фебрильной лихорадки в течение ≥ 4 дней на фоне нейтропении $\leq 0.5 \times 10^9/\text{л}$, несмотря на применение антибактериальных препаратов. Больные, нуждающиеся в противогрибковой терапии, как правило, относятся к группе высокого риска развития инвазивного микоза и имеют симптомы инфекции слизистых оболочек, легких или дыхательных путей. Препаратами выбора являются азолы (флуконазол, вориконазол) и эхинокандины (каспофунгин, микафунгин). При определении резистентности грибковой флоры рекомендовано назначение амфотерицина В (предпочтительнее — в липидной форме). Продолжительность противогрибковой терапии при стабильном состоянии больного и отсутствии очагов инфекции по данным инструментального обследования, как правило, составляет 2 недели.

Препарат	Доза
Флуконазол	800 мг/сутки в 1-ый день, далее по 400 мг/сутки
Вориконазол	400 мг 2 раза в сутки в 1-ый день, далее по 4 мг/кг 2 раза в сутки
Каспофунгин	70 мг/сутки в 1-ый день, далее по 50 мг/сутки
Микафунгин	100 мг/сутки

Препарат	Доза
Амфотерицин В	0.6–1.0 мг/кг/сутки (при кандидозе), 1–1.2 мг/кг/сутки (при аспергиллезе)
Липосомальный амфотерицин В	3–5 мг/кг/сутки

Оценка эффективности эмпирической антибактериальной терапии

При проведении эмпирической антибактериальной терапии необходим ежедневный мониторинг ее эффективности наряду с оценкой состояния больного (динамика температуры, клинической симптоматики, лабораторных тестов). Частота наблюдения определяется степенью тяжести состояния пациента и при необходимости может осуществляться каждые 2–4 часа. Динамическое наблюдение проводится до нормализации температуры и повышения уровня нейтрофилов $\geq 0.5 \times 10^9/\text{л}$. Как правило, у больных солидными опухолями, получающими адекватную эмпирическую антибактериальную терапию, длительность лихорадочного периода составляет от 2 до 7 дней (в среднем 5 дней). Оценка эффективности антибактериальной терапии должна осуществляться через 24–72 часа от ее начала. Эффективная антибактериальная терапия обеспечивает снижение и нормализацию температуры, уменьшение клинической симптоматики и гемодинамическую стабильность больных. В этом случае рекомендуется продолжение приема антибиотиков в течение ≥ 7 суток или до клинического выздоровления больного и сохранения уровня нейтрофилов $\geq 0.5 \times 10^9/\text{л}$ на протяжении ≥ 48 часов. Если возбудитель инфекционного процесса идентифицирован, лечение проводится с учетом данных антибиотикограммы. При отсутствии идентификации возбудителя инфекции допустима деэскалация комбинированной антибактериальной терапии путем завершения применения аминогликозидов.

При сохранении лихорадки ≥ 72 часов возможно применение нескольких лечебных подходов:

1. При клинически стабильном состоянии больного и ожидаемом повышении уровня нейтрофилов $\geq 0.5 \times 10^9/\text{л}$ в течение ближайших 5 суток — продолжение первой линии эмпирической антибактериальной нейтропении;
2. При появлении новых симптомов прогрессирования инфекционного процесса (пневмония, синуситы, мукозиты, катетер-ассоциированная инфекция и т. п.) и/или получении новых данных антибиотикограммы — эскалация первой линии эмпирической антибактериальной терапии или смена антибиотиков;
3. При сохранении фебрильной лихорадки ≥ 4 –6 суток, ожидаемом сохранении глубокой нейтропении ≥ 5 –7 суток, а также при необходимости приема кор-

тикостероидов — присоединение противогрибкового (антифунгального) препарата.

В случае персистенции фебрильной лихорадки необходимо повторное комплексное обследование больного (рентгенологические, микробиологические исследования).

Длительность антибактериальной терапии

Длительность эмпирической антибактериальной терапии зависит от состояния больного, динамики уровня нейтрофилов, идентификации возбудителя, локализации инфекции, результатов антибиотикограммы, степени риска развития тяжелого инфекционного процесса и т. п.

1. Если через 72 часа от начала эмпирической антибактериальной терапии состояние больного оценивается как удовлетворительное, отмечаются повышение уровня нейтрофилов $\geq 0.5 \times 10^9/\text{л}$ и нормализация температуры в течение 2 суток, а также отсутствуют доказательства наличия инфекции, введение антибиотиков может быть завершено. Обязательно продолжение динамического наблюдения за больным до восстановления уровня нейтрофилов. В случае повторного повышения температуры и/или появления других признаков инфекционного процесса необходимо срочное возобновление антибактериальной терапии.

2. Больные с длительной, в том числе интермиттирующей, фебрильной лихорадкой, нестабильностью гемодинамики, функции внутренних органов и ментального статуса, сохранением или нарастанием симптомов инфекции, персистенцией документированной инфекции и глубокой нейтропенией ($\leq 0.1 \times 10^9/\text{л}$) относятся к группе высокого риска смертности. Необходима коррекция антибактериальной терапии (как правило, ее расширение/эскалация с включением препаратов, направленных на *P. aeruginosa*, анаэробную флору и резистентные штаммы грамположительной и грамотрицательной флоры), а также начало антифунгальной терапии в связи с высоким риском развития грибковой инфекции (*Candida*, *Aspergillus*). Эксперты NCCN рекомендуют обсуждать сложные вопросы коррекции антимикробной терапии с соответствующими специалистами (клинический фармаколог, инфекционист). В отношении данной категории больных необходимо обсуждение наличия показаний к назначению колониестимулирующих факторов (КСФ).

3. При документированной инфекции на фоне нейтропении антибактериальная терапия проводится до эрадикации возбудителя и/или разрешения симптомов, в т. ч. лихорадки. Продолжительность лечения определяется локализацией инфекционного процесса и результатами бактериологических посевов крови (табл. 4).

Таблица 4 Длительность антимикробной терапии при документированной инфекции

Вид инфекции	Длительность антимикробной терапии
Инфекция кожи и мягких тканей	7–14 дней
Пневмония	10–21 день
Придаточные пазухи	10–21 день
Бактериemia	10–14 дней (не менее 14 дней после последнего отрицательного посева крови при выявлении <i>Staph. aureus</i>)
Кандидемия	не менее 14 дней после последнего отрицательного посева крови

Назначение колониестимулирующих факторов (КСФ) для лечения и профилактики ФН

В соответствии с современными стандартами для лечения и профилактики ФН применяются такие КСФ, как филграстим (негликозилированный Г-КСФ), ленограстим (гликозилированный Г-КСФ), пэгфилграстим (филграстим, соединенный с полиэтиленгликолем).

Рутинное назначение КСФ при неосложненном течении ФН не показано. Рекомендовано применение

КСФ у больных с ФН, относящихся к группе высокого риска осложнений и летального исхода, при развитии таких патологических состояниях, как

- гипотония;
- сепсис;
- пневмония;
- инвазивная грибковая инфекция;
- глубокая нейтропения ($\leq 0.1 \times 10^9/\text{л}$);
- ожидаемая длительность нейтропении ≥ 7 суток.

К дополнительным показаниям для назначения КСФ относятся возраст старше 65 лет, экстренная госпитализация по поводу нейтропенической лихорадки, развившейся в амбулаторных условиях, а также наличие эпизодов ФН в анамнезе.

С целью первичной профилактики ФН КСФ применяются при проведении режимов полихимиотерапии, сопровождающихся риском развития ФН $\geq 20\%$ (при лечении рака молочной железы — комбинации ТАС и АС/Т).

Показаниями для вторичной профилактики ФН являются высокий риск развития жизнеугрожающей инфекции на протяжении очередного цикла химиотерапии, крайняя нежелательность редуцирования дозы, увеличения интервалов между введениями цитостатиков и отсрочки очередного цикла химиотерапии ввиду высокого риска уменьшения эффективности лекарственной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петухова И. Н., Дмитриева Н. В., Варлан Г. В. Лечение и профилактика фебрильной нейтропении (гл. 14). В кн.: Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний: Под ред. Н. И. Перводчиковой, В. А. Горбуновой, 4-е изд.

М.: Практическая медицина, 2015: 612–633

2. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections (v. 2.2016).

3. De Naurois J., Novitzky-Basso I., Gill M. J., et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann of Oncol 2010, 21 (5), p. 252–256

Нутритивная поддержка



Альбина Сергеевна Жабина

Член РООМ, к.м.н. ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о)», Санкт-Петербург



Дилором Хамидовна Латипова

К.м.н., ФГБУ «НИИ онкологии им.Н.Н.Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

С.А. Проценко



Татьяна Юрьевна Семиглазова

Д.м.н., старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, доцент кафедры онкологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, врач высшей категории. Член правления Российского общества онкомаммологов

Введение

Проблема нарушения питания в онкологии стоит достаточно остро, что определяется влиянием на организм опухолевого процесса и агрессивным воздействием современных методов лечения.

Недостаточность питания у онкологических пациентов составляет до 80 %, а у 20 % она является непосредственной причиной смерти [Янковская П.А. 2010]. Для больных РМЖ, по данным ESPEN, частота нутритивной недостаточности составляет 31–40 %.

Нутритивная недостаточность ассоциируется

- со снижением общей выживаемости,
- ухудшением непосредственных и отдаленных результатов лечения,
- ухудшением переносимости проводимой терапии,
- снижением качества жизни,
- повышение расхода дорогостоящих лекарств и препаратов крови,
- повышение частоты развития синдрома полиорганной недостаточности,
- повышение летальности,
- снижение возможности проведения полноценной цитотоксической химиотерапии и/или лучевой терапии.

Своевременная диагностика и назначение нутритивной терапии является одним из важных компонентов сопроводительной терапии на всех этапах противоопухолевого лечения.

Прогрессирование опухолевого процесса часто сопровождается развитием недостаточности питания, что проявляется в снижении массы тела и мышечной массы, слабости, уменьшении физической активности.

Нутритивная поддержка проводится с лечебной целью в период повышенной потребности организма в энергетическом и пластическом обеспечении.

Также установлено, что масса тела и летальность — взаимосвязанные между собой параметры. Доказано, что смертность резко возрастает при индексе массы тела (ИМТ) менее 19 кг/м². Дефицит массы тела 45–50 % является фатальным [Костюк О.И. 2011]. У 40 % онкологических больных нутритивная недостаточность не позволяет провести адекватное лечение [ESPEN Guidelines for enteral nutrition. 2007].

Несмотря на все эти аргументы, применение технологий нутритивной поддержки онкологических больных в современной практике далеко от рутинного, а информированность врачей очень низкая.

Одним из возможных условий более широкого внедрения нутритивной поддержки является обоснование её клинической эффективности и целесообразности, а также отсутствия влияния на рост опухоли [Снеговой А.В. 2009].

Химиотерапия может приводить к анорексии вследствие изменения вкуса и обоняния, появления металлического привкуса, дисфагии, язв на слизистой губ, языка, ротовой полости и пищевода, появления тошноты, рвоты, а также развития запоров или паралитического илеуса. Синдром анорексии-кахексии усугубляется или развивается при проведении комбинированного лечения — это так называемый ятрогенный синдром анорексии-кахексии. Во время лечения потеря массы тела >10 % может возникать у 45 % больных [Bozzetti F. 2001].

Таким образом, развитие злокачественной опухоли и противоопухолевое лечение — причины развития тяжелой нутритивной недостаточности у онкологических больных. Нутритивная недостаточность ведет к неудовлетворительным результатам противоопухолевой терапии или к ее преждевременному прекращению, ухудшает качество жизни пациентов и может снижать выживаемость.

Основным методом профилактики и лечения нутритивной недостаточности является качественная и своевременная нутритивная поддержка с учетом специфических расстройств метаболизма онкологических больных.

Диагностика нутритивной недостаточности

Оценку риска нутритивной недостаточности и нутритивного статуса у онкологической больной следует производить с момента первого обращения за специализированной медицинской помощью и должны проводиться на протяжении всего времени лечения онкологического больного.

Для оценки нутритивного статуса разработаны универсальные инструменты скрининга, представляющие собой краткий перечень вопросов, отвечая на которые при сборе анамнеза либо используя стандартные антропометрические и лабораторные показатели, врач может сделать заключение о наличии нутритивной недостаточности и степени ее выраженности. Наиболее часто в международной практике для оценки нутритивной недостаточности применяют следующие инструменты: NRS 2002 (Nutritional Risk Screening 2002), SGA (Subjective Global Assessment) и NRI (Nutritional Risk Index).

Для пациентов, получающих химио- и/или лучевую терапию, учитываются следующие факторы:

- рост, вес и темпы потери массы тела;
- расположение первичной опухоли и метастазов;
- общее состояние;
- наличие отеков;
- физическая активность;
- характер проводимого лечения и его побочные явления: тошнота, рвота, потеря аппетита, мукозиты, стоматиты, нарушения вкуса и обоняния, сухость во рту, затруднения жевания или проглатывания, запор, диарея;

Таблица 1. Оценка риска недостаточности питания

Баллы	Нарушения нутритивного статуса	Тяжесть заболевания (стресс метаболизм)
0 Баллов (отсутствует)	Нормальный нутритивный статус	Обычные нутритивные потребности
1 Балл (слабой степени)	Потеря более 5 % массы тела за последние 3 мес./потребление 50–75 % от необходимого количества потребляемой пищи в течение последней недели	Перелом бедра/хронические заболевания с осложнениями/цирроз/хронические обструктивные заболевания легких/диабет/гемодиализ/онкологические заболевания
2 Балла (средней степени тяжести)	Потеря более 5 % массы тела за последние 2 мес./ИМТ- 18,5–20,5 + нарушение общего состояния/потребление 25–50 % от необходимого количества потребляемой пищи в течение последней недели	Большие хирургические вмешательства на органах брюшной полости/паралич/тяжелая пневмония/онкогематологические заболевания
3 Балла (тяжелой степени)	Потеря более 5 % массы тела за последние 2 мес. (т.е. >15 % за 3 мес.)/ИМТ- ≤18,5 % + нарушения общего состояния/потребление 0–25 % от необходимого количества потребляемой пищи в течение последней недели	Травмы головы/трансплантация костного мозга/пациенты ОРИТ (APACHE 10)

Таблица 2. Субъективная общая оценка недостаточности питания

Критерий	Норма	Недостаточность питания	
		умеренная	тяжелая
Потеря веса за последние 6 мес.	потеря < 5 %	5–10 %	> 10 %
Пищевой рацион	> 90 % от необходимого	70–90 %	< 70 %
Гастроинтестинальные симптомы (тошнота, рвота, диарея)	нет	интермиттирующие	ежедневно > 2 раз
Функциональная способность	полная	снижена	прикован к постели
Основное заболевание	ремиссия	вялотекущее течение	острое/обострение
Подкожный жир	норма	снижен	значительно снижен
Мышечная масса	норма	снижена	значительно снижена
Ортостатический отек	нет	слабый	выраженный
Асцит	нет	слабый	выраженный

— влияние опухоли на функцию органов пищеварения;

- режим питания и аппетит;
- лабораторные показатели.

На первом этапе скрининга NRS 2008 предлагает ответить «да» или «нет» на четыре вопроса:

- Индекс массы тела пациента ниже 20,5 (больше 20 = 0, от 18 до 20 = 1, меньше 18 = 2)
- Отмечал ли пациент снижение массы тела в течение последних 3 месяцев? (нет = 0, незначительная, до 3 кг = 1, значительная, более 3 кг = 2)
- Сократилось ли количество потребляемой пациентом пищи на протяжении последней недели? (нет = 0, да = 2)
- Относится ли пациент к группе «тяжелых больных»

(нет = 0, умеренный, воспаление, ХОБЛ, пролежни = 1; тяжелый = 2)

Если получен хоть один положительный ответ, проводится скрининг с определением степени риска и дальнейшей тактики

Для определения итогового количества баллов необходимо:

1. Определить количество баллов для 2 и 3 столбца
2. Суммировать оба эти показателя
3. В случае, если возраст пациента ≥70 прибавить к полученному количеству баллов 1
4. Если итоговое число ≥3- начать нутритивную терапию

В случае отрицательных ответов на все четыре вопроса осуществляют повторный скрининг с интервалом 1 раз в неделю с целью мониторинга состояния пациента.

В качестве альтернативы NRS 2002 может быть использован протокол SGA (Субъективная общая оценка), предложенный Detsky A.S. и соавт. в 1987 [Detsky A.S. et al.]

Еще одним протоколом для оценки нутритивного статуса является NRI (индекс нутритивного риска – Nutritional Risk Index). Данный инструмент представляет собой формулу, учитывающую массу тела и уровень сывороточного альбумина.

Индекс нарушения питания по Buzby G.P. (INP), рассчитывается по формуле:

$$\text{INP} = 1,519 \times \text{уровень Альбумина (г/л)} \times (\text{М тела (кг) исходная} / \text{М тела (кг) в наст. момент})$$

INP > 97,5 – нет нутритивной недостаточности;
INP от 83,5 до 97,5 – средняя степень недостаточности питания;

INP < 83,5 – тяжелая степень недостаточности питания.

[The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group., Ryu S.W., et al.].

Недостаточность питания возможно оценить используя Балльную шкалу (А, Б, В, Г), согласно рекомендациям Европейского общества химиотерапевтов (ESMO) 2008:

- Отметили ли Вы (самопроизвольное, спонтанное) снижение массы тела за последнее время? (Нет – 0 баллов; Да – 2 балла).
- Если ДА, то на сколько?
(1–5 кг – 1 балл; 6–10 кг – 2 балла; 11–15 кг – 3 балла; Более 15 кг – 4 балла; Неизвестно – 2 балла).
- Имеете ли вы снижение аппетита и, как следствие, снижение объема питания? (Нет – 0 баллов; Да – 1 балл).

Оценка:

2 баллов – показана нутритивная поддержка;

0–2 балла – не показана нутритивная поддержка, проводится мониторинг.

Наиболее известный и распространенный способ оценки нутритивной недостаточности путем оценки индекса массы тела по Кетле:

$$\text{Индекс массы тела по Кетле (ИМТ)} = \frac{\text{Масса тела (кг)}}{\text{Рост (м)}^2}$$

Оценка:

16 и менее	Выраженный дефицит массы тела
16–18,5	Недостаточная (дефицит) масса тела
18,5–24,99	Норма

25–30	Избыточная масса тела (предожирение)
30–35	Ожирение первой степени
35–40	Ожирение второй степени
40 и более	Ожирение третьей степени (морбидное)

Масса тела пациента сравнивается с рекомендуемой массой тела в соответствии с формулой Европейской ассоциации нутрициологов:

$$\begin{aligned} \text{PMT (мужчины)} &= P - 100 - (P - 152) * 0,2 \text{ и} \\ \text{PMT (женщины)} &= P - 100 - (P - 152) * 0,4, \\ \text{где } P &= \text{рост в см.} \end{aligned}$$

Оценка потери массы тела проводилась согласно анамнестическим данным. Потеря считается выраженной, если величина отклонения фактической массы тела от предыдущей составляла:

за неделю >2 %,

за 1 месяц >5 %,

за 6 месяцев >6,5 %.

Оценка компонентного состава тела позволяет оценить отдельно мышечную (тощую) и жировую составляющие массы тела.

Это особенно важно в ситуациях, когда потеря белка маскируется за избыточной жировой тканью.

В различных рандомизированных исследованиях показано, что снижение тощей массы тела ведет к увеличению токсичности на фоне химиотерапии, развитию дозолимитирующей токсичности.

Необходимо помнить, что снижение тощей массы тела может происходить и на фоне стабильного веса или даже повышения жировой массы.

Также на основании индекса массы тела, окружности плеча (см), толщины кожной складки над трицепсом (мм), окружности мышц плеча (см), содержания альбумина и трансферрина в сыворотке крови (г/л), количества лимфоцитов (тыс.), определяется интегральный показатель, характеризующий степень недостаточности питания, рассчитанный в баллах. С учетом прогностического индекса риска нутриционной недостаточности рассчитывалась фактическая потребность больного в энергии и основных нутриентах.

На основании одного или нескольких вышеуказанных инструментов выявляют нутритивную недостаточность, либо высокий риск ее развития в процессе лечения, что определяет дальнейшую лечебную тактику, включая планирование противоопухолевой терапии. Так, больные с тяжелой нутритивной недостаточностью могут нуждаться в проведении интенсивной нутритивной терапии до начала специального противоопухолевого лечения с целью уменьшения риска развития тяжелых послеоперационных осложнений.

Лечение (коррекция)

Для повышения качества жизни пациентов, улучшения переносимости химиотерапии, лучевого лечения необходима адекватная коррекция нутритивной недостаточности с использованием объективных методов исследования и обоснованным применением специализированных питательных смесей для энтерального и парентерального питания с необходимым количеством фармаконутриентов.

Применение нутритивной поддержки, как обязательного компонента программ комбинированного и комплексного лечения, благоприятно влияет на непосредственные результаты лечения, субъективное восприятие больного своего состояния, улучшает качество жизни.

Виды лечебного питания можно разделить на 3 основные группы:

а) Специализированное питание, включая использование готовых сбалансированных продуктов для перорального приема (сипинг).

б) Энтеральное зондовое питание — введение сбалансированных либо специализированных смесей через

зонд или стому.

в) Парентеральное питание, частичное или полное

ЭНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ

Обеспечивает попадание нутриентов в желудочно-кишечный тракт и поддерживает синтез белка, регуляцию обмена веществ в висцеральных органах, а также биохимических процессов, протекающих в стенке кишечника. Энтеральное питание поддерживает всасывательную функцию слизистой оболочки тонкой кишки и участвует в сохранении защитного барьера, отделяющего патогенные микроорганизмы кишечника от системной циркуляции.

Рекомендации ESPEN по энтеральному питанию для онкологических больных говорят о необходимости нутритивной терапии сразу при диагностировании нутритивной недостаточности или при отсутствии достаточного питания через рот в течении 7 дней.

Энтеральное питание должно начинаться при неадекватности питания через рот (т.е. менее 60 % от общих энергетических потребностей в течении 10 дней).

Энтеральное зондовое питание также может быть полезно при тяжелых мукозитах. Более предпочтительна установка энтерального зонда через эндоскопическую гастростому при лучевой терапии, так как наиболее часты мукозиты пищевода [ESPEN Guidelines for enteral nutrition — 2007].

Классификация смесей для энтерального питания

- Стандартные смеси
 - Изокалорийные стандартные смеси
 - Изокалорийные стандартные смеси с пищевыми волокнами

— Гиперкалорийные высокоэнергетические стандартные смеси

— Гиперкалорийные высокоэнергетические стандартные смеси с пищевыми волокнами — Высокобелковые стандартные смеси — Высокобелковые, высокоэнергетические стандартные смеси

• Пептидные (олигомерные) смеси Питательные смеси для больных с нарушенными функциями ЖКТ

• Метаболически направленные смеси

— Смесей, предназначенные для больных с сахарным диабетом и стрессорной гипергликемией (типа «Диабет»)

— Смесей, предназначенные для больных с дыхательной недостаточностью (типа «Пульмо»)

— Смесей, предназначенные для больных с почечной недостаточностью (типа «Нефро») — Смесей, предназначенные для больных с печеночной недостаточностью (типа «Геп»)

• Специализированные смеси — Для онкологических больных — Для больных туберкулезом — Для беременных и кормящих женщин

• Иммуномодулирующие смеси Питательные смеси, предназначенные для больных с иммунодефицитными состояниями

• Фармаконутриентные смеси.

Способы энтерального питания

— Сипинг (sip feeding) — пероральный прием питательной смеси через трубочку мелкими глотками, при этом предпочтительно использовать специализированные смеси, содержащие максимальное количество питательных веществ в минимальном объеме.

— Энтеральное зондовое питание (через назогастральный или назоинтестинальный зонд).

— Энтеральное питание через стому (чрескожную эндоскопическую, лапароскопическую, лапаротомную) при длительности более 3 недель.

Энтеральное питание в виде сипинга для приема через рот (является оптимальным способом доставки нутриентов при возможности доставки естественным путем) используется в ситуациях, когда обычный прием пищи, не обеспечивает возросших потребностей организма, что особенно важно у онкологических больных со сниженным аппетитом, невозможностью приема обычной твердой пищи из-за болезненных ощущений (стоматит, эзофагит). В подобных ситуациях назначение жидких гиперкалорических смесей для энтерального питания способно остановить процесс потери веса, нормализовать нутритивный статус больных и обеспечить реализацию программ специального противоопухолевого лечения.

Готовые смеси обладают высокой калорийностью, они сбалансированы по содержанию основных нутриентов, обогащены витаминами и микроэлементами, как правило, содержат пищевые волокна, омега-3 жирные кислоты и другие биоактивные компоненты.

В настоящее время разработаны смеси для перорального приема, которые позиционируются как специально предназначенные для применения у пациентов с онкологическими заболеваниями с целью профилактики развития раковой кахексии.

В качестве нутритивной поддержки дополнительный суточный прием 2–3 упаковок готовых смесей (800–1200 ккал) в виде сипинга позволяет приблизить объем потребляемых больным питательных веществ к его физиологической. Потребности

Энтеральное зондовое питание (ЭП) – вид нутритивной поддержки, когда питательные вещества вводятся через желудочный или внутрикишечный зонд. Основанием для назначения энтерального зондового питания являются все случаи, когда при сохранной деятельности желудочно-кишечного тракта отсутствует возможность обеспечить возросшие потребности организма в питательных веществах при пероральном их приеме.

Расчет энтерального питания

1) Определение суточного объема калорий, необходимого для пациента, из расчета 20–25 ккал на 1 кг массы тела в сутки.

- 2) Определение характера энтерального питания:
- в качестве дополнения к основному питанию;
 - в качестве основного источника питания.

ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ

Парентеральное питание (ПП) – вид заместительной терапии, при котором питательные вещества вводятся в организм непосредственно в кровь, минуя желудочно-кишечный тракт.

Парентеральное питание может быть полным (тотальным) и неполным (частичным).

– Полное (тотальное) парентеральное питание призвано обеспечивать всю суточную потребность организма в пластических и энергетических субстратах.

– Неполное парентеральное питание необходимо для частичного восполнения недостаточности питательных веществ, которые не могут быть полностью усвоены при энтеральном питании. Частичное парентеральное питание следует рассматривать как вспомогательное, для обеспечения суточной потребности в энергетических и пластических субстратах, восстановления и поддержания водно-электролитного и кислотно-основного равновесия в условиях, когда полноценное энтеральное питание невозможно.

Предпочтительным является энтеральное питание, во всех случаях, когда это возможно, как более физиологичное, реже приводящее к осложнениям по сравнению с парентеральным питанием.

Использование готовых питательных смесей дает ряд преимуществ по сравнению с обычной измельченной пищей, поскольку облегчает дозирование, имеет сбалансированный состав, стерильную упаковку, со-

держит легкоусвояемые компоненты и биоактивные добавки, такие как омега-3 жирные кислоты, витамины, пищевые волокна и т. п. Немаловажным является и экономическая составляющая, стоимость сбалансированных энтеральных смесей в 5–7 раз дешевле аналогичных по составу нутриентов и калорийности комбинаций растворов для парентерального введения.

Основные составляющие парентерального питания традиционно разделяют на две группы в зависимости от источника энергии: растворы углеводов и жировые эмульсии

Растворы глюкозы – 10 %, 20 %, 30 %.

Жировые эмульсии:

- на основе длинноцепочечных триглицеридов (LCT);
- на основе смеси длинноцепочечных и среднецепочечных триглицеридов (MCT/LCT 50:50);
- на основе смеси длинноцепочечных и среднецепочечных триглицеридов с добавлением омега-3 жирных кислот (MCT/LCT/омега-3 жирные кислоты);
- на основе только рыбьего жира (омега-3 жирных кислот).

Источники пластического материала для синтеза белка – растворы кристаллических аминокислот.

Растворы аминокислот общего назначения.

- Растворы аминокислот специального назначения:
 - дипептиды глутамина;
 - растворы аминокислот для больных с печеночной недостаточностью;
 - растворы аминокислот для больных с почечной недостаточностью;
 - растворы аминокислот, предназначенные для детей.

Поливитаминовые комплексы для парентерального введения

- Препараты водорастворимых витаминов.
- Препараты жирорастворимых витаминов.
- Препараты водо- и жирорастворимых витаминов.
- Комплексы микроэлементов для парентерального введения Комбинированные препараты для парентерального питания
 - Комбинированные двухкомпонентные контейнеры «Два в одном» (раствор аминокислот + глюкоза).
 - Комбинированные трехкомпонентные препараты «Три в одном» (раствор аминокислот + глюкоза + жировая эмульсия).
 - Комбинированные трехкомпонентные препараты «Три в одном» (амино-кислоты + глюкоза + многокомпонентная жировая эмульсия с включением омега-3 жирных кислот).

Режимы парентерального питания

- Круглосуточное введение сред:
 - оптимально для больных в стационаре;

— наилучшая переносимость и утилизация субстратов.

- Продленная инфузия в течение 18–20 часов:
 - хорошая переносимость;
 - в интервалах рекомендуется введение 5 % глюкозы.
- Циклический режим — инфузия в течение 8–12 часов:
 - удобно при домашнем парентеральном питании;
 - хорошая переносимость после периода адаптации.

Системы парентерального питания

• «Флаконная» — использование нескольких флаконов с аминокислотами, глюкозой и жировыми эмульсиями (по показаниям — с добавлением фармаконутриентов). Недостатки: требуется неодинаковая скорость введения растворов, выше риск введения несовместимых нутриентов, чаще возникают нарушения метаболизма (гипергликемия, электролитные нарушения и др.), трудоемкость (необходимо использовать капельницы, коннекторы, флаконы), ниже антисептическая защита. К недостаткам применения данной методики также относят избыточную нагрузку на медицинский персонал при замене флаконов (иногда необходимо менять до 6–8 флаконов за сутки). Преимущества: гибкость дозирования для больного, возможность изменения программы парентерального питания при меняющейся ситуации.

• «Все-в-одном» («два-в-одном», «три-в-одном») — мешки 2-камерные (аминокислоты + глюкоза) или 3-камерные (аминокислоты + глюкоза ± жировая эмульсия). Преимущества: высокая технологичность, удобство и простота применения; одновременное и безопасное введение всех необходимых нутриентов; оптимально сбалансированный состав; снижение риска инфекционных осложнений; возможность добавлять необходимые микронутриенты (витамины, микроэлементы); экономически менее затратная технология; снижение риска неблагоприятных эффектов, связанных с избыточным поступлением глюкозы; жировая эмульсия уменьшает раздражение вены путем снижения осмолярности питательной смеси; меньшая частота метаболических нарушений.

Способы парентерального питания:

- парентеральное питание по «флаконной» методике;
- парентеральное питание по технологии «все-в-одном» + комплекс витаминов и минералов.

Расчет парентерального питания:

- 1) Определить необходимое суточное количество ккал из расчета 20–25 ккал/кг массы тела в сутки;
- 2) Уточнить по имеющейся на упаковке препаратов для парентерального питания общую калорийность (ккал) в 1 л, 1,5 л или 2 л и выбрать необходимый объем;
- 3) Добавить препараты, содержащие комплекс витаминов и минералов

Противопоказания к парентеральному питанию

- анурия или гипергидратация без диализа;
- жировая эмболия (для жировых эмульсий);
- сывороточный лактат > 3 ммоль/л, гипоксия $pO_2 < 60$ мм рт. ст.;
- $pCO_2 > 80$ мм рт. ст., ацидоз — $pH < 7,2$;
- непереносимость отдельных составляющих питания или анафилактическая реакция на них

Смешанное питание Энтеральное и парентеральное питание могут назначаться пациенту одновременно при недостаточной эффективности одного из этих методов.

Выводы: Большое значение контроля статуса питания и проведения адекватной и своевременной нутритивной поддержки онкологических больных подтверждается многими исследованиями. Подтверждена взаимосвязь между потерей массы тела и ухудшением качества жизни, переносимость лекарственной и лучевой терапии, более высокой смертностью, между недостаточностью нутритивного статуса и выживаемостью. Доказано снижение ответа на проводимую химиотерапию, в частности при раке молочной железы. В рандомизированных исследованиях показано снижение частоты лучевых энтеритов, гематологической токсичности, тошноты и рвоты при химиолучевой терапии у онкологических больных.

Все это доказывает о необходимости контроля нутриционного статуса онкологических больных и при его недостаточности проведении соответствующей коррекции.

Применение нутритивной поддержки у онкологических больных должно быть:

- своевременным,
- адекватным
- рациональным.

Этот подход позволяет защищать пациента от прогрессирующей потери массы тела, улучшать качество жизни и проводить более адекватное лечение. Процесс нутритивной поддержки должен идти параллельно с основными видами терапии.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Костюкевич О.И. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома кахексии с позиции врача-терапевта. // Русский медицинский журнал. 29.06.2011. — стр. 24.
2. Снеговой А.В., Салтанов А.И., Манзюк Л.В. и соавт. Нутритивная недостаточность и методы ее лечения у онкологических больных // Практическая онкология Т. 10, № 1—2009. — С. 49.
3. Янковская П.А. Аспект нутритивной поддержки онкологических больных полужидкими и жидкими смесями // Лечащий Врач. 02/2010.
4. Bozzetti F. The patient with incurable aphagic cancer: to feed or not to feed? // Nutrition. 2001. Jul-Aug;17 (7-8):676—7.
5. Detsky A.S., McLaughlin J. R., Baker J.R. et al. What is subjective global assessment of nutritional status//JPEN 1987. 11: 8
6. ESPEN Guidelines for enteral nutrition — 2007—52 с.
7. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. N Engl J Med. 1991; 325 (8): 525—532.
8. Ryu S.W., Kim I.H. Comparison of different nutritional assessments in detecting malnutrition among gastric cancer patients. World J Gastroenterol. 2010; 16: 3310
9. Sanoff, H.K. Sargent D.J., Campbell M.E. et al. J. Clin. Oncol.; 26:5721—5727. — 2008.
10. Seltzer M.H., Fletcher H.S., Slocum B.A. et al., Instant nutritional assessment in the intensive care unit. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 1981;5 (1):70—72.

Диагностика и лечение анемии у онкологических больных



Дилором Хамидовна Латипова

К.м.н., ФГБУ «НМИИ онкологии им.Н.Н.Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

С.А. Проценко



Татьяна Юрьевна Семиглазова

Д.м.н., старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии ФГБУ НМИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, доцент кафедры онкологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, врач высшей категории. Член правления Российского общества онкомаммологов

Введение

Анемия – это патологическое состояние организма, обусловленное снижением уровня гемоглобина ниже физиологической нормы ($<12\text{ г/дл}$). Анемия встречается более чем у $1/3$ больных злокачественными опухолями [33]. В соответствии с критериями Национального института рака (США) выделяют легкую (1-я степень, уровень гемоглобина от 10 до 12 г/дл), среднетяжелую (2-я степень, уровень гемоглобина от 8 до 10 г/дл), тяжелую (3-я степень, уровень гемоглобина ниже 8 г/дл), угрожающую жизни (4-я степень, уровень гемоглобина $<6,5\text{ г/дл}$) анемию. Анемия играет существенную роль в снижении качества жизни и выживаемости больных со злокачественными опухолями. Хроническая анемия присутствует у 54 % больных с солидными новообразованиями. Частота развития анемии во время химио- или лучевой терапии составляет 75 %. Анемия может присутствовать при миелодиспластических синдромах (МДС; частота 6–80 %), всех типах лейкозов (острых и хронических, лимфоидных и миелоидных), множественной миеломе и лимфомах (до 7,6 % на момент диагностики).

На основании преобладающего механизма развития синдрома, кроме железодефицитной анемии, существуют также следующие группы анемий [1]: сидероахрестические (железонасыщенные), железоперераспределительные, В12 – дефицитные и фолиеводефицитные, гемолитические, анемии при костно – мозговой недостаточности, анемии при уменьшении объема циркулирующей крови и анемии со смешанным механизмом развития.

Существует классификация, которая зависит от среднего объема эритроцитов (MCV). Выделяют следующие типы анемии: микроцитарная ($<80\text{ fL}$), макроцитарная ($>100\text{ fL}$), нормоцитарная (80–100 fL).

Основными причинами микроцитарной анемии являются дефицит железа и анемия хронических заболеваний. Макроцитарная анемия (в большинстве случаев мегалобластная) обусловлена дефицитом витамина В₁₂ или фолиевой кислоты. Нормоцитарная анемия развивается при кровопотере, гемолизе, недостаточности костного мозга, хронических заболеваниях и почечной недостаточности.

Диагностика

В первую очередь необходимо подробно опросить и осмотреть пациента. При сборе анамнеза необходимо обратить внимание на жалобы, наличие наследственных заболеваний крови, длительность симптомов, наличие предшествующей лекарственной терапии (вид, количество курсов, токсичность). При осмотре обратить внимание на состояние кожи, волос, ногтей, склер, видимых слизистых оболочек, основных функциональных показателей (артериаль-

ное давление, частоту пульса, частоту дыхания, температуру тела).

Необходимо оценить показатели обмена железа – содержание сывороточного ферритина с поправкой на содержание С-реактивного белка (повышение ферритина как белка острой фазы при воспалении), насыщение трансферрина железом, содержание фолатов крови и витамина В12.

Также, при обследовании крови определяется число ретикулоцитов и при необходимости выполняется исследование костного мозга. С целью дифференциальной диагностики рассчитывают ретикулоцитарный индекс по формуле:

$$\text{РИ} = \text{число ретикулоцитов (\%)} \times \text{Ht}/45 \%,$$

где Ht – гематокрит, 45 % – нормальное значение гематокрита.

В норме ретикулоцитарный индекс составляет 1,0–2,0. Низкое значение индекса свидетельствует о снижении образования эритроцитов, которое может быть следствием дефицита железа, витамина В12 или фолиевой кислоты, аплазии костного мозга или дисфункции костного мозга, в том числе связанной с химиотерапией. Высокий ретикулоцитарный индекс соответствует нормальному или повышенному образованию эритроцитов в костном мозге, которое характерно для кровопотери или гемолитической анемии.

Для исключения гемолиза, кроме пробы Кумбса, необходимо определение панели свертываемости крови, уровня гаптоглобина, непрямого билирубина и лактатдегидрогеназы.

Пробу Кумбса, также, следует выполнять у больных хроническим лимфолейкозом, неходжкинскими лимфомами и у больных с аутоиммунным заболеванием в анамнезе.

Выполнение эндоскопического исследования и пробы на скрытую кровь в кале позволяет исключить скрытое кровотечение.

Клиренс креатинина является одним из основных критериев оценки почечной недостаточности, определение которого (менее 60 мл/мин) позволяет оценить поражение почек со снижением уровня эритропоэтинов крови.

Предиктивным фактором терапии больных миелодисплазией является определение эндогенного эритропоэтина.

Для диагностики сидероахрестических (железонасыщенных) анемий необходимо выполнение биопсии костного мозга с определением наличия сидеробластов.

Лечение

Условно в лечении анемии можно выделить 2 подхода: патогенетический и симптоматический. К патогенетическому варианту можно отнести устранение причин анемии, в т.ч. эффективное противоопухоле-

вое лечение, коррекцию дефицита кофакторов гемопоэза (железо, фолиевая кислота, витамин B12) и алиментарных нарушений. Отдельно следует рассматривать необходимость устранения абсолютного или относительного дефицита эндогенного эритропоэтина — прямого стимулятора эритропоэза, вырабатываемого в основном в почках. Пример симптоматического лечения — трансфузия эритроцитарной массы, восполняющая количественный дефицит эритроцитов.

Гемотрансфузии. При значительном снижении гемоглобина (менее 80 г/л) пациентам показано проведение гемотрансфузий. Последние позволяют быстро поднять уровень гемоглобина, однако обладают кратковременным эффектом. Переливание эритроцитарной массы сопровождается риском развития целого ряда нежелательных явлений [9].

Назначение эритропоэтинов. Применение эритропоэтинов без препаратов железа эффективно в 50–70 %, снижает потребность в гемотрансфузиях. Комбинирование с препаратами железа обладает большими побочными действиями, при аналогичной эффективности.

Препараты железа, пероральные и внутривенные. При абсолютном дефиците начинают с применения препаратов железа. При функциональном дефиците железа их сочетают со стимуляторами эритропоэза. При уровне ферритина >800 мг/мл и насыщении трансферрина — 20 % препараты железа не вводятся.

Гемотрансфузии. Основное преимущество трансфузии аллогенной эритроцитарной массы перед другими методами лечения анемии — быстрое увеличение уровня гемоглобина и гематокрита. Введение одной единицы эритроцитарной массы (300 мл) вызывает увеличение уровня гемоглобина в среднем на 1 г/дл или гематокрита на 3 % [36; 43].

При необходимости гемотрансфузии нельзя ориентироваться только на определенный пороговый уровень гемоглобина. Американские эксперты (National Comprehensive Cancer Network) в рекомендациях 2016 г. [37] предлагают выделять 3 категории онкологических пациентов с анемией:

- бессимптомная анемия, не сопровождающаяся серьезными сопутствующими заболеваниями — трансфузия эритроцитарной массы не требуется, однако пациенты должны оставаться под наблюдением;

- бессимптомная анемия, сочетающаяся с серьезными сопутствующими заболеваниями (застойная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, хронические заболевания легких, цереброваскулярная болезнь) или ассоциирующаяся с высоким риском (прогрессирующее снижение уровня гемоглобина после интенсивной химиотерапии или лучевой терапии) — решение о гемотрансфузии принимают индивидуально с учетом степени снижения уровня

гемоглобина, тяжести сопутствующих заболеваний, риска дальнейшего нарастания анемии или нарушения гемодинамики и т. п.; цель терапии — увеличение уровня гемоглобина до 7–9 г/дл.

- анемия, сопровождающаяся клиническими симптомами (стойкая тахикардия, одышка, боль в груди, головокружение, обмороки, выраженная утомляемость), которые ограничивают трудоспособность или повседневную активность — следует проводить трансфузию эритроцитарной массы, гемотрансфузии эритроцитарной массы проводятся для купирования симптомов и коррекции уровня гемоглобина в пределах 8–10 г/дл. Выраженность клинических проявлений анемии зависит от скорости и степени снижения уровня гемоглобина, длительности анемии, а также других факторов, оказывающих влияние на потребность тканей в кислороде. Если анемия развивается остро, то симптомы ее обычно более тяжелые, в то время как при постепенном снижении уровня гемоглобина физиологические механизмы (увеличение сердечного выброса и коронарного кровотока, изменения вязкости крови, повышение экстракции кислорода) могут компенсировать ухудшение способности крови к переносу кислорода. Даже при отсутствии клинических симптомов и сопутствующих заболеваний гемотрансфузии после химиотерапии могут быть показаны при прогрессировании снижения уровня гемоглобина [23].

ВОЗ рекомендует максимально регламентировать заместительные гемотрансфузии и использовать альтернативные методики коррекции гемоглобина. Согласно приказу Министерства Здравоохранения Российской Федерации №6 от 25.11.2002 г., гемотрансфузии при снижении концентрации гемоглобина менее 7–8 г/л показаны в случае острых постгеморрагических анемий, при одномоментном снижении гематокрита до 5 % и менее [13].

Эритропоэтины.

Стимуляторы эритропоэза являются альтернативным методом лечения анемии, связанной с химиотерапией, и анемии хронических заболеваний, которые включают в себя эритропоэтины альфа и бета и длительно действующие препараты, в том числе дарбэпоэтин альфа и метоксиполиэтиленгликольэпоэтин бета (активатор рецепторов эритропоэтина длительного действия). С 1993 г. эффективность этих препаратов в онкологической практике изучалась более чем в 80 контролируемых исследованиях, а также многочисленных мета-анализах [21]. J. Bohlius и соавт. [22] провели систематизированный обзор и метаанализ 57 рандомизированных клинических исследований, в которых сравнивали эффективность препаратов эритропоэтина в сочетании с трансфузиями эритроцитарной массы или только гемотрансфузий в профилактике и лечении анемии у 9353 онкологических больных. Лечение эритропоэтином или дарбэпоэтином альфа

привело к значительному снижению относительного риска трансфузии эритроцитной массы на 36 % (относительный риск (ОР) 0,64; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,60–0,68) и улучшению гематологического ответа (ОР 3,43; 95 % ДИ 3,07–3,84).

Однако, в тех же исследованиях были установлены возможные нежелательные эффекты подобных препаратов, в частности увеличение риска тромбоэмболических осложнений. Лечение эритропоэтином или дарбэпоэтином привело к увеличению риска тромбоэмболических осложнений у больных с опухолями в 1,67 раза (95 % ДИ 1,35–2,06). Сходные данные приводят и другие авторы [19;42;35;25] (увеличение риска в 1,48–1,69 раза). В этой связи перед началом лечения стимуляторами эритропоэза пациентов следует информировать о риске тромбоэмболических осложнений, а во время терапии необходимо тщательно контролировать их возможные клинические проявления. Влияние эритропоэтинов на выживаемость онкологических больных является спорным и сложным вопросом. В 2007 г. Администрация США по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA) на основании результатов нескольких рандомизированных исследований рекомендовала внести в инструкцию по применению эритропоэтина альфа и дарбэпоэтина альфа предостережение, в котором лечение стимуляторами эритропоэза ассоциировалось со снижением общей выживаемости и/или локального контроля опухоли у пациентов с распространенным раком молочной железы, шейки матки, опухолями головы и шеи, лимфомами и немелкоклеточным раком легких [37]. В 3 из 8 исследований эффективность стимуляторов эритропоэза изучалась у пациентов, получавших химиотерапию, во всех исследованиях целевой уровень гемоглобина превышал 12 г/дл. Необходимо отметить, что у пациентов с хронической болезнью почек, которая остается основным показанием к лечению стимуляторами эритропоэза, более высокие целевые уровни гемоглобина при применении подобных препаратов также ассоциировались с ухудшением исходов [4]. Увеличение риска смерти при лечении стимуляторами эритропоэза у онкологических больных было подтверждено в нескольких метаанализах более 50 рандомизированных контролируемых исследований. Относительный риск смерти составлял от 1,10 до 1,17, т.е. увеличился на 10–17 % [19;42; 20]. В то же время Н. Ludwig и соавт. [35] и J. Glaspy и соавт. [25] не подтвердили неблагоприятное влияние стимуляторов эритропоэза на выживаемость больных или прогрессирование опухолей.

Эксперты FDA считают возможным применение стимуляторов эритропоэза только для лечения анемии, вызванной химиотерапией. После завершения курса химиотерапии эти препараты следует отменить [24]. Стимуляторы эритропоэза могут усиливать опу-

холевый рост, поэтому их нецелесообразно назначать в тех случаях, когда ожидаемым результатом первичной и адъювантной химиотерапии является излечение. Однако препараты эритропоэтина могут применяться у пациентов, которым проводится паллиативная химиотерапия [37]. Сходной позиции придерживаются и эксперты Европейского агентства по лекарствам (ЕМА) [40].

Препараты железа, пероральные и внутривенные

Восполнение железа у больных злокачественными новообразованиями, получающих химиотерапию, зависит от вида железодефицитной анемии: абсолютной или функциональной. При абсолютном железодефиците лечение анемии целесообразно начинать с препаратов железа, при функциональном — их применение в сочетании со стимуляторами эритропоэза. Если уровень ферритина превышает 300 нг/мл, а степень насыщения трансферрина — 20 % и более, то введение препаратов железа не требуется [37].

Препараты железа можно назначать внутрь или внутривенно. На сегодняшний день существует масса препаратов железа. По их составу выделяют препараты солей железа (сульфат, глюконатом, хлорид, фумарат, глицин сульфат), которые содержат двухвалентное железо, и комплексные соединения (полимальтозные и белковосукцинатные комплексы), содержащие трехвалентное железо. Некоторые из этих препаратов выпускаются в сочетании с витаминами (С, В12, фолиевой кислотой), что усиливает всасывание из ЖКТ. В целом, при пероральном приеме, с учетом усиления всасывания железа в кишечнике при его дефиците, лишь 23–30 % препарата попадает в системный кровоток. Внутривенное введение препаратов железа считают методом выбора, если необходимо добиться быстрого восполнения дефицита железа и увеличения уровня гемоглобина, например, при анемии, вызванной химиотерапией, а также при наличии анорексии или тошноты/рвоты, которые не позволяют принимать препараты железа внутрь. Кроме того, внутривенное введение железа считают более эффективным при лечении препаратами, стимулирующими эритропоэз. Некоторые препараты железа можно вводить внутримышечно, однако эти инъекции болезненны, вызывают изменение цвета кожи и ассоциируются с развитием саркомы ягодичной мышцы [26]. По мнению М. Auerbach и соавт. [16], от внутримышечного введения препаратов железа следует отказаться.

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

В настоящее время наиболее часто применяются следующие препараты железа для внутривенного вве-

дения: железа карбоксимальтозат — ЖКМ (Феринжент®), сахарат железа (Венофер®), глюконат железа (Феррлецит) и декстран железа (КосмоФер). В нескольких рандомизированных клинических исследованиях было показано, что внутривенное введение препаратов железа позволяет увеличить частоту ответа на лечение эпоэтинами с 25–70 до 68–93 % [29]. В то же время пероральные препараты у таких больных были малоэффективными или вообще неэффективными. Так, в исследовании М. Auerbach и соавт. [17] частота ответа на эпоэтин при одновременном применении плацебо или перорального препарата железа составила 25 и 36 % соответственно, а в другом исследовании D. Henry и соавт. [30] — 41 и 45 % соответственно. Внутривенное введение препарата железа привело к увеличению частоты ответа на эритроэпоэтин до 68 и 73 %, соответственно.

Для анемий, связанных с дефицитом витаминов, патогенетической терапией является восполнение такого дефицита. Для В12-дефицитной анемии достаточной терапией в нетяжелых случаях является введение препаратов этого витамина в дозе 100–200 мкг ежедневно в течение 1 недели с последующим переходом на введение через день до достижения полной гематологической ремиссии (нормализация кроветворения и купирование анемии). В тяжелых случаях (снижение эритроцитов менее $1 \cdot 10^{12}/л$, неврологическая симптоматика) используется от 300 до 1000 мкг цианкобаламина в течение 2 недель с дальнейшим переходом на поддерживающий режим до достижения стойкой ремиссии. При дефиците фолиевой кислоты последнюю назначают по 3 мг ежедневно на 1 мес.

При развитии сидероахрестической или железоперераспределительной анемии применение препаратов железа противопоказано. Кроме лечения основного патологического процесса, в случаях перегрузки железом рекомендуется назначение дефероксамина — препарата, образующего стабильный комплекс с трёхвалентным железом. Для гемолитических анемий, с учетом иммунного механизма их развития, показано применение глюкокортикоидов. При неэффективности такого

подхода используют иммунодепрессанты или спленэктомию. Для лечения данного состояния также используют антигормоны (даназол), моноклональные антитела к лимфоцитам (ритуксимаб, алемпузумаб), иммуноглобулины [31].

РЕЗЮМЕ

Градация анемии по СТСАЕ 4.0

1 степень (легкая) — уровень гемоглобина от нормальных значений до 10 г/дл

2 степень (среднетяжелая) — уровень гемоглобина от 10 до 8 г/дл

3 степень (тяжелая) — уровень гемоглобина от 8 до 6,5 г/дл

4 степень — угрожающая жизни

5 степень — смерть

Этиология

1. дефицит железа (хроническая кровопотеря; недостаточное поступление железа при нарушении питания; снижение всасывания железа; гиперпродукция пептида гепсидина)
2. подавление эритропоэза (инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками; подавление эритропоэза)

• гемолиз

Типы анемий:

1. Железодефицитные (абсолютный и функциональный дефицит железа) (Табл. 1)
2. сидероахрестические (железонасыщенные)
3. железоперераспределительные
4. В12 — дефицитные и фолиеводефицитные
5. гемолитические
6. анемии при костно — мозговой недостаточности
7. анемии при уменьшении объема циркулирующей крови
8. анемии со смешанным механизмом развития.

Таблица 1. Критерии абсолютного и функционального дефицита железа

Показатели	Норма	Дефицит железа	
		абсолютный	функциональный
Ферритин сыворотки, нг/мл	Муж.-30–300 Жен.-30–100	<30	>30
Степень насыщения трансферрина, %	20–45	<15	>20
Гемоглобин, г/дл	≥12	<12	≥12

Классификация, зависящая от среднего объема эритроцитов (MCV).

1. микроцитарная (<80 fL), причина-дефицит железа и анемия хронических заболеваний
2. макроцитарная (>100 fL), причина -дефицит витамина В₁₂ или фолиевой кислоты
3. нормоцитарная (80–100 fL), причина- кровопотеря, гемолиз, недостаточность костного мозга, хронические заболевания и почечная недостаточность

Диагностика

1. Клинический осмотр и сбор анамнеза
2. Оценка показателей обмена железа — содержание сывороточного ферритина с поправкой

на содержание С-реактивного белка (повышение ферритина как белка острой фазы при воспалении), насыщение трансферрина железом (НТЖ), содержание фолатов крови и витамина В12

3. Определение числа ретикулоцитов и расчет ретикулоцитарного индекса по формуле
4. Проба Кумбса и определение панели свертываемости крови, уровня гаптоглобина, непрямого билирубина и лактатдегидрогеназы — для исключения гемолиза
5. Эндоскопическое исследование (ЭФГДС, колоноскопия, ректороманоскопия), проба на скрытую кровь в кале — для исключения скрытого кровотечения
6. Определение клиренса креатинина — для исключения почечной недостаточности
7. У больных хроническим лимфолейкозом, неходжкинскими лимфомами и у больных с аутоиммунным заболеванием в анамнезе следует выполнить пробу Кумбса.
8. Препредиктивным фактором терапии больных миелодисплазией является определение эндогенного эритропоэтина.
9. Для диагностики сидероахрестических (железонасыщенных) анемий необходимо выполнение биопсии костного мозга с определением наличия сидеробластов.

Лечение

Гемотрансфузии. Показания

- бессимптомная анемия, не сопровождающаяся серьезными сопутствующими заболеваниями — трансфузия эритроцитарной массы не требуется, однако пациенты должны оставаться под наблюдением;

- бессимптомная анемия, сочетающаяся с серьезными сопутствующими заболеваниями или ассоциирующаяся с высоким риском — решение о гемотрансфузии принимают индивидуально с учетом степени снижения уровня гемоглобина, тяжести сопутствующих заболеваний, риска дальнейшего нарастания анемии или нарушения гемодинамики и т. п.; цель терапии — увеличения уровня гемоглобина до 7–9 г/дл.

- анемия, сопровождающаяся клиническими симптомами, которые ограничивают трудоспособность или повседневную активность — следует проводить трансфузию эритроцитарной массы. Гемотрансфузии проводятся для купирования симптомов и коррекции уровня гемоглобина в пределах 8–10 г/дл.

Гемотрансфузии. Осложнения

- острые иммунные (гемолитические, фебрильные негемолитические, аллергические и гемотрансфузионное острое поражение легких);

- острые неиммунные (бактериальные и вирусные инфекции, циркуляторная перегрузка, физический и/или химический гемолиз, эмболия, цитратная интоксикация, гиперкальциемия);

- отсроченные иммунные (гемолитические, болезнь «трансплантат против хозяина», посттрансфузионная пурпура) и неиммунные (гемосидероз).

Эритропоэтины

1. При повышении концентрации гемоглобина на 1 г/дл по сравнению с исходной после 4-х недель применения эритропоэтинов, вводимая доза может быть оставлена такой же или редуцирована на 25–50 %.
2. При повышении концентрации гемоглобина менее чем на 1 г/дл по сравнению с исходной после 4-х недель применения эритропоэтинов, вводимая доза должна быть увеличена. Если после 4-х недель применения эритропоэтинов уровень гемоглобина повышается не менее чем на 1 г/дл, вводимая доза может быть оставлена такой же или редуцирована на 25–50 %.
3. В случае эффективного лечения эритропоэтинов, их применение должно быть прекращено через 4-е недели после прекращения химиотерапии.
4. При повышении концентрации гемоглобина менее чем на 1 г/дл по сравнению с исходным уровнем, после 8–9 недель применения, терапия с применением эритропоэтинов считается неэффективной и должна быть прекращена.
5. Если прирост гемоглобина превышает 2 г/дл за 4-е недели или уровень гемоглобина превышает 12 г/дл, вводимая доза должна быть редуцирована на 25–50 %.
6. Если уровень гемоглобина превысил 13 г/дл, введение эритропоэтинов необходимо прекратить, дождаться снижения уровня гемоглобина ниже 12 г/дл, после чего следует возобновить введение эритропоэтинов в дозе, сниженной на 25 % по сравнению с предыдущей.
7. Концентрация гемоглобина не должна превышать 12 г/дл на фоне лечения эритропоэтинами.

Таблица 2. Дозы и модификация доз препаратов эритропоэтинов у онкологических больных.

	Эритропоэтин альфа*	Эритропоэтин бета*	Дарбепоедин альфа*
Начальная доза	150 МЕ/кг х 3 р./нед 40 000 МЕ х 1 р./нед	30 000 МЕ х 1 р./нед.	2,25 мкг/кг х 1 раз/нед 500 мкг х 1 раз/нед
Снижение дозы при достижении целевого уровня гемоглобина**	25–50 % дозы	25–50 % дозы	25–50 % дозы

Основка в назначении	Гемоглобин более 130 г/л остановка до менее 120 г/л	Нв более 130 г/л остановка до менее 120 г/л	Нв более 130 г/л остановка до менее 120 г/л
Отмена препарата	После окончания химиотерапии или если нет ответа после 8 недель лечения (сохраняется потребность в гемотрансфузиях)		

Все эритропоэтины вводятся подкожно.

**** Достижение уровня гемоглобина 120 г/л или увеличение уровня гемоглобина более чем на 20 г/л за 2 недели.**

Препараты железа.

— Абсолютный дефицит железа — целесообразно начинать с препаратов железа

— Функциональный дефицит железа — препараты железа в сочетании со стимуляторами эритропоэза.

— Введение препаратов железа не требуется при уровне ферритина более 300 нг/мл, а степень насыщения трансферрина — 20 % и более

— В связи с возможным взаимодействием железа и некоторых цитостатиков необходимо воздерживаться от введения препаратов железа в дни введения противоопухолевых препаратов.

Таблица 3. Дозировка и кратность назначения препаратов железа для в/в введения

Препарат	Железа III гидроксид декстран (Космофер)
Наименование производителя, страна	Фармакосмос А/С, Дания
	Внутривенные капельные инфузии Внутривенные инъекции
Способ применения	Внутривенная инъекция 100–200 мг — 2 раза в неделю в зависимости от содержания гемоглобина Внутривенная капельная инфузия 20 мг железа/кг массы тела. Если общая необходимая доза превышает максимум допустимо суточной дозы, введение должно проводиться в несколько приемов Минимальное время введения — 4–6 часов Суммарная доза рассчитывается индивидуально в соответствии с общим дефицитом железа по формуле Ганзони ¹
Необходимость введения тест-дозы	Да
	25 мг или 2,5 мл препарата вводится медленно в/в инъекцией в течение 1–2 минут. При отсутствии нежелательных реакций в течение 5 минут можно продолжить введение оставшейся дозы препарата

Препарат	Железа III гидроксид сахарозный комплекс (Венофер и др)
Наименование производителя, страна	1. Риверо П.Л. и Сиа С.А., Аргентина 2. ЗАО «ФармФирма «Сотекс» 3. Вифор (Интернэшнл) Инк. Швейцария
	Внутривенно струйно или капельно при строгом соблюдении скорости введения препарата
Способ применения	Струйное введение — 200 мг железа 3 раза в неделю Капельное введение — 7 мг железа/кг массы тела, в однократной дозе не более 500 мг железа Минимальное время введения — 3,5 часа Суммарная доза рассчитывается индивидуально в соответствии с общим дефицитом железа по формуле Ганзони ¹
Необходимость введения тест-дозы	Да
	В/в инъекция 20 мг для взрослых и детей с весом более 14 кг, для детей весом менее 14 кг тест-доза — 1,5 мг/кг в течение — 1–2 минуты (ожидание 15 мин, при отсутствии нежелательных явлений возможно полное введение дозы с рекомендованной скоростью)

Препарат	Железа карбоксимальтозат (Феринжент)
Наименование производителя, страна	Вифор (Интернэшнл) Инк. Швейцария
	Внутривенно струйно или капельно
Способ применения	Струйное введение — 200 мг железа 3 раза в неделю Капельное введение — 20 мл максимального железа/кг массы тела в максимальной однократной дозе до 1000 мг железа Минимальное время введения — 15 минут Суммарная доза рассчитывается индивидуально в соответствии с общим дефицитом железа по формуле Ганзони ¹
Необходимость введения тест-дозы	нет

¹Формула Ганзони: Кумулятивный дефицит железа (мг) = масса тела [кг] × (целевой Нб* — текущий Нб) [г/дл] ** × 2,4*** + содержание депонированного железа [мг] ****

* Целевой уровень Нб у человека с массой тела < 35 кг = 13 г/дл

Целевой уровень Нб у человека с массой тела ≥ 35 кг = 15 г/дл.

** Для перевода Нб [ммоль] в Нб [г/дл] необходимо умножить Нб [ммоль] на коэффициент 1,61 145.

*** Коэффициент 2,4 = 0,0034 × 0,07 × 10000;

0,0034: содержание железа в гемоглобине $\approx 0,34\%$;
 0,07: масса крови $\approx 7\%$ массы тела;
 10 000: коэффициент $1\text{ г/дл} = 10\,000\text{ мг/л}$.

**** Депо железа у человека с массой тела $< 35\text{ кг}$
 $= 15\text{ мг/кг}$ массы тела.

Депо железа у человека с массой тела $\geq 35\text{ кг}$ =
 500 мг.

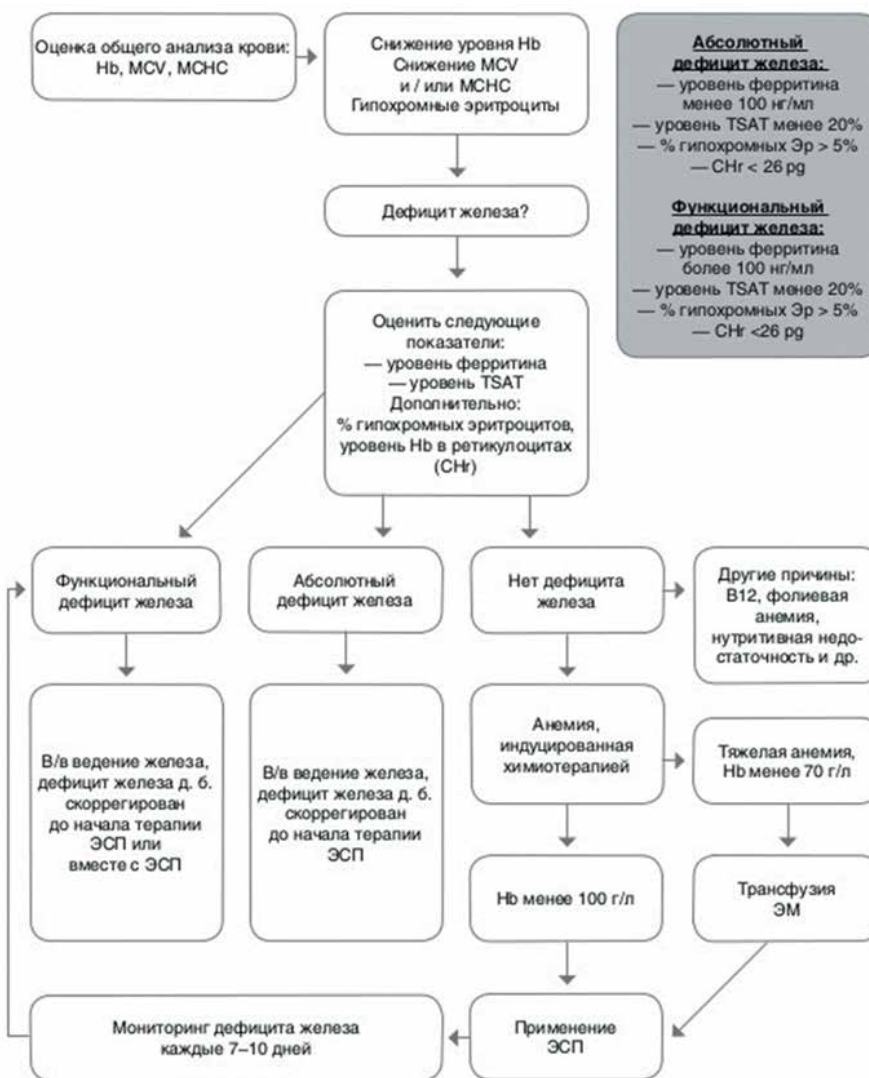


Рис. 1. Алгоритм лечения анемии у онкологических больных.

Психологическая поддержка онкологических больных



Валентина Алексеевна Чулкова

Член РООМ, к.п.н., с.н.с. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург



Лали Михайловна Когония

Член РООМ, проф. ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

Е.В. Пестерева

М.В. Вагайцева



Татьяна Юрьевна Семиглазова

Д.м.н., старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, доцент кафедры онкологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, врач высшей категории. Член правления Российского общества онкомаммологов

Введение

Онкологические больные нуждаются не только в своевременной, адекватной и качественной медицинской помощи, но и в психологической поддержке и помощи, которую им оказывают врачи и медицинские/клинические психологи. Психологическая поддержка — это особый вид межличностного взаимодействия, при котором снижается психоэмоциональное напряжение больного и удовлетворяется его потребность в получении информации. В процессе психологической поддержки создается атмосфера заботы о человеке, и больной становится более спокойным и уверенным.

Общение врача с больным.

1. Смысл общения врача с больным. Общение врача с больным является неотъемлемой частью его лечения, так как невозможно лечить, не общаясь, не взаимодействуя с пациентом. В процессе взаимодействия осуществляется психологическая поддержка больного, заключающаяся, в первую очередь, в создании благоприятной терапевтической атмосферы.

2. Слушание как коммуникативный навык. Основным коммуникативным навыком служит техника слушания, которая в обязательном порядке включает в себя эмпатию, состоящую в том, чтобы не оценивать больного, а понимать его и сопереживать ему (Чулкова В.А., Пестерева Е.В., 2014). Для эффективного общения необходимо:

- Обращаться к личности пациента (приветствие, обращение по имени).
- Обращать внимание на невербальные сообщения (поза, жесты, мимика) пациента.
- Признать естественность и нормальность чувств больного в ситуации заболевания и помочь ему в их выражении.
- Уметь задавать вопросы не только закрытые (подразумевающие ответы «да», «нет»), но и открытые, которые позволяют говорить о существующих страхах и тревогах.
- Уметь кратко суммировать изложенное пациентом и спросить, правильно ли вы его поняли.
- Если у больного много проблем, то попросите определить его приоритеты.

3. Информирование онкологического больного. При информировании больного необходимо учитывать его индивидуальные особенности: возраст больного, пол, социальный статус, семейное положение, локализацию опухоли и предстоящее лечение, особенности личности больного, определяющие его адаптацию к заболеванию и его дезадаптивные реакции.

Необходимо соблюдать принцип компетентности: говорить с каждым пациентом на понятном ему языке так, чтобы он был компетентен понять, о чем идет речь. Как показывает опыт, для врача это тоже пред-

ставляет трудность, так как он привык говорить языком медицинских терминов.

Следует осознавать, что разговор врача с больным всегда имеет огромное значение для последнего, ведь он касается важных вопросов его жизни, поэтому необходимо позаботиться о специальном месте и времени разговора с больным. Место для этого должно быть там, где никто бы не мог помешать беседе, необходимо, чтобы соблюдалась интимность разговора. Время для беседы выбирается таким образом, чтобы было удобно и пациенту, и врачу. Если врач не имеет много времени, то он должен предупредить об этом больного в начале беседы, чтобы потом резко не прерывать ее.

Понимание любых реакций пациента, предоставление ему возможности выразить свои чувства, проявление к нему сочувствия и сострадания являются сутью эмоциональной поддержки больного. Также важно осознавать и свои чувства в этой ситуации, они могут быть похожими на чувства пациента.

Врач постепенно подводит больного к постижению им серьезной перемены в своем состоянии — перехода от здоровья к тяжелой болезни. При этом, как замечают Р.Дж. Твайкросс и Д.Р. Фрамpton (1992), в беседе с больным необходимо придерживаться двух параллельных принципов: никогда не обманывать пациента и избегать бездумной откровенности. Иначе говоря, не следует дезинформировать больного, создавая у него ложное впечатление, что все будет хорошо, так как рак представляет действительную угрозу жизни. Но вместе с тем, не следует вдаваться и в излишние подробности болезни и лечения, они могут лишь усугубить и без того тяжелое состояние пациента. При этом врач должен учитывать, что многие больные хотят получить более полные и детальные сведения о своем заболевании. Они пользуются специальной литературой, интернетом, критически оценивают все, что им сообщают лечащие врачи (Чулкова В.А., 2013).

4. Сообщение диагноза и других неприятных новостей (Твайкросс Р.Дж., Фрамpton Д.Р., 1992).

- Нужно быть готовым к сильным эмоциональным реакциям (злость, слезы), так как, сообщение плохих новостей обычно причиняет страдание как пациенту, так и врачу. Необходимо с пониманием относиться к любым реакциям пациента и дать ему возможность выразить свои чувства.

- Позаботьтесь о том месте, где вы будете говорить больному о диагнозе. Необходимо соблюдение интимности.

- Выясните, что больной уже знает о болезни. Если он употребляет слово «рак», то узнайте, что он понимает под этим словом до того, как подтвердить диагноз.

- Выясните, что больной хочет знать. Здесь уместно дать «предупредительный сигнал» до сообще-

ния диагноза. Например, «результаты анализа показали, что, возможно, мы имеем дело с чем-то серьезным». Внимательно наблюдайте за невербальными реакциями пациента, а также осознавайте свое невербальное поведение.

- Выстройте подаваемую информацию согласно степени понимания пациентом.
- Будьте готовы остановиться, если пациент вербально или не вербально показывает, что он уже получил достаточно информации.
- Выясните, что больной чувствует по поводу диагноза. Проверьте, правильно ли он вас понял.
- После отрицательной информации обязательно дайте положительную, например, о перспективах дальнейшего лечения.
- Дать надежду больному не означает гарантировать ему выздоровление или утешить, что все будет хорошо. Надеждой для больного является то, что он не будет оставлен один на один со своей болезнью, что он всегда может рассчитывать на понимание и помощь врача.

Динамика психологического состояния онкологического пациента.

В ситуации онкологического заболевания одним из ключевых моментов отношения к болезни и критерием успешной психологической адаптации больного является принятие им злокачественного характера патологического процесса. Принятие злокачественного характера заболевания проявляется в динамике психологического состояния больного, которую можно представить в виде трех фаз, не совпадающих с этапами течения онкологического заболевания и лечения пациента. Они отражают индивидуальную адаптацию конкретного человека к заболеванию (Чулкова В.А., Пестерева Е.В., 2010).

В настоящее время в онкологических клиниках нашей страны все чаще работают медицинские/клинические психологи. В этом части рекомендаций мы хотим показать, ориентируясь на трехфазную модель динамики психологического состояния человека в ситуации онкологического заболевания, как могут сочетаться психологическая поддержка, осуществляемая врачом, и психологическая помощь, оказываемая медицинским/клиническим психологом, и подчеркнуть, что это разные виды психологической помощи онкологическому пациенту, которые не заменяют, а дополняют друг друга (Чулкова В.А., Пестерева Е.В., 2014).

1 фаза. Психологическая задача больного — принятие заболевания. Испытывая интенсивные негативные эмоции, больной проходит стадии от отрицания к принятию злокачественного характера заболевания не только на когнитивном (когда больной информирован о заболевании), но и на эмоциональном уровне. Эмоциональное принятие болезни возможно только в процессе переживания. В результате психоэмоцио-

нальное напряжение пациента снижается и происходит принятие себя как больного человека. Пережитое страдание является основой для реального отношения к заболеванию у больного.

Рекомендация. От врача требуется понимание переживаний и психологического состояния пациента, проявление эмпатии (сочувствие и сострадание, безоценочное отношение: не осуждение пациента за его эмоции и высказываемые им представления о болезни и лечении) и адекватное информирование (о диагнозе, исследованиях, лечении, процедурах, возможных осложнениях, дальнейшей жизни в условиях болезни).

Медицинский психолог помогает больному не только выражать чувства, но и осознавать, какие это чувства: осознание чувств, переживаний — это первый шаг к контролю своего состояния в ситуации неопределенности. Используются навыки эмпатического и активного слушания, кризисная интервенция, различные арт-терапевтические техники, гештальт-терапия и др.

2 фаза. Психологическая задача больного — адаптация к заболеванию, состоящая в том, чтобы научиться жить в условиях болезни. Принятие болезни связано с формированием у заболевшего человека новой идентичности «Я — больной». Только тогда у больного возникает осознанное желание лечиться, контролировать свое эмоциональное состояние, настроение и реакции в ситуации заболевания. В этот период он готов обратиться как к внешним (врачи, семья, друзья, сослуживцы), так и к внутренним (надежда, терпение, желание жить) личностным ресурсам. У больного увеличивается диапазон реагирования в ситуации заболевания, он приобретает новый опыт, который позволяет ему жить в изменившейся жизненной ситуации. Эта фаза характеризуется сильной мотивацией пациента на лечение и готовностью обучаться жить в условиях болезни. Особое значение принадлежит контакту врача и пациента, свидетельствующему о том, что больной не одинок в процессе лечения. Именно на этой фазе отсутствие или недостаточное информирование пациента не только о самом заболевании, но и о различных методах лечения, возможных трудностях и последствиях его создает предпосылки обращения больных к ненаучным методам лечения. Обсуждение вопросов, связанных с заболеванием и его лечением, позволяет больному почувствовать свое участие в лечении: он имеет ощущение выбора и контроля.

Рекомендация. Врач, проявляя эмпатию, обсуждает с больным вопросы, связанные с заболеванием и его лечением. Необходимо давать четкие и понятные рекомендации больному, как жить в условиях болезни и лечения.

Медицинским психолог, используя техники релаксации, саморегуляции, направленного воображения,

визуализации, внутреннего диалога, дает возможность пациенту научиться, в определенных пределах, контролировать свое состояние и настроение, а также более целостно взглянуть на свою жизнь. Способность больного не только выражать, но и обсуждать свои чувства, позволяет психологу использовать техники (в том числе гештальт-терапию), которые помогают обратиться к затаенным чувствам (например, обидам), научиться их принимать, что увеличивает диапазон реагирования пациента.

Онкологических больных, которые переживают заболевание как экстремальную ситуацию (сверхсильный стресс) большинство. Для них процесс адаптации к заболеванию заканчивается на 2 фазе, и все указанные выше методы психологической помощи как врача, так и психолога способствуют этому.

3 фаза. 3 фаза характерна для больных, которые переживают заболевание как кризис. Психологическая задача больного — изменение и реконструкция личности, поиск смысла жизни, переоценка жизненных ценностей. Психологическая работа, направленная на самоизменение, личностный рост, является наиболее длительной и разнообразной по содержанию. Больной через обращение к аутентичности приходит к новой личностной интеграции.

На данной фазе динамики психологического состояния больного ведущая роль при оказании психологической помощи пациенту принадлежит психологу, а не врачу.

Рекомендация. Врач поддерживает, но не навязывает, стремление больного к саморазвитию, переоценке жизненных ценностей, поиску смысла жизни.

Медицинский психолог использует разнообразные методы — арт-терапию, ведение дневника, внутренний диалог, библиотерапию, нарративную терапию, экзистенциальную терапию — все, что позволяет человеку развиваться и способствует его личному росту.

Наш опыт свидетельствует, что психологическая поддержка врача, заключающаяся, прежде всего, в эмоциональной поддержке больного и адекватном его информировании, нужна абсолютно каждому онкологическому пациенту.

Психологическая помощь медицинского психолога не является необходимой каждому онкологическому пациенту, так как нельзя недооценивать личность самого больного в процессе адаптации к заболеванию. При этом консультация медицинского психолога должна быть доступна для всех онкологических пациентов.

Общение врача с пациентом в паллиативной медицине. При негативном течении онкологического заболевания пациент признается инкурабельным и наступает этап паллиативного лечения. Паллиативный этап может продолжаться до трех лет. Одним из вариантов предоставления паллиативной помощи являет-

ся хосписная помощь. Целью паллиативного лечения становятся улучшение качества жизни пациентов с далеко зашедшими формами заболеваний и смягчение проявлений неизлечимой болезни. Целью оказания психологической помощи в паллиативной медицине является снижение психоэмоционального напряжения, вызванного физическими и психологическими страданиями больного.

При столкновении с инкурабельностью пациента основной психологической трудностью врача оказывается глубинное внутреннее, нередко не осознаваемое, требование к себе излечивать заболевание и переживание, в связи с этим, собственной беспомощности. Смягчать такие переживания могут психологическая проработка экзистенциальных переживаний самого врача, антипатерналистская позиция, при которой врач разделяет ответственность за течение заболевания с самим заболевшим, а также психологическое принятие больного и доверие к его личности. Врачу необходимо знать, что:

- на паллиативном этапе заболевания больной способен жить полноценной насыщенной жизнью, поэтому — верь в человека;
- доверие к пациенту — это уважение к его истории и его личности, поэтому — уважай человека;
- полный объем профессиональной помощи не гарантирует излечение при онкологическом заболевании, поэтому в инкурабельности пациента врач не виноват.

Работа врача в сфере онкологии, особенно в паллиативной медицине, несет в себе риск вторичной психической травматизации.

Рекомендация. 1. Врачу необходимо обучаться на специальных тренингах, включающих в себя освоение навыков коммуникации с инкурабельным пациентом, чтобы уметь принять психоэмоциональное напряжение пациента при отказе от активного лечения как ожидаемую норму и подготовить себя к этому.

2. Врачу необходимо уметь осознавать свои негативные эмоции и чувства, которые возникают при общении с инкурабельным больным, а если они не возникают, то понять причину.

3. Врачу необходимо заботиться о своем психическом состоянии и здоровье, участвуя в программах личной психологической реабилитации.

РЕЗЮМЕ:

Психологическая поддержка врача, заключающаяся, прежде всего, в эмоциональной поддержке больного и адекватном его информировании, нужна абсолютно каждому онкологическому пациенту. При оказании психологической поддержки необходимо учитывать следующие положения.

1. Особенности ситуации онкологического заболевания.

Переживания онкологического больного вызваны экстремальным и кризисным характером его жизненной ситуации, и понимать его переживания необходимо, учитывая особенности ситуации онкологического заболевания.

2. Переживания онкологического больного.

1) Экзистенциальные проблемы больного. Экзистенциальные и духовные проблемы не всегда осознаются человеком, но они всегда присутствуют в его переживаниях, придавая им особенно мучительный оттенок.

2) Влияние на переживания больного. Переживания больного связаны с локализацией опухоли, этапом течения заболевания и видом лечения.

3) Интенсивные негативные эмоции и чувства. Все переживания онкологического больного нормальны и адекватны ситуации заболевания, они являются необходимым компонентом его душевной работы в адаптации к болезни.

4) Переживание — внутреннее психическое состояние. Если больной не проявляет каких-либо чувств или эмоций, то это не значит, что он их не испытывает. Необходимо обращать внимание на невербальное поведение пациента. Не нужно поощрять больного «быть сильным» или восхищаться тем, «как он хорошо держится», так как для человека естественна склонность к одобряемому поведению, которое в ситуации заболевания не соответствует его действительным переживаниям. Во взаимодействии с больным не нужно стремиться, чтобы он был «удобным» пациентом.

5) Изменение познавательных процессов и мышления. При информировании больного необходимо учитывать особенности его когнитивной сферы в ситуации заболевания: говорить языком, понятным больному, а не медицинскими терминами, проверять, правильно ли понял больной сказанное, писать направления на анализы и назначения на лечебные процедуры понятным почерком.

3. Психическая травма онкологического больного.

Необходимо владеть навыками адекватного психологически грамотного взаимодействия врача с больным, которое может снизить уровень психической травматизации. Также врачу необходимо диагностировать психическое состояние пациента и своевременно направлять больного к медицинским психологам и психотерапевтам.

4. Отношение к болезни.

Необходимо при информировании больного для того, чтобы формировать адекватное отношение к болезни, способствующее адаптации больного, принимать во внимание различные компоненты его отношения к болезни.

5. Психологическая адаптация больного.

1) Определение психологической адаптации онкологического больного. Психологическая адаптация

больного к заболеванию состоит в возможности жить в условиях болезни и принимать все те перемены, которые она вносит или может внести в жизнь.

2) Бессознательные психологические защитные механизмы. Не следует резко и грубо разрушать психологическую защиту, так как психика больного может не выдержать болезненной информации, и у него могут развиваться патологические состояния, даже угрожающие жизни (суицид). Но вместе с тем, нельзя и подкреплять психологическую защиту, так как она, закрепившись, может мешать освоению новой информации и переработки травмирующей ситуации заболевания.

3) Копинг-поведение онкологического больного. Не следует поощрять и поддерживать неконструктивные копинг-стратегии больного, несмотря на то, что они являются «удобными» для окружающих, в том числе и врачей.

Необходимо помнить, что в ситуации онкологического заболевания больной часто чувствует себя уязвленным и беспомощным, неконтролирующим свою жизненную ситуацию, поэтому он бессознательно стремится к зависимости от другого, что может формировать его регрессивное поведение, которое мешает адекватной адаптации.

4) Неадаптивные реакции онкологического больного. При различных нервно-психическом и психосоматическом расстройствах и нарушениях у больного врачу необходимо направлять его к медицинскому психологу или психотерапевту.

6. Общение врача с больным.

Врачу необходимо осознавать смысл своего общения с больным, владеть основными коммуникативными навыками и уметь адекватно информировать больного.

7. Динамика психологического состояния онкологического пациента состоит из трех фаз, на каждой из которых происходит разрешение психологических задач, способствующих психологической адаптации больного. При оказании психологической поддержки врачу необходимо учитывать динамику состояния пациента.

1) На 1 фазе от врача требуется понимание переживаний и психологического состояния пациента, проявление эмпатии (сочувствие и сострадание, безоценочное отношение: не осуждение пациента за его эмоции и высказываемые им представления о болезни и лечении) и адекватное информирование (о диагнозе, исследованиях, лечении, процедурах, возможных осложнениях, дальнейшей жизни в условиях болезни).

2) На 2 фазе врач, проявляя эмпатию, обсуждает с больным вопросы, связанные с заболеванием и его лечением. Необходимо давать четкие и понятные рекомендации больному, как жить в условиях болезни и лечения.

3) На 3 фазе врач поддерживает, но не навязывает, стремление больного к саморазвитию, переоценке жизненных ценностей, поиску смысла жизни.

8. Особенности общения врача с пациентом в паллиативной медицине.

Работа врача в сфере онкологии, особенно в паллиативной медицине, несет в себе риск вторичной психической травмы.

1) Врачу необходимо обучаться на специальных тренингах, включающих в себя освоение навыков коммуникации с инкурабельным пациен-

том, чтобы уметь принять психоэмоциональное напряжение пациента при отказе от активного лечения как ожидаемую норму и подготовить себя к этому.

2) Врачу необходимо уметь осознавать свои негативные эмоции и чувства, которые возникают при общении с инкурабельным больным, а если они не возникают, то понять причину.

3) Врачу необходимо заботиться о своем психическом состоянии и здоровье, участвуя в программах личной психологической реабилитации.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бочаров В.В., Карпова Э.Б., Чулкова В.А., Ялов А.М. Анализ экстремальных и кризисных ситуаций с позиции клинической психологии // Вестник СПбГУ. 2010. Вып. 1, сер. 12. С. 9–16.
2. Вассерман Л.И., Щелкова О.Ю. Медицинская психодиагностика: теория, практика, обучение. СПб. М: Центр Академия, 2003.
3. Иовлев Б.В., Карпова Э.Б. Психология отношений. Концепция В.Н. Мясищева и медицинская психология. СПб: Сенсор, 1999.
4. Мясищев В.Н. Психология отношений. Под ред А.А. Бодалева. М.: Из-во «Институт практической психологии», Воронеж: НПО «МОД ЭК», 1995.
5. Падун М.А., Котельникова А.В. Психическая травма и картина мира: теория, эмпирия, практика. М.: Институт психологии РАН, 2012.
6. Тарабрина Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса. СПб.: Питер, 2001.
7. Тарабрина Н.В., Ворона О.В., Курчакова М.С., Падун М.А., Шаталова Н.Е. Онкопсихология: посттравматический стресс у больных раком молочной железы. М: Институт психологии РАН, 2010.
8. Твайкросс Р.Дж., Фрамpton Д.Р. Введение в паллиативную медицину // Собелл Пабликейшн, Черчилль Госпиталь Оксфорд ОХ37. — Великобритания. — 1992.
9. Чулкова В.А., Пестерева Е.В. Душевный мир онкологического больного // Вопр. онкологии. 2010. Т. 56, № 1. С. 83–87.
10. Чулкова В.А., Пестерева Е. В Психологическая помощь онкологическим больным // Вестник СПбГУ. 2010. Вып. 1, сер. 12. С. 185–191.
11. Чулкова В.А. Информирование онкологического больного. Учебное пособие. СПб.: Из-во «Ладоба», 2013.
12. Чулкова В.А., Пестерева Е.В. Врач и медицинский психолог: взаимодополняющие подходы при оказании психологической помощи онкологическому пациенту // Вопросы онкологии. — 2014. — Т. 60, № 2 — С. 94–98.
13. Чулкова В.А., Пестерева Е.В. Заболевание с витальной угрозой: и экстремальная ситуация, и психологический кризис. Учебник «Психология кризисных и экстремальных ситуаций: психическая травматизация и ее последствия» под ред Н.С. Хрустальной. СПб.: Из-во СПбГУ. — 2014. — С. 223–271.
14. Чулкова В.А., Пестерева Е.В. Коммуникативные навыки в работе врача-онколога // Вопросы онкологии. — 2014. — Т. 60, № 5 — С. 643–646.

Алгоритм диагностики тревожных расстройств невротического уровня у онкологических больных



Татьяна Артуровна Караваева

Д.м.н. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им В.М. Бехтерева» Минздрава РФ, Санкт-Петербург



Татьяна Юрьевна Семиглазова

Д.м.н., старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, доцент кафедры онкологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, врач высшей категории. Член правления Российского общества онкомаммологов

Введение. Осознание наличия онкологического заболевания является тяжелым и длительным стрессором, что может приводить к формированию психических нарушений невротического уровня, которые широко распространены среди онкологических пациентов. Среди этих нарушений ведущее место занимают расстройства тревожного спектра, такие как тревожно-фобические, паническое и генерализованное тревожное расстройства. Являясь коморбидной патологией и существенно влияя на течение, прогноз заболевания и качество жизни пациентов, эти заболевания требуют точной клиникопсихопатологической, экспериментально-психологической и инструментально-лабораторной диагностики и индивидуального подбора лечения, в том числе и психофармакотерапии.

Для диагностики тревожных расстройств невротического уровня применяются следующие методы:

1. Клинический метод (клинико-anamnestический аспект; клинико-психопатологический аспект; клинико-патогенетический аспект);
2. Экспериментально-психологический метод;
3. Инструментально-лабораторные методы — электроэнцефалографический, нейропсихологический.

Клинико-anamnestический метод направлен на выяснение факторов, принимавших участие в формировании преморбиды больных и в развитии психопатологических расстройств. Оценивается влияние биологических, соматических, социальных и психологических провоцирующих факторов в возникновении и поддержании патологического процесса. Подробно изучается история возникновения, этапы течения и развития заболевания, сопоставляются временные и качественные характеристики появления клинических нарушений, особенность их динамики, реакция на изменение внешних обстоятельств, терапевтические вмешательства. Проводится клиническое полуструктурированное интервью, которое дает возможность учитывать индивидуальные особенности истории жизни и заболевания пациента и соотносить их с его личностными качествами и проявлениями имеющихся нарушений.

Клинико-психопатологический метод имеет целью описание психической патологии, выделение основных признаков заболевания (симптомов), выявления их структуры (синдромов) и динамики (синдромокинеза), а также определение отношения больного к своему заболеванию и к отдельным его проявлениям. Тщательно анализируется психический и неврологический статусы с учетом характерных особенностей, присущих больным с тревожно-фобическими, паническим и генерализованным тревожным расстройствами. Учет клинической симптоматики проводится с помощью заполнения клинических карт,

анализа историй болезни, клинического интервью, соматического обследования пациента, использования метода включенного наблюдения за состоянием и поведением пациента в момент общения с медицинскими работниками, психологами, другим персоналом. Для объективизации полученных данных целесообразно проводить беседы с родственниками, близкими пациента. На основании анализа совокупности симптомов, базирующихся на едином патогенетическом механизме и соотношения их с конкретными клиническими единицами выделяются ведущие (доминирующие) синдромы, отражающие основную направленность клинических проявлений.

Оцениваются особенности видоизменения симптоматики (усиление, ослабление, изменение симптомов) в процессе течения и лечения заболевания. Учитываются защитные и адаптационные механизмы организма и личности.

Клинико-патогенетический метод позволяет оценить механизмы возникновения заболевания и его клинических проявлений, выявить совокупность процессов, определяющих начало, течение и исход болезни. Проводится подробный анализ, для выявления этапов и механизмов заболевания, определения причинно-следственных связей, установления зависимости между различными внутренними условиями организма, личности пациента и клиническими, психопатологическими и психологическими проявлениями. Исследование патогенеза у каждого пациента должно основываться на учете совокупности анамnestических, клинических, психологических и лабораторных обследований.

Для дифференциальной диагностики, оценки выраженности клинических проявлений, характеристики психологических особенностей, определения психотерапевтических мишеней целесообразно использовать экспериментально-психологический метод, который может включать в себя следующие методики.

Симптоматические опросники: опросник выраженности психопатологической симптоматики (Symptom Check List-90- Revised — SCL-90-R); шкала тревоги Бека (The Beck Anxiety Inventory — BAI; шкала тревоги Гамильтона (The Hamilton Anxiety Rating Scale, сокр. HARS); шкала тревоги Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory — STAI); интегративный тест тревожности (ИТТ).

Методики для психологической диагностики структуры личности: стандартизованный клинический личностный опросник MMPI (адаптированный И.Н. Гильяшевой, Л.Н. Собчик и Т.Л. Федоровой (1982) — полный вариант MMPI); методика «Я-структурный тест» Г. Аммона (ISTA), И. Бурбиль (2003).

Методики для исследования отдельных индивидуально-психологических особенностей личности: методика для определения уровня субъективного кон-

троля личности (VCK); опросник для исследования личностных убеждений «Personal Beliefs Test» (Kassinove H., Berger A., 1984); многомерная шкала перфекционизма (Multidimensional perfectionism scale — MPS).

Методики для психологической диагностики факторов риска психической дезадаптации: методика «Индекс жизненного стиля» (Life style index); методика E. Heim (1988); методика совладающего поведения (COPE); мельбурнский опросник принятия решений (Melbourne decision making questionnaire, — MDMQ).

Методики для психологической диагностики системы значимых отношений: опросник для исследования межличностных проблем (Inventory of Interpersonal Problems (ИП); методика для исследования выраженности внутриличностных конфликтов, разработанная С. Ледером и сотр. (1973).

Скрининг панического расстройства. Шкала тревоги Шихана (ShARS). Разработана D.V. Sheehan в 1983 году. Это скрининговый тестовый инструмент для диагностики и самодиагностики расстройств тревожного спектра. Методика создана в 1983 году на основании выборки симптомов тревожных расстройств и панически атак и включает в себя наиболее распространённые проявления этих расстройств, в том числе соматические и вегетативные проявления тревоги. Шкала предназначена для использования на популяции взрослых лиц с установленным или предполагаемым расстройством тревожного спектра. Средний балл при паническом расстройстве и агорафобии составляет 57 ± 20 . Целью терапии должно быть достижение уровня тревоги ниже 20 баллов.

Для предварительной диагностики целесообразно использовать скрининговую методику на выявление генерализованного тревожного расстройства — опросник, который представляет собой шкалу самоотчета, включающую семь вопросов. Пациенту предлагают оценить выраженность следующих проявлений в течение последних 2 недель: 1) переживание тревоги, нервозности или ощущение «на грани срыва»; 2) отсутствие возможности прекратить или контролировать тревогу; 3) сильное беспокойство по различным поводам; 4) трудность расслабления; 4) неусидчивость; 5) раздражительность и несдержанность; 6) тревожные предчувствия пугающих событий.

Каждый симптом оценивают по выраженности от 0 до 3 баллов. Полученная сумма отражает общий уровень тревожности пациента: 0—4 — минимальный уровень тревожности; 5—6 — умеренный уровень тревожности; 10—14 — средний уровень тревожности; 15—21 — высокий уровень тревожности. Средняя выраженность у больных ГТР составляет 14,4 балла.

Алгоритм диагностики

Диагностику и верификацию тревожно-фобических, панического или генерализованного тревожного расстройств проводит врач-психиатр, врач-психотерапевт используя комплекс методов для определения наличия диагностических критериев указанных заболеваний и дифференциальной диагностики с другими патологическими состояниями, учитывая также данные, получаемые от других специалистов (медицинских психологов, социальных работников, врачей других специальностей).

На первом этапе тщательно оцениваются особенности клинических проявлений, выраженность тревожных нарушений, их длительность и связь (или отсутствие связи) с актуальными жизненными обстоятельствами пациента. Особое внимание обращается на риск суицидального поведения. Информативными являются данные о предыдущем назначенном лечении и его результатах. Проводится оценка психического, соматического и неврологического статусов, наличие коморбидной психической и сопутствующей соматической патологии. В результате первого этапа осуществляется предварительная верификация диагноза, первичная дифференциальная диагностика (клиническая) с другой психической патологией.

На втором этапе осуществляется назначение и оценка данных дополнительных методов исследования. Определяется их необходимый объем, проводятся экспериментально-психологическое и инструментально-лабораторное обследования. Цель этого этапа — подтверждение диагноза, дифференциальная диагностика с другими заболеваниями.

На третьем этапе оцениваются личностные и индивидуально-психологические особенности пациента, его актуальная жизненная ситуация, уровень социальной активности, степень и распространенность нарушенных сфер функционирования, внутренняя картина заболевания, мотивация на лечение. Это позволяет определить индивидуальные особенности заболевания, оценить вклад психологических и социальных факторов в его развитие и течение, выделить психотерапевтические мишени.

Тревожно-фобические, паническое и генерализованное тревожное расстройства — заболевания, в отношении которых необходимо комплексное применение биологических, психотерапевтических, психосоциальных, психообразовательных методов и использование различных организационных форм помощи. Это соответствует современным положениям о бригадном подходе в работе с больными и приближению оказания помощи к общественно ориентированной психиатрии.

РЕЗЮМЕ:

Среди коморбидных психических нарушений у онкологических больных наиболее часто встречаются тревожные расстройства невротического уровня:

1) тревожно-фобические расстройства

2) паническое расстройство

3) генерализованное тревожное расстройство

- Тревожно-фобические расстройства (F40) — группа расстройств, в клинической картине которых преобладает боязнь определенных ситуаций или объектов (внешних по отношению к субъекту). В результате больной избегает таких ситуаций или переносит их, преодолевая чувство страха.

- Паническое расстройство (эпизодическая пароксизмальная тревога) (F41.0) — одно из наиболее распространенных пограничных психических заболеваний, характеризующиеся рецидивирующими приступами резко выраженной тревоги (паники), не связанными с какими-либо специфическими ситуациями или предметами, а, следовательно, непредсказуемыми и спонтанными.

- Генерализованное тревожное расстройство (F41.1) — распространенная и устойчивая тревога и напряжение, не ограниченные или не вызванные преимущественно какими-либо особыми ситуациями («свободно плавающая тревога»).

Для диагностики тревожных расстройств невротического уровня применяются следующие методы:

1. Клинический метод (клинико-anamnestический аспект; клинико-психопатологический аспект; клинико-патогенетический аспект);

2. Экспериментально-психологический метод;

3. Инструментально-лабораторные методы — электроэнцефалографический, нейропсихологический.

- Клинико-anamnestический метод направлен на выяснение факторов, принимавших участие в формировании преморбида больных и в развитии психопатологических расстройств.

- Клинико-психопатологический метод имеет целью описание психической патологии, выделение основных признаков заболевания (симптомов), выявления их структуры (синдромов) и динамики (синдромикинеза), а также определение отношения больного к своему заболеванию и к отдельным его проявлениям.

- Клинико-патогенетический метод позволяет оценить механизмы возникновения заболевания и его клинических проявлений, выявить совокупность процессов, определяющих начало, течение и исход болезни.

- Для дифференциальной диагностики, оценки выраженности клинических проявлений, характеристики психологических особенностей, определения психотерапевтических мишеней применяется экспериментально-психологический метод:

1. Симптоматические опросники

2. Методики для психологической диагностики структуры личности

3. Методики для исследования отдельных индивидуально-психологических особенностей личности

4. Методики для психологической диагностики факторов риска психической дезадаптации

5. Методики для психологической диагностики системы значимых отношений

Для экспресс-диагностики используются скрининговые методики:

- 1) Скрининг панического расстройства. Шкала тревоги Шихана (ShARS). Разработана D.V. Sheehan в 1983 году.

- 2) Скрининговая методика на выявление генерализованного тревожного расстройства — опросник, представляющий собой шкалу самоотчета, включающую семь вопросов.

- Алгоритм диагностики включает в себя 3 этапа:

- На первом этапе тщательно оцениваются особенности клинических проявлений, выраженность тревожных нарушений, их длительность и связь (или отсутствие связи) с актуальными жизненными обстоятельствами пациента.

- На втором этапе осуществляется назначение и оценка данных дополнительных методов исследования.

- На третьем этапе оцениваются личностные и индивидуально-психологические особенности пациента, его актуальная жизненная ситуация, уровень социальной активности, степень и распространенность нарушенных сфер функционирования, внутренняя картина заболевания, мотивация на лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Казаковцев Б.А., Голланд В.Б. Психические расстройства и расстройства поведения (F00 — F99) (Класс V МКБ 10, адаптированный для использования в Российской Федерации)./М.: Минздрав России. — 1998. — С. 138—145.
2. Калинин В.В. Современные представле-

ния о феноменологии, патогенезе и терапии тревожных состояний // Социальная и клиническая психиатрия. — 1993. — № 3. — С. 128—142.
3. Коцюбинский А.П., Шейнина Н.С., Бутыма Б.Г., Еричев А.Н., Мельникова Ю.В., Саврасов Р.Г. Холистический диагностиче-

ский подход в психиатрии. Сообщение 1./Социальная и клиническая психиатрия. — 2013 — Т. 23. — № 4 — С. 45—50.
4. Нуллер Ю.Л. Тревога и ее терапия // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2002. — Т. 4. — № 2. — С. 4—6.
5. Попов Ю.В., Вид В.Д. Современная кли-

- ническая психиатрия./М.: Эксперт-ное бюро-М. — 1997. — С. 141–153.
6. Резник А.М., Арбузов А.Л., Квашни-на Н.В., Лисицына Е.А. Агорафобия и па-ническое расстройство с генерализацией тревоги: клиника и возможности тера-пии/Психиатрия и психофармакотерапия. —2004. Т. 6. С. 14–26.
7. Секунда Ю.И., Шпрах В.В. Особенности структуры панических атак в за-висимости от типа личности пациентов/Сибир. мед журн — Иркутск, 2006 — № 7 — С. 64–66.
8. Andlin-Sobocki P., Wittchen H-U Cost of anxiety disorders in Europe. — Eur.J. Neurol., 2005; 12: 9–44.
9. Barzega, G., Maina G., Venturello S., Bogetto F. Gender-related differences in the onset of panic disorder/Acta Psychiatr. Scand. —2001.-Vol. 103, № 3.-P. 189–195.
10. Behar, E., Borkovec, T. D. (2005). The nature and treatment of generalized anxie-ty disorder. In: B. O. Rothbaum (Ed.), The nature and treatment of pathological anxiety: essays in honor of Edna B. Foa (pp. 181–196). New York: Guilford.
11. Borkovec, T. D., Inz, J. (1990). The nature of worry in generalized anxiety disorder/. Behaviour Research and Therapy, 28, 153–158.
12. Eng, W., Heimberg, R. G. (2006). Interpersonal correlates of generalized anxiety disorder: self versus other perception. Anxiety Disorders, 20, 380–387.
13. Mennin, D. S., Heimberg, R. G., Turk, C. L., Fresco, D. M. (2005). Preliminary evidence for an emotion dysregulation model of generalized anxiety disorder. Behaviour Research and Therapy, 43, 1281–1310.
14. Romera I, Fernandez-Purez S, Montego BL, Caballero L, Arbesu JB, Delgado-Cohen H. Generalized anxiety disorder, with or without co-morbid major depressive disorder, in primary care: prevalence of painful somatic symptoms, functioning and health status. J Affect Disord 2010;127:160e8.
15. Turk C.L., Heimberg R.G., Luterek J.A., Mennin D.S., Fresco, D. M. (2005). Emotion dysregulation in generalized anxiety disorder: a comparison with social anxiety disorder. Cognitive Therapy and Research, 29, 89–106.
16. Wittchen H-U. Generalized anxiety disorder: prevalence, burden, and cost to so-ciety. — Depress. Anxiety, 2002; 16: 162–1
17. Yonkers K.A., Dyck I.R., Warshaw M.G. Keller M.B. (2000). Factors predict-ing the clinical course of generalized anxiety disorder. British Journal of Psychiatry, 176, 544–549.