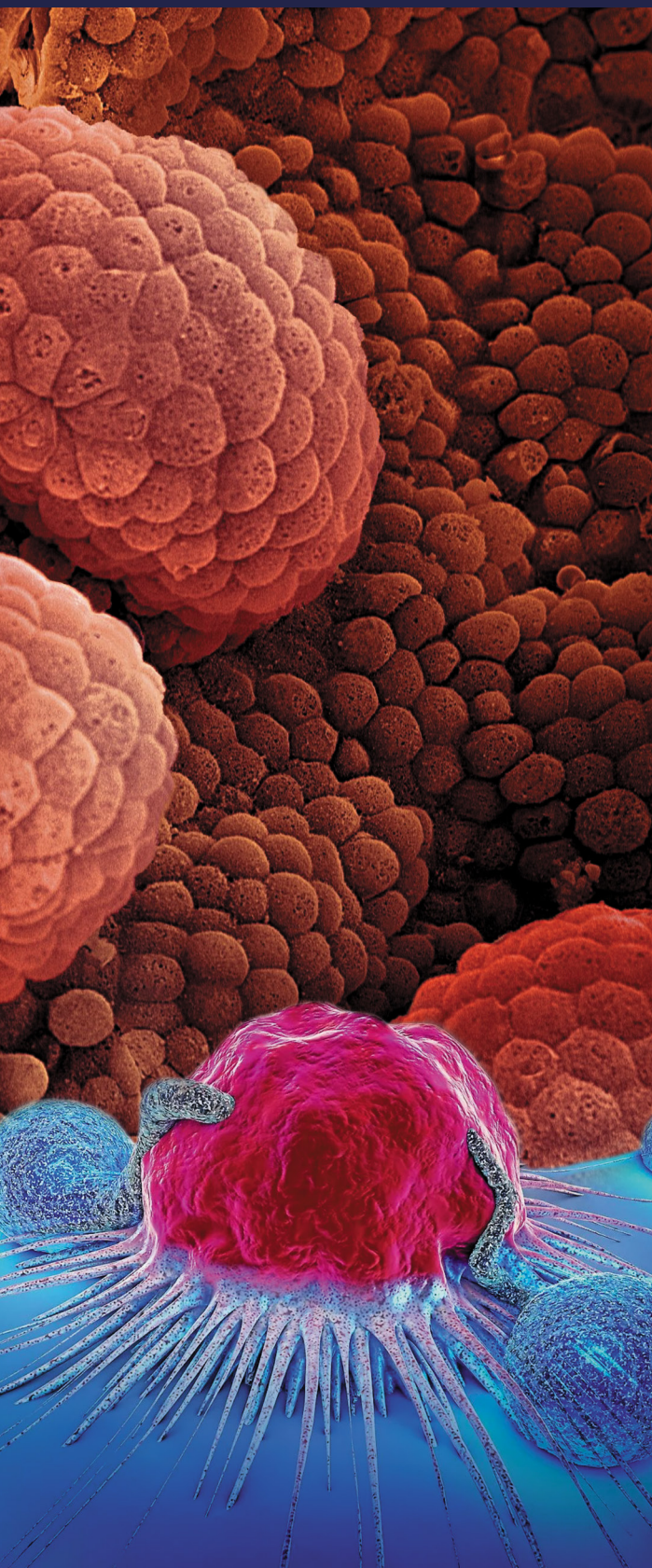


CONSILIUM MEDICUM

Том 24, №6, 2022

VOL. 24, No. 6, 2022

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



Осложнения терапии онкологических заболеваний и методы их коррекции Cancer treatment complications and their management

Лекарственно-индуцированное удлинение
интервала QT на фоне применения
противоопухолевых препаратов



Комплексный подход к непрерывному
кардиомониторингу у пациентов
во время неоадьювантной химиотерапии



Ритуксимаб-индуцированный интерстициальный
пневмонит при неходжкинской лимфоме



Персонализированный подход
в лечении рака щитовидной железы



Рак-ассоциированный тромбоз
при проведении химиотерапии



Массивная кровопотеря в хирургии рака почки,
осложненного опухолевым тромбозом
нижней поллой вены



Дерматологическая токсичность при лечении
острого лимфобластного лейкоза

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины. Журнал включен в перечень журналов ВАК, базу данных ВИНТИ, международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), портал EBSCO, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ). Журнал индексируется в следующих базах данных: Российский индекс научного цитирования Science Index, Dimensions.

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович,

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,
Первый Московский государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Главный редактор номера:

Поддубная Ирина Владимировна,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Российская медицинская
академия непрерывного
профессионального образования,
Москва, Россия

Редакционная коллегия, Consilium Medicum 2022, том 24, №6

Артамонова Елена Владимировна,

д.м.н., профессор, Национальный
медицинский исследовательский
центр онкологии им. Н.Н. Блохина,
Российский национальный медицинский
университет им. Н.И. Пирогова,
Московский областной научно-
исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского,
Москва, Россия

Колядина Ирина Владимировна,

д.м.н., профессор, Российская
медицинская академия непрерывного
профессионального образования,
Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии
им. акад. В.И. Кулакова,
Москва, Россия

Огнерубов Николай Алексеевич,

д.м.н., к.юр.н., профессор,
Тамбовский государственный
университет им. Г.Р. Державина,
Тамбов, Россия

Семиглазова Татьяна Юрьевна,

д.м.н., Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии
им. Н.Н. Петрова, Северо-Западный
государственный медицинский
университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 42 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 29571.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором: consilium.orscience.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет
ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение
данного производственно-практического издания допускаются
без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только с письменного
разрешения редакции.

Все права защищены. 2022 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: omnidocor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocor.ru

Наталья Лазарева

+7 (495) 098-03-59 (доб. 335)

n.lazareva@omnidocor.ru

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocor.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва,
ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocor.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Маргарита Капелович

Литературный редактор-корректор:

Полина Правдикова

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин

Типография: ООО «РПК «ЗЕТАПРИНТ»

115088, Москва, 2-й Южнопортовый пр.,
д. 26А, стр. 31



CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

VOL. 24, NO. 6, 2022

consilium.orscience.ru

Peer-reviewed scientific and practical periodical publication for health care professionals.

The Journal was founded in 1999.

The Journal publishes national and foreign recommendations, original works, reviews, as well as lectures, materials of conferences, congresses, forums, clinical cases on the most pressing scientific and practical problems of modern medicine.

The Journal has been included in the list of Russian Peer-Reviewed Scientific Journals, which publish major scientific results of dissertations for PhD degree. The Journal has been included in the Abstract Journal and VINITI databases, Ulrich's International Periodicals Directory, Scientific Electronic Library (elibrary.ru), EBSCO, CyberLeninka Electronic Library.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dimensions.

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Editor-in-Chief of the issue:

Irina V. Poddubnaya,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Editorial Board, Consilium Medicum, 2022, Volume 24, No. 6

Elena V. Artamonova,

M.D., Ph.D., Professor, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Irina V. Kolyadina,

M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Nikolai A. Ognerubov,

M.D., Ph.D., Professor, Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia

Tatiana Iu. Semiglazova,

M.D., Ph.D., Petrov National Medical Research Center of Oncology, Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФС77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 42 000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29571.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article:

consilium.orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2022.

PUBLISHER:

CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106,
Moscow, Russia

Website: omnidocctor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Natalia Lazareva
+7 (495) 098-03-59 (ext. 335)
n.lazareva@omnidocctor.ru

Subscription:

subscribe@omnidocctor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocctor.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:
Boris Filimonov

Science Editor:
Margarita Kapelovich

Literary editor-proofreader:
Polina Pravdikova

Design and layout:
Sergey Sirotnin

Printing House: RPK ZETAPRINT
26A-31 Yuzhnoportovyy 2nd proezd,
Moscow, Russia



**CONSILIUM
MEDICUM**

OmniDoctor.ru

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Макацария А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Подзолкова Н.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Прилепская В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

Борзова Е.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
Крюков А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Морозова С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Рязанцев С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Свиштушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Драпкина О.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Сычѳв Д.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ДИЕТОЛОГИЯ

Андреев Д.Н., к.м.н. (Москва)
Бордин Д.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ливзан М.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Омск)
Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
Погожева А.В. профессор, д.м.н. (Москва)
Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)

ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Ткачева О.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Адашкевич В.П., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
Гаджигороева А.Г., д.м.н. (Москва)
Жучков М.В., к.м.н. (Рязань)
Корсунская И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Олисова О.Ю., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Тамразова О.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНФЕКЦИИ И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Сидоренко С.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)

КАРДИОЛОГИЯ

Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Барбараш О.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Кемерово)
Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Бойцов С.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Чазова И.Е., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Трофимова Т.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Тюрин И.Е., профессор, д.м.н. (Москва)

НЕВРОЛОГИЯ

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Гринь А.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Демин Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

НЕФРОЛОГИЯ

Котенко О.Н., к.м.н. (Москва)
Лысенко Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Моисеев С.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Чеботарева Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Артамонова Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Каприн А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Колядина И.В., профессор, д.м.н. (Москва)

Огнерубов Н.А., профессор, д.м.н. (Тамбов)
Поддубная И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Семиглазова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
Зайцев А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
Курбачева О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

РЕВМАТОЛОГИЯ

Алексеева Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)

РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ХИРУРГИЯ

Ерошкин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Семитко С.П., профессор, д.м.н. (Москва)

УРОЛОГИЯ И АНДРОЛОГИЯ

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Коган М.И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)
Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Пушкарь Д.Ю., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)

ХИРУРГИЯ

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Дедев И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шестакова М.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY

Elena Y. Borzova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergey V. Ryazancev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)
Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GASTROENTEROLOGY

Alla V. Pogozheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Dmitrii N. Andreev, PhD (Moscow, Russia)
Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Maria A. Livzan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Maria Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)
Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GERONTOLOGY AND GERIATRICS

Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

DERMATOVENEROLOGY

Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
Aida G. Gadzhigorieva, MD, PhD (Moscow, Russia)
Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)
Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Olga Iu. Olisova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksei A. Khaldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
Leonid E. Tsy-pin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INFECTION AND ANTIMICROBIAL THERAPY

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)
Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Valentin E. Sinitsyn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEPHROLOGY

Oleg N. Kotenko, PhD (Moscow, Russia)
Lidia V. Lysenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergey V. Moiseev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Natalia V. Chebotareva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ONCOLOGY

Elena V. Artamonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrey D. Kaprin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Irina V. Kolyadina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Nikolai A. Ognerubov, prof., MD, PhD (Tambov, Russia)

Irina V. Poddubnaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Tatiana Iu. Semiglazova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

PULMONOLOGY

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksandr A. Vigel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
Andrei A. Zaitsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)
Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOVASCULAR SURGERY

Ivan A. Eroshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergey P. Semitko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

UROLOGY AND ANDROLOGY

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Mihail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)
Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PHTHISIOLOGY

Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

SURGERY

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

ОБЗОР

Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT на фоне применения противоопухолевых препаратов

О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, В.А. Дё

391

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Комплексный подход к непрерывному кардиомониторингу у пациентов во время неоадъювантной химиотерапии

Ю.И. Бузиашвили, И.С. Стилиди, Э.У. Асымбекова, С.Т. Мацкеплишвили, Е.В. Артамонова, Н.К. Ахмедярова, О.М. Шерстянникова, Ф.Р. Акилджонов

399

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ритуксимаб-индуцированный интерстициальный пневмонит при неходжкинской лимфоме

Н.А. Огнерубов, Т.С. Антипова

408

ОБЗОР

Персонализированный подход в лечении рака щитовидной железы

З.А. Раджабова

412

ЛЕКЦИЯ

Эндокринологические осложнения на фоне противоопухолевой терапии. Лекция для практических врачей

А.А. Глибка, Н.В. Мазурина, Е.А. Трошина

416

ОБЗОР

Рак-ассоциированный тромбоз при проведении химиотерапии: лечение и профилактика

И.А. Королева, М.В. Копп

422

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Массивная кровопотеря в хирургии рака почки, осложненного опухолевым тромбозом нижней полой вены

П.И. Феоктистов, А.Р. Шин, А.О. Приходченко, Е.Н. Феоктистова, П.В. Вяткин

429

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Дерматологическая токсичность при лечении острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL IC-BFM 2002

Т.Т. Валиев, Т.С. Бельшева

435

Contents

REVIEW

Cancer treatment and drug-induced QT interval prolongation

Olga D. Ostroumova, Aleksey I. Kochetkov, Valeria A. De

391

ORIGINAL ARTICLE

A complex approach to continuous cardiac monitoring of neoadjuvant chemotherapy: Observational study

Yuri I. Buziashvili, Ivan S. Stilidi, Elmira U. Asymbekova, Simon T. Matskeplishvili, Elena V. Artamonova, Nazli K. Akhmediarova, Olga M. Sherstyannikova, Firdavsdzhon R. Akildzhonov

399

CASE REPORT

Rituximab-induced interstitial pneumonitis in patient with non-Hodgkin lymphoma: a clinical case

Nikolai A. Ognerubov, Tatiana S. Antipova

408

REVIEW

Personalized approach in the treatment of thyroid cancer

Zamira Ah.-G. Radzhabova

412

LECTURE

Endocrine side effects during cancer treatment. Lecture for practitioners

Anastasiya A. Glibka, Natalya V. Mazurina, Ekaterina A. Troshina

416

REVIEW

Cancer-associated thrombosis during chemotherapy: treatment and prevention

Irina A. Koroleva, Mikhail V. Kopp

422

ORIGINAL ARTICLE

Massive blood loss in surgery for renal cell carcinoma associated with inferior vena cava tumor thrombus: Observational study

Pavel I. Feoktistov, Alexandr R. Shin, Alexey O. Prikhodchenko, Evgeniya N. Feoktistova, Pavel V. Vyatkin

429

ORIGINAL ARTICLE

Dermatological toxicity of acute lymphoblastic leukemia treatment by protocol ALL IC-BFM 2002

Timur T. Valiev, Tatiana S. Belysheva

435

Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT на фоне применения противоопухолевых препаратов

О.Д. Остроумова^{✉1,2}, А.И. Кочетков¹, В.А. Дё¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Противоопухолевые препараты могут вызывать лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT. В свою очередь, удлинение интервала QT является признанным фактором риска и независимым предиктором развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий (прежде всего – полиморфной желудочковой тахикардии/Torsades de Pointes) и внезапной сердечной смерти у лиц как с наличием структурной патологии сердца, так и с ее отсутствием. Практикующие врачи должны постоянно оценивать отношение польза/риск при начале, а также продолжении выбранной терапии. Особое внимание необходимо обратить на пациентов с факторами риска, такими как наличие сопутствующих заболеваний, прием препаратов, ассоциированных с удлинением QT-интервала, дегидратация и электролитные нарушения и др. Несмотря на очевидный рост осведомленности пациентов и медицинского персонала, многие исследователи высказывают предположение о недостаточной степени информированности об истинной распространенности рассматриваемых нежелательных реакций, которая на самом деле превышает имеющиеся в настоящее время данные по меньшей мере в 10 раз. В данной статье рассматриваются противоопухолевые препараты, которые могут быть ассоциированы с удлинением интервала QT, а также особенности тактики ведения пациентов с лекарственно-индуцированным удлинением интервала QT.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированное заболевание, удлинение интервала QT, полиморфная желудочковая тахикардия, рак, онкологические заболевания, противоопухолевая терапия

Для цитирования: Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Дё В.А. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT на фоне применения противоопухолевых препаратов. Consilium Medicum. 2022;24(6):391–398. DOI: 10.26442/20751753.2022.6.201542

REVIEW

Cancer treatment and drug-induced QT interval prolongation: A review

Olga D. Ostroumova^{✉1,2}, Aleksey I. Kochetkov¹, Valeria A. De¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Anticancer drugs can cause drug-induced prolongation of the QT interval. Prolongation of the QT interval is a known risk factor and an independent predictor of the development of life-threatening ventricular arrhythmias (polymorphic ventricular tachycardia, also called Torsades de Pointes), and sudden cardiac death in patients with and without structural heart disease. Healthcare practitioners should constantly evaluate the benefit/risk ratio prior to initiating treatment as well as continuing the chosen one. Some patients need particular attention, especially those who have risk factors such as comorbidities, taking drugs associated with QT interval prolongation, dehydration and electrolyte imbalance, etc. Despite apparent increase in the awareness among the patients and medical professionals, many scientists suggest that there is a lack of awareness about the true prevalence of these adverse events, which are at least 10 times greater than reported cases. This article discusses anticancer drugs that have an association with QT interval prolongation, and also possible strategies in the treatment of the patients with drug-induced QT interval prolongation.

Keywords: drug-induced disease, QT interval prolongation, torsade de pointes, cancer, anticancer drug

For citation: Ostroumova OD, Kochetkov AI, De VA. Cancer treatment and drug-induced QT interval prolongation: A review. Consilium Medicum. 2022;24(6):391–398. DOI: 10.26442/20751753.2022.6.201542

Интервал QT – общепринятый и широко обсуждаемый показатель, отражающий электрическую систему желудочков. На электрокардиограмме (ЭКГ) интервал QT представляет собой временной отрезок (измеряемый в секундах), от начала зубца Q комплекса QRS до завер-

шения зубца T, а именно до возврата нисходящего колена зубца T к изолинии. С точки зрения электрофизиологии интервал QT отражает процессы деполяризации (электрическое возбуждение со сменой заряда кардиомиоцитов) и реполяризации (восстановление электрического заряда

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Остроумова Ольга Дмитриевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО, проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225

Кочетков Алексей Иванович – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ak_info@list.ru; ORCID: 0000-0001-5801-3742

Дё Валерия Анатольевна – ординатор каф. терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: devaleria97@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3900-758X

[✉]**Olga D. Ostroumova** – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225

Aleksey I. Kochetkov – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ak_info@list.ru; ORCID: 0000-0001-5801-3742

Valeria A. De – Resident, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: devaleria97@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3900-758X

Таблица 1. ЛС, удлиняющие QTс, с доказанным и возможным риском развития тахикардии типа «пируэт» [13–27]

Группа ЛС/ЛС	Частота (%) и/или ОР и/или ОШ удлинения QTс	Уровень доказательности
<i>ЛС, удлиняющие QT, с доказанным риском развития тахикардии типа «пируэт»</i>		
Вандетаниб	1,4–18,0%	A
Мышьяка триоксид	22 – 40%	B
Оксалиплатин	Нет данных	C
<i>ЛС, удлиняющие QT, с возможным риском развития тахикардии типа «пируэт»</i>		
Апалутамид	Нет данных; QTс (по формуле Фредерика) >450 – ≤480 мс: 18,6% (8 из 43 пациентов, исследование Ib-фазы), QTс (по формуле Фредерика) >480 – ≤500 мс: 2,4% (1 из 43 пациентов)	B
Бендамустин	Нет данных; QTс (по формуле Фредерика) >480 – ≤500 мс: 1,9% (1 из 53 пациентов, исследование III фазы)	B
Бикалутамид	QTс (по формуле Фредерика) >440 мс: 44%	B
Бозутиниб	0,9 – 38,1%; QTс≥500 мс: 4,8%; удлинение QTс>450 мс или > +30 мс от исходного в 37% случаев (у 10 пациентов из 27 включенных); предрегистрационные исследования: 0,9% (в исследованиях I–II фаз) – 2,8% (в исследованиях III фазы; любая степень удлинения)	B
Бортезомиб	4,5%	B
Вемурафениб	2,2–34,3%, QTс>500 мс: 1,8 – 2,3%	B
Воринонат	12,2–36%	B
Дабрафениб	Нет данных	B
Дазатиниб	8 – 50,4%, QTс≥500 мс: 8,7 – 7,0%	B
Дегареликс	QTс (по формуле Фредерика) >450 мс – 17%, >480 мс – 2%	A
Кабозантиниб	27,3%, QTс≥500 мс: 3,0 – 11,1%	B
Капецитабин	0,22–19%	B
Кобиметиниб	Нет данных	B
Кризотиниб	0,9–2,9%	A
Лапатиниб	1,7%	A
Ленватиниб	6,5 – 42,9%; удлинение QTс III–IV ст*: 1,5%	B
Леупрорелин	QTс (по формуле Фредерика) >450 мс – 15%, >480 мс – 2%	A
Мидостаурин	11%	B
Нилотиниб	2,7–44%; QTс≥500 мс: 10,7 – 12,0%	B
Осиметиниб	1,1–47,1%; QTс (по формуле Фредерика) >500 мс: 1,0 – 6,3%	A
Пазопаниб	<1% – 21,8%; QTс>500 мс: 1,0 – 1,8%	A
Панобинонат	4,4–33,0%; 6,3% при пероральном введении препарата 3 раза в неделю, 33,3% при внутривенном введении больших доз в течение недели	A
Рибоциклиб	Нет данных; QTс (по формуле Фредерика) >480 мс: ОР – 4,002 (95% ДИ: 2,161–7,412; $p<0,001$), абсолютное различие риска – 0,039 (95% ДИ: 0,024–0,055; $p<0,001$) по сравнению с контрольной группой (плацебо или альтернативная схема лечения)	A
Сорафениб	8,5–34,1%, QTс≥500 мс: 4,9%	B
Сунитиниб	2,0–23,1%, QTс≥500 мс: 0,7%; ОР 9,01 (95% ДИ 1,15–70,7; $p=0,04$)	B
Тамоксифен	Нет данных	B
Торемифен	23%	B
Фторурацил	19%	A
Церитиниб	0,7–4,0%	B
Эпирубицин	20%	B
Эрибулин	Нет данных	B

Примечание. ОШ – отношение шансов; *стадия I – QTс>480 и ≤500 мс и увеличение продолжительности QTс по сравнению с исходным значением (до назначения препарата) >0 мс и ≤30 мс; или QTс≤480 мс и увеличение продолжительности QTс по сравнению с исходным значением (до назначения препарата) >30 и ≤60 мс; стадия II – QTс>480 мс и ≤500 мс и увеличение продолжительности QTс по сравнению с исходным значением (до назначения препарата) >30 мс и ≤60 мс; или QTс≤480 мс и увеличение продолжительности QTс по сравнению с исходным значением (до назначения препарата) >60 мс. Уровень доказательности: A – данные одного или нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований; B – данные нерандомизированных клинических исследований, проспективных наблюдательных исследований, когортных исследований, ретроспективных исследований, исследований типа «случай-контроль», метаанализа(ов) и/или post-hoc исследований; C – публикация(-и) клинического случая или серии случаев. В таблице указаны ЛС, которые на момент подготовки материала зарегистрированы в Российской Федерации.

кардиомиоцитов) миокарда желудочков, основанные на синхронном открытии и закрытии ионных каналов. Деполяризация миокарда определяется открытием быстрых натриевых каналов кардиомиоцитов, а реполяризация – калиевых каналов. Нарушение функции калиевых и/или натриевых каналов приводит к замедлению реполяризации миокарда и, следовательно, удлинению интервала QT на ЭКГ [1].

Длительность интервала QT зависит от ряда факторов, однако наиболее важным из них является частота сердечных сокращений (ЧСС), и эта зависимость носит обратный пропорциональный характер: снижение ЧСС сопровождается удлинением интервала QT и наоборот, следовательно

но, оценка продолжительности интервала должна быть скорректирована относительно ЧСС. Именно поэтому для корректного определения и интерпретации продолжительности интервала QT используют не абсолютную, а скорректированную величину интервала QT (QTс), для расчета которой существует ряд формул, позволяющих нивелировать влияние ЧСС на продолжительность интервала QT [2]. Наиболее часто применяемые на практике – формула Базетта (Bazett) и формула Фредерика (Fridericia) [3, 4]. Формула Базетта позволяет наиболее точно оценить длительность QTс при ЧСС 60–100 уд/мин, в других ситуациях предпочтительно рассчитывать продолжительность QTс по формуле Фредерика [4, 5]. Также предложены специаль-

ные номограммы, с помощью которых, используя значения продолжительности интервала QT, измеренного непосредственно на ЭКГ (без преобразования по формулам), и зная ЧСС и пол пациента, можно определить, выходит ли она за границы нормы [6]. Однако до сих пор нет единого и общепризнанного мнения, какой метод для оценки продолжительности QT необходимо применять и какие ее значения избирать в качестве референсных.

Противоопухолевая терапия часто ассоциирована с различными нежелательными реакциями (НР), при этом НР со стороны сердечно-сосудистой системы являются одними из наиболее распространенных и опасных, оказывающих серьезное влияние на выживаемость пациентов и результаты лечения. Так, данные Национального обследования здоровья и питания США свидетельствуют о том, что из 1807 онкологических больных, выживших после противоопухолевой терапии, в течение последующих 7 лет 51% умерли от онкологического заболевания, а 33% – от сердечно-сосудистой патологии [7].

Известно, что пациенты онкологического профиля особенно склонны к удлинению интервала QTc [8]. Кроме того, онкологические больные имеют высокую распространенность сопутствующих заболеваний, включая структурные заболевания сердца, почечную и печеночную дисфункции, а для их лечения часто используют сопутствующие препараты, удлиняющие QTc (противорвотные, противогрибковые, антибактериальные лекарственные средства – ЛС, кардиотропные и психотропные средства). Так, известно, что от 16 до 36% онкологических пациентов исходно имеют такие изменения на ЭКГ, как синусовая тахикардия, блокады ножек пучка Гиса, смещение сегмента ST, изменения зубца T, фибрилляция предсердий и постинфарктные рубцовые изменения миокарда [9]. Также у этих больных часто возникают тошнота, рвота, диарея и нарушения питания, что может привести к нарушениям обмена электролитов, а это, в свою очередь, является фактором риска развития удлинения интервала QTc [9].

Механизм, лежащий в основе пролонгации QTc, потенцируемой противоопухолевыми ЛС, связан с блокадой калиевых каналов (угнетение как компонента IKr, так и IKs в калиевом токе). Кроме того, наличие у пациентов других (одного или более) факторов риска удлинения QTc может привести к значительному, клинически значимому увеличению его продолжительности. К **факторам риска** удлинения интервала QT при противоопухолевой терапии относят женский пол, структурную патологию сердца, гипокалиемию, наличие врожденного синдрома удлинения QT. К факторам риска также относят назначение QT-пролонгирующего препарата в чрезмерных дозах или лекарственную токсичность (т.е. введение стандартных доз ЛС пациентам с нарушением метаболизма ЛС из-за почечной или печеночной недостаточности), или использование комбинации препаратов, удлиняющих QT, а также комбинации QT-удлиняющего препарата с ЛС, ухудшающим его метаболизм в печени [10, 11].

Специалистами Аризонского университета разработан веб-сайт CredibleMeds.org [12], ставший самым надежным источником информации в своем роде для пациентов, медицинских и научных работников. CredibleMeds.org [12] включает список из более чем 200 ЛС, разделенных на 4 категории в соответствии с риском развития лекарственно-индуцированного удлинения интервала QTc и развития Torsades de Pointes (TdP). Первую категорию составляют ЛС, которые удлиняют интервал QTc с доказанным риском развития TdP. К подобным противоопухолевым ЛС относят вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин [13, 14]. Вторую категорию составляют ЛС, удлиняющие интервал QTc, но лишь с вероятным риском развития TdP: несмотря на отчетливую фиксацию удлинения интервала QTc на ЭКГ на фоне использования препаратов этой категории,

убедительные данные о развитии TdP в настоящее время отсутствуют. Данные ЛС представлены в табл. 1.

Триоксид мышьяка, используемый для лечения острого промиелоцитарного лейкоза и миеломы, оказывает наиболее выраженное действие на продолжительность интервала QT: по разным данным, удлинение интервала QTc на фоне его приема развивается в 26–93% случаев [27]. Так, J. Barbey и соавт. [28] ретроспективно проанализировали ЭКГ 99 пациентов с прогрессирующими злокачественными новообразованиями, получивших суммарно 170 курсов терапии триоксидом мышьяка. Выявлено, что удлинение интервала QTc развилось у 38 пациентов, из них у 26 пациентов обнаружено абсолютное удлинение QTc $\geq$ 500 мс. Относительное удлинение QT в 36,6% случаев составило 30–60 мс, а в 35,4% превысило 60 мс. Степень пролонгации более выражена у пациентов с гипокалиемией. Кроме того, у одного из пациентов с гипокалиемией, получавших триоксид мышьяка, развился бессимптомный эпизод TdP, который спонтанно разрешился и не рецидивировал после нормализации уровня калия. Случаев внезапной сердечной смерти (ВСС) не зарегистрировано.

Авторы систематического обзора (2017 г.) [13] по удлинению интервала QTc на фоне терапии противоопухолевыми препаратами указывают, что в инструкции по применению данного препарата, в разделе, посвященном потенциальным НР, есть указание на удлинения QTc $>$ 500 мс у 40% пациентов. Также найдены публикации, в которых при терапии триоксидом мышьяка отмечены случаи ВСС. Вместе с тем при приеме препарата внутрь увеличения продолжительности QT не наблюдалось. В случае удлинения QTc $>$ 500 мс на фоне терапии триоксидом мышьяка рекомендуется повторно оценить необходимость продолжения терапии последним. Динамический контроль длительности интервала QTc должен проводиться посредством регистрации ЭКГ в 12 отведениях как минимум еженедельно либо при возникновении любых симптомов. При развитии TdP и необходимости продолжения терапии триоксидом мышьяка должен использоваться в условиях блока интенсивной терапии с мониторингом жизненно важных показателей [13].

Антрациклины (доксорубин, идарубин, эпирубинин) вызывали удлинение QTc на 10–20 мс в опубликованных отдельных клинических случаях и сериях клинических случаев у пациентов с явлениями острой кардиотоксичности и сердечной недостаточности (СН), сочетающейся с удлинением QTc. Кроме того, данные пациенты всегда получали также и другие препараты, удлиняющие интервал QTc, и имели сопутствующие заболевания. Несмотря на широкое использование антрациклинов в клинической практике согласно имеющимся публикациям, нет убедительных оснований считать, что они повышают риск развития TdP.

Антиметаболиты. Кардиотоксичность **фторурацила** манифестирует стенокардией и коронарным ангиоспазмом, а его проаритмогенный эффект связан с индукцией ишемии миокарда. В одном из исследований [29] с участием 102 пациентов фторурацил приводил к умеренному увеличению длительности QTc (в среднем +15 мс) и способствовал возникновению желудочковой экстрасистолии по данным холтеровского мониторингирования ЭКГ. **Капецитабин** по своей структуре является пролекарством фторурацила и может вызывать в отдельных случаях желудочковые нарушения ритма вследствие развития ишемии миокарда. Удлинение QTc на фоне терапии капецитабином встречалось в 19% случаев [30] и чаще наблюдалось у больных с дисфункцией левого желудочка в анамнезе, предшествующей лучевой терапией и при совместном применении трастузумаба, при этом случаев развития нарушений ритма сердца, ассоциированных с удлинением интервала QTc, для капецитабина не опубликовано.

Среди **алкилирующих агентов** внимания заслуживает **циклофосфамид**, поскольку он широко применяется в онкологической практике. В настоящее время убедительные данные о проаритмогенном эффекте циклофосфамида отсутствуют. В небольшом исследовании [31] с участием пациентов с неходжкинскими лимфомами добавление высоких доз циклофосфамида к терапии другими противоопухолевыми препаратами до выполнения трансплантации костного мозга вело к увеличению длительности QTc на 20 мс. При этом развития нарушений ритма сердца не зафиксировано.

Оксалиплатин внесен в базу CredibleMeds [12] в декабре 2015 г. как препарат с установленным риском TdP, а также как ЛС, применения которого необходимо избегать при синдроме врожденного удлинения QTc [32]. В доступной литературе имеются описания нескольких случаев удлинения QTc в сочетании с TdP на фоне применения оксалиплатина.

Что касается **цисплатина** и **карбоплатина**, также относящихся к рассматриваемой группе препаратов, то данные об удлинении QTc при их применении отсутствуют. Другой препарат – флударабин – в серии клинических случаев [33] не вызывал изменений QTc.

В группе **таксанов** (или антимицротубулярных препаратов) на практике часто применяется **паклитаксел**. Несмотря на существенный брадикардический эффект таксанов и частое возникновение ортостатической гипотензии при их применении, на фоне терапии паклитакселем удлинение QTc наблюдалось нечасто (в среднем у 2,4% пациентов) [34–36] и носило невыраженный характер.

К другим противоопухолевым ЛС, часто вызывающим удлинение интервала QT, относятся препараты класса **ингибиторов тирозинкиназы** (ИТК), особенно часто вандетаниб и сунитиниб. Так, в метаанализ Р. Ghatalia и соавт. [37] включено 18 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых приняли участие 6548 пациентов с онкологическими заболеваниями (рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак щитовидной железы, колоректальный рак, рак простаты, немелкоклеточный и мелкоклеточный рак легкого, рак желчных путей, почечно-клеточный рак, саркома мягких тканей, гепатоцеллюлярная карцинома), из них 3737 составили основную группу терапии ИТК и 2811 – контрольную группу. Цель исследования состояла в оценке риска удлинения QTc, ассоциированного с использованием ингибиторов тирозинкиназы (сунитиниб, акситиниб, вандетаниб, кабозантиниб, сорафениб, пазопаниб, понатиниб и регорафениб). Средний возраст больных варьировал в пределах от 50,7 до 72,3 года. В исследование не включались лица с исходной длительностью интервала QTc > 500 мс. Авторы обнаружили увеличение продолжительности интервала QTc у 165 (4,41%) из 3737 пациентов, получавших ингибиторы тирозинкиназы, в то время как в контрольной группе удлинение интервала QTc выявлено лишь у 7 (0,25%) из 2811 пациентов. Пациенты из группы ингибиторов тирозинкиназы имели статистически значимо более высокий риск удлинения QTc, чем представители контрольной группы (относительный риск – ОР 8,66; 95% доверительный интервал – ДИ 4,92–15,2; $p < 0,001$). Авторы систематического обзора [13] также отмечают, что воздействия отдельных препаратов данной фармакологической группы на продолжительность интервала QTc различаются между собой. Чаще всего (т.е. более чем у 5% пациентов) согласно публикациям на фоне применения ингибиторов тирозинкиназы возникает удлинение QT 1-й степени тяжести по градациям системы общих терминологических критериев для НР (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE [38]), и чаще всего оно развивается при использовании таких представителей данного класса, как дазатиниб, вандетаниб, сорафениб и сунитиниб.

Дазатиниб применяется в терапии злокачественных заболеваний крови, и его прием ассоциируется с удлинением QTc в среднем в 8% случаев (от 1 до 70%), однако удлинение QTc > 500 мс отмечено менее чем у 1% больных [13]. Так, в исследовании, в котором приняли участие 467 онкологических больных, принимавших дазатиниб, отмечено, что среднее удлинение QTc составило от 30 до 60 мс, при этом у 3 пациентов на фоне терапии абсолютное значение QTc превысило 500 мс, а у 14 пациентов выявлено относительное увеличение QTc более чем на 60 мс от исходного уровня [39].

Вандетаниб демонстрировал дозозависимый эффект с точки зрения риска удлинения QTc, которое регистрировалось у 15–20% пациентов [40, 41]. Снижение дозы препарата вело к уменьшению выраженности пролонгации QTc. В метаанализе [42] 9 РКИ ($n = 4813$) отношение рисков удлинения QTc при применении вандетаниба составляло 7,90 (95% ДИ 4,03–15,50).

В описываемом систематическом обзоре [13] средневзвешенная частота ассоциированного с данным препаратом удлинения QTc находилась на уровне 8,6%, у 2,6% пациентов продолжительность QTc превысила 500 мс. Вандетаниб имеет длительный период полувыведения (19 сут), это необходимо иметь в виду при мониторинге состояния пациентов с удлинением QTc. В связи с высокой эффективностью препарата в онкологической практике вандетаниб одобрен к клиническому использованию, но с указанием в инструкции по своему медицинскому применению на необходимость регистрации у больных ЭКГ исходно до инициации терапии этим препаратом и затем в промежутках между 2–4-й неделями лечения, 8–12-й неделями, а в последующем – через каждые 3 мес [43].

Сорафениб и **сунитиниб** могут удлинять QTc в пределах 10 мс, что показано в небольшом клиническом исследовании [44]. В другой также небольшой, но хорошо спланированной работе [45], в которой анализировался кардиологический профиль безопасности терапии сорафенибом и сунитинибом, увеличение длительности QTc наблюдалось у 9,5% из 86 больных. Сведений об индукции TdP на фоне терапии данными препаратами не опубликовано. Сунитиниб оказывает дозозависимый эффект на удлинение QTc. В более поздних исследованиях [46, 47], в которых контролировалась кардиологическая безопасность сунитиниба, удлинение QTc любой степени тяжести по CTCAE встречалось в среднем у 8,5% больных, а частота QTc > 500 мс составляла 1,7%, при этом нарушений ритма сердца не зарегистрировано.

В группу ингибиторов тирозинкиназы также входит **нилотиниб**, применяемый в терапии положительного по филадельфийской хромосоме хронического миелоидного лейкоза. В базовых клинических исследованиях данный препарат продемонстрировал способность удлинять QTc, что в ряде случаев привело к ВСС (5 пациентов из 867 человек, участвовавших в исследовании) [13]. В двух последующих исследованиях II фазы и в одном ретроспективном анализе [48, 49] увеличение QTc на > 60 мс по сравнению с исходным уровнем наблюдалось у 2–8% пациентов, а у 1,2% больных отмечалось удлинение QTc > 500 мс в отсутствие случаев ВСС. По результатам систематического обзора [13], средневзвешенная частота удлинения QTc любой степени выраженности при применении nilотиниба составляет 2,7%, частота QTc > 500 мс – 0,3%.

Еще один ингибитор тирозинкиназы – **бозутиниб**, согласно одним литературным данным [50] может вызывать удлинение QTc у пациентов с нарушением функции печени (в 37%), в то же время в других, менее масштабных, исследованиях подобные результаты не получены [51].

По данным цитируемого систематического обзора [51], удлинение QTc крайне редко фиксировалось либо отсутствовало в принципе на фоне терапии **афатинибом**, **кри-**

зотинибом, церитинибом, довитинибом, иматинибом, лапатинибом, ленватинибом, нинтеданибом, пазопанибом и понатинибом. В метаанализе P. Ghatalia и соавт. [29] также не выявлено статистически значимых ассоциаций между удлинением QTc и приемом **пазопаниба** (n=536) и **акситиниба** (n=314): ОР 1,51 (95% ДИ 0,16–4,41; p=0,72) и ОР 3,02 (95% ДИ 0,12–73,8; p=0,50) соответственно. Исследователи не выявили взаимосвязи между удлинением QTc и продолжительностью терапии ингибиторами тирозинкиназы [37].

Трастузумаб известен своим негативным эффектом на фракцию выброса левого желудочка. Однако в контексте в доступной литературе отсутствуют сведения об удлинении QTc на фоне лечения трастузумабом [13]. Также в доступной литературе отсутствуют данные о негативном влиянии **пертузумаба** и **бевацизумаба** на продолжительность интервала QTc [13].

Вызвать удлинение QTc могут препараты из класса **ингибиторов гистондеацетилазы** (син. деацетилаз гистонов). Так, при использовании **вориностата** и **белиностата** распространенность удлинения QTc находилась на уровне 10–15% [13]. Прочие представители класса, такие как **панобиностат** (применяется в лечении множественной миеломы) и **ромидеписин**, индуцировали увеличение длительности QTc существенно реже – примерно в 1% случаев [13].

Известно несколько доклинических и клинических исследований, демонстрирующих связь приема **депсипептида** с удлинением интервала QTc и ВСС [52, 53]. Одним из наиболее показательных является исследование R. Piekarz и соавт. [52], в котором приняли участие 42 пациента с кожной или периферической Т-клеточной лимфомой, с оценкой 2051 ЭКГ до, во время и после лечения депсипептидом (282 цикла и в итоге 736 доз препарата). Анализ результатов исследования выявил, что после начала терапии значения QTc, превышающие 450 мс, выявлены на 163 ЭКГ (8,0%) у 28 пациентов, значения QTc>480 мс – на 20 ЭКГ (1%) у 10 пациентов, а значения QTc>500 мс – на 5 ЭКГ (0,2%) у 4 пациентов. В целом 514 из 670 ЭКГ (89%) со значениями QTc>450 мс сняты либо в первые сутки терапии, либо на следующий день после ее начала, при этом в среднем длительность интервала QTc превысила исходные значения на 13 мс. В первые сутки после начала терапии среднее увеличение продолжительности QTc составило 16,5 мс (p<0,0001) от исходного уровня, а средние значения QTc на ЭКГ, снятых на 2-е сутки после введения первой дозы препарата, на 14,4 мс больше среднего значения QTc на исходных ЭКГ до начала терапии депсипептидом.

В классе **ингибиторов протеасом** только **бортезомиб** способствовал удлинению QTc – в объединенном анализе результатов двух исследований [54, 55] у 1 из 22 включенных пациентов наблюдалось увеличение продолжительности QTc более 500 мс.

Ингибиторы фактора роста сосудистого эндотелия и ингибиторы ангиогенеза. В этих группах противоопухолевых ЛС индуцировать удлинение QTc способны **цедираниб** – в 14% случаев и **вадимезан** (ASA404) – у 21% больных [13]. При использовании цедираниба и вадимезана рекомендуется соблюдать осторожность и выполнять динамический мониторинг ЭКГ. У небольшого числа (5%) пациентов в одном исследовании [56] **афлиберцепт** вызывал пролонгацию интервала QTc. Увеличение длительности QTc наблюдалось также на фоне терапии комбретастатином-A4 (в среднем в 22,7% случаев), при этом эпизодов TdP не зарегистрировано. Выраженность удлинения QTc при применении **комбретастатина-A4**, вероятно, носит дозозависимый характер, достигая, в частности, Δ+37 мс при суммарной дозе препарата 80 мг/м². В той или иной степени удлинение QTc на фоне применения комбретастатина-A4 развивается практически у всех пациентов [57]. Следует отметить, что по состоянию на конец 2021 г. ком-

бретастатин-A4 для применения в клинической практике пока не одобрен.

Препарат из группы **ингибиторов серин/треонинкиназы энзастаурин** угнетает сигнальные пути протеинкиназ C и B [13]. В исследованиях I и II фаз энзастаурин индуцировал удлинение QTc у 12% больных. Случаев развития нарушений ритма, ассоциированных с терапией данным препаратом, не опубликовано, тем не менее при терапии энзастаурином рекомендуется периодический контроль ЭКГ.

Ингибиторы BRAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, киназа гомолога B1 вирусного онкогена мышиной саркомы v-Raf). В литературе имеются данные [58] об удлинении QTc у 3,2% пациентов с метастатической меланомой, лечившихся представителем данного класса ЛС **вемурафенибом**, причем в 2,3% продолжительность QTc превышала 500 мс, а у 0,06% больных возникали нарушения ритма сердца.

Тактика ведения пациентов с удлинением QT на фоне терапии отдельными противоопухолевыми препаратами

Ингибиторы факторов роста эндотелия сосудов и антиангиогенные препараты. Важным практическим аспектом в контексте удлинения интервала QTc при использовании антиангиогенных препаратов является учет межлекарственных взаимодействий на уровне цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) [59]. Необходимо идентифицировать сопутствующие ЛС, которые относятся к ингибиторам CYP3A4, поскольку их сочетанное применение может вести к повышению концентрации в крови ингибиторов факторов роста эндотелия сосудов, и в этой связи следует рассмотреть возможность снижения дозы ингибиторов факторов роста эндотелия сосудов [59].

Вандетаниб. При терапии вандетанибом требуется тщательный контроль уровня кальция и магния крови, и в случае возникновения гипокальциемии и/или гипомagneмии важно своевременно восполнять дефицит этих ионов. Поскольку вандетаниб имеет длительный период полувыведения (19 дней), рекомендуется регистрация ЭКГ исходно до начала лечения, на 2, 4, 8, 12-й неделе на фоне лечения и далее в динамике через каждые 3 мес. Рекомендуется выполнять динамический контроль на уровне электролитов крови и содержания тиреотропного гормона [59]. Вандетаниб не рекомендуется к использованию при продолжительности интервала QTc>480 мс. При увеличении длительности интервала QTc>500 мс на фоне применения данного препарата терапия им должна быть приостановлена до тех пор, пока продолжительность интервала QTc не будет составлять <450 мс. После этого лечение вандетанибом может быть возобновлено, но в уменьшенной дозе [59].

Пазопаниб следует применять с осторожностью у пациентов с заболеваниями сердца, а также у тех больных, кто получает сопутствующую терапию антиаритмическими препаратами и/или другими ЛС, удлиняющими интервал QTc.

Сунитиниб должен использоваться с осторожностью у пациентов, уже получающих ЛС с установленным риском удлинения интервала QTc, с наличием электролитных нарушений и с брадикардией [59]. В тех случаях, когда имеет место сопутствующая терапия препаратами, удлиняющими QTc, рекомендуется регистрация ЭКГ перед началом терапии сунитинибом и ее контроль в динамике.

Ингибитор эпидермального фактора роста лапатиниб должен назначаться с осторожностью при состояниях, которые способны потенцировать удлинение QTc – при гипокальциемии, гипомagneмией, врожденном синдроме удлинения интервала QT, сочетанной терапии препаратами, удлиняющими интервал QTc [59]. Перед назначением лапатиниба и на протяжении всего периода лечения данным

препаратом рекомендуется проконтролировать параметры ЭКГ, включая измерение продолжительности интервала QTc, а также восполнить дефицит калия и магния при их наличии [59].

BCR/ABL (B-cell antigen receptor/Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1, В-клеточный рецептор антигена/гомолог 1 вирусного онкогена лейкоза мышей Абельсона) – ингибиторы. В этой группе с точки зрения удлинения QT имеют значение **дазатиниб и нилотиниб**. При терапии данными ЛС рекомендуется следующий алгоритм [59]:

- если QTc > 480 мс и имеются электролитные нарушения, необходимо скорректировать дефицит электролитов и провести детальный сбор фармакологического анамнеза с прицельным фокусом на сочетанное применение препаратов, удлиняющих QTc;
- если QTc > 480 мс и уровень электролитов крови находится в пределах нормы, возможно начать терапию дазатинибом и нилотинибом, однако необходимы динамический контроль ЭКГ и повторная оценка уровня электролитов через 7 дней после инициации лечения этими ЛС;
- в дальнейшем, если продолжительность QTc > 480 мс, рекомендуется приостановить терапию, скорректировать дефицит электролитов (при его наличии) и проанализировать возможный прием сопутствующих препаратов, удлиняющих QTc;
- если длительность QTc возвращается на уровень < 450 мс, возобновить терапию дазатинибом и нилотинибом в прежней дозировке;
- если длительность QTc составляет 450–480 мс, уменьшить дозу препаратов до 400 мг однократно в сутки;
- если продолжительность QTc вновь увеличивается до абсолютного значения > 480 мс, даже несмотря на снижение дозы этих препаратов до 400 мг/сут, терапия дазатинибом и нилотинибом должна быть прервана.

Ингибиторы деацетилазы гистонов. На фоне терапии **вориностатом** и **ромидепсином** необходим мониторинг ЭКГ, кроме того, данные ЛС должны применяться с осторожностью у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, врожденным синдромом удлиненного QTc, принимающих другие препараты, также удлиняющие QTc, и ЛС, ингибирующие цитохром P450 (метаболизм последнего является ведущим путем элиминации вориностата и ромидепсина) [59]. Аналогичным образом, как уже неоднократно указывалось выше, требуется поддержание уровня калия и магния в крови в пределах нормальных значений.

Панобиностат. Как и для вориностата и ромидепсина, рекомендуются коррекция электролитных нарушений и контроль сопутствующего приема препаратов, удлиняющих QTc. Данный препарат противопоказан при недавно перенесенном инфаркте миокарда, нестабильной стенокардии, при исходном QTc > 480 мс или выраженных изменениях сегмента ST и зубца T [59].

Прочие противоопухолевые препараты. В случае назначения вемурафениба рекомендуется мониторинг ЭКГ и уровня электролитов крови до начала терапии и после любой коррекции дозировки препарата [59]. Кроме того, должен осуществляться контроль ЭКГ: через 15 дней от начала лечения, каждый месяц на протяжении первых 3 мес терапии, затем – как минимум каждые 3 мес и чаще, если того требует клиническая ситуация. Если QTc превышает 500 мс, лечение вемурафенибом следует приостановить и скорректировать электролитные нарушения в случае их наличия. В последующем возможно продолжение лечения вемурафенибом в дозе 720 мг 2 раза в сутки (либо 480 мг 2 раза в сутки, если доза ранее уже снижена). Если, несмотря на проведение профилактических мероприятий, продолжительность интервала QTc вновь составляет бо-

лее 500 мс трижды, терапия вемурафенибом должна быть остановлена [59].

Церитиниб. При удлинении QTc более 500 мс рекомендуются приостановка терапии и снижение дозы препарата. Полная отмена терапии должна производиться при повторном удлинении QTc > 500 мс, индукции нарушений ритма сердца, развитии СН, гипотонии, шока и синкопе [59].

Кризотиниб. Прием препарата ассоциируется с удлинением QTc и значимым риском желудочковых тахикардий, в связи с этим перед инициацией терапии рекомендуется тщательно оценить соотношение риск/польза от такой терапии, особое внимание следует обратить на пациентов с брадикардией, принимающих антиаритмические и/или прочие ЛС с установленным риском удлинения QTc, а также имеющих заболевания сердца и электролитные нарушения [59].

Рибоциклиб [59]. Рекомендуется регистрация ЭКГ перед началом лечения рибоциклибом, на 14-й день 1-го цикла терапии, перед началом 2-го цикла терапии; контроль электролитов крови (калия, магния, кальция, фосфора) перед началом лечения рибоциклибом, в начале первых 6 циклов терапии, и тогда, когда это клинически необходимо. Перед стартом терапии рибоциклибом необходимо скомпенсировать все электролитные нарушения. В зависимости от выраженности удлинения QTc тактика ведения может заключаться в прерывании лечения, снижении дозировки препарата или его отмене. Терапия рибоциклибом рекомендуется к проведению только у больных с QTc < 450 мс. Следует избегать применения препарата у пациентов высокого риска в отношении удлинения QTc, включая лиц с синдромом удлиненного интервала QT, неконтролируемым/некомпенсированным заболеванием сердца (недавно перенесенный инфаркт миокарда, СН, нестабильная стенокардия, брадикардия). Настоятельно не рекомендуется применение рибоциклиба совместно с прочими ЛС, удлиняющими интервал QTc, и/или мощными ингибиторами CYP3A [59].

Заключение

Пациенты онкологического профиля могут находиться в группе риска ВСС, вызванной желудочковой аритмией, что, в свою очередь, может быть индуцировано удлинением QT-интервала. Принимая во внимание бессимптомное течение изолированного удлинения интервала QT в отсутствие нарушений ритма, диагностика описанных состояний представляет сложную задачу. Нарушения ритма, вызванные приемом противоопухолевых препаратов, являются недооцененным осложнением даже среди опытных специалистов. Для минимизации проявлений НР, а также улучшения качества жизни пациентов необходимо оценивать существующие факторы риска и осуществлять динамический контроль в процессе лечения.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

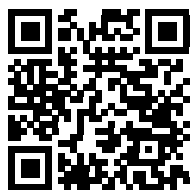
Литература/References

1. Цибулькин Н.А. Синдром удлиненного интервала QT – основные клиничко-патфизиологические аспекты. *Практическая медицина*. 2012;5(60):98-103 [Cibulkin NA. Long QT syndrome – main clinical and pathophysiological aspects. *Prakticheskaja medicina*. 2012;5(60):98-103 (in Russian)].
2. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-Related QTc Prolongation, Torsade de Pointes and Sudden Death. *Drugs*. 2002;62(11):1649-71. DOI:10.2165/00003495-200262110-00006
3. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2020. Режим доступа: <https://mz19.ru/upload/iblock/dea/ZHeludochkovye-narusheniya-ritma.-ZHeludochkovye-takhikardii-2020.pdf> Ссылка активна на: 29.12.2021 [Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardia and sudden cardiac death. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2020. Available at: <https://mz19.ru/upload/iblock/dea/ZHeludochkovye-narusheniya-ritma.-ZHeludochkovye-takhikardii-2020.pdf>. Accessed 29.12.2021 (in Russian)].
4. Головина Г.А., Зафарики В.К., Космачева Е.В. Медикаментозно-индуцированный синдром удлиненного интервала QT. *Вестник аритмологии*. 2020;27(3):42-52 [Golovina GA, Zafiraki VK, Kosmacheva EV. Drug-induced long QT syndrome. *Vestnik aritmologii*. 2020;27(3):42-52 (in Russian)].
5. Aktürk G, Kalkan Ş. Drug-Induced QT Interval Prolongation: Mechanisms, Risk Factors, Genetics and Clinical Management. *J Basic Clin Health Sci*. 2019;3(5):193-8. DOI:10.30621/jbachs.2019.712
6. Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. *Ther Adv Drug Saf*. 2012;3(5):241-53. DOI:10.1177/2042098612454283
7. Vejpongsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(9):938-45. DOI:10.1016/j.jacc.2014.06.1167
8. Sarapa N, Huang M, Varterasian M, et al. Risk management and eligibility criteria for QT assessment in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(16; Suppl.):3047.
9. Yusuf SW, Razeghi P, Yeh ETH. The Diagnosis and Management of Cardiovascular Disease in Cancer Patients. *Curr Probl Cardiol*. 2008;33(4):163-96. DOI:10.1016/j.cpcardiol.2008.01.002
10. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Влияние отдельных групп лекарственных препаратов на риск удлинения интервала QT. *Consilium Medicum*. 2019;21(10):95-106 [Ostroumova OD, Goloborodova IV. The influence of certain groups of drugs on the QTc interval prolongation. *Consilium Medicum*. 2019;21(10):95-106 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2019.10.190447
11. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика. *Consilium Medicum*. 2019;21(5):62-7 [Ostroumova OD, Goloborodova IV. Drug-induced prolongation of the QT interval: prevalence, risk factors, treatment and prevention. *Consilium Medicum*. 2019;21(5):62-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2019.5.190415
12. Woosley RL, Heise CW, Gallo T. CredibleMeds. Available at: <https://crediblemeds.org/> Accessed: 29.12.2021.
13. Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, et al. Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by Cancer Therapies: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12):007724. DOI:10.1161/JAHA.117.007724
14. Roden DM. A current understanding of drug-induced QT prolongation and its implications for anticancer therapy. *Cardiovasc Res*. 2019;115(5):895-903. DOI:10.1093/cvr/cvz013
15. Cohen-Rabbie S, Berges AC, Rekić D, et al. QT Prolongation Risk Assessment in Oncology: Lessons Learned From Small-Molecule New Drug Applications Approved During 2011–2019. *J Clin Pharmacol*. 2021;61(8):1106-17. DOI:10.1002/jcph.1844
16. Lazzarini PE, Bertolozzi I, Acampa M, et al. Androgen Deprivation Therapy for Prostatic Cancer in Patients With Torsades de Pointes. *Front Pharmacol*. 2020;11:684. DOI:10.3389/fphar.2020.00684
17. Abu Rmilah AA, Lin G, Begna KH, et al. Risk of QTc prolongation among cancer patients treated with tyrosine kinase inhibitors. *Int J Cancer*. 2020;147(11):3160-7. DOI:10.1002/ijc.33119
18. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(3):231-7. DOI:10.1200/JCO.2017.74.7162
19. Larkin J, Del Vecchio M, Ascierto PA, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):436-44. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70051-8
20. Duan J, Tao J, Zhai M, et al. Anticancer drugs-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death: current evidence and future research perspectives. *Oncotarget*. 2018;9(39):25738-49. DOI:10.18632/oncotarget.25008
21. Dréno B, Ribas A, Larkin J, et al. Incidence, course, and management of toxicities associated with cobimetinib in combination with vemurafenib in the coBRIM study. *Ann Oncol*. 2017;28(5):1137-44. DOI:10.1093/annonc/mdx040
22. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(18):1689-99. DOI:10.1056/NEJMoa1411817
23. Schieffer M, Hendriks LEL, Dinh T, et al. Current perspective: Osimertinib-induced QT prolongation: new drugs with new side-effects need careful patient monitoring. *Eur J Cancer*. 2018;91:92-8. DOI:10.1016/j.ejca.2017.12.011
24. Hortobagyi GN. Ribociclib for the first-line treatment of advanced hormone receptor-positive breast cancer: a review of subgroup analyses from the MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res*. 2018;20(1):123. DOI:10.1186/s13058-018-1050-7
25. Khozin S, Blumenthal GM, Zhang L, et al. FDA approval: ceritinib for the treatment of metastatic anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21(11):2436-9. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-3157
26. Wang H, Cao Q, Dudek AZ. Phase II study of panobinostat and bortezomib in patients with pancreatic cancer progressing on gemcitabine-based therapy. *Anticancer Res*. 2012;32(3):1027-31.
27. Lenihan DJ, Kowey PR. Overview and management of cardiac adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist*. 2013;18:900-8. DOI:10.1634/theoncologist.2012-0466
28. Barbey JT, Pezzullo JC, Soignet SL. Effect of arsenic trioxide on QT interval in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol*. 2003;21:3609-15. DOI:10.1200/JCO.2003.10.009
29. Wacker A, Lersch C, Scherpinski U, et al. High incidence of angina pectoris in patients treated with 5-fluorouracil. A planned surveillance study with 102 patients. *Oncology*. 2003;65(2):108-12. DOI:10.1159/000072334
30. Koca D, Salman T, Unek IT, et al. Clinical and electrocardiography changes in patients treated with capecitabine. *Chemotherapy*. 2011;57(5):381-7. DOI:10.1159/000331645
31. Kuitinen T, Jantunen E, Vanninen E, et al. Late potentials and QT dispersion after high-dose chemotherapy in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2010;30(3):175-80. DOI:10.1111/j.1475-097X.2009.00920.x
32. Hancox JC, Caves RE, Choisy SC, et al. QT interval prolongation and torsades de pointes with oxaliplatin. *Ther Adv Drug Saf*. 2016;7(6):261-3. DOI:10.1177/2042098616666081
33. Yin W, Karyagina EV, Lundberg AS, et al. Pharmacokinetics, bioavailability and effects on electrocardiographic parameters of oral fludarabine phosphate. *Biopharm Drug Dispos*. 2010;31(1):72-81. DOI:10.1002/bdd.690
34. Conte PF, Gennari A. Anthracyclines-paclitaxel combinations in the treatment of breast cancer. *Ann Oncol*. 1997;8(10):939-43. DOI:10.1023/a:1008208002779
35. Kamineni P, Prakasa K, Hasan SP, et al. Cardiotoxicities of paclitaxel in African Americans. *J Natl Med Assoc*. 2004;96(7):995.
36. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, et al. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol*. 1991;9(9):1704-12. DOI:10.1200/JCO.1991.9.1704
37. Ghatalia P, Je Y, Kaymakalan MD, et al. QTc interval prolongation with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Br J Cancer*. 2015;112(2):296-305. DOI:10.1038/bjc.2014.564
38. National Cancer Institute DCTD Division of Cancer Treatment & Diagnosis. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). 2017. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf. Accessed 21.12.2021.
39. Strevel EL, Ing DJ, Siu LL. Molecularly targeted oncology therapeutics and prolongation of the QT interval. *J Clin Oncol*. 2007;25(22):3362. DOI:10.1200/JCO.2006.09.6925
40. Martin P, Oliver S, Kennedy SJ, et al. Pharmacokinetics of vandetanib: three phase I studies in healthy subjects. *Clin Ther*. 2012;34(1):221-37. DOI:10.1016/j.clinthera.2011.11.011
41. Blackhall FH, O'Brien M, Schmid P, et al. A phase I study of Vandetanib in combination with vinorelbine/cisplatin or gemcitabine/cisplatin as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010;5(8):1285-8. DOI:10.1097/JTO.0b013e3181e3a2d1
42. Liu Y, Liu Y, Fan ZW, et al. Meta-analysis of the risks of hypertension and QTc prolongation in patients with advanced non-small cell lung cancer who were receiving vandetanib. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(5):541-7. DOI:10.1007/s00228-015-1831-1
43. Anon. DailyMed – CAPRELSA – vandetanib tablet. National Library of Medicine. 2017. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=e5721cb8-4185-47b9-bbb3-1c587e558a03&type=display>. Accessed 21.12.2021.
44. Tolcher AW, Appleman LJ, Shapiro GL, et al. A phase I open-label study evaluating the cardiovascular safety of sorafenib in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;67(4):751-64. DOI:10.1007/s00280-010-1372-3
45. Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, et al. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(32):5204-12. DOI:10.1200/JCO.2007.15.6331
46. Bergh J, Mariani G, Cardoso F, et al. Clinical and pharmacokinetic study of sunitinib and docetaxel in women with advanced breast cancer. *Breast*. 2012;21(4):507-13. DOI:10.1016/j.breast.2012.01.012
47. Kaley TJ, Wen P, Schiff D, et al. Phase II trial of sunitinib for recurrent and progressive atypical and anaplastic meningioma. *Neuro Oncol*. 2015;17(1):116-21. DOI:10.1093/neuonc/nou148
48. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(9):841-51. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70201-7

49. Larson RA, Yin OQ, Hochhaus A, et al. Population pharmacokinetic and exposure-response analysis of nilotinib in patients with newly diagnosed Ph+ chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(5):723-33. DOI:10.1007/s00228-011-1200-7
50. Abbas R, Chalon S, Leister C, et al. Evaluation of the pharmacokinetics and safety of bosutinib in patients with chronic hepatic impairment and matched healthy subjects. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;71(1):123-32. DOI:10.1007/s00280-012-1987-7
51. Abbas R, Hug BA, Leister C, et al. A randomized, crossover, placebo- and moxifloxacin-controlled study to evaluate the effects of bosutinib (SKI-606), a dual Src/Abl tyrosine kinase inhibitor, on cardiac repolarization in healthy adult subjects. *Int J Cancer.* 2012;131(3):304-11. DOI:10.1002/ijc.27348
52. Piekarz RL, Frye AR, Wright JJ, et al. Cardiac studies in patients treated with depsipeptide, FK228, in a phase II trial for T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2006;12(12):3762-73. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-05-2095
53. Bates SE, Rosing DR, Fojo T, et al. Challenges of evaluating the cardiac effects of anticancer agents. *Clin Cancer Res.* 2006;12(13):3871-4. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-06-1017
54. Lü S, Wang J, Xu X, et al. Bortezomib in combination with epirubicin, dexamethasone and thalidomide is a highly effective regimen in the treatment of multiple myeloma: a single-center experience. *Int J Hematol.* 2009;89(1):34-8. DOI:10.1007/s12185-008-0218-9
55. Messinger Y, Gaynon P, Raetz E, et al. Phase I study of bortezomib combined with chemotherapy in children with relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL): a report from the therapeutic advances in childhood leukemia (TACL) consortium. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55(2):254-9. DOI:10.1002/pbc.22456
56. Maison-Blanche P, Vermorken JB, Goksel T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess QTc interval prolongation of standard dose aflibercept in cancer patients treated with docetaxel. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2013;61(6):495-504. DOI:10.1097/FJC.0b013e31828b73ff
57. Ibrahim MA, Do DV, Sepah YJ, et al. Vascular disrupting agent for neovascular age related macular degeneration: a pilot study of the safety and efficacy of intravenous combretastatin A-4 phosphate. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2013;14:7. DOI:10.1186/2050-6511-14-7
58. Kloth JS, Pagani A, Verboom MC, et al. Incidence and relevance of QTc-interval prolongation caused by tyrosine kinase inhibitors. *Br J Cancer.* 2015;112(6):1011-6. DOI:10.1038/bjc.2015.82
59. Coppola C, Rienzo A, Piscopo G, et al. Management of QT prolongation induced by anti-cancer drugs: Target therapy and old agents. Different algorithms for different drugs. *Cancer Treat Rev.* 2018;63:135-43. DOI:10.1016/j.ctrv.2017.11.009

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.07.2022



OMNIDOCTOR.RU

Комплексный подход к непрерывному кардиомониторингу у пациентов во время неоадьювантной химиотерапии

Ю.И. Бузиашвили¹, И.С. Стилиди², Э.У. Асымбекова¹, С.Т. Мацкеплишвили¹, Е.В. Артамонова²⁻⁴, Н.К. Ахмедярова¹, О.М. Шерстянникова¹, Ф.Р. Акилдждонов^{✉1}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Недавние достижения в области таргетной химиотерапии привели к улучшению исходов у пациенток с раком молочной железы (РМЖ) и снижению общей смертности. Неоадьювантная химиотерапия (НАХТ) используется для уменьшения степени инвазии и процессов диссеминации в организме у онкологических пациентов. Традиционный подход с помощью оценки серийной эхокардиографии выявляет значительные изменения фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и обеспечивает ограниченную прогностическую чувствительность и специфичность при непрерывном кардиомониторинге. Алгоритмы оценки состояния сердечно-сосудистой системы (ССС), предложенные в мировой литературе, включают оценку ФВ ЛЖ, тканевую доплерографию (ТД) и определение уровней сывороточных биомаркеров. Однако применение данного подхода в клинической рутинной практике ограничено из-за низкой экономической эффективности и осведомленности врачей.

Цель. Провести комплексную оценку показателей систолической и диастолической функции, деформации, тканевой гармоники миокарда и уровней кардиоспецифических биомаркеров в качестве инструмента прогнозирования и стратификации риска кардиотоксичности, ассоциированной с химиотерапией.

Материалы и методы. В проспективное наблюдательное исследование включены 72 пациентки с подтвержденным диагнозом РМЖ во время проведения НАХТ, которым проведена комплексная оценка ССС в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» в качестве непрерывного кардиомониторинга в период с марта 2021 по февраль 2022 г., средний возраст всех пациенток составил 47,9±11,9 года, стадии опухолевого процесса варьировали между I и IV. Клинические методы исследования включали в себя сбор клинко-анамнестических данных и последовательный анализ эхокардиографических параметров, а также уровень сывороточных биомаркеров. Всем пациентам проводились 2D- и М-режимы эхокардиографии, импульсно-волновая доплерография для определения скорости кровотока через митральный клапан и ТД для правого и левого желудочков в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографистов (ASE). Согласно клиническим рекомендациям ASE оценена систолическая и диастолическая функция ЛЖ. Пиковая продольная деформация ЛЖ и левого предсердия (ЛП) в различных проекциях проанализирована с помощью рабочей станции Qlab (Philips Qlab, версия 10.5, СМО; Philips Healthcare, Ботелл, Вашингтон, США). Также проводился анализ сывороточных уровней кардиоспецифических биомаркеров, таких как мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) и белок ST-2 (стимулирующий фактор роста). Кровь натощак использовали для определения уровня растворимого ST-2 и NT-proBNP до проведения НАХТ, на промежуточном и конечном этапе. Уровень растворимого ST-2 измеряли с использованием метода ELISA (R/D Systems, Миннеаполис, Миннесота) и NT-proBNP с использованием метода электрохемилюминесцентного иммуноанализа (Elecys proBNP, Roche Diagnostics, Индианаполис, Индиана) в соответствии с инструкциями производителя.

Результаты. В нашем исследовании мы оценили ранние изменения миокарда ЛЖ во время проведения НАХТ у пациенток с РМЖ. Уровень содержания обоих маркеров начинает увеличиваться уже во время проведения НАХТ с последующим увеличением после окончания терапии. Так, NT-proBNP с 74,4±25 пг/мл увеличился до 98,9±22 пг/мл на промежуточном этапе и до 110,7±21 пг/мл на конечном этапе. ST-2 увеличился с 25±4,5 нг/мл до 29±3 нг/мл и 31±3 нг/мл. У части (24%) пациенток на конечном этапе обследования уровень NT-ProBNP имел патологические значения и превышал 124 пг/мл. По-другому обстоит дело с ФВ ЛЖ – которая в 1-й группе снижалась на 11%, а во 2-й группе – всего лишь на 6%, но тем не менее значимо. Показатели диастолической функции ЛЖ страдают на фоне приема НАХТ, основными показателями, увеличившимися после НАХТ, оказались объемы ЛП в обеих группах, отношение Е/А и фракция систолического наполнения. Ранняя диастолическая скорость по боковой стенке достоверно уменьшалась только в группе с чрезмерным повышением NT-proBNP после НАХТ. Также представлены результаты изменения показателей деформации миокарда ЛЖ и ЛП до и после НАХТ. Мы наблюдаем значимое ухудшение показателей общей деформации миокарда и деформации при различных позициях после НАХТ. При анализе сывороточных биомаркеров процент прироста NT-proBNP коррелировал с ухудшением ФВ ЛЖ (коэффициент Спирмана -0,34, $p<0,05$). Ухудшение по биомаркеру NT-proBNP более 10% имеет прогностическое значение выраженной кардиотоксичности НАХТ с $\chi^2=7,17$, $p=0,008$. При множественной регрессии получена модель, где сочетание указанных показателей имело статистическое значение. Степень изменения маркера ST-2 имела достоверные корреляционные связи со степенью изменения конечно-систолического объема (КСО), объема ЛП, общей продольной деформации, деформации и скорости деформации при 4- и 2-камерном исследовании, а также скорости деформации ЛП. Все 72 пациентки с РМЖ исходно до проведения НАХТ имели сохранную систолическую функцию ЛЖ. Во время НАХТ на этапе промежуточного исследования отмечается увеличение индекса КСО ($p=0,02$ по сравнению с исходным значением), сразу после окончания курса НАХТ наблюдалось дальнейшее прогрессирование индекса КСО ($p=0,006$ по сравнению с исходным значением). ФВ при промежуточном исследовании снизилась на 4,5% и после окончания НАХТ – на 8,3%.

Заключение. На основании наших результатов, принимая во внимание всю популяцию пациентов, НАХТ, несомненно, вызывает изменения систолической и диастолической функции, снижение скоростных показателей стенок и показателей деформации миокарда ЛЖ и ЛП, увеличение уровней сывороточных биомаркеров. Наиболее чувствительным и специфичным маркером субклинической дисфункции миокарда ЛЖ являются показатели диастолической функции и деформации миокарда ЛЖ и ЛП, также уровень сывороточных биомаркеров – NT-proBNP и ST-2. Многообразие клинических проявлений кардиотоксичности, длительный период скрытого течения и прогрессирующий характер заболевания подчеркивают необходимость раннего скрининга и продолжительного динамического наблюдения за пациентами после химиотерапии. Данный алгоритм комплексной оценки ССС может стать более широко используемым неинвазивным методом и эффективным инструментом в прогнозировании высокого риска кардиотоксичности.

Ключевые слова: кардиотоксичность, рак молочной железы, неоадьювантная химиотерапия

Для цитирования: Бузиашвили Ю.И., Стилиди И.С., Асымбекова Э.У., Мацкеплишвили С.Т., Артамонова Е.В., Ахмедярова Н.К., Шерстянникова О.М., Акилдждонов Ф.Р. Комплексный подход к непрерывному кардиомониторингу у пациентов во время неоадьювантной химиотерапии. Consilium Medicum. 2022;24(6):399–407. DOI: 10.26442/20751753.2022.6.201700

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Акилдждонов Фирдавсджон Рустамджонович – аспирант клинко-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». E-mail: firdavs96_tths@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1675-4216

✉ Firdavsdzhon R. Akildzhonov – Graduate Student, Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery. E-mail: firdavs96_tths@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1675-4216

A complex approach to continuous cardiac monitoring of neoadjuvant chemotherapy: Observational study

Yuri I. Buziashvili¹, Ivan S. Stilidi², Elmira U. Asymbekova¹, Simon T. Matskeplishvili¹, Elena V. Artamonova²⁻⁴, Nazli K. Akhmediarova¹, Olga M. Sherstyannikova¹, Firdavsdzhon R. Akildzhonov^{✉1}

¹Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia;

²Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁴Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Abstract

Background. Recent advances in targeted chemotherapy have led to improved outcomes in patients with breast cancer (BC) and reduced overall mortality. Neoadjuvant chemotherapy (NAC) is used to reduce the degree of invasion and dissemination in the body in cancer patients. The traditional approach of assessing serial echocardiography detects significant changes in left ventricular ejection fraction (LV EF) and provides limited predictive sensitivity and specificity for continuous cardiac monitoring. Algorithms for assessing the state of the cardiovascular system, proposed in the world literature, include the assessment of LV EF, tissue Doppler sonography, and the determination of serum biomarker levels. However, the use of this approach in clinical routine practice is limited due to low cost-effectiveness and awareness of physicians.

Aim. To conduct a comprehensive assessment systolic and diastolic function, deformity, myocardial tissue harmonics and levels of cardiac biomarkers as a tool for predicting and stratifying the risk of CAH.

Materials and methods. The prospective study included 72 patients with a confirmed diagnosis of BC during NAC, who underwent a comprehensive assessment of the cardiovascular system at the Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, as a continuous cardiac monitoring in the period from March 2021 to February 2022, the average age of all patients was 47.9±11.9 years, the stages of the tumor process varied between I and IV. Clinical research methods included the collection of clinical and anamnestic data and sequential analysis of echocardiographic parameters and the level of serum biomarkers. All patients underwent 2D and M-mode echocardiography, pulsed wave Doppler to determine the velocity of blood flow through the mitral valve and TD for the right and left ventricles in accordance with the recommendations of the American Society of Echocardiographers (ASE). LV systolic and diastolic function was assessed according to the ASE clinical guidelines. Peak longitudinal deformation of the LV and the left atrium in various projections was analyzed using the Qlab workstation (Philips Qlab, version 10.5, CMQ; Philips Healthcare, Bothell, Washington, USA). Serum levels of cardiac biomarkers such as brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and ST-2 protein (growth stimulating factor) were also analyzed. Fasting blood was used to determine the level of soluble ST-2 and NT-proBNP before NAC, at the intermediate and final stages. Soluble ST-2 was measured using ELISA (R/D Systems, Minneapolis, Minnesota) and NT-proBNP using electrochemiluminescent immunoassay (Elecsys proBNP, Roche Diagnostics, Indianapolis, Ind.) according to the manufacturer's instructions.

Results. In our study, we assessed early changes in the LV myocardium during NAC in patients with BC. As can be seen from the figure, the level of both markers begins to increase already during NAC with a subsequent increase after the end of therapy. Thus, NT-ProBNP increased from 74.4±25 pg/ml to 98.9±22 pg/ml at the intermediate stage and to 110.7±21 pg/ml at the final stage. ST-2 increased from 25±4.5 ng/ml to 29±3 ng/ml ($p=0.00001$) and 31±3 ng/ml. In some patients (24%), at the final stage of the examination, the level of NT-proBNP had pathological values and exceeded 124 pg/ml. The situation is different with LV EF – which in group 1 decreases by 11%, and in group 2 by only 6%, but nevertheless significantly. Indicators of LV diastolic function suffer on the background of taking NAC, the main indicators that increased after NAC were the volumes of the left atrium in both groups, the E/A ratio and the systolic filling fraction. Early diastolic lateral wall velocity significantly decreased only in the group with an excessive increase in NT-proBNP after NAC. For other indicators, there was a trend of deterioration in diastolic function. The results of changes in the parameters of LV and left atrium myocardial deformation before and after NAC are also presented. We observe a significant deterioration in overall myocardial deformity and deformity in various positions after NAC. In the analysis of serum biomarkers, the percentage increase in NT-proBNP correlated with the deterioration of LV EF (Spearman coefficient -0.34). A deterioration in the NT-proBNP biomarker of more than 10% has a prognostic value of severe NAC cardiotoxicity with $\chi^2=7.17$. With multiple regression, a model was obtained where the combination of the following indicators had statistical significance. The degree of change in the other marker ST-2 had significant correlations with the degree of change in CSR, LA volume, total longitudinal strain, strain and strain rate in 4- and 2-chamber studies, as well as LA strain rate. All 72 patients with BC initially had intact LV systolic function before NAC. During NACT, at the stage of the interim study, an increase in the CSR index was noted ($p=0.02$ compared with the outcome), immediately after the end of the NACT course, further progression of the CSR index was observed ($p=0.006$ compared with the initial value). EF at the interim study decreased by 4.5% and after the end of NAC by 8.3%.

Conclusion. Based on our results, taking into account the entire patient population, NAC undoubtedly causes changes in systolic and diastolic function, a decrease in wall velocity and LV and LA myocardial deformity, and an increase in serum biomarkers. The most sensitive and specific marker of subclinical LV myocardial dysfunction is indicators of diastolic function and deformation of the LV and LA myocardium, as well as the level of serum biomarkers – NT-proBNP and ST-2. The variety of clinical manifestations of cardiotoxicity, the long latency period and the progressive nature of the disease emphasize the need for early screening and long-term follow-up of patients after chemotherapy. This algorithm for comprehensive assessment of the cardiovascular system can become a more widely used non-invasive method and an effective tool in predicting a high risk of cardiotoxicity.

Keywords: cardiotoxicity, breast cancer, neoadjuvant chemotherapy

For citation: Buziashvili Yul, Stilidi IS, Asymbekova EU, Matskeplishvili ST, Artamonova EV, Akhmediarova NK, Sherstyannikova OM, Akildzhonov FR. A complex approach to continuous cardiac monitoring of neoadjuvant chemotherapy: Observational study. *Consilium Medicum*. 2022;24(6):399–407. DOI: 10.26442/20751753.2022.6.201700

Бузиашвили Юрий Иосифович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. клинико-диагностическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». ORCID: 0000-0001-7016-7541

Стилиди Иван Сократович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-5229-8203

Асымбекова Эльмира Уметовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. клинико-диагностического отд-ния ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». ORCID: 0000-0002-5422-2069

Yuri I. Buziashvili – Acad. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0001-7016-7541

Ivan S. Stilidi – Acad. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-5229-8203

Elmira U. Asymbekova – D. Sci. (Med.), Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0002-5422-2069

Введение

Выживаемость пациентов с онкологическими заболеваниями в анамнезе значительно увеличилась за последние 30 лет, отчасти благодаря открытию новых терапевтических мишеней для химиотерапии и ранней верификации клинического диагноза. Недавние достижения в области таргетной химиотерапии привели к улучшению исходов у пациенток с раком молочной железы (РМЖ) и снижению общей смертности. В 25% случаев при РМЖ наблюдается избыточная экспрессия человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2) на клеточной поверхности тирозинкиназного рецептора. У пациентов с HER2+ РМЖ зарегистрирована наиболее агрессивная форма заболевания, ассоциированная с более высоким риском рецидива и смертности [1]. Неоадьювантная химиотерапия (НАХТ) используется для уменьшения степени инвазии и процессов диссеминации в организме у онкологических пациентов. В крупных рандомизированных исследованиях выявлено, что добавление неоадьювантной терапии увеличивает полный патологический ответ на ранней стадии HER2+ РМЖ [2, 3]. Кардиотоксичность является наиболее распространенным побочным эффектом, связанным с НАХТ, и характеризуется систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), клинически проявляющейся сердечной недостаточностью (СН), а также развитием желудочковых нарушений ритма сердца. Кардиотоксичность является важным фактором повышенного риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Частота кардиотоксичности, ассоциированной с химиотерапией (КАХ), составляет около 36%, при этом 6% пациентов имеют клинически выраженную кардиотоксичность и 18% – субклинические проявления кардиотоксичности [4]. Несмотря на противоопухолевое действие, НАХТ связана с дозозависимой, потенциально обратимой кардиотоксичностью, определяемой как снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ на 10 процентных пунктов, до <53% [5]. Валидированными маркерами субклинической кардиотоксичности являются снижение ФВ ЛЖ, ухудшение продольной деформации миокарда (GLS) или повышение уровня сывороточных биомаркеров. Традиционный подход с помощью оценки серийной эхокардиографии (ЭхоКГ) выявляет значительные изменения ФВ ЛЖ и обеспечивает ограниченную прогностическую чувствительность и специфичность при непрерывном кардиомониторинге. Алгоритмы оценки состояния сердечно-сосудистой системы (ССС), предложенные в мировой литературе, включают оценку ФВ ЛЖ, тканевую доплерографию и определение уровней сывороточных биомаркеров [6, 7]. Однако применение данного подхода в клинической рутинной практике ограничено из-за низкой экономической эффективности и осведомленности врачей.

Целью исследования является комплексная оценка показателей качества жизни, систолической и диастолической функции, деформации, тканевой гармонии миокарда и

уровней кардиоспецифических биомаркеров в качестве инструмента прогнозирования и стратификации риска КАХ.

Материалы и методы

В проспективное наблюдательное исследование включены 72 пациентки с подтвержденным диагнозом РМЖ во время проведения НАХТ, которым проведена комплексная оценка ССС в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева», в качестве непрерывного кардиомониторинга в период с марта 2021 по февраль 2022 г., средний возраст всех пациенток составил $47,9 \pm 11,9$ года, стадии опухолевого процесса варьировали между I и IV. Клинические методы исследования включали в себя сбор клинико-анамнестических данных: проводилась оценка симптомов, таких как утомление, тошнота/рвота, слабость, снижение толерантности к физической нагрузке, одышка.

Эхокардиографическая оценка исследования проводилась на эхокардиографическом аппарате iE33 (Philips Medical Systems, Андовер, Массачусетс, США; от 1 до 5 МГц). Измерения производили в течение 3 последовательных сердечных циклов. Всем пациенткам проводились 2D- и М-режимы ЭхоКГ, импульсно-волновая доплерография для определения скорости кровотока через митральный клапан и тканевая доплерография (ТД) для правого и левого желудочков в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографистов (ASE). Параметры систолической функции ЛЖ включали индексированный конечно-систолический объем (иКСО), индексированный конечно-диастолический объем (иКДО), ФВ ЛЖ по методу Симпсона и индекс Tei. Сегментарная сократимость миокарда анализировалась с помощью вычисления индекса нарушения сегментарной сократимости (ИНСС). Также рассчитывали коэффициент жесткости (КЖ) по формуле $KJ = 70 / (DT - 20)$, где DT является временем замедления скорости E. Для измерения индекса Tei ЛЖ по записи скорости митрального притока определяли время изоволюметрического расслабления, время изоволюметрического напряжения и время выброса (соответственно IVRT, IVRC, ET) и рассчитывали по формуле $(IVRT + IVRC) / ET$. Для измерения индекса времени все доплеровские записи получены в соответствии с критериями руководящих принципов количественной оценки ASE. Скорости движения митрального кольца измерялись по 4 точкам с использованием импульсно-волновой ТД. Согласно клиническим рекомендациям ASE оценена диастолическая функция ЛЖ.

Продольная пиковая диастолическая деформация ЛЖ в 4-камерной проекции проанализирована с помощью рабочей станции Qlab (Philips Qlab, версия 10.5, CMQ; Philips Healthcare, Ботелл, Вашингтон, США). Все измерения проведены по каждому параметру на основе 3 расчетов и предоставлены их средние значения. Проанализированы показатели деформации (St) и скорость деформации (SR). Деформационные показатели левого предсердия (LPP) в 4-камерной проекции проанализированы также

Мацкеплишвили Симон Теймуразович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. клинико-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». ORCID: 0000-0002-5670-167X

Артамонова Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФGAOU BO «PНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. каф. онкологии и торакальной хирургии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: artamonovae@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7728-9533

Ахмедярова Назли Керимовна – канд. мед. наук, науч. сотр. клинико-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». ORCID: 0000-0001-7157-6312

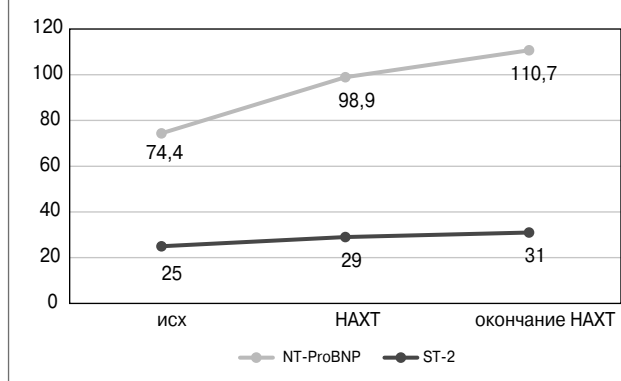
Шерстянникова Ольга Михайловна – канд. мед. наук, науч. сотр. клинико-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». ORCID: 0000-0002-0340-695X

Simon T. Matskeplishvili – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0002-5670-167X

Elena V. Artamonova – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: artamonovae@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7728-9533

Nazli K. Akhmediarova – Cand. Sci. (Med.), Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0001-7157-6312

Olga M. Sherstyannikova – Cand. Sci. (Med.), Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0002-0340-695X

Рис. 1. Динамика изменений концентрации биомаркеров NT-ProBNP и ST-2.

с помощью рабочей станции Qlab. Рассчитанными параметрами стали позитивный и негативный глобальный LП (GSA+ и GSA-), ранне-диастолический и поздне-диастолический глобальный Strain Rate (GSRE и GSRL). Также проводился анализ сывороточных уровней кардиоспецифических биомаркеров, таких как мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) и белок ST-2 (стимулирующий фактор роста). Кровь натощак использовали для определения уровня растворимого ST-2 и NT-proBNP до проведения НАХТ, на промежуточном и конечном этапе. Уровень растворимого ST-2 измеряли с помощью метода ELISA (R/D Systems, Миннеаполис, Миннесота) и NT-proBNP с помощью метода электрохемилюминесцентного иммуноанализа (Elecsys proBNP, Roche Diagnostics, Индианаполис, Индиана) в соответствии с инструкциями производителя.

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 и в программе Excel Microsoft. Результаты представлены в виде средних значений $\pm$ стандартное отклонение, медианы. После определения нормальности распределения по Колмогорову–Смирнову, индексам Лиллиефорса и Шапиро–Уилка статистическая обработка проводилась с использованием критерия Манна–Уитни, Фишера для непараметрических переменных, критерия Стьюдента для параметрических переменных, расчета коэффициента соответствия χ^2 , отношения шансов и относительного риска. Показатели считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Динамика систолической функции, диастолической функции, деформации.

После окончания НАХТ динамика концентрации биомаркеров – свидетелей неблагоприятного влияния на миокард химиотерапии – показана на рис. 1.

Как видно из рис. 1, уровень содержания обоих маркеров начинает увеличиваться уже во время проведения НАХТ с последующим увеличением после окончания терапии. Так, NT-ProBNP с $74,4 \pm 25$ пг/мл увеличился до $98,9 \pm 22$ пг/мл на промежуточном этапе ($p = 0,00001$) и до $110,7 \pm 21$ пг/мл на конечном этапе ($p = 0,00001$). ST-2 увеличился с $25 \pm 4,5$ нг/мл до 29 ± 3 нг/мл ($p = 0,00001$) и 31 ± 3 нг/мл ($p = 0,00001$). По степени изменения чувствительность NT-ProBNP оказалась выше, чем ST-2: степень увеличения на промежуточном этапе составила 33 и 16% соответственно, а на конечном этапе – 48 и 24%.

У части (24%) пациентов на конечном этапе обследования уровень NT-ProBNP имел патологические значения и превышал 124 пг/мл. У остальных 76% пациенток изменения NT-ProBNP не превышали данный уровень. Для определения разницы по другим показателям все женщины разделены на 2 группы – 1-я группа (17 женщин) с патологическим повышением NT-ProBNP при НАХТ и 2-я груп-

Таблица 1. Систолическая функция ЛЖ у больных с патологическим повышением NT-ProBNP при НАХТ и без такового

		Исходно	Конечный этап	ри-к
КСО	1-я группа	34,1 $\pm$ 8,4	38,4 $\pm$ 9,9	0,2
	2-я группа	34,3 $\pm$ 8	38,4 $\pm$ 11	0,02
p1–2		1,0	1,0	
КДО	1-я группа	88,5 $\pm$ 20,1	80,5 $\pm$ 20	0,25
	2-я группа	86 $\pm$ 16	83 $\pm$ 16	0,3
p1–2		0,5	0,5	
ФВ	1-я группа	61,2 $\pm$ 3,6	54,7 $\pm$ 2,1	0,00001
	2-я группа	60,1 $\pm$ 3,7	56,1 $\pm$ 3,1	0,00001
p1–2		0,2	0,08	
ИНСС	1-я группа	1,0 $\pm$ 0	1,18 $\pm$ 0,2	0,0008
	2-я группа	1,0 $\pm$ 0	1,19 $\pm$ 0,2	0,00001
p1–2		1,0	0,8	

Примечание. Здесь и далее в табл. 2 и 3: ри-к – р-уровень значимости исходного и конечного этапа химиотерапии.

па – 54 женщины без патологического повышения уровня NT-ProBNP. NT-Pro-BNP исходно в 1-й группе составил $76,8 \pm 23,8$ пг/мл, а во 2-й группе – $74,2 \pm 25$ пг/мл ($p = 0,7$), между группами разницы в исходном состоянии не выявлено. После окончания НАХТ уровень NT-ProBNP возрос в 1-й группе до $138,1 \pm 12,5$ пг/мл ($p = 0,00001$ по сравнению с исходным значением), во 2-й группе – до $102 \pm 16,4$ пг/мл ($p = 0,00001$ по сравнению с исходным значением). Разница между группами оказалась значимой ($p = 0,00001$). По содержанию маркера ST-2 разницы между группами не выявлено ни до, ни после НАХТ ($p = 0,2$ и $0,9$), но в каждой группе увеличение данного маркера стало существенным (1-я группа: исходно $23,4 \pm 4,2$ пг/мл и после НАХТ – $31,5 \pm 2,5$ пг/мл, $p = 0,0001$; во 2-й группе – соответственно $25,5 \pm 4,5$ пг/мл и $31,4 \pm 3,4$ пг/мл, $p = 0,00001$). В табл. 1 представлены результаты обследования данных двух групп больных.

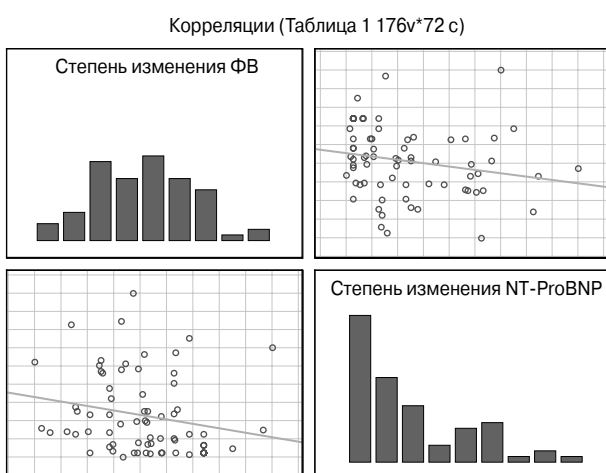
Изменения КСО оказались существенными только во 2-й группе, разницы между группами исходно и после НАХТ не выявлено. КДО в обеих группах существенно не изменялся. По-другому обстоит дело с ФВ ЛЖ, которая в 1-й группе снижается на 11%, а во 2-й группе всего лишь на 6%, но тем не менее значимо. Разница между группами являлась недостоверной. ИНСС также между группами не различался исходно и после НАХТ. Но ухудшение сократимости оказалось существенным у всех больных.

Как видно из табл. 2, диастолическая функция ЛЖ страдает на фоне приема НАХТ, основными показателями, увеличившимися после НАХТ, оказались объемы ЛП в обеих группах, отношение Е/А и фракция систолического наполнения. Ранняя диастолическая скорость по боковой стенке достоверно уменьшалась только в группе с чрезмерным повышением NT-ProBNP после НАХТ. По остальным показателям имела тенденция ухудшения диастолической функции. Разница между группами имела место только по ФСН после НАХТ.

В табл. 3 представлены результаты изменения показателей деформации миокарда ЛЖ и ЛП до и после НАХТ. Как видно из табл. 3, деформация миокарда общая и деформация при различных позициях достоверно ухудшаются после НАХТ в обеих группах.

У больных с меньшим ответом на НАХТ со стороны биомаркеров больше изменяются показатели деформации ЛП. Различий между группами не обнаружено.

Чем больше процент прироста NT-ProBNP, тем больше ухудшение ФВ ЛЖ (коэффициент Спирмена $-0,34$, $p < 0,05$); рис. 2. Ухудшение по биомаркеру NT-ProBNP более 10%

Рис. 2. Взаимосвязь степени изменения при НАХТ биомаркера NT-ProBNP и степени изменения ФВ ЛЖ.**Таблица 2. Диастолическая функция ЛЖ у больных двух групп до и после НАХТ**

		Исходно	Конечный этап	ри-к
Объем левого предсердия, мл/м²	1-я группа	32,7±12,7	42,6±12,7	0,02
	2-я группа	36,4±13	46,3±13,2	0,0002
p1-2		0,3	0,3	
V трикуспидальной регургитации, см/с	1-я группа	230,3±22,8	244,8±28,5	0,1
	2-я группа	230,8±28,6	241,6±41,6	0,11
p1-2		0,9	0,76	
e' laterale, см/с	1-я группа	12,6±3,1	10,7±2,2	0,04
	2-я группа	12,3±3,3	11,5±2,7	0,17
p1-2		0,74	0,27	
e' septale, см/с	1-я группа	9,9±2,1	8,9±1,9	0,15
	2-я группа	9,6±2,8	9,8±2,2	0,2
p1-2		0,68	0,13	
E/e'	1-я группа	7,0±1,5	7,2±1,4	0,69
	2-я группа	7,0±1,3	6,5±1,8	0,1
p1-2		1,0	0,14	
E/A	1-я группа	1,2±0,2	0,7±0,1	0,00001
	2-я группа	1,15±0,4	0,7±0,2	0,04
p1-2		0,62	1,0	
IVRT, м/с	1-я группа	94±11	97±14	0,4
	2-я группа	91±16	98±13	0,01
p1-2		0,47	0,33	
КЖ	1-я группа	0,55±0,17	0,62±0,2	0,27
	2-я группа	0,54±0,14	0,59±0,11	0,04
p1-2		0,8	0,4	
Фракция систолического наполнения (ФСН), %	1-я группа	0,6±0,06	0,4±0,06	0,00001
	2-я группа	0,58±0,06	0,52±0,02	0,00001
p1-2		0,2	0,00001	

имеет прогностическое значение выраженной кардиотоксичности НАХТ с $\chi^2=7,17$, $p=0,008$.

При множественной регрессии получена модель, где сочетание нижеуказанных показателей имело статистическое значение, что отражено в табл. 4.

Степень изменения маркера ST-2 имела достоверные корреляционные связи со степенью изменения КСО, объема ЛП, общей продольной деформации, деформации и скорости деформации при 4- и 2-камерном исследовании, а также скорости деформации ЛП. Следует отметить, что

Таблица 3. Динамика показателей деформации ЛЖ и ЛП до и после НАХТ

		Исходно	Конечный этап	ри-к
S mean 3-x, %	1-я группа	9,6±1	8,4±0,8	0,0005
	2-я группа	10,3±1,5	9,2±1,1* (0,007)	0,00001
S mean 4-x, %	1-я группа	10,6±1,1	9±1,2	0,0003
	2-я группа	10,6±1,5	9,2±1,1	0,00001
S mean 2-x, %	1-я группа	10,2±1,5	8,8±1,1	0,004
	2-я группа	10,3±1,7	9,1±1,1	0,00001
S total, %	1-я группа	10,1±1	8,8±0,9	0,0004
	2-я группа	10,4±1,3	9,1±0,9	0,00001
SR total, с¹	1-я группа	0,48±0,1	0,43±0,09	0,83
	2-я группа	0,52±0,13	0,45±0,1	0,002
GSA+, %	1-я группа	11,1±2,9	10,2±2,5	0,33
	2-я группа	11,1±2,7	9,8±1,8	0,004
GSR+, с¹	1-я группа	0,69±0,2	0,62±0,14	0,24
	2-я группа	0,66±0,2	0,58±0,1	0,009
GSRE, с¹	1-я группа	0,84±0,3	0,69±0,15	0,07
	2-я группа	0,78±0,2	0,67±0,2	0,005
GSRL, с¹	1-я группа	0,65±0,2	0,56±0,1	0,1
	2-я группа	0,65±0,2	0,56±0,1	0,1

*Достоверность между группами.

величина коэффициента Спирмена не такая большая, тем не менее все они статистически достоверны (табл. 5).

Все 72 пациентки с РМЖ исходно до проведения НАХТ имели сохранную систолическую функцию ЛЖ. ФВ составила 60,4±3,7%, индексированные показатели конечно-диастолического и конечно-систолического объема в норме, индекс Tei составил 0,54±0,19. Во время НАХТ на этапе промежуточного исследования отмечается увеличение индекса КСО ($p=0,02$ по сравнению с исходным), сразу после окончания курса НАХТ наблюдалось дальнейшее прогрессирование индекса КСО ($p=0,006$ по сравнению с исходным значением). Причем размеры ЛЖ в диастолу практически не изменялись. ФВ при промежуточном исследовании снизилась на 4,5% ($p=0,00001$) и после окончания НАХТ – на 8,3% ($p=0,00001$). В то же время индекс Tei существенно не менялся (табл. 6).

В нашем исследовании мы оценили ранние изменения миокарда ЛЖ во время проведения НАХТ у пациенток с РМЖ. На основании наших результатов, принимая во внимание всю популяцию пациентов, НАХТ, несомненно, вызывает изменения систолической и диастолической функции, снижение скоростных показателей стенок и показателей деформации миокарда ЛЖ и ЛП, увеличение кардиоспецифических маркеров. Наиболее чувствительным и специфичным маркером субклинической дисфункции миокарда ЛЖ являются показатели диастолической функции и деформации миокарда ЛЖ и ЛП, также уровень сывороточных биомаркеров – NT-ProBNP и ST-2.

Обсуждение

Не решен вопрос комплексной оценки состояния ССС у пациентов, получающих химиотерапию. Кардиотоксичность может не проявляться в течение многих лет или даже десятилетий и протекать под маской субклинической дисфункции миокарда. Таким образом, данные пациенты должны находиться под непрерывным кардиомониторингом на протяжении всей жизни. Согласно документу ЕОК от 2016 г. кардиотоксичность определяется как снижение сократительной функции миокарда, характеризующееся снижением ФВ ЛЖ более чем на 10%, до уровня менее 53%, и

Таблица 4. Результаты множественной регрессии

Итоги регрессии для зависимой переменной: ухудшение NT-proBNP R=0,84362186 R ² =0,71169785 Скоррект. R ² =0,67806260 F(7,60)=21,159 p						
	Коэффициенты регрессии	Статистическая ошибка – БЕТА	B	Статистическая ошибка – B	t(60)	p
Свободный член			0,985730	0,292060	3,37510	0,001299
ΔNT-ProBNP	-0,95797	0,243952	-0,534940	0,136225	-3,92689	0,000225
NT-ProBNP после НАХТ	1,09748	0,141315	0,020439	0,002632	7,76622	0,000000
NT-proBNP	-1,36334	0,230462	-0,022598	0,003820	-5,91567	0,000000
ΔSR4	-0,19557	0,073303	-0,446568	0,167379	-2,66800	0,009797
ΔФСН	0,30058	0,078166	0,973963	0,253280	3,84540	0,000294
DT после НАХТ	-0,27027	0,076508	-0,004169	0,001180	-3,53260	0,000798
Одышка после НАХТ	0,21025	0,073646	0,257255	0,090113	2,85482	0,005904

Таблица 5. Корреляционная связь между степенью изменения ST-2 и степенью изменения эхокардиографических показателей

Степень изменения	Коэффициент Спирмана
KCO	0,24
Объема ЛП	0,3
Stotal	-0,32
S4	-0,3
S2	-0,3
SR4	-0,24
SR2	-0,3
GSR+	0,32
GSRE	0,41
GSRL	0,28

должно быть подтверждено повторным исследованием спустя 3 нед после инициации химиотерапии [8, 9].

С постепенным увеличением общей выживаемости онкологических больных сердечно-сосудистая токсичность, связанная с химио-/лучевой терапией, привлекает все большее внимание врачей-клиницистов. Кардиотоксичность НАХТ впервые обнаружена у пациентов с метастатическим HER2+ РМЖ. Считается, что механизм кардиотоксичности связан с интерференцией кардиопротективных механизмов нейрегулина-1/HER. Ретроспективные исследования показывают значительно более высокие показатели кардиотоксичности, до 32–42%, среди пациентов, получающих НАХТ [10]. Текущие рекомендации по мониторингу КАХ включают рутинную оценку ФВ ЛЖ во время и после химиотерапии, исходя из стратегий непрерывного кардиомониторинга, используемых в рандомизированных клинических исследованиях [11]. Потенциальные преимущества рутинного кардиологического наблюдения включают раннее выявление кардиотоксичности до развития клинических симптомов, что позволяет на ранней стадии инициировать медикаментозную терапию. Тем не менее текущие практические рекомендации Национальной всеобщей онкологической сети и Американского общества клинической онкологии подтверждают, что на данный момент оптимальная частота кардиомониторинга остается неясной. Хотя пациентам, получающим НАХТ, рекомендуется

непрерывный кардиомониторинг, во всех руководствах отмечается, что оптимальный интервал не определен [12]. Чрезмерный скрининг на кардиотоксичность также представляет потенциальный вред для пациентов, что несет определенную нагрузку на систему здравоохранения. Одной из возможных стратегий является адаптация режима кардиомониторинга на основе индивидуального риска кардиотоксичности, определяемого исходными факторами сердечно-сосудистого риска.

Исследовательскими группами по визуализации в кардиоонкологии ЕОК в сотрудничестве с EACVI оценены современные данные о роли визуализации сердечно-сосудистых заболеваний, включая трансторакальную ЭхоКГ, магнитно-резонансную томографию и компьютерную томографию до, во время и после химиотерапии [13].

Серийная оценка ФВ ЛЖ является наиболее точным параметром для рутинного мониторинга КАХ у онкологических пациентов. Динамику ФВ ЛЖ следует оценивать путем сравнения исходных и последующих значений. D. Cardinale и соавт. (2020 г.) продемонстрировали, что ФВ ЛЖ является прогностическим маркером КАХ [14]. Хотя некоторые авторы подвергают сомнению роль ФВ ЛЖ из-за низкой чувствительности и специфичности, O. Oren и соавт. (2021 г.) обнаружили, что сократительная способность миокарда ЛЖ значительно снижалась сразу после завершения курсов химиотерапии, а субклинические изменения миокарда присутствовали у большего числа пациентов [15]. Большинство этих данных свидетельствуют о поздних изменениях ФВ ЛЖ у пациентов, получавших химиотерапию. L. Wang и соавт. в своем исследовании продемонстрировали, что значения ФВ ЛЖ до лечения оказались предикторами более позднего возникновения СН у пациентов, получавших таргетную терапию [16]. Прогностическая ценность и сроки серийных измерений ФВ ЛЖ во время химиотерапии для верификации и мониторинга КАХ остаются до конца неясными.

Совместные рекомендации ASE/EACVI по диастолической функции поддерживают проведение комплексной оценки диастолической функции ЛЖ у онкологических пациентов [17]. У пациентов с систолической дисфункцией часто наблюдается сопутствующая диастолическая дисфункция. В проспективных исследованиях сообщалось, что удлинение и снижение параметров диастолической функции предсказывало снижение ФВ ЛЖ более чем

Таблица 6. Показатели систолической функции ЛЖ исходно, во время и после НАХТ

N=72	Исходно	НАХТ	Окончание НАХТ	p1	p2	p3
иКСО	25,1±5,7	27,5±(7,1)	28,2±(7,6)	0,02	0,006	0,5
иКДО	63,4±(12,4)	61,8±(16,8)	60,6±(12,1)	0,51	0,17	0,62
ФВ	60,4±3,7	57,7±3,8	55,4±2,9	0,00001	0,00001	0,0001
Индекс Tei	0,54±(0,19)	0,55±(0,17)	0,57±(0,19)	0,7	0,34	0,5

на 10% в течение 3 мес, а значительное увеличение индекса контрактильности миокарда сразу после введения НАХТ предсказывало неблагоприятные отдаленные результаты [18, 19]. Клинические проявления правожелудочковой недостаточности крайне редки, но некоторые препараты, такие как антрациклин, циклофосфамид и 5-фторурацил, вызывают нарушение систолической и диастолической функции правого желудочка (ПЖ). Эхокардиографическая оценка ПЖ у пациентов, получающих химиотерапию, должна включать следующие измерения: базальный диаметр и площадь, систолическую экскурсию в плоскости трикуспидального кольца, пик систолической скорости в трикуспидальном кольце по данным ТД и фракционное изменение площади. Данная методика является наиболее чувствительным маркером для раннего выявления дисфункции ПЖ.

В последние несколько лет для более раннего выявления дисфункции миокарда разработаны новые параметры оценки, такие как скорость деформации, что значительно повысило надежность и чувствительность трансторакальной ЭхоКГ.

Недавние исследования сосредоточены на выявлении ранних чувствительных маркеров субклинической дисфункции миокарда ЛЖ [20]. На данный момент ФВ ЛЖ не является чувствительным параметром для выявления кардиотоксичности, так как влияние условия нагрузки и ее изменения являются наиболее частыми во время химиотерапии (увеличение объема из-за внутривенного введения химиотерапии или сокращение объема из-за рвоты или диареи). Таким образом, важно использовать другие параметры, кроме ФВ ЛЖ, для ранней диагностики кардиотоксичности и выявления новых параметров, на которые не влияют условия нагрузки. Среди показателей функция миокарда GLS, определяемая с помощью ЭхоКГ (метод «отслеживания пятен»), является наиболее изученным маркером и обеспечивает простую и количественную оценку глобальной систолической функции по длинной оси. Глобальная продольная деформация (GLS) с помощью спекл-трекинговой ЭхоКГ (STE) является чувствительным маркером систолической функции ЛЖ и может верифицировать ранние изменения в морфофункциональной структуре миокарда. Также продемонстрирована прогностическая ценность GLS для последующей кардиотоксичности среди пациентов, получавших НАХТ. K. Negishi и соавт. показали, что изменение GLS от исходного уровня на 11% (95% ДИ 8,3–14,6%) являлось наиболее чувствительным предиктором КАХ [21]. В клинической практике GLS также может помочь согласовать значимость бессимптомных колебаний ФВ ЛЖ, возникающих при серийной визуализации. На основании рекомендаций ASE относительное снижение $GLS > 15\%$ отражает клинически значимое изменение систолической функции ЛЖ, которое требует ранней профилактики КАХ [22]. Неопределенная чувствительность ФВ ЛЖ в оценке раннего нарушения систолической функции у пациентов с НАХТ и разработка новых методов изучения деформации миокарда привели к увеличению количества исследований, направленных на определение чувствительности маркеров для оценки КАХ. Максимальная степень систолической деформации миокарда и ее пиковая скорость использовались на региональном и глобальном уровнях. D. Mele и соавт. провели одно из первых исследований с использованием 2D-STE в 2015 г. и продемонстрировали, что данная методика чувствительна и специфична для субклинической дисфункции миокарда ЛЖ, ассоциированной с химиотерапией [23]. Исследования показали, что 2D STE более чувствительна, чем снижение ФВ ЛЖ, для ранней верификации субклинической дисфункции ЛЖ [24]. Также в наблюдательном исследовании проанализирована серийная оценка CCC до и после химиотерапии путем сравнения GLS с ФВ ЛЖ.

Обнаружено, что GLS является наиболее чувствительным методом для выявления субклинического повреждения миокарда на ранних стадиях. GLS значительно снизился без какого-либо снижения ФВ ЛЖ [25]. Хорошая прогностическая ценность регионарной деформации также отмечена в небольших исследованиях с более короткими периодами наблюдения. В совместном консенсусе ASE/EACVI представлен практический подход к использованию GLS у пациентов, получающих химиотерапию, на основе большого количества данных для раннего выявления субклинической дисфункции миокарда ЛЖ [26].

Актуальность сыровоточных биомаркеров за последние годы возросла значительно, согласно рекомендациям ЕОК измерение BNP 35 пг/мл и NT-ProBNP 125 пг/мл в качестве порогового значения является важным критерием СН [27]. Потенциальная привлекательность натрийуретических пептидов как маркера кардиотоксичности заключается в их способности демонстрировать субклиническую дисфункцию миокарда ЛЖ. В то время как для диагностики СН известны пороговые значения данных маркеров, их точные значения при АХК все еще неизвестны. Недавний метаанализ 8 независимых исследований с участием 695 пациентов, получавших НАХТ, показал небольшую, но статистически значимую корреляцию между началом химиотерапии и окончанием курса [28]. D. Lenihan и соавт. (2016 г.) основное внимание в своих исследованиях уделили важности циркулирующих сердечных биомаркеров в диагностике кардиотоксичности у пациентов, получающих НАХТ [29]. Их результаты подтвердили достоверность серийных измерений BNP/NT-ProBNP при прогнозировании КАХ. Комбинация оценки GLS с определением концентрации сердечных биомаркеров предложена для повышения диагностической точности для раннего обнаружения кардиотоксичности. В частности, интеграция NT-ProBNP и GLS потенциально полезна для выявления ранней субклинической дисфункции миокарда ЛЖ. Ранний скрининг и превентивная профилактика данной категории пациентов могут улучшить результаты и замедлить прогрессирование КАХ при выборе стратегии ранней превентивной профилактики. У 22 (44%) пациентов с повышенным уровнем NT-ProBNP обнаружено абсолютное снижение GLS до значений менее 20%, и 12 (24%) пациентов имели относительное снижение $GLS > 15\%$ [30, 31].

Растущее количество данных подтверждает сильную прогностическую ценность ST2 при сердечно-сосудистых заболеваниях. Измерения растворимого ST2 являются сильным прогностическим биомаркером, который предоставляет независимую и дополнительную информацию у пациентов с СН. ST-2 является членом суперсемейства рецепторов интерлейкина-1, который существует в двух формах: трансмембранный рецептор (ST2L) и растворимый ST2. Соответственно, сыровоточные уровни ST-2 сильно коррелируют с уровнем в крови натрийуретических пептидов. В документе Американского колледжа кардиологов/Американской кардиологической ассоциации от 2013 г. по лечению СН впервые даны рекомендации по исследованию биомаркеров, таких как ST-2 и галектин-3, как при острой, так и при хронической СН [32]. Они предоставляют рекомендации класса IIb и признают прогностическую ценность ST-2 как предиктора смертности и повторных госпитализаций по поводу СН. В клинической практике уровень ST2 преимущественно используется для прогнозирования смертности после раннего острого инфаркта миокарда или декомпенсированной СН, поскольку исходный уровень ST2 повышен из-за растяжения миокарда, вызванного перегрузкой объема желудочков.

Оптимальное ведение пациентов с риском КАХ включает контроль сердечно-сосудистых факторов риска, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, и рутинный кардиомониторинг во время НАХТ. Хотя ранее иден-

тифицированы некоторые клинические факторы риска кардиотоксичности, необходимо преобразовать эти данные в валидированный инструмент оценки риска. На основе долгосрочного наблюдения за исследованием A. Mathew и соавт. (2016 г.) предложили шкалу риска, основанную на возрасте и исходной ФВ ЛЖ, для прогнозирования риска кардиотоксичности. Несмотря на эти усилия, одни только клинические факторы не могут выявить всех пациентов, которые входят в группу риска [33]. Данная изменчивость предполагает, что генетические факторы могут играть роль в индивидуальной восприимчивости к неблагоприятным сердечно-сосудистым эффектам химиотерапии, направленной на HER2. После разработки точный инструмент прогнозирования риска может использоваться для принятия решений об оптимальной частоте кардиомониторинга, потенциальной пользе профилактических кардиопротекторных препаратов или для выявления пациентов, которым следует получать альтернативные схемы лечения рака, связанные с более низким риском кардиотоксичности.

Химиотерапевтические агенты вызывают бессимптомные изменения систолической и диастолической функции сердца. Эти изменения показаны с помощью двухмерной ЭхоКГ со стандартным доплеровским и импульсным доплерографией. Значительные изменения систолической и диастолической функции сердца произошли через 3 и 6 мес после начала химиотерапии, но эти изменения более выражены для большинства измерений ТД по сравнению со стандартной ЭхоКГ. Значительное снижение эхокардиографических параметров тканевой и стандартной доплерографии наблюдалось в период непрерывного кардиомониторинга.

Заключение

Для улучшения отдаленных результатов и качества жизни пациентов необходимо сбалансировать ожидаемые преимущества НАХТ с сердечно-сосудистым риском, специфичным для лечения, и определить стратегии профилактики кардиотоксичности. Расширение знаний о визуализирующих и циркулирующих биомаркерах привело к более раннему выявлению субклинической дисфункции миокарда ЛЖ, и это дает возможность для ранней профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Более того, растущая осведомленность о повреждениях ССС, связанных с КАХ, способствует развитию новых междисциплинарных подходов к кардио-онкологической помощи пациентам с РМЖ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

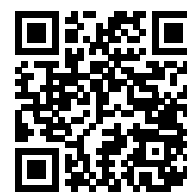
Литература/References

- Patel A, Unni N, Peng Y. The Changing Paradigm for the Treatment of HER2-Positive Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(8):2081. DOI:10.3390/cancers12082081
- An S, Duchesneau E, Strassle P. Pathologic complete response and survival after neoadjuvant chemotherapy in cT1-T2/N0 HER2+ breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2022;8(1):65. DOI:10.1038/s41523-022-00433-x
- Takada M, Toi M. Neoadjuvant treatment for HER2-positive breast cancer. *Chin Clin Oncol*. 2020;9(3):32. DOI:10.21037/cco-20-123
- Radulescu L, Radulescu D, Ciuleanu T. Cardiotoxicity Associated with Chemotherapy Used in Gastrointestinal Tumours. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(8):806. DOI:10.3390/medicina57080806
- Perez I, Taveras Alam S, Hernandez G, Sancassani R. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction: An Overview for the Clinician. *Clin Med Insights Cardiol*. 2019;13:1179546819866445. DOI:10.1177/1179546819866445
- Bojan A, Torok-Vistai T, Parvu A. Assessment and Management of Cardiotoxicity in Hematologic Malignancies. *Dis Markers*. 2021;2021:6616265. DOI:10.1155/2021/6616265
- Gong F, Cascino G, Murtagh G, Akhter N. Circulating Biomarkers for Cardiotoxicity Risk Prediction. *Curr Treat Options Oncol*. 2021;22(6):46. DOI:10.1007/s11864-021-00845-0
- Keefe D. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer*. 2002;95(7):1592-600. DOI:10.1002/cncr.10854
- Zamorano J, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-801. DOI:10.1093/eurheartj/ehw211
- Lee Chuy K, Yu A. Cardiotoxicity of Contemporary Breast Cancer Treatments. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20(6):51. DOI:10.1007/s11864-019-0646-1
- Плохова Е.В., Дундуа Д.П. Кардионкология. Основные принципы профилактики и лечения кардиотоксичности на фоне химиотерапии у онкологических пациентов. *Клиническая практика*. 2019;10(1):31-41 [Plokhova EV, Doundoua DP. Cardiooncology. Basic Principles of Prevention and Treatment of Cardiotoxicity in Cancer Patients. *Journal of Clinical Practice*. 2019;10(1):31-41 (in Russian)]. DOI:10.17816/clinpract10130-40
- Ruddy K, Sangaralingham L, Van Houten H. Utilization of Cardiac Surveillance Tests in Survivors of Breast Cancer and Lymphoma After Anthracycline-Based Chemotherapy. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13(3):e005984. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005984
- Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2020;22(9):1504-24. DOI:10.1002/ehf.1957
- Cardinale D, Iacopo F, Cipolla C. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:26. DOI:10.3389/fcvm.2020.00026
- Oren O, Neilan T, Fradley M, Bhatt D. Cardiovascular Safety Assessment in Cancer Drug Development. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(24):e024033. DOI:10.1161/JAHA.121.024033
- Wang L, Tan T, Halpern E. Major Cardiac Events and the Value of Echocardiographic Evaluation in Patients Receiving Anthracycline-Based Chemotherapy. *Am J Cardiol*. 2015;116(3):442-6. DOI:10.1016/j.amjcard.2015.04.064
- Lang R, Badano L, Mor-Avi V. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14. DOI:10.1016/j.echo.2014.10.003
- Upshaw J, Finkelman B, Hubbard R. Comprehensive Assessment of Changes in Left Ventricular Diastolic Function With Contemporary Breast Cancer Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1 Pt 2):198-210. DOI:10.1016/j.jcmg.2019.07.018
- Venturelli F, Masetti R, Fabi M. Tissue Doppler Imaging for anthracycline cardiotoxicity monitoring in pediatric patients with cancer. *Cardiooncology*. 2018;4:6. DOI:10.1186/s40959-018-0032-3
- Nicol M, Baudet M, Cohen-Solal A. Subclinical Left Ventricular Dysfunction During Chemotherapy. *Card Fail Rev*. 2019;5(1):31-6. DOI:10.15420/cfr.2018.25.1
- Negishi K, Negishi T, Hare J, et al. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(5):493-8. DOI:10.1016/j.echo.2013.02.008
- Liu J, Barac A, Thavendiranathan P, Scherrer-Crosbie M. Strain Imaging in Cardio-Oncology. *JACC CardioOncol*. 2020;2(5):677-89. DOI:10.1016/j.jacc.2020.10.011
- Mele D, Rizzo P, Pollina A, et al. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: role of ultrasound deformation imaging as an aid to early diagnosis. *Ultrasound Med Biol*. 2015;41(3):627-43. DOI:10.1016/j.ultrasmedbio.2014.11.015

24. Ben Abdallah I, Ben Nasr S, Chourabi C. The Predictive Value of 2D Myocardial Strain for Epirubicin-Induced Cardiotoxicity. *J Oncol*. 2020;2020:5706561. DOI:10.1155/2020/5706561
25. Li J, Chang H, Banchs J. Detection of subclinical cardiotoxicity in sarcoma patients receiving continuous doxorubicin infusion or pre-treatment with dexrazoxane before bolus doxorubicin. *Cardiooncology*. 2020;6:1. DOI:10.1186/s40959-019-0056-3
26. Plana J, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(10):1063-93. DOI:10.1093/ehjci/jeu192
27. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2022;27(2):625-43. DOI:10.1007/s10741-021-10105-w
28. Xu A, Huang L, Liu W, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone for gastric carcinoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014;9(1):e86941. DOI:10.1371/journal.pone.0086941
29. Lenihan D, Stevens P, Massey M. The Utility of Point-of-Care Biomarkers to Detect Cardiotoxicity During Anthracycline Chemotherapy: A Feasibility Study. *J Card Fail*. 2016;22(6):433-8. DOI:10.1016/j.cardfail.2016.04.003
30. Mueller C, McDonald K, de Boer R. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(6):715-31. DOI:10.1002/ehf.1494
31. Alam S, Chandra S, Saran M. To study the usefulness and comparison of myocardial strain imaging by 2D and 3D echocardiography for early detection of cardiotoxicity in patients undergoing cardiotoxic chemotherapy. *Indian Heart J*. 2019;71(6):468-75. DOI:10.1016/j.ihj.2019.11.253
32. Yancy C, Jessup M, Bozkurt B. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-239. DOI:10.1016/j.jacc.2013.05.019
33. Mathew A, Romond E. Systemic therapy for HER2-positive early-stage breast cancer. *Curr Probl Cancer*. 2016;40(2-4):106-16. DOI:10.1016/j.cupr.2016.09.002

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.07.2022



OMNIDOCTOR.RU

Ритуксимаб-индуцированный интерстициальный пневмонит при неходжкинской лимфоме. Клинический случай

Н.А. Огнерубов^{✉1}, Т.С. Антипова²

¹ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина», Тамбов, Россия;

²ООО «ПЭТ-Технолоджи», Тамбов, Россия

Аннотация

Ритуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело против CD20+ лимфоцитов, применяемое для лечения неходжкинских лимфом, гематологических и аутоиммунных заболеваний – ревматоидного артрита, системной красной волчанки, тромбоцитопенической пурпуры, гемолитической анемии, рассеянного склероза. Безопасность препарата имеет важное значение для принятия решения о лечении. Интерстициальные заболевания легких, ассоциированные с ритуксимабом, встречаются редко.

Цель. Описать случай интерстициального пневмонита, индуцированного ритуксимабом в монорежиме по окончании поддерживающей терапии.

Материалы и методы. Под наблюдением находился пациент 37 лет с неходжкинской лимфомой стадии IIB, с поражением небных миндалин, шейных и подчелюстных лимфатических узлов с обеих сторон. Гистологически – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома.

Результаты. Больному по поводу диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы IIB стадии проведено 6 курсов химиоиммунотерапии по схеме R-CHOP, по окончании которых получен полный клинико-метаболический ответ. Назначена поддерживающая терапия ритуксимабом в дозе 375 мг/м² каждые 2 мес на протяжении 2 лет. На этом этапе лечения проводилась совмещенная позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией с 18F-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ) с интервалом 4–5 мес. При этом каких-либо рентгенологических проявлений легочной патологии не выявлено. Через 7 нед после последнего введения ритуксимаба (24 мес) по результатам очередной ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ выявлены рентгенологические изменения, которые расценены как интерстициальный пневмонит, какие-либо респираторные проявления заболевания отсутствовали. Признаков прогрессирования опухолевого процесса не обнаружено.

Заключение. Ритуксимаб может способствовать развитию поздней легочной токсичности в виде интерстициального пневмонита у больных неходжкинской лимфомой в молодом возрасте после завершения поддерживающей терапии в течение 24 мес. ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ является основным методом диагностики легочной токсичности.

Ключевые слова: неходжкинская лимфома, ритуксимаб, интерстициальный пневмонит, ПЭТ/КТ

Для цитирования: Огнерубов Н.А., Антипова Т.С. Ритуксимаб-индуцированный интерстициальный пневмонит при неходжкинской лимфоме. Клинический случай. Consilium Medicum. 2022;24(6):408–411. DOI: 10.26442/20751753.2022.6.201279

CASE REPORT

Rituximab-induced interstitial pneumonitis in patient with non-Hodgkin lymphoma: a clinical case

Nikolai A. Ognerubov^{✉1}, Tatiana S. Antipova²

¹Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia;

²PET-Technology, Tambov, Russia

Abstract

Rituximab is a chimeric monoclonal antibody against CD20+ lymphocytes used to treat non-Hodgkin lymphoma, hematological and autoimmune diseases – rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, thrombocytopenic purpura, hemolytic anemia, multiple sclerosis. The safety of the drug is critical to the choice of treatment. Rituximab-associated interstitial lung disease is rare.

Objective. To describe a case of interstitial pneumonitis induced by rituximab in monotherapy at the end of maintenance therapy.

Materials and methods. We describe a case of a 37-year-old patient with stage IIB non-Hodgkin lymphoma involving palatine tonsils and cervical and submandibular lymph nodes on both sides. Histologically, this tumor was a diffuse large B-cell lymphoma.

Results. A patient received six R-CHOP courses of chemotherapy and immunotherapy for stage IIB diffuse large B-cell lymphoma. After the therapy, a complete clinical and metabolic response was achieved. Rituximab maintenance therapy was administered at a dose of 375 mg/m² every 2 months for 2 years. At this treatment stage, combined positron tomography and 18F-fluorodeoxyglucose computed tomography (PET/CT with 18F-FDG) was performed at 4–5 months intervals. No radiological signs of pulmonary diseases were detected. Seven weeks after the last dose of rituximab (24 months), another PET/CT with 18F-FDG showed radiological changes that were considered to be interstitial pneumonitis, with no respiratory signs of the disease. No signs of tumor progression were found.

Conclusion. Rituximab may contribute to late pulmonary toxicity presented as interstitial pneumonitis in non-Hodgkin lymphoma patients at a young age after maintenance therapy for 24 months. PET/CT with 18F-FDG is the primary method of diagnosing pulmonary toxicity.

Keywords: non-Hodgkin lymphoma, rituximab, interstitial pneumonitis, PET/CT

For citation: Ognerubov NA, Antipova TS. Rituximab-induced interstitial pneumonitis in patient with non-Hodgkin lymphoma: a clinical case. Consilium Medicum. 2022;24(6):408–411. DOI: 10.26442/20751753.2022.6.201279

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Огнерубов Николай Алексеевич** – д-р мед. наук, канд. юрид. наук, проф., зав. каф. онкологии Медицинского института ФГБОУ ВО «ТГУ им. Г.Р. Державина», засл. работник высшей школы РФ, засл. врач РФ. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

Антипова Татьяна Сергеевна – врач Центра ядерной медицины ООО «ПЭТ-Технолоджи». ORCID: 0000-0003-4165-8397

✉ **Nikolai A. Ognerubov** – D. Sci. (Med.), Cand. Sci. (Law), Prof., Derzhavin Tambov State University. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

Tatiana S. Antipova – doctor, PET-Technology. ORCID: 0000-0003-4165-8397

Введение

Ритуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело против CD20+ В-лимфоцитов, которое эффективно используется для лечения неходжкинских лимфом в сочетании с химиотерапией с 1998 г. Кроме того, он применяется для лечения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, рассеянного склероза и аутоиммунной гемолитической анемии [1–4].

У 10% пациентов отмечаются побочные реакции, обусловленные введением ритуксимаба, в виде лихорадки, озноба и артериальной гипотензии, как правило, при первой инфузии [5]. Респираторные явления в виде кашля, озноба, бронхоспазма, одышки, синусита были зарегистрированы у 38% пациентов, получавших ритуксимаб [6].

Тяжелая легочная токсичность в виде фиброзной пневмонии, пневмонита, интерстициальной пневмонии встречается редко [4].

Частота интерстициального пневмонита колеблется от 0,01 до 0,03%. Позднее, по мере накопления клинического опыта, появились новые сообщения о более высоких показателях встречаемости – 3,7–10% [7].

На страницах периодической печати этой проблеме посвящены единичные казуистические наблюдения и обзоры [8–10]. В 2012 г. А. Hadjinicolaou и соавт. опубликовали результаты систематического обзора литературы для подтверждения интерстициального заболевания легких, индуцированного ритуксимабом, встречающейся в базах PubMed, Cochrane Library и EMBASE до июня 2010 г. Всего они выявили 121 случай интерстициального пневмонита [11].

Среди клинических симптомов наиболее распространенными являются одышка, лихорадка и сухой кашель. Другие симптомы включали утомляемость, кровохарканье, сыпь на коже, боли в грудной клетке [11, 12].

Тем не менее А. Hadjinicolaou и соавт. (2012 г.) наблюдали бессимптомное течение в 20,7% наблюдений. Заболевание выявлялось случайно, с помощью различных методов медицинской визуализации [11].

Н. Lioté и соавт. (2010 г.) в зависимости от начала заболевания различают три клинических варианта: острый, с началом менее 7 дней после введения ритуксимаба; острый/подострый – от 7 до 21 дня; хронический – более 30 дней [12].

К факторам риска развития интерстициального пневмонита, индуцированного ритуксимабом, относят: основной диагноз, возраст, статус ECOG, а также низкий уровень сывороточного альбумина. Причем возраст и статус ECOG являются предикторами развития интерстициального пневмонита. Считают, что это заболевание возникает в 75% случаев при диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме, у лиц пожилого возраста при медиане возраста 65 лет, с преобладанием мужского пола – 52% [11]. Однако это состояние может возникать и у молодых пациентов. D. Lee и соавт. (2007 г.) описали случай интерстициального пневмонита у 35-летней женщины с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой после 3 курсов химиотерапии R-CHOP [13].

Среднее количество циклов ритуксимаба, проведенных до начала клинического дебюта, составило 4,1 (диапазон 1–12 циклов) [14].

Основным методом диагностики интерстициального пневмонита является спиральная компьютерная томография органов грудной клетки. Рентгенологическими проявлениями при этом были затемнения по типу «матового стекла», а также признаки альвеолита, легочного фиброза и консолидации. Совмещенная позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией с 18F-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ) применялась в 20,7% случаев, демонстрируя при этом диффузное или пятнистое поглощение легочной тканью радиофармпрепарата [14].

Рис. 1. Пациент П., 37 лет. Через 12 мес после начала поддерживающей терапии ритуксимабом.



На проекциях максимальной интенсивности (МIP) ПЭТ, аксиальной и корональной КТ и совмещенной ПЭТ/КТ в паренхиме легких очаговых и инфильтративных изменений нет.

Цель исследования – представить случай интерстициального пневмонита, индуцированного ритуксимабом в качестве поддерживающей терапии, у молодого пациента при неходжкинской лимфоме.

Материалы и методы

Под наблюдением находился больной 37 лет с неходжкинской лимфомой IIВ стадии, с двусторонним поражением небных миндалин, шейных и подчелюстных лимфатических узлов. Выполнена биопсия шейного лимфатического узла. При гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях выявлена диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома с экспрессией CD20. ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ проводилась на томографе Optima PET/CT 560 (GE).

Мы сообщаем о молодом пациенте с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой, у которого интерстициальный пневмонит развился по окончании 12 инфузий ритуксимаба в качестве поддерживающей терапии.

Результаты

Больной П., 37 лет, считает себя больным на протяжении 2 мес, когда стала повышаться температура тела по вечерам до 38,3°C, появились профузная потливость и образования на шее с обеих сторон. Похудел на 8 кг. Обследован. Выполнена ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ. По данным ПЭТ/КТ выявлены увеличенные небные миндалины, шейные и подчелюстные лимфатические узлы с повышенной метаболической активностью, максимальное значение стандартизированного уровня накопления (SUVmax) – 3,7–5,6. Произведена биопсия шейного лимфатического узла слева. При гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях выявлена диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома с экспрессией CD20. Установлен диагноз неходжкинской лимфомы IIВ стадии, с двусторонним поражением небных миндалин, шейных и подчелюстных лимфатических узлов, по поводу чего проведено 6 циклов

иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP в стандартном режиме. По завершении лечения выполнена ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ, достигнута ПЭТ-негативная ремиссия. После этого пациенту проводилась поддерживающая терапия инфузией ритуксимаба в дозе 375 мг/м² каждые 2 мес на протяжении 2 лет, всего 12 введений.

На этом этапе лечения проводилась ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ с интервалом 4–5 мес. При этом каких-либо рентгенологических проявлений легочной патологии не обнаружено (рис. 1).

Через 7 нед после последнего введения ритуксимаба (24 мес) по результатам очередной ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ выявлены диффузные интерстициальные уплотнения по типу «матового стекла» в правом и левом легком с повышенной фиксацией радиофармпрепарата легочной тканью. Коэффициент SUVmax равнялся 10,51. Признаков прогрессирования опухолевого процесса не обнаружено. Указанные изменения расценены как интерстициальный пневмонит (рис. 2).

При этом какие-либо респираторные симптомы заболевания у пациента отсутствовали.

Обсуждение

Ритуксимаб представляет собой мышиное/человеческое химерное моноклональное антитело против CD20+ В-лимфоцитов, которое было одобрено н FDA в конце 1998 г. для лечения ряда злокачественных гематологических и аутоиммунных заболеваний. Он применяется как в монорежиме, так и в сочетании с химиотерапией [3].

Легочные осложнения при лекарственной терапии злокачественных новообразований могут быть быстропрогрессирующими, тяжелыми и даже фатальными. При назначении химиотерапии клиницисты должны представлять ее последствия и принимать решения о возможности продолжения лечения потенциально опасным препаратом.

Легочная токсичность при применении ритуксимаба относится к разряду редких осложнений. Частота возникновения составляет от 0,01 до 10% [7, 14–16]. Такой разброс частоты обусловлен разницей между результатами в клинических исследованиях и реальной клинической практикой. В целом частота интерстициального пневмонита при применении ритуксимаба выше, а прогноз хуже.

Первично-следственную связь роли ритуксимаба в развитии интерстициального пневмонита доказать трудно.

Важной диагностической проблемой в таких случаях является комбинированное применение ритуксимаба с химиотерапевтическими препаратами, особенно при лечении лимфом, поскольку они также могут способствовать развитию легочной токсичности.

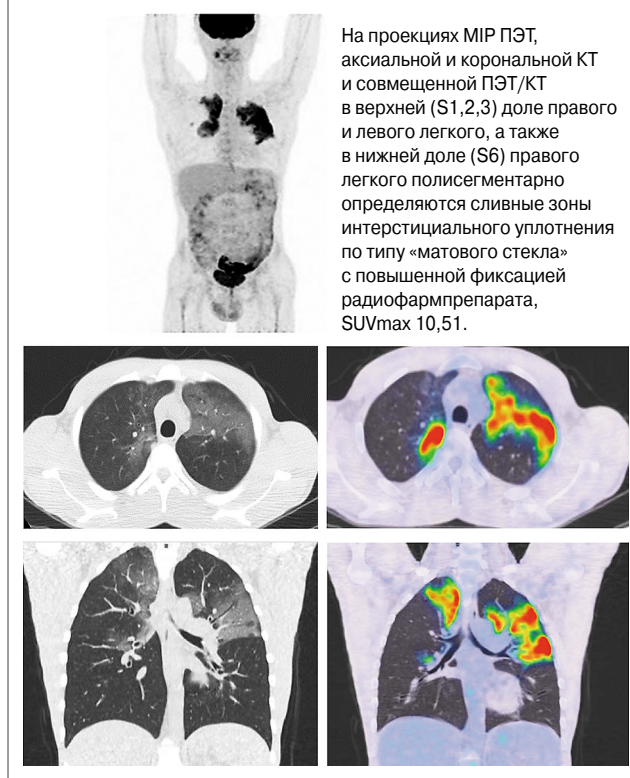
Тем не менее в литературе имеются сообщения, свидетельствующие о вкладе ритуксимаба в развитие легочной токсичности. Так, среди более 100 пациентов с лимфомой, получивших CHOP в сочетании с ритуксимабом, пневмонит наблюдался чаще, составляя 7%, а при его отсутствии в схеме лечения – в 3% [17].

Кроме того, интерстициальный пневмонит встречался и у больных после инфузий ритуксимаба в монорежиме по поводу системной красной волчанки, ревматоидного артрита и тромбоцитопенической пурпуры [18, 19]. Также его развитие возможно и в процессе лечения. Так, D. Makenzi и соавт. (2021 г.) описали случай интерстициального пневмонита у пациента с фолликулярной лимфомой через 4 нед после завершения 2-го цикла терапии ритуксимабом с бендамустином [4].

В проведенном ретроспективном анализе D. Ennishi и соавт. (2008 г.) описывают 13 случаев интерстициального пневмонита среди 90 больных после лечения по схеме R-CHOP, в то время как у 105 пациентов после полихимиотерапии по схеме CHOP не зарегистрировано ни одного наблюдения [20].

Приведенный случай интересен тем, что пациент получал ритуксимаб в качестве поддерживающей терапии на

Рис. 2. Пациент П., 37 лет. Через 7 нед по окончании поддерживающей терапии (2 года) ритуксимабом.



протяжении 24 мес. Этот факт в утвердительной форме позволяет рассматривать ритуксимаб как причину развития интерстициального пневмонита.

Клинические и рентгенологические проявления интерстициального пневмонита развиваются через несколько недель после лечения [13]. По данным других авторов, среднее время от начала введения ритуксимаба до появления клинической или рентгенологической симптоматики составляет 30 дней (колебания до 158 дней) [14].

В клинической картине преобладают сухой, непродуктивный кашель, одышка при физической нагрузке и лихорадка, редко встречаются кровохарканье, боль в грудной клетке, озноб. В 20% случаев заболевание протекает бессимптомно, при этом диагноз ставится с помощью дополнительных методов обследования [15].

У представленного пациента заболевание протекало бессимптомно. Диагноз интерстициального пневмонита был поставлен случайно в процессе динамического наблюдения при очередной ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ через 7 нед по окончании 12 введений ритуксимаба в режиме поддерживающей терапии на протяжении 24 мес.

Для постановки диагноза применяются различные методы медицинской визуализации, включая спиральную КТ, ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ, бронхоскопию с трансбронхиальной биопсией, а при ее неэффективности – трансбронхиальную криобиопсию. Последняя является высокоинформативным методом морфологического подтверждения диагноза [4].

По данным рентгеновской КТ выявляют двусторонние диффузные поражения по типу «матового стекла». В ряде случаев также описаны проявления организуемой пневмонии, альвеолита, легочного фиброза и консолидации [4, 14].

ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ проведено 20,7% пациентов из 121 с интерстициальным пневмонитом. При этом обнаружены двустороннее, реже одностороннее диффузное поглощение радиофармпрепарата или пятнистое накопление 18F-ФДГ в гиперметаболических узелках. Такое поглощение

свидетельствует об активации нейтрофилов в легких. В 15 случаях ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ выявила различные рентгенологические изменения, характерные для интерстициального пневмонита при отсутствии клинических проявлений [14].

ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ является очень чувствительным методом визуализации для выявления интерстициального пневмонита и может использоваться на ранних стадиях при подозрении на легочную токсичность [14].

В представленном случае диагноз интерстициального пневмонита установлен с помощью ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ, по результатам которой выявлены зоны интерстициального уплотнения по типу «матового стекла» с обеих сторон с повышенной фиксацией радиофармпрепарата, SUVmax 10,51.

Заключение

Ритуксимаб-индуцированное интерстициальное заболевание легких является редким, но потенциально фатальным осложнением.

Длительная поддерживающая терапия ритуксимабом может способствовать развитию поздней легочной токсичности в виде интерстициального пневмонита у молодых пациентов с неходжкинской лимфомой. В представленном клиническом случае заболевание протекало бессимптомно.

Появление любых респираторных симптомов у больных, получающих ритуксимаб, является основанием для исключения проявлений интерстициального пневмонита.

ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ является методом выбора для диагностики легочной токсичности при злокачественных новообразованиях. Она позволяет диагностировать ранние проявления интерстициального заболевания легких до клинической реализации и рентгенологических изменений. Согласно полученным данным коэффициент стандартизированного максимального поглощения радиофармпрепарата SUVmax легочной тканью составил 10,51.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

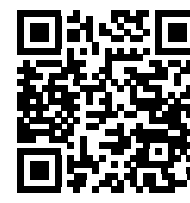
Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Rastetter W, Molina A, White CA. Rituximab: expanding role in therapy for lymphomas and autoimmune diseases. *Annu Rev Med.* 2004;55(1):477-503. DOI:10.1146/annurev.med.55.091902.104249
2. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 2007;146(1):25-33. DOI:10.7326/0003-4819-146-1-200701020-00006
3. Sibilla J, Gottenberg J-E, Mariette X. Rituximab: A new therapeutic alternative in rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine.* 2008;75(5):526-32. DOI:10.1016/j.jbspin.2008.02.009
4. Makenzi D, Sabina V, Adrien J, et al. Rituximab Induced Interstitial Lung Disease Diagnosis, Treatment Outcome, and Risk's Factor, a Place for Transbronchial Pulmonary Cryobiopsy. *Case Reports Clin Med.* 2021;10(10):284-94. DOI:10.4236/crcm.2021.1010036
5. Barber NA, Ganti AK. Pulmonary toxicities from targeted therapies: a review. *Target Oncol.* 2011;6(4):235-243. DOI:10.1007/s11523-011-0199-0
6. Genentech. Rituxan: highlights of prescribing information (revised), 2008. Available at: <http://www.gene.com/gene/products/information/pdf/rituxan-prescribing.pdf>. Accessed: 02.09.2011.
7. Krishnaswamy UM, Maka VV, Subramanian M, et al. Rituximab Induced Interstitial Lung Disease in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma: A Clinical Study of Six Cases and Review of the Literature. *Lymphoma.* 2014;2014(4):1-6. DOI:10.1155/2014/160421
8. Wu Y, Sun X, Liu J, et al. Interstitial pneumonitis during rituximab-containing chemotherapy for primary central nervous system lymphomas: a case report and review of literature. *Chinese Neurosurg J.* 2018;4(1):1. DOI:10.1186/s41016-017-0106-3
9. Aage S, Patel A, Kendre P, Anand A. Rituximab-induced interstitial lung disease in a patient with follicular lymphoma: A rare case report. *Lung India.* 2015;32(6):620. DOI:10.4103/0970-2113.168135
10. Zoorob D, Zarudskaya O, Khurshid N, Lutz M. Rituximab related non-infectious lung injury complicating treatment of severe TTP in pregnancy – literature review and case-report. *Obstet Gynecol Int J.* 2022;13(1):58-63. DOI:10.15406/ogij.2022.13.00626
11. Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Parfrey H, et al. Non-infectious pulmonary toxicity of rituximab: a systematic review. *Rheumatology.* 2012;51(4):653-62. DOI:10.1093/rheumatology/ker290
12. Liote H, Liote F, Seroussi B, et al. Rituximab-induced lung disease: a systematic literature review. *Eur Respir J.* 2010;35(3):681-7. DOI:10.1183/09031936.00080209
13. Lee DM, Oh SY, Yoon HA, et al. Rituximab-induced Interstitial Pneumonitis in a Young Patient: A Case Report and Review of the Literature. *Korean J Hematol.* 2007;42(4):423. DOI:10.5045/kjh.2007.42.4.423
14. Liu X, Hong X-N, Gu Y-J, et al. Interstitial pneumonitis during rituximab-containing chemotherapy for non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2008;49(9):1778-83. DOI:10.1080/10428190802270886
15. Czuczman MS, Gregory SA. The future of CD20 monoclonal antibody therapy in B-cell malignancies. *Leuk Lymphoma.* 2010;51(6):983-94. DOI:10.3109/10428191003717746
16. Kim KM, Kim H-C, Jeon K-N, et al. Rituximab-CHOP Induced Interstitial Pneumonitis in Patients with Disseminated Extranodal Marginal Zone B Cell Lymphoma. *Yonsei Med J.* 2008;49(1):155. DOI:10.3349/ymj.2008.49.1.155
17. Swords R, Power D, Fay M, et al. Interstitial pneumonitis following rituximab therapy for immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Am J Hematol.* 2004;77(1):103-4. DOI:10.1002/ajh.20135
18. Kishi J, Nanki T, Watanabe K, et al. A case of rituximab-induced interstitial pneumonitis observed in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2009;48(4):447-8. DOI:10.1093/rheumatology/kep015
19. Dhooira S, Sehgal IS, Aggarwal AN, et al. Diagnostic Yield and Safety of Cryoprobe Transbronchial Lung Biopsy in Diffuse Parenchymal Lung Diseases: Systematic Review and Meta-Analysis. *Respir Care.* 2016;61(5):700-12. DOI:10.4187/respcare.04488
20. Ennishi D, Terui Y, Yokoyama M, et al. Increased incidence of interstitial pneumonia by CHOP combined with rituximab. *Int J Hematol.* 2008;87(4):393-7. DOI:10.1007/s12185-008-0066-7

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.07.2022



OMNIDOCTOR.RU

Персонализированный подход в лечении рака щитовидной железы

З.А. Раджабова✉

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Основной целью работы является улучшение результатов лечения диссеминированного неоперабельного рака щитовидной железы путем персонализированного подбора таргетных препаратов. Знание генных мутаций при выборе препарата позволит в дальнейшем улучшить выживаемость пациентов с редкими мутациями. Несмотря на небольшую выборку пациентов, определение мутации вне зависимости от локализации и корзинные исследования позволят в будущем не дожидаться результатов на протяжении десятка лет, а использовать результаты терапии в настоящий момент у редкой категории пациентов. Корзинные исследования дают возможность редким пациентам персонализированно подобрать препарат относительно мутаций в опухолевой ткани, независимо от пораженного органа.

Ключевые слова: генные мутации, персонализированная терапия, биомаркеры, *NTRK*-мутации, *RET*-мутации, корзинные исследования

Для цитирования: Раджабова З.А. Персонализированный подход в лечении рака щитовидной железы. Consilium Medicum. 2022;24(6):412–415. DOI: 10.26442/20751753.2022.6.201769

REVIEW

Personalized approach in the treatment of thyroid cancer: A review

Zamira Ah.-G. Radzhabova✉

Petrov National Medicine Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The main goal is to improve treatment outcomes of disseminated inoperable thyroid cancer through a personalized choice of targeted agents. Considering gene mutations in drug choice will further improve the survival of patients with rare mutations. Despite the small sample of patients, mutation detection, regardless of localization, and basket studies will allow future results to be obtained much faster than in a dozen years and use these results in this rare category of patients. Basket studies allow patients with rare disorders to receive personalized therapy according to mutations in tumor tissue, regardless of the affected organ.

Keywords: gene mutations, personalized therapy, biomarkers, *NTRK*-mutations, *RET*-mutations, basket studies

For citation: Radzhabova ZAh.-G. Personalized approach in the treatment of thyroid cancer: A review. Consilium Medicum. 2022;24(6):412–415. DOI: 10.26442/20751753.2022.6.201769

В настоящее время возможности стандартной лекарственной терапии для пациентов с диссеминированным раком щитовидной железы (РЩЖ) ограничены [1, 2]. Развитие фундаментальной и клинической онкологии, понимание биологии опухолевого роста позволяют находить новые мишени для таргетного воздействия на опухоль и добиваться лучших результатов лечения данной группы пациентов [3–7]. Однако внедрение персонализированного подхода при РЩЖ требует расширенных знаний о молекулярной генетике и таргетной терапии не только от химиотерапевтов, но и от хирургов, радиологов и эндокринологов. Настоящий обзор посвящен углубленному изучению молекулярно-генетических маркеров в лечении РЩЖ.

Персонализированная терапия

Персонализированная терапия – это правильное лечение для правильной группы пациентов в правильное время [8]. В отличие от стандартного лечения, одинакового для всех пациентов, персонализированную терапию необходимо подбирать таким образом, чтобы она была наиболее эффективна и переносима у конкретного больного.

Мутации и опухолевый рост

Масштабные геномные и транскриптомные исследования позволяют создать пул генетических данных и выя-

вить характерные драйверные мутации в опухолях, которые обеспечивают опухоли преимущество в росте. Когда какой-либо опухолевый драйвер мутирует, образуются активные мутантные белки, запускающие передачу сигналов внутри клетки. Это приводит к неконтролируемой пролиферации и повышению выживаемости клеток, то есть запускает опухолевую трансформацию [9].

Рассмотрим несколько типов мутаций, которые описаны в качестве опухолевых драйверов при РЩЖ.

Генные мутации – мутации в пределах одного гена.

Точечные мутации – замена одного нуклеотида в последовательности ДНК. Например, это мутации *BRAF V600E* при дифференцированном и анапластическом РЩЖ (АРЩЖ) [10], мутации *RET M918T* при медулярном РЩЖ [11].

Хромосомные мутации – более крупные геномные поломки, перестройки одной или нескольких хромосом:

- инсерция – вставка участка хромосомы;
- делеция – потеря участка хромосомы;
- инверсия – поворот участка хромосомы на 180°;
- дупликация – удвоение участка хромосомы;
- транслокация – обмен участками нехомологичных хромосом или слияние двух нехомологичных хромосом в одну.

Так, при РЩЖ описаны перестройки генов *NTRK*, *RET*, *ALK* [12]. Если при хромосомной перестройке 2 гена сщи-

Информация об авторе / Information about the author

✉ Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна – канд. мед. наук, доц., зав. хирургическим отделением опухолей головы и шеи, науч. сотр., врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: radzam@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6895-0497

✉ Zamira Ah.-G. Radzhabova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Petrov National Medicine Research Center of Oncology. E-mail: radzam@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6895-0497

Рис. 1. Агностические биомаркеры, таргетная терапия для которых может быть одобрена к 2024 г.

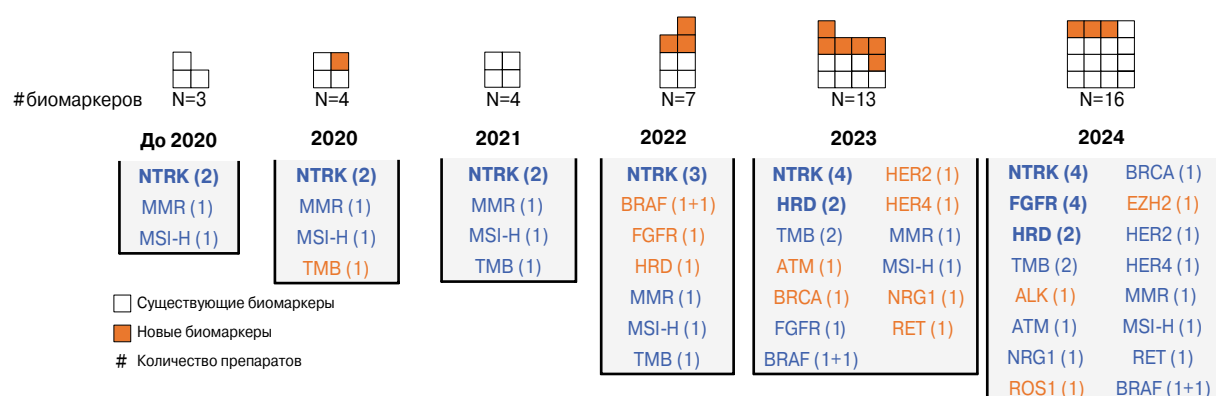


Рис. 2. Изучение терапии для редких молекулярных подтипов опухолей возможно в рамках корзинных исследований.



ваются друг с другом, обычно они вместе указываются в отчете, например перестройка *TPM3-NTRK1* [13].

Селективное воздействие на специфические мутантные белки в опухоли может помочь повысить эффективность лечения и снизить его токсичность [5–7]. Если в опухоли определены конкретные драйверные мутации, это позволяет понять, какой именно таргетный препарат для данного пациента мы можем подобрать.

Агностические биомаркеры

Таргетные препараты, нацеленные на специфические молекулярные мишени, уже стали стандартом терапии при немелкоклеточном раке легкого (мутации генов *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*), меланоме (мутация *BRAF*), раке молочной железы (амплификация гена *ERBB2*) [14–16].

Сегодня исследования демонстрируют эффективность ряда таргетных препаратов при драйверных мутациях и различных типах опухолей вне зависимости от расположения опухоли [5, 17]. Назначение препаратов на основе молекулярной мишени независимо от типа опухоли называют агностическим (англ. tumor-agnostic). Примерами одобренных регуляторами ряда стран агностических показаний являются перестройки генов *NTRK*, микросателлитная нестабильность, высокая мутационная нагрузка, мутация *BRAF V600E* [17–20].

Исследуются новые биомаркеры, которые в будущем позволят нам подбирать таргетную терапию большему количеству больных. К 2024 г. 11 новых агностических показаний может быть одобрено (рис. 1). На данный момент речь идет об испытаниях фазы I/II, II и III, начатых до 31 декабря 2020 г., по данным *Trialtrove*, *Clinicaltrials.gov*, *EudraCT*, *ChiCTR*. В это число включены исследования, требующие отбора пациентов на основе изменений конкретных биомаркеров; предполагается, что все текущие испытания приведут к одобрению дальнейшего применения.

«Биомаркер» определяется как любая биологическая молекула, обнаруженная в крови или тканях, которая имеет либо прогностическое, либо предиктивное значение при лечении опухолей и для которой в настоящее время проверяется эффективность терапии в популяции пациентов, у которых эта молекула была выявлена.

Корзинные исследования

«Золотым стандартом» доказательности в медицине являются рандомизированные клинические исследования (РКИ), однако для редких типов опухолей проведение РКИ может быть недоступно [21]. На примере перестроек *NTRK* показано, что до получения результатов РКИ, изучающего папиллярный РПЖ (ПРПЖ), должно пройти 87 лет, для АРПЖ – 104 года [22]. Однако уже сейчас есть категория пациентов, которые нуждаются в этом лечении по жизненным показаниям, поэтому невозможно ждать результатов так долго. Учитывая нарастающую фрагментацию популяции пациентов, сбор доказательств является сегодня существенным препятствием для персонализированных методов лечения [21].

Для решения этой проблемы разработаны инновационные дизайны клинических исследований, в частности корзинные исследования, которые могут помочь ускорить получение данных надлежащего качества в прецизионной онкологии [21, 23]. Корзинные исследования (англ. basket trial) – это однорукавные исследования, в которые набирают пациентов с определенной геномной поломкой в опухоли вне зависимости от того, какой орган у пациента поражен (рис. 2).

Корзинные исследования позволяют быстрее получить данные и имплементировать в клиническую практику новые методы лечения редких опухолей. Большое значение здесь имеют данные реальной клинической практики (англ. real world data), клинко-геномные базы данных, которые позволяют собрать больше информации о пациентах, мутациях,

эффективности и безопасности лекарственных препаратов, чтобы дополнить данные клинических испытаний [23].

Мутации в гене *BRAF*

BRAF является наиболее частым онкогеном при РЩЖ. Точечная мутация *BRAF V600E* приводит к замене аминокислоты валин на глутаминовую кислоту в положении 600, описана в 40–70% случаев ПРЩЖ. Мутация *BRAF V600E* также определяется в случаях АРЩЖ, развившегося из пиллярной карциномы [10].

Исследуются таргетные препараты, которые специфически ингибируют *BRAF* (дабрафениб и вемурафениб) или MEK – белок, расположенный ниже *BRAF* в сигнальном каскаде (траметиниб). Первыми были опубликованы данные исследования II фазы, изучавшего действие вемурафениба у пациентов с метастатическим ПРЩЖ с мутацией *BRAF V600E*, рефрактерным к терапии радиоактивным йодом. Вемурафениб продемонстрировал противоопухолевую активность у пациентов, которые не получали мультикиназные ингибиторы (частота объективного ответа – ЧОО – 38,5%, медиана выживаемости без прогрессирования – ВВП – 18,2 мес), и у предлеченных пациентов (ЧОО – 27,3%, медиана ВВП – 8,9 мес). Профиль безопасности вемурафениба соответствовал ранее опубликованным данным для меланомы [3].

В дальнейшем были представлены результаты применения комбинации *BRAF*- и MEK-ингибиторов – дабрафениб + траметиниб – при ПРЩЖ (ЧОО – 54%, медиана ВВП – 15,1 мес, медиана длительности ответа – 13,3 мес) [4]. Обновленные результаты применения комбинации дабрафениб + траметиниб при АРЩЖ опубликованы в 2022 г., анализ включил 36 пациентов [6]. Объективный ответ наблюдался у 56%, при этом 1/2 из них сохраняли ответ через 12 мес. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 14,5 мес [6]. Профиль безопасности соответствовал предыдущим наблюдениям [6]. Комбинация ингибиторов *BRAF*+MEK дабрафениба и траметиниба при АРЩЖ с мутацией *BRAF V600E* одобрена Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) [17].

Ингибиторы *BRAF* и MEK в настоящее время изучаются также как возможность восстановления чувствительности опухоли к терапии радиоактивным йодом в случае радиоидодрефрактерного РЩЖ [24].

В июне 2022 г. FDA выдало одобрение по агностическому показанию для лечения взрослых и детей в возрасте 6 лет и старше с нерезектабельными или метастатическими солидными опухолями с мутацией *BRAF V600E* для комбинации дабрафениб + траметиниб. Одобрение основано на данных исследований II фазы ROAR и данных субпротокола H исследования NCI-MATCH, в котором ЧОО составляла до 80% у пациентов с солидными опухолями с мутацией *BRAF V600E*, включая глиомы, рак желчевыводящих путей, колоректальный рак и др. [17].

Мутации в гене *RET*

RET-онкоген представляет собой значимую мишень при диссеминированном РЩЖ [25]. Точечные мутации *RET* являются ключевым событием молекулярного патогенеза медуллярного РЩЖ (МРЩЖ). При наследственном МРЩЖ мутации встречаются до 90% случаев, при спорадическом – у 46% пациентов в российской популяции [26]. Перестройки гена *RET* обнаруживаются менее чем в 10% случаев ПРЩЖ и являются значимыми онкогенными драйверами [12].

Селективные ингибиторы RET могут уменьшить проблемы токсичности мультикиназных ингибиторов и увеличить противоопухолевую активность за счет действия на резистентные мутантные формы белка RET [7]. Пралсетиниб является селективным ингибитором RET, одобренным FDA для пациентов в возрасте 12 лет и старше с распространен-

ным или метастатическим МРЩЖ с активирующими мутациями *RET*, которым требуется системная терапия, или с распространенным или метастатическим РЩЖ с перестройками гена *RET* [26, 27]. Эффективность и безопасность пралсетиниба оценивали в исследовании ARROW: ЧОО составила 60% у предлеченных пациентов с МРЩЖ; 71% у пациентов с МРЩЖ, ранее не получавших системную терапию, и 89% у пациентов с РЩЖ с перестройками гена *RET*. Пралсетиниб в целом переносился хорошо, частыми нежелательными явлениями (НЯ) 3-й степени и выше были артериальная гипертензия (17%), нейтропения (13%), лимфопения (12%) и анемия (10%). Серьезные связанные с лечением НЯ зарегистрированы у 15% пациентов, наиболее частым из них был пневмонит (4%) [7].

Мутации в генах *NTRK*

Перестройки генов *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3* представляют собой важный онкогенный драйвер при различных типах опухолей у взрослых и детей [25]. Перестройки генов *NTRK* характерны для некоторых редких типов опухолей, таких как секреторная карцинома слюнной железы и инфантильная фибросаркома, но также встречаются при других: РЩЖ, опухолях мягких тканей, раке легкого, раке молочной железы, колоректальном раке, опухолях желчевыводящих путей и др. [5]. Частота слияний генов *NTRK* при РЩЖ составляет 2,5–25,9% [25].

Изучаются препараты, селективно воздействующие на белки TRK, такие как энтректиниб и ларотректиниб. Данные эффективности TRK-ингибиторов получены в разных популяциях пациентов, разного возраста, с различными типами опухолей, поэтому сравнение их эффективности провести не представляется возможным.

Энтректиниб – высокоактивный и селективный ингибитор тирозинкиназ TRK и *ROS1*, разработанный для повышения эффективности в ЦНС, показан для лечения пациентов с солидными опухолями с перестройками генов *NTRK* и пациентов с *ROS1*-положительным немелкоклеточным раком легкого [19]. В отличие от ларотректиниба, энтректиниб является слабым субстратом для Р-гликопротеина, обратного транспортера лекарств через гематоэнцефалический барьер, поэтому достигает высокой концентрации в центральной нервной системе (ЦНС) и демонстрирует противоопухолевую активность как при первичных опухолях ЦНС, так и при метастатическом поражении головного мозга [28, 29]. Подробные данные об эффективности энтректиниба у пациентов с различными подтипами РЩЖ пока не опубликованы.

В интегрированный анализ данных по энтректинibu у взрослых пациентов с солидными опухолями с перестройками генов *NTRK* включены 150 пациентов, из них 20,7% уже имели метастазы в ЦНС, по оценке исследователей. Энтректиниб продемонстрировал стойкую системную и интракраниальную эффективность: ЧОО – 61,3%, медиана длительности ответа – 20 мес, медиана ВВП – 13,8 мес, медиана ОВ – 37,1 мес. Для энтректиниба опубликованы показатели интракраниальной эффективности, интракраниальная ЧОО – 69,2% у пациентов с измеримыми метастазами в ЦНС на начало исследования. Профиль безопасности благоприятный, большинство НЯ – 1–2-й степени, наиболее частые связанные с лечением НЯ – изменение вкусовых ощущений, диарея и набор веса [5].

Ларотректиниб является ингибитором киназ TRK и показан для лечения пациентов с солидными опухолями с перестройками генов *NTRK* в случае местнораспространенного или метастатического заболевания или если хирургическая резекция может привести к тяжелым осложнениям, а также при отсутствии удовлетворительных стандартных вариантов лечения [20]. Опубликованы данные о 29 пациентах с РЩЖ с перестройками генов *NTRK* (ПРЩЖ, n=20; фолликулярный РЩЖ, n=2; АРЩЖ, n=7),

получавших ларотретиноб. ЧОО составила 86% у пациентов с ПРЩЖ/фолликулярным РЩЖ и 29% при АРЩЖ. Двухлетняя длительность ответа, ВБП и ОВ – 81, 69 и 76% соответственно. Большинство НЯ – 1–2-й степени, у 2 (7%) пациентов наблюдались НЯ 3-й степени, связанные с лечением (анемия и лимфоцитопения) [28].

Для выявления пациентов, которым могут быть полезны конкретные таргетные методы лечения, важно, чтобы молекулярно-генетические исследования стали рутинным этапом клинической оценки пациентов с распространенным РЩЖ.

Заключение

Генетика опухолей является достаточно сложной для понимания, но это то, что сегодня востребовано и необходимо для определения тактики лечения. Тесное взаимодействие эндокринологов, хирургов, радиологов, патоморфологов и онкологов, входящих в состав междисциплинарной команды, поможет обеспечить своевременное тестирование пациентов, а также соответствующее лечение при выявлении значимых молекулярных мишеней.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Дифференцированный рак щитовидной железы. Рубрикатор клинических рекомендаций. 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/329_1/ Ссылка активна на 15.05.2022 [Differentsirovannyi rak shchitovidnoi zhelezy. Rubrikator klinicheskikh rekomendatsii. 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/329_1/ Accessed: 15.05.2022 (in Russian)].
2. Медулярный рак щитовидной железы. Рубрикатор клинических рекомендаций. 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/332_1/ Ссылка активна на 15.05.2022 [Medullarnyi rak shchitovidnoi zhelezy. Rubrikator klinicheskikh rekomendatsii. 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/332_1/ Accessed: 15.05.2022 (in Russian)].
3. Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EE, et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600E-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):1272–82. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30166-8
4. Shah M, Wei L, Wirth L, et al. Results of randomized phase II trial of dabrafenib versus dabrafenib plus trametinib in BRAF-mutated papillary thyroid carcinoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(15):6022.
5. Krzakowski M. Updated analysis of the efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive solid tumors. *J Clin Oncol.* 2022;40(16):3099.
6. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant anaplastic thyroid cancer: updated analysis from the phase II ROAR basket study. *Ann Oncol.* 2022;33(4):406–15. DOI:10.1016/j.annonc.2021.12.014
7. Subbiah V, Hu M, Wirth LJ, et al. Pralsetinib for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registration, phase 1/2 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(8):491–501. DOI:10.1016/S2213-8587(21)00120-0
8. Gill J, Fontrier A-M, Miralco A, Kanavos P. Access to Personalised Oncology in Europe. *London School of Economics.* 2020. Available at: <http://eprints.lse.ac.uk/107505/> Accessed: 17.05.2022.

9. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, et al. Cancer Genome Landscapes. *Science.* 2013;339(6127):1546–58. DOI:10.1126/science.1235122
10. Румянцев П.О., Никифорович П.А., Полозников А.А., и др. Мутация BRAFV600E при папиллярном раке щитовидной железы. Клинические и методологические аспекты. *Вопросы онкологии.* 2019;65(1):16–26 [Rumyantsev PO, Nikiforovich PA, Poloznikov AA, et al. BRAFV600E mutation in papillary thyroid carcinoma. clinical and methodological aspects. *Problems in oncology (voprosy onkologii).* 2019;65(1):16–26 (in Russian)].
11. Амосенко Ф.А., Бржезовский В.Ж., Лшбченко Л.Н., и др. Анализ мутаций в протоонкогене RET у российских больных с медулярным раком щитовидной железы. *Генетика.* 2003;39(6):847–54 [Amosenko FA, Brzhezovskiy VZh, Lyubchenko LN, et al. Analysis of mutations of the ret proto-oncogene in patients with medullary thyroid carcinoma. *Russian Journal of Genetics.* 2003;39(6):847–54 (in Russian)].
12. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cell.* 2014;159(3):676–90. DOI:10.1016/j.cell.2014.09.050
13. Савчук М., Швед Н.В., Савёлов Н.А., Плакса И.Л. Папиллярный рак щитовидной железы с транслокацией в гене TPM3-NTRK1. *Опухоли головы и шеи.* 2022;12(1):65–71 [Savchuk MR, Shved NV, Savelov NA, Plaksa IL. Papillary thyroid cancer with translocation in the TPM3-NTRK1 gene. *Head and Neck Tumors (HNT).* 2022;12(1):65–71 (in Russian)].
14. Злокачественное новообразование бронхов и легкого. Рубрикатор клинических рекомендаций. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/30_3/ Ссылка активна на 17.05.2022 [Zlokachestvennoe novoobrazovanie bronkhov i legkogo. Rubrikator klinicheskikh rekomendatsii. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/30_3/ Accessed: 17.05.2022 (in Russian)].
15. Меланома кожи и слизистых оболочек. Рубрикатор клинических рекомендаций. 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/546_1/ Ссылка активна на 17.05.2022 [Melanoma kozhi i slizistyykh obolochek. Rubrikator klinicheskikh rekomendatsii. 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/546_1/ Accessed: 17.05.2022 (in Russian)].
16. Рак молочной железы. Рубрикатор клинических рекомендаций. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/379_4/ Ссылка активна на 17.05.2022 [Rak molochnoi zhelezy. Rubrikator klinicheskikh rekomendatsii. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/379_4/ Accessed: 17.05.2022 (in Russian)].
17. MEKINIST (trametinib) prescribing information. Novartis US, 2022. Available at: <https://www.novartis.us/sites/www.novartis.us/files/mekinist.pdf> Accessed: 17.05.2022.
18. KEYTRUDA (pembrolizumab) prescribing information. 2021. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125514s096lbl.pdf Accessed: 17.05.2022.
19. ROZLYTREK (entrectinib) prescribing information. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212725s000lbl.pdf Accessed: 17.05.2022.
20. VITRAKVI (larotrectinib) prescribing information. 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/211710s004lbl.pdf Accessed: 17.05.2022.
21. Rodes Sanchez M, Henderson N, Steuten L. Bridging the Gap: Pathways for Regulatory and Health Technology Assessment of Histology Independent Medicines. OHE Consulting Report, London: Office of Health Economics. 2020. Available at: <https://www.ohe.org/publications/bridging-gap-pathways-regulatory-and-health-technology-assessment-histology-independent/> Accessed: 17.05.2022.
22. Lozano-Ortega G, Hodgson M, Csintalan C, et al. PPM11 Tumour-specific randomized controlled trials in rare oncogene-driven cancers: asking for the impossible? *Value Health.* 2019;22(3):S838–9.
23. Brogaard N, Abdul-Ghani R, Bayle A, et al. Learnings from the Assessments of Entrectinib and Larotrectinib: Health technology assessment challenges associated with tumour-agnostic therapies: learnings from the assessments of entrectinib and larotrectinib. OHE Consulting Report, London: Office of Health Economics. 2021. Available at: <https://www.ohe.org/publications/learnings-assessments-entrectinib-and-larotrectinib-health-technology-assessment/> Accessed: 17.05.2022.
24. Leblouex S, Do Cao C, Zerdoud S, et al. MERAIODE: A redifferentiation phase II trial with trametinib and dabrafenib followed by radioactive iodine administration for metastatic radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer patients with a BRAFV600E mutation (NCT 03244956). *J Endocr Soc.* 2021;5(Suppl. 1):A876.
25. Capdevila J, Awada A, Führer-Sakel D, et al. Molecular diagnosis and targeted treatment of advanced follicular cell-derived thyroid cancer in the precision medicine era. *Cancer Treat Rev.* 2022;106:102380.
26. Газизова Д. Прогностические критерии клинического течения и лечебная тактика при медулярном раке щитовидной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. Режим доступа: <https://www.endocrinetr.ru/sites/default/files/specialists/science/dissertation/gazizova1.pdf> Ссылка активна на 17.05.2022 [Gazizova D. Prognosticheskie kriterii klinicheskogo techenia i lechebnaya taktika pri medullarnom rake shchitovidnoi zhelezy. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2013. Available at: <https://www.endocrinetr.ru/sites/default/files/specialists/science/dissertation/gazizova1.pdf> Accessed: 17.05.2022. (in Russian)].
27. GAVRETO (pralsetinib) prescribing information. 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213721s000lbl.pdf Accessed: 17.05.2022.
28. Waguespack SG, Drilon A, Lin JJ, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion-positive thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2022;186(6):631–43.
29. Fischer H, Ullah M, de la Cruz CC. Entrectinib, a TRK/ROS1 inhibitor with anti-CNS tumor activity: differentiation from other inhibitors in its class due to weak interaction with P-glycoprotein. *Neuro Oncol.* 2020;22(6):819–29.

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.06.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.07.2022



OMNIDOCTOR.RU

Эндокринологические осложнения на фоне противоопухолевой терапии. Лекция для практических врачей

А.А. Глибка, Н.В. Мазурина, Е.А. Трошина✉

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Таргетная терапия и ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО) все чаще используются для лечения многих солидных опухолей. Применение алпелисиба и ИКТИО сопряжено с риском развития различных побочных эффектов, в частности эндокринных дисфункций. В этой лекции четко прописаны первичный скрининг, мониторинг, подбор терапии и неотложные ситуации для каждой эндокринопатии, т.е. для гипергликемии во время лечения алпелисибом и для деструктивного тиреоидита и гипопизита на фоне терапии ИКТИО.

Ключевые слова: гипергликемия, деструктивный тиреоидит, гипопизит, алпелисиб, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа

Для цитирования: Глибка А.А., Мазурина Н.В., Трошина Е.А. Эндокринологические осложнения на фоне противоопухолевой терапии. Лекция для практических врачей. Consilium Medicum. 2022;24(6):416–421. DOI: 10.26442/20751753.2022.6.201695

LECTURE

Endocrine side effects during cancer treatment. Lecture for practitioners

Anastasiya A. Glibka, Natalya V. Mazurina, Ekaterina A. Troshina✉

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Abstract

Targeted therapy and immune checkpoint inhibitors (ICI) are increasingly being used to treat many solid tumors. The use of alpelisib and ICPI has a risk of side-effects, particularly endocrine dysfunctions. In this lecture, there are clearly stated: initial screening, monitoring, selection of therapy and emergency situations for each endocrinopathy, i.e. hyperglycemia during treatment with alpelisib and destructive thyroiditis and hypophysitis during treatment of ICI.

Keywords: hyperglycemia, destructive thyroiditis, hypophysitis, alpelisib, immune checkpoint inhibitors

For citation: Glibka AA, Mazurina NV, Troshina EA. Endocrine side effects during cancer treatment. Lecture for practitioners. Consilium Medicum. 2022;24(6):416–421. DOI: 10.26442/20751753.2022.6.201695

Противоопухолевая терапия в современной онкологии является высокоэффективным и перспективным методом лечения. Расширение ее возможностей в последние годы происходит за счет совершенствования стандартных методик и создания принципиально новых по механизму действия противоопухолевых препаратов. Ее использование в сочетании с хирургическими и лучевыми методами лечения дает реальную возможность увеличить продолжительность и качество жизни онкологических больных. На сегодняшний день среди осложнений, развивающихся на фоне лечения онкологических заболеваний, все чаще встречаются эндокринные нежелательные явления (НЯ). Спектр эндокринных НЯ зависит в первую очередь от методов лечения основного онкологического заболевания [1]:

1) хирургическое лечение:

- удаление или резекция эндокринного органа по поводу злокачественной опухоли (например, двусторонняя адреналэктомия по поводу аденокарциномы рака или тиреоидэктомия по поводу рака щитовидной железы);

- удаление или повреждение эндокринной железы в ходе оперативного вмешательства (например, послеоперационный гипопаратиреоз, возникший после тиреоидэктомии, или ипсилатеральная адреналэктомия во время радикальной нефрэктомии по поводу почечно-клеточного рака почки [2]);

2) лучевая терапия:

- прямое повреждение эндокринных клеток, нарушение кровоснабжения за счет сосудистой дегенерации, индукция хронического воспаления и фибрирования (например, гипопитуитаризм вследствие краниальной лучевой терапии [3] или гипотиреоз после лучевой терапии лимфомы Ходжкина [4] или краниоспинального облучения [5]);

3) гормональная терапия:

- осложнения, определяемые самим механизмом воздействия лекарственного препарата (например, медикаментозный гиперкортицизм или остеопороз на фоне приема антагонистов эстрогенов);

Информация об авторах / Information about the authors

✉Трошина Екатерина Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. отд. терапевтической эндокринологии, зам. дир. по координации эндокринологической службы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8520-8702

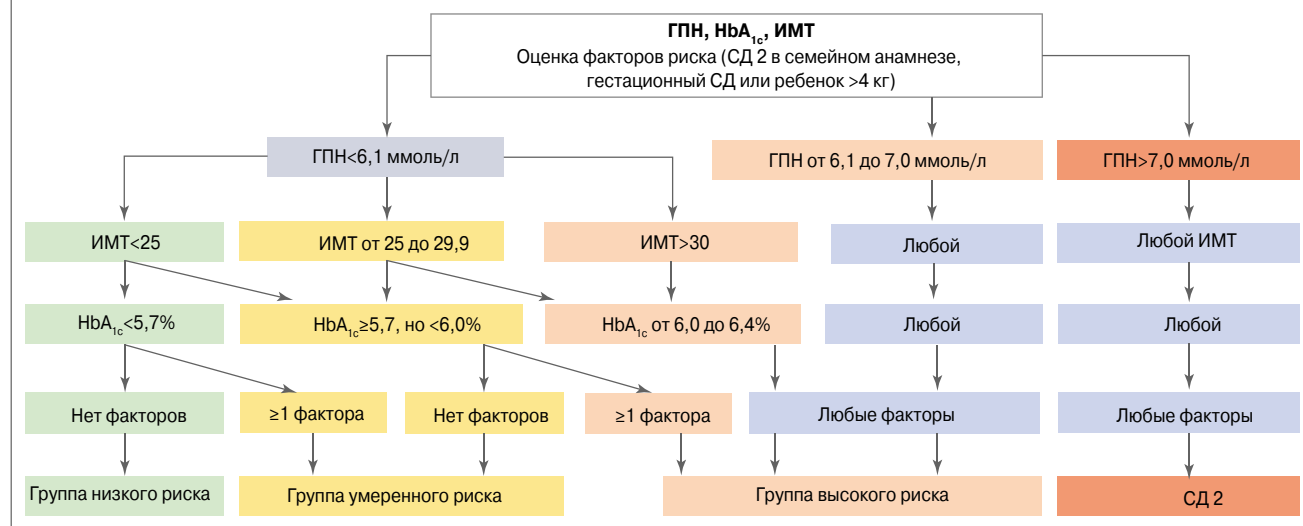
Глибка Анастасия Андреевна – аспирант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-7324-8344

Мазурина Наталия Валентиновна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: natalyamazurina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8077-9381; SPIN-код: 9067-3062

✉Ekaterina A. Troshina – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Endocrinology Research Centre. E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8520-8702

Anastasiya A. Glibka – Graduate Student, Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0002-7324-8344

Natalya V. Mazurina – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: natalyamazurina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8077-9381; SPIN code: 9067-3062

Рис. 1. Стратификация риска перед началом терапии апеллисибом (выполняет лечащий врач-онколог).

4) таргетная терапия:

- развитие гипергликемии на фоне лечения апеллисибом при раке молочной железы (РМЖ);

5) иммунотерапия:

- эндокринные иммуноопосредованные НЯ (иоНЯ) при использовании ингибиторов контрольных точек иммунного ответа – ИКТИО (например, на фоне терапии анти-PD-1-моноклональными антителами – дисфункции щитовидной железы, а при использовании анти-CTLA-4-моноклональных антител – гипофизит);

Стоит отметить, что таргетная терапия и иммунотерапия являются наиболее молодыми и наиболее эффективными методами противоопухолевой терапии. Именно поэтому представляется необходимым прицельно сосредоточиться на тех эндокринных осложнениях, которые нередко возникают при использовании данных видов лечения. Важно понимать, что своевременная диагностика и лечение эндокринных нарушений у онкологических пациентов позволяют избежать жизнеугрожающих состояний и продолжить проводимую противоопухолевую терапию.

Гипергликемия у пациентов, получающих апеллисиб

РМЖ является одним из наиболее распространенных видов рака, а также основной онкологической причиной смерти среди женщин во всем мире [6–8]. По аналитическим данным, опубликованным в 2019 г., за год от РМЖ умерли 700 600 человек, что почти в 2 раза больше, чем в 1990 г. (380 905 человек) [8].

РМЖ гетерогенен, проявляет различные морфологические и биологические особенности и, следовательно, отличается по своему клиническому проявлению и реакции на лечение. Классификация РМЖ направлена на более точную диагностику заболевания и основана на следующих параметрах:

- стадировании по TNM (T – tumor – распространенность и размеры первичной опухоли; N – nodus – наличие, отсутствие и распространенность метастазов в регионарных лимфатических узлах; M – metastasis – наличие или отсутствие отдаленных метастазов);
- гистологическом подтипе (существует более 20 различных гистологических видов инвазивного РМЖ);
- определении иммунофенотипа (рецептор эстрогена, рецептор прогестерона, рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа, human epidermal growth factor receptor 2 – HER2) [9].

Для лечения гормонозависимого HER2-отрицательного метастатического РМЖ с мутацией гена *PIK3CA* [10] используется апеллисиб – пероральный биодоступный низкомолекулярный ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы

(PI3K), специфично подавляющий PI3Kα. К наиболее частым «таргетным» нежелательным реакциям на фоне данной терапии относится гипергликемия, которая является временным НЯ и разрешается после отмены лечения [11].

Гипергликемия развивается у 60–67% пациенток, получающих терапию апеллисибом [12]. Блокада PI3K приводит к нарушению пострецепторного действия инсулина, а именно блокирует передачу сигнала с инсулинового рецептора. В результате, несмотря на связывание инсулина с рецептором, не происходит активации транспортера глюкозы GLUT4, который обеспечивает проникновение глюкозы в клетки печени, скелетной мускулатуры и жировой ткани.

В 2020 г. эндокринологами и онкологами совместно разработан и опубликован «Консенсус по профилактике и коррекции гипергликемии у пациентов, получающих терапию препаратом апеллисиб» [13].

Так, на I этапе, еще до назначения апеллисиба, проводится стратификация по степени риска развития гипергликемии (для чего предлагается учитывать как клинические данные, так и результаты лабораторного обследования):

- 1) уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и глюкозы плазмы натощак (ГПН);
- 2) значение индекса массы тела (ИМТ);
- 3) семейный анамнез сахарного диабета 2-го типа (СД 2), наличие в анамнезе гестационного СД или факта рождения детей с массой тела более 4 кг.

На основании оценки данных параметров пациент определяется в соответствующую группу риска (рис. 1) [13].

В группах умеренного и высокого риска еще до начала терапии назначается метформин в дозе 500–1000 мг и 2 тыс. мг соответственно.

На фоне проведения терапии апеллисибом все пациенты должны соблюдать диету с исключением легкоусвояемых углеводов и умеренным ограничением медленноусвояемых углеводов. Лечащий врач-онколог должен предупредить пациентку о том, что гипергликемия является частым НЯ на фоне лечения апеллисибом, разъяснить необходимость регулярного контроля уровня глюкозы и рассказать о симптомах гипергликемии (сухость во рту, полиурия и др.);

Частота контроля гликемии определяется в зависимости от группы риска. В течение первых 2 нед, когда риск развития гипергликемии наиболее высок, в группе низкого риска контроль ГПН проводится 1 раз в неделю, в группе умеренного риска – 2 раза в неделю. В группе высокого риска пациенты должны проводить ежедневный самоконтроль и лабораторный контроль уровня ГПН осуществляется 2 раза в неделю.

Начиная с 3-й недели лечения, если гипергликемия не возникла, то контроль в группе низкого риска может проводиться

1 раз в 2 нед, в группах умеренного и высокого риска – 1 раз в неделю. При этом в группе высокого риска пациенты должны продолжить ежедневный самоконтроль гликемии.

С учетом того, что механизм развития гипергликемии на фоне терапии аллелисбим принципиально отличается от механизмов развития гипергликемии при СД 2, назначение сахароснижающей терапии базируется на иных принципах. Назначение сахароснижающих препаратов, повышающих секрецию инсулина, или инсулинотерапии для купирования гипергликемии в данной ситуации существенно снизит эффективность противоопухолевой терапии и не будет обосновано патогенетически. Поэтому пероральные сахароснижающие препараты из группы сульфонилмочевин, меглитиниды и инсулинотерапия должны использоваться в последнюю очередь.

Препаратом 1-й очереди при гипергликемии, индуцированной аллелисбимом, является метформин. Как уже упоминалось, в группах умеренного и высокого риска этот препарат назначается профилактически. Если на фоне приема метформина в дозе 500–1000 мг уровень ГПН превышает 6,5 ммоль/л, доза метформина повышается до 2 тыс. мг/сут.

При ГПН выше 7,5 ммоль/л на фоне терапии метформином предпочтительно добавление препарата из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа. При необходимости интенсификации сахароснижающей терапии рекомендуется назначение комбинации из 3–5 пероральных сахароснижающих препаратов, предпочтительными являются лекарственные средства, улучшающие чувствительность к инсулину, в том числе пiogлитазон.

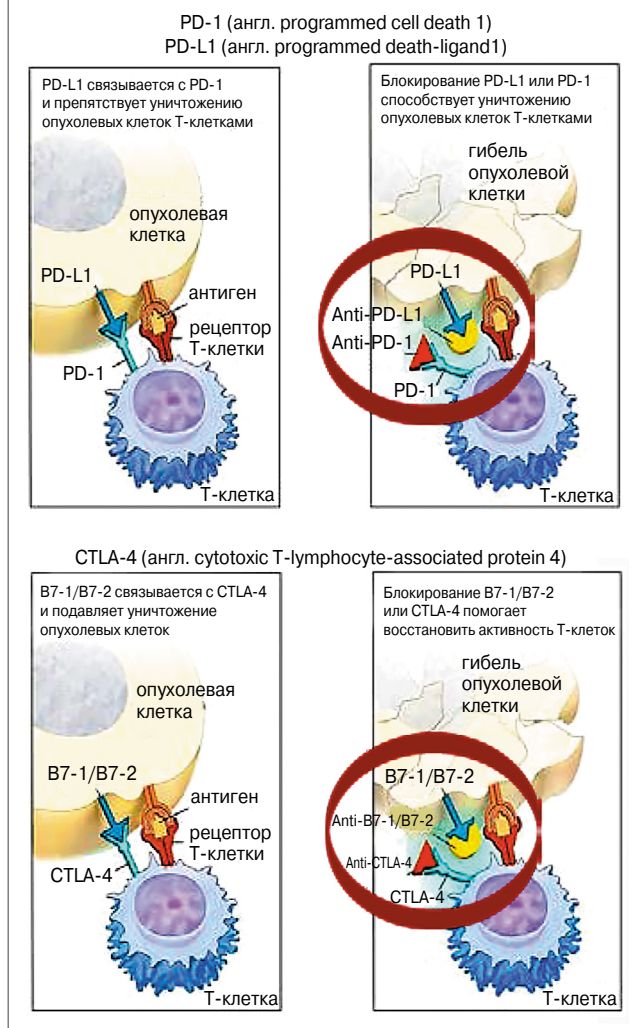
При уровне ГПН выше 13 ммоль/л существует высокий риск развития кетоацидоза, поэтому обязательным является определение уровня кетоновых тел в моче или сыворотке крови. Диабетический кетоацидоз, критериями которого являются ГПН > 13,9 ммоль/л в сочетании с гиперкетонемией (> 5 ммоль/л) и кетонурией (≥ ++), является показанием для экстренной госпитализации.

Редуцирование дозы аллелисбима или временная приостановка терапии необходимы при повышении ГПН > 13,9 ммоль/л, развитии кетоацидоза, а также невозможности достижения компенсации показателей углеводного обмена на фоне комбинированной сахароснижающей терапии (включая инсулинотерапию).

Эндокринные ионя на фоне терапии ИКТИО

ИКТИО (immune checkpoint inhibitors, ICIs) – онкоиммунологические препараты для лечения различных солидных опухолей, представляющие собой моноклональные антитела и позволяющие эффективнее реализоваться противоопухолевому клеточному иммунитету (через блокаду сигнальных путей CTLA-4 и PD-1/PD-L1); рис. 2 [14, 15]. Эффективность данной группы лекарственных средств не зависит от органа происхождения и гистологического типа опухоли [16], что и приводит к экспоненциальному

Рис. 2. Механизм действия ИКТИО [14, 15].



росту применения данной иммунотерапии в онкологической практике. Наибольшую эффективность ИКТИО показали при меланоме, немелкоклеточном раке легкого и раке печени.

В настоящее время используется 7 препаратов данной группы лекарственных средств, основное отличие которых определяется мишенью их воздействия (табл. 1) [17].

Среди наиболее часто развивающихся эндокринных ионя наблюдается взаимосвязь с механизмом действия препарата ИКТИО: дисфункции щитовидной железы с наибольшей частотой возникают при использовании анти-PD-1 моноклональных антител; при назначении анти-CTLA-4 моноклональных антител или комбинации анти-CTLA-4- и

Таблица 1. Государственный реестр лекарственных средств (дата обращения: 22.05.2022). Фармако-терапевтическая группа: противоопухолевое средство – антитела моноклональные

МНН	Торговое наименование ЛП	Мишень	Одобен в мире	Дата регистрации в РФ	Дата окончания действия регистрационного удостоверения в РФ	ЖНВЛП
Ипилимумаб	Ервой®	CTLA-4	2011	05.05.2016	12.04.2026	Да
Пембролизумаб	Китруда®	PD-1	2014	18.11.2016	31.12.2025	Да
Ниволумаб	Опдиво®	PD-1	2014	22.12.2016	22.06.2026	Да
Пролголимаб*	Фортека®	PD-1	–	16.04.2020	16.04.2025	Да
Атезолизумаб	Тецентрик®	PD-L1	2016	18.01.2018	18.01.2023	Да
Дурвалумаб	Имфинзи®	PD-L1	2017	18.07.2019	18.07.2024	Да
Авелумаб	Бавенсио®	PD-L1	2017	30.10.2019	30.10.2024	Да

Примечание. ЛП – лекарственный препарат, ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты; *пролголимаб – единственный препарат, разработанный в Российской Федерации, одобренный для лечения неоперабельной или метастатической меланомы [18].

Таблица 2. Эндокринопатии, которые могут развиваться при проведении терапии ИКТИО

Нарушение функции щитовидной железы (деструктивный тиреоидит, гипотиреоз, гипертиреоз)
Гипофизит
Надпочечниковая недостаточность (первичная и вторичная)
СД
Гипопаратиреоз
Гипогонадизм

анти-PD-1-моноклональных антител следует помнить о риске развития гипофизита [15, 19, 20]. Значительно реже описываются аутоиммунные поражения других органов эндокринной системы (β -клеток поджелудочной железы, паращитовидных желез, гонад); табл. 2 [19].

Дисфункции щитовидной железы у пациентов, получающих ИКТИО

Деструктивный тиреоидит – наиболее частая клиническая форма поражения щитовидной железы на фоне терапии ИКТИО (встречается у 5–50% пациентов) [14, 21, 22] – характеризуется чередованием транзиторной тиреотоксической фазы и последующим стойким исходом в гипотиреоз (табл. 3) [20, 22, 23].

Данные о частоте развития тиреотоксикоза следует интерпретировать с учетом того, что в большинстве клинических исследований и аналитических обзоров не проводилось динамическое наблюдение за пациентами, т.е. факт развития гипертиреоза мог фиксироваться на фоне кратковременной деструктивной фазы тиреоидита. Индукция классического аутоиммунного тиреотоксикоза на фоне терапии ИКТИО происходит достаточно редко. По имеющимся данным, гипертиреоз с наименьшей частотой определяется на фоне терапии анти-PD-L1-моноклональными антителами (0,6%) и с наибольшей частотой (до 8,0%) – при использовании комбинации анти-CTLA-4-моноклональное антитело + анти-PD-1-моноклональное антитело (ипилимумаб + ниволумаб) [20]. Тем не менее даже транзиторный тиреотоксикоз может стать причиной нарушения ритма сердца и декомпенсации сердечной недостаточности.

Клинический комитет общества эндокринологии Великобритании и Французское эндокринное общество [24, 25] предлагают следующий алгоритм действий, направленный на своевременную диагностику нарушения функции щитовидной железы на фоне терапии ИКТИО.

До проведения терапии ИКТИО всем пациентам рекомендуется:

- 1) провести исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (своб. Т₄);
- 2) при сборе анамнеза обратить внимание на наличие предшествующих заболеваний щитовидной железы, облучение органов шеи или средостения.

На фоне проведения терапии ИКТИО всем пациентам рекомендуется:

- 1) контролировать уровень ТТГ и своб. Т₄, а также сообщать о симптомах тиреотоксикоза (снижение массы тела, сердцебиение, нервозность и др.) и гипотиреоза (выраженная астения, психомоторная заторможенность и др.);
- 2) проводить контроль уровней ТТГ и своб. Т₄:
 - перед каждым введением препарата из группы ИКТИО в течение первых 6 мес;
 - перед каждым 2-м введением препарата ИКТИО в течение следующих 6 мес;
 - в течение 2-го года от начала терапии – при наличии клинических признаков тиреотоксикоза или гипотиреоза.

При выявлении нарушений функции щитовидной железы своевременно назначить адекватную терапию:

Таблица 3. Частота гипотиреоза на фоне терапии ИКТИО (адаптировано [20])

Гипотиреоз – 6,6%	
Анти-CTLA-4-моноклональные антитела	3,8%
Анти-PD-1-моноклональные антитела	7,0%
Анти-PD-L1-моноклональные антитела	3,9%
Анти-CTLA-4-моноклональное антитело + анти-PD-1-моноклональное антитело (ипилимумаб + ниволумаб)	13,2%

1) при тиреотоксикозе – β -адреноблокаторы (например, пропранолол 10–30 мг 3 раза в сутки по мере необходимости или атенолол 25–50 мг 1 раз в сутки при пульсе >100 уд/мин) [20];

2) при гипотиреозе – левотироксин натрия. Начинать заместительную терапию левотироксином натрия рекомендуется при уровне ТТГ >10 мЕд/л. При наличии субклинического или манифестного гипотиреоза стартовая доза подбирается из расчета 1 мкг/кг массы тела. При наличии в анамнезе случаев фибрилляции предсердий или ишемической болезни сердца целесообразно начинать терапию с минимальной дозы левотироксина натрия – 25 мкг/сут.

Учитывая высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, для лечения манифестного тиреотоксикоза применяются не только β -адреноблокаторы, но и глюкокортикоиды. Глюкокортикоиды являются наиболее эффективной терапией деструктивных тиреоидитов любой этиологии. Согласно Клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов «Острые и хронические тиреоидиты (исключая аутоиммунный тиреоидит)» (2022 г.) [26] пациентам, имеющим тяжелые или средней степени тяжести симптомы тиреотоксикоза, следует назначить терапию глюкокортикостероидами (преднизолон 20–30 мг/сут в 2–3 приема). По мере купирования тиреотоксической фазы глюкокортикоиды могут быть отменены.

В случае если тиреотоксикоз не купируется в течение 1 мес на фоне терапии глюкокортикоидами, следует провести дифференциальную диагностику с болезнью Грейвса (классического аутоиммунного тиреотоксикоза). Критериями, подтверждающими диагноз, в данной ситуации могут быть наличие антител к рецептору ТТГ и повышенный захват радиоактивного йода при проведении скинтиграфии щитовидной железы.

В подавляющем большинстве случаев иммуноопосредованные дисфункции щитовидной железы хорошо поддаются лечению и компенсируются на фоне заместительной терапии левотироксином натрия, а значит, не требуют прерывания иммунотерапии основного онкологического заболевания.

Гипофизит у пациентов, получающих ИКТИО

Гипофизит – одно из наиболее жизнеугрожающих и требующих осуществления неотложной медицинской помощи эндокринных ионных, ассоциированных с терапией ИКТИО и встречающихся с частотой до 15% случаев на фоне терапии анти-CTLA-4-моноклональными антителами [27]. Неспецифичность клинических проявлений и отсутствие врачебной настороженности могут привести к летальному исходу, прежде всего за счет развития стойкой вторичной надпочечниковой недостаточности в отличие от вторичного гипотиреоза и гипогонадотропного гипогонадизма, которые могут быть транзиторными [20].

Развитие гипофизита сопровождается двумя группами симптомов. С одной стороны, это симптомы, обусловленные увеличением размеров гипофиза. Самая частая жалоба – головная боль, редко наблюдаются зрительные нарушения за счет сдавления зрительных нервов и нарушения

со стороны III, IV и VI черепно-мозговых нервов за счет сдавления в кавернозном синусе. С другой стороны – это симптомы нарушения функции передней доли гипофиза, представленные в первую очередь вторичной надпочечниковой недостаточностью. При гипофизите, ассоциированном с терапией ИКТИО, увеличение гипофиза, как правило, незначительно, а несакхарный диабет наблюдается крайне редко [27].

Ссылаясь на те же европейские источники, опубликованные Клиническим комитетом общества эндокринологии Великобритании и Французским эндокринным обществом [24, 25], приводим алгоритм, направленный на своевременную диагностику вторичной надпочечниковой недостаточности.

До проведения терапии ИКТИО всем пациентам рекомендуется:

1. Провести исследование уровня:

- натрия;
- кортизола сыворотки крови и адренокортикотропного гормона (АКТГ) в утренние часы.

Следует отметить, что в рутинной клинической практике в отсутствие характерных жалоб, позволяющих заподозрить надпочечниковую недостаточность, кроме определения уровня натрия в сыворотке крови другие параметры практически не оцениваются.

2. Уточнить наличие в анамнезе поражений, заболеваний гипоталамо-гипофизарной области и использования любых глюкокортикоидных лекарственных препаратов (ингаляторов, назальных спреев, кремов, внутрисуставных инъекций и др.), которые могут подавлять гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему.

На фоне проведения терапии ИКТИО рекомендуется:

1. Информировать пациентов о симптомах надпочечниковой недостаточности (выраженная утомляемость, сонливость, спутанность сознания, анорексия, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия и др.).

2. Проводить контроль уровня натрия, кортизола, АКТГ:

- в отсутствие клинических проявлений в течение первых 6 мес перед каждым введением препарата ИКТИО;
- в течение следующих 6 мес перед каждым 2-м введением препарата ИКТИО;
- в течение 2-го года лечения – только при наличии клинических признаков, подозрительных в отношении гипокортицизма.

3. При клиническом подозрении на гипофизит:

- помимо оценки натрия, кортизола, АКТГ рекомендуется определение лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, ТТГ, своб. Т4, пролактина, тестостерона – для мужчин, эстрадиола – для женщин;
- рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) гипофиза.

МРТ на сегодняшний день является наиболее доступным и информативным диагностическим методом. При гипофизите отмечаются гомогенное симметричное увеличение гипофиза, утолщение ножки гипофиза, отсутствие «яркого пятна» задней доли гипофиза, утолщение твердой мозговой оболочки, параселлярный гипоинтенсивный сигнал на T2-взвешенных изображениях [28].

При подозрении на первичную надпочечниковую недостаточность рекомендуется оценить уровень ренина и альдостерона (особенно если АКТГ выше или в пределах референтного лабораторного интервала и присутствует гипонатриемия).

Своевременное назначение необходимых лекарственных препаратов:

- при острой надпочечниковой недостаточности (не дожидаясь результатов анализа на кортизол сыворотки крови) – гидрокортизон (немедленная болюсная инъекция) 100 мг внутривенно или внутримышечно с

последующей инфузией гидрокортизона (суммарно) 200 мг в течение 24 ч (по 50 мг гидрокортизона внутривенно или внутримышечно каждые 6 ч) [29];

- при подборе пероральной дозы гидрокортизона рекомендуется первоначально назначить 20/10/10 мг (утро/обед/вечер соответственно) с последующим снижением до поддерживающей дозы гидрокортизона 10/5/5 мг (утро/обед/вечер соответственно). Возможно применение перорального преднизолона в поддерживающей дозе 3–5 мг/сут;
- метилпреднизолон не подходит для лечения надпочечниковой недостаточности, однако может быть полезен при клинических симптомах компрессии головного мозга (дефекты полей зрения, параличи черепных нервов, некупируемая головная боль и др.);
- подбор соответствующей заместительной терапии – при выявлении дефицита тропных гормонов;
- обучить пациента увеличивать подобранную дозировку глюкокортикоидного препарата при стрессовых ситуациях, инфекциях, лихорадке, оперативных вмешательствах.

По данным наблюдения за пациентами с гипофизитом, развившимся на фоне лечения ипелимумабом, назначение преднизолона практически не влияло на клиническую картину, сроки нормализации размеров гипофиза по данным МРТ и восстановление функций аденогипофиза [30]. В лечении пациентов с гипофизитом первостепенную роль играет коррекция вторичной надпочечниковой недостаточности. По мере разрешения заболевания восстанавливается продукция гормонов гипофиза: тиреотропная и гонадотропная функции восстанавливаются достаточно часто, секреция АКТГ в большинстве случаев снижается стойко [31].

Необходимо также помнить, что для лечения практически всех иоНЯ, вызванных ИКТИО, используются системные глюкокортикоиды [32], которые, безусловно, могут нивелировать клинические проявления вторичной надпочечниковой недостаточности и приводить к ложноотрицательным результатам.

Невзирая на улучшение общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с солидными опухолями, проходящих терапию ИКТИО, одновременное полиорганное поражение, а также возможное развитие полиглангулярных эндокринных иоНЯ могут значительно осложнить диагностику и лечение эндокринопатий.

Заключение

Иммуноопосредованные эндокринные НЯ, возникающие на фоне терапии ИКТИО, могут проявляться неспецифическими симптомами (слабость, головная боль, тошнота, гипотония). В отсутствие своевременной диагностики и лечения такие состояния, как надпочечниковая недостаточность, фульминантный СД, тиреотоксикоз, могут стать жизнеугрожающими состояниями. В то же время большинство эндокринных иоНЯ хорошо поддаются коррекции и продолжение ИКТИО представляется возможным в случае их своевременной диагностики и адекватного лечения.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Госзадание «Эпидемиологические и молекулярно-клеточные характеристики опухолевых, аутоиммунных и йододефицитных тиреопатий как основа профилактики осложнений и персонализации лечения», Рег. №АААА-А20-120011790180-4.

Funding source. Epidemiological and molecular-cellular characteristics of tumor, autoimmune and iodine-deficient thyroid diseases as the basis for the prevention of complications and personalization of treatment, assignment number АААА-А20-120011790180-4

Литература/References

- Kosák M. Endocrine late effects of cancer treatment. *Klin Onkol.* 2021;34(6):440-9. DOI:10.48095/ccko.2021440
- Bekema HJ, MacLennan S, Imamura M, et al. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2013;64(5):799-810. DOI:10.1016/j.eururo.2013.04.033
- Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism following radiotherapy. *Pituitary.* 2009;12(1):40-50. DOI:10.1007/s11102-008-0088-4
- van Dorp W, van Beek RD, Laven JS, et al. Long-term endocrine side effects of childhood Hodgkin's lymphoma treatment: a review. *Hum Reprod Update.* 2012;18(1):12-28. DOI:10.1093/humupd/dmr038
- Боброва Е.И., Фадеев В.В., Сотников В.М., и др. Морфофункциональные нарушения щитовидной железы после лучевой терапии опухолевых заболеваний. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2014;10(3):45-52 [Bobrova EI, Fadeyev VV, Sotnikov VM, et al. Thyroid disorders after radiation therapy in childhood. *Clinical and experimental thyroidology.* 2014;10(3):45-52 (in Russian)]. DOI:10.14341/ket2014345-52
- Рак молочной железы. ВОЗ. 2021. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>. Ссылка активна на 23.05.2022 [Mammary cancer. WHO. 2021. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>. Accessed: 23.05.2022 (in Russian)].
- Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res.* 2017;50(1):33. DOI:10.1186/s40659-017-0140-9
- Cancer deaths by type, World, 2019. Total annual number of deaths from cancers across all ages and both sexes, broken down by cancer type. Our World in Data. Available at: <https://ourworldindata.org/grapher/total-cancer-deaths-by-type?time=earliest>. Accessed: 23.05.2022.
- Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Adv Anat Pathol.* 2020;27(1):27-35. DOI:10.1097/PAP.0000000000000232
- Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2.* 2020;10:09 [Stenina MB, Zhukova LG, Koroleva IA, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniiu raka molochnoi zhelezy. *Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2.* 2020;10:09 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2019-9-352-128-163
- Семиглазова Т.Ю., Семиглазов В.В., Клименко В.В., и др. Применение аллелисина для лечения HR+ HER2-метастатического рака молочной железы у пациентов с мутацией PIK3CA: результаты исследования SOLAR-1. *Фарматека.* 2020;7:15-23 [Semiglazova Tlu, Semiglazov VV, Klimentko VV, et al. Primenenie alpelisiba dlia lecheniia HR HER2-metastaticheskogo raka molochnoi zhelezy u patsientov s mutatsiei PIK3CA: rezul'taty issledovaniia SOLAR-1. *Farmateka.* 2020;7:15-23 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateka.2020.7.15-23
- Chen X, Wei L, Chi L, et al. Adverse events of alpelisib: A postmarketing study of the World Health Organization pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(5):2180-9. DOI:10.1111/bcp.15143
- Мазурина Н.В., Артамонова Е.В., Белоярцева М.Ф., и др. Консенсус по профилактике и коррекции гипергликемии у пациентов, получающих терапию препаратом аллелисина. *Современная Онкология.* 2020;22(4):56-9 [Mazurina NV, Artamonova EV, Beloyartseva MF, et al. The consensus on the prevention and correction of hyperglycemia in patients with HR+ HER2- metastatic breast cancer treated with alpelisib. *Journal of Modern Oncology.* 2020;22(4):56-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2020.4.200566
- Inaba H, Ariyasu H, Okuhira H, et al. Endocrine dysfunctions during treatment of immune-checkpoint inhibitors. *Trends Immunother.* 2018;2(2):565. DOI:10.24294/ti.v2i2.606
- Шубникова Е.В., Букатина Т.М., Вельц Н.Ю., и др. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа: новые риски нового класса противоопухолевых средств. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2020;8(1):9-22 [Shubnikova EV, Bukatina TM, Velts NYu, et al. Immune Response Checkpoint Inhibitors: New Risks of a New Class of Antitumor Agents. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2020;8(1):9-22 (in Russian)]. DOI:10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22
- Ferrari SM, Fallahi P, Galetta F, et al. Thyroid disorders induced by checkpoint inhibitors. *Rev Endocr Metab Disord.* 2018;19(4):325-33. DOI:10.1007/s11154-018-9463-2
- Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Ссылка активна на 22.05.2022 [Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Accessed: 22.05.2022 (in Russian)].
- Tjulandin S, Demidov L, Moiseyenko V, et al. Novel PD-1 inhibitor polgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. *Eur J Cancer.* 2021;149:222-32. DOI:10.1016/j.ejca.2021.02.030
- Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(2):173-82. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.3064
- Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, et al. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints. *Endocr Rev.* 2019;40(1):17-65. DOI:10.1210/er.2018-00006
- Kurimoto C, Inaba H, Ariyasu H, et al. Predictive and sensitive biomarkers for thyroid dysfunctions during treatment with immune-checkpoint inhibitors. *Cancer Sci.* 2020;111(5):1468-77. DOI:10.1111/cas.14363
- Osorio JC, Ni A, Chaff JE, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2017;28(3):583-9. DOI:10.1093/annonc/mdw640
- Yamauchi I, Yasoda A, Matsumoto S, et al. Incidence, features, and prognosis of immune-related adverse events involving the thyroid gland induced by nivolumab. *PLoS One.* 2019;14(5):e0216954. DOI:10.1371/journal.pone.0216954
- Higham CE, Olsson-Brown A, Carroll P, et al. SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY ENDOCRINE EMERGENCY GUIDANCE: Acute management of the endocrine complications of checkpoint inhibitor therapy. *Endocr Connect.* 2018;7(7):G1-7. DOI:10.1530/EC-18-0068
- Castinetti F, Borson-Chazot F. Immunotherapy-induced endocrinopathies: Insights from the 2018 French Endocrine Society Guidelines. *Bull Cancer.* 2019;106(5):492-6. DOI:10.1016/j.bulcan.2019.02.003
- Трошина Е.А., Панфилова Е.А., Михина М.С., и др. Клинические рекомендации «Острые и хронические тиреоидиты (исключая аутоиммунный тиреоидит)». *Проблемы эндокринологии.* 2021;67(2):57-83 [Troshina EA, Panfilova EA, Mikhina MS, et al. Clinical practice guidelines for acute and chronic thyroiditis (excluding autoimmune thyroiditis). *Problemy Endokrinologii.* 2021;67(2):57-83 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl12747
- Garon-Czmil J, Petitpain N, Rouby F, et al. Immune check point inhibitors-induced hypophysitis: a retrospective analysis of the French Pharmacovigilance database. *Sci Rep.* 2019;9(1):19419. DOI:10.1038/s41598-019-56026-5
- Gutenberg A, Larsen J, Lupi I, et al. A radiologic score to distinguish autoimmune hypophysitis from nonsecreting pituitary adenoma preoperatively. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30(9):1766-72. DOI:10.3174/ajnr.A1714
- Клинические рекомендации. Первичная надпочечниковая недостаточность, 2021 г. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/524_2/ Ссылка активна на 23.05.2022 [Klinicheskie rekomendatsii. Pervichnaia nadpochechnikovaia nedostatochnost', 2021 g. Available at https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/524_2/ Accessed: 23.05.2022 (in Russian)].
- Faje AT, Lawrence D, Flaherty K, et al. High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma. *Cancer.* 2018;124(18):3706-14. DOI:10.1002/cncr.31629
- Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:4078-85. DOI:10.1210/jc.2014-2306
- Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Берштейн Л.М., и др. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2.* 2020;10:50 [Protsenko SA, Antimonik Nlu, Bershtein LM, et al. Prakticheskie rekomendatsii po upravleniiu immunooposredovannymi nezhelatel'nymi iavleniyami. *Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2.* 2020;10:50 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-50

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.06.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.07.2022



OMNIDOCTOR.RU

Рак-ассоциированный тромбоз при проведении химиотерапии: лечение и профилактика

И.А. Королева✉, М.В. Копп

ЧУ ООБО «Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия

Аннотация

Рак-ассоциированный тромбоз является сегодня значимой проблемой как для онкологов, так и сосудистых хирургов. У пациентов со злокачественными новообразованиями частота возникновения симптомных венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) в 4–7 раз выше, чем в общей популяции. Наличие отдаленных метастазов при солидных опухолях повышает риск венозных тромбозов. Наиболее часто ВТЭО развиваются при раке поджелудочной железы и раке желудка. Химиотерапия увеличивает риск развития ВТЭО. Для лечения ВТЭО у больных при проведении химиотерапии используют низкомолекулярные гепарины и прямые оральные антикоагулянты. Результаты исследования CARAVAGGIO продемонстрировали, что апиксабан не уступает дальтепарину в лечении ВТЭО у больных активным раком и не увеличивает риск кровотечений. Перед началом химиотерапии необходимо оценить риск развития ВТЭО, используя шкалу Khorana. Амбулаторным пациентам с раком высокого риска (оценка по шкале Khorana >2 до начала нового режима системной химиотерапии) может быть назначена тромбопрофилактика низкомолекулярным гепарином. Представляется перспективной идея использования прямых оральных антикоагулянтов, но пока это за рамками одобренных показаний.

Ключевые слова: рак-ассоциированный тромбоз, венозные тромбоэмболические осложнения, прямые оральные антикоагулянты, апиксабан

Для цитирования: Королева И.А., Копп М.В. Рак-ассоциированный тромбоз при проведении химиотерапии: лечение и профилактика. Consilium Medicum. 2022;24(6):422–428. DOI: 10.26442/20751753.2022.6.201724

REVIEW

Cancer-associated thrombosis during chemotherapy: treatment and prevention: A review

Irina A. Koroleva✉, Mikhail V. Kopp

Medical University "Reaviz", Samara, Russia

Abstract

Cancer-associated thrombosis is a significant problem today for both oncologists and vascular surgeons. In patients with malignant neoplasms the incidence of symptomatic venous thromboembolism (VTE) is 4–7 times higher than in the general population. The presence of distant metastases in solid tumors increases the risk of VTE. Most often, VTE develop in pancreatic cancer and stomach cancer. Chemotherapy increases the risk of developing VTE. Low-molecular-weight heparin and direct oral anticoagulants are used for the treatment of VTE in patients with chemotherapy. The results of the CARAVAGGIO study demonstrated that apixaban is not inferior to dalteparin in the treatment of VTE in patients with active cancer and does not increase the risk of bleeding. Before starting chemotherapy, it is necessary to assess the risk of developing VTE using the Khorana risk score. Outpatient patients with high-risk cancer (Khorana score >2 before the start of a new systemic chemotherapy regimen) may be prescribed thromboprophylaxis with low molecular weight heparin. The idea of using direct oral anticoagulants seems promising, but so far it is beyond the scope of approved indications.

Keywords: cancer-associated thrombosis, venous thromboembolism, direct oral anticoagulants, apixaban

For citation: Koroleva IA, Kopp MV. Cancer-associated thrombosis during chemotherapy: treatment and prevention: A review. Consilium Medicum. 2022;24(6):422–428. DOI: 10.26442/20751753.2022.6.201724

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) – собирательное понятие, объединяющее тромбоз поверхностных вен, тромбоз глубоких вен (ТГВ), венозную гангрену и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА). Связь между раком и венозным тромбозом установлена более 150 лет назад [1–3]. Такую связь впервые определил еще в 1865 г. французский врач А. Trousseau [4]. Сегодня очевидно, что злокачественное новообразование (ЗНО) является одним из наиболее распространенных и важных провоцирующих факторов ВТЭО [1, 3]. У онкологических пациентов есть все компоненты триады Вирхова, активация которых приводит к протромбогенному состоянию или гиперкоагуляции (рис. 1).

Под триадой Вирхова понимают:

- **венозный застой**, связанный с повышением вязкости крови, сдавлением опухолью извне или ее прорастанием

в просвет сосуда, неподвижностью (или малоподвижностью) пациента из-за госпитализации;

- **повреждение стенки сосуда**, вызванное механической травмой внутреннего слоя (в результате прорастания опухоли или влияния лечебных факторов), эндотелиальной дисфункцией, изменением кровотока, характерным для опухоли, и патологическим ангиогенезом опухоли;
- **гиперкоагуляцию**, которая проявляется увеличением прокоагулянтной и снижением антикоагулянтной функции. В развитии тромбоэмболии играют роль многие прокоагулянтные факторы, такие как тканевой фактор, раковый прокоагулянт, которые секретируются или активируются на поверхности клеток многих опухолей, и провоспалительные цитокины. Особенностью опухолевого процесса является также увеличение числа и активность тромбоцитов.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Королева Ирина Альбертовна** – д-р мед. наук, врач-онколог, проф. каф. клинической медицины последипломного образования ЧУ ООБО «Медицинский университет «Реавиз»». E-mail: korolevaia_samara@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1836-0851

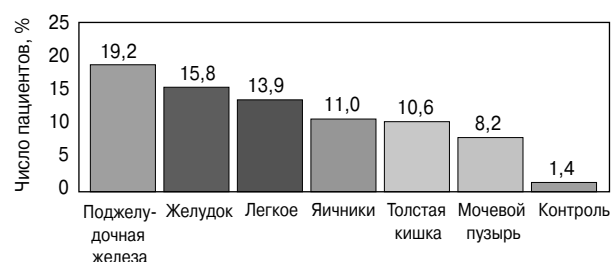
Копп Михаил Валерьевич – д-р мед. наук, проф., врач-онколог ЧУ ООБО «Медицинский университет «Реавиз»». ORCID: 0000-0002-2783-9493

✉ **Irina A. Koroleva** – D. Sci. (Med.), Medical University "Reaviz". E-mail: korolevaia_samara@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1836-0851

Mikhail V. Kopp – D. Sci. (Med.), Prof., Medical University "Reaviz". ORCID: 0000-0002-2783-9493

Рис. 1. Триада Вирхова (адаптировано по [5]).

Примечание. PAI-1 - ингибитор активатора плазминогена, tPA – тканевой активатор плазминогена.

Рис. 2. Частота ВТЭО в зависимости от типа рака среди амбулаторных пациентов (n=63 453), находящихся на химиотерапии в течение 12 мес. Ретроспективное наблюдательное когортное исследование. Адаптировано по [5].

Механизм развития ВТЭО включает в себя все эти патологические пути, при этом характерным является синергизм всех механизмов [5, 6]. ВТЭО рассматривается как один из гематологических паранеопластических синдромов [7]. Следует учитывать, что иногда симптомы паранеопластического синдрома манифестируют еще до диагностики ЗНО и являются, по сути, первым его клиническим симптомом. В настоящее время термин «рак-ассоциированный венозный тромбоз» (Cancer-associated venous thromboembolism) широко употребляется в литературе.

Рак-ассоциированный венозный тромбоз является сегодня значимой проблемой как для онкологов, так и для сосудистых хирургов. У пациентов с ЗНО частота возникновения симптомных ВТЭО в 4–7 раз выше, чем в общей популяции [1, 8]. В британском когортном исследовании выявлено, что в первые 3 мес после постановки диагноза ЗНО риск ВТЭО увеличивается в 53 раза [9]. Лишь через 2 года после постановки диагноза относительный риск

развития ВТЭО у онкологических больных значительно уменьшается, но все еще остается более высоким, чем у пациентов без злокачественных опухолей. В современных исследованиях показано, что онкологические больные подвержены высокому риску ВТЭО, которые ухудшают исходы противоопухолевого лечения и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти. Тромбоз у онкологического пациента увеличивает риск смерти в 30 раз, что связано не только с развитием тромбоземболии, но и с более агрессивным течением опухолевого процесса. Онкологические больные с ВТЭО чаще имеют отдаленные метастазы, и однолетняя выживаемость у таких пациентов хуже, чем у больных без тромбозов [10].

ВТЭО у онкологических пациентов является наиболее распространенной причиной смерти после операции, встречается у 20% госпитализированных пациентов [11].

Исследования показали связь тромбоза с локализацией опухоли, ее гистологическим типом и стадией рака [12]. Изучение больших групп больных ЗНО позволило выявить опухоли, наиболее часто ассоциирующиеся с ВТЭО. Так, анализ Калифорнийского ракового регистра, проведенного Н. Chew с соавт., показал, что из 235 149 больных раком у 3775 (1,6%) было диагностировано ВТЭО в течение 2 лет, из них у 463 (12%) – на момент постановки диагноза рака и у 3312 (88%) – впоследствии. Наибольшая частота ВТЭО, выраженная в виде событий на 100 пациенто-лет, наблюдалась у пациентов с диссеминированным раком поджелудочной железы (20,0), желудка (10,7), мочевого пузыря (7,9), матки (6,4), почек (6,0) и рака легких (5,0) [13]. Диагноз ВТЭО был значимым предиктором снижения выживаемости в течение 1-го года для всех типов рака (коэффициенты риска 1,6–4,2; $p < 0,01$) [13].

В ретроспективном наблюдательном когортном исследовании проведен анализ базы пациентов IMS/PharMetrics, в которую входили данные 17 284 амбулаторных пациентов с солидными опухолями, получающих химиотерапию с января 2004 по декабрь 2009 г. Контрольная когорта состояла из 17 284 пациентов, не страдающих раком, которые соответствовали онкологической когорте по возрасту, полу, географическому региону. ВТЭО произошли у 12,6% онкологической когорты ($n=2170$) в течение 12 мес после начала химиотерапии по сравнению с 1,4% контрольной группы ($n=237$; $p < 0,0001$), при этом частота варьировала в зависимости от типа рака от 19,2% (рак поджелудочной железы), 15,8% (рак желудка) до 8,2% (рак мочевого пузыря) [1] (рис. 2). Высокий риск ВТЭО также имеют пациенты с гематобластомами, максимальная частота ВТЭО при лимфомах достигала 59,5%, а при множественной миеломе – 58% [14].

Кроме диагноза важную роль в развитии ВТЭО играет стадия заболевания, а точнее наличие отдаленных метастазов. По данным Французской рабочей группы по лечению ВТЭО, наличие отдаленных метастазов при солидных опухолях повышает риск венозных тромбозов в 5–8 раз [15]. В большом числе исследований продемонстрировано увеличение риска ВТЭО при наличии отдаленных метастазов в 5–20 раз по сравнению с пациентами без отдаленных метастазов [13, 16, 17]. Наибольший риск развития ВТЭО выявлен при диссеминированном раке поджелудочной железы [18]. Характерной особенностью ВТЭО при диссеминированных ЗНО является повышенный риск рецидива ВТЭО [9].

Говоря о факторах риска развития рак-ассоциированной ВТЭО, следует отметить, что эти факторы могут быть связаны с пациентом, опухолью и лечением [19] (табл. 1).

Пожилой возраст, ожирение, сопутствующие заболевания, включая инфекции, анемию и заболевания почек или легких, увеличивают индивидуальный риск ВТЭО [20]. К факторам риска развития рак-ассоциированного ВТЭО относят также лабораторные показатели: количество лейкоцитов более $11 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин ниже 100 г/л, число тромбоцитов выше $350 \times 10^9/\text{л}$ [21].

Лечение злокачественной опухоли увеличивает риск развития ВТЭО. Сама по себе госпитализация в 2 раза увеличивает частоту ВТЭО у больных ЗНО [22]. В ретроспективном исследовании, включившем более 66 тыс. взрослых с онкологическими заболеваниями, у 5,4% за 8 лет исследования развилось ВТЭО [23]. Госпитализация для хирургического лечения связана с длительной неподвижностью и является важным фактором риска развития рак-ассоциированного тромбоза. Хирургическое вмешательство примерно в 2 раза увеличивает риск послеоперационной венозной тромбоэмболии у больных раком по сравнению с пациентами без рака, перенесшими такую же по объему операцию. У больных, прооперированных по поводу злокачественной опухоли, вероятности развития ТЭЛА в 3–4 раза выше, чем у неонкологических больных [24].

Противоопухолевая лекарственная терапия – фактор риска ВТЭО

Анализ частоты ВТЭО у 27 479 пациентов, получавших химиотерапию, показал, что общая частота ВТЭО у пациентов с раком через 3,5 мес после начала химиотерапии составила 7,3%. Самая высокая частота ВТЭО наблюдалась у пациентов с раком поджелудочной железы (11,6%), легких (8,5%) и желудка (8,3%) [25]. Антиангиогенные препараты (бевацизумаб, талидомид, леналидомид), гормональная терапия (дексаметазон, преднизолон) увеличивают риск развития и рецидива ВТЭО от 2 до 6 раз [25]. Метаанализ рандомизированных клинических исследований показал, что у онкологических больных, получавших химиотерапию с бевацизумабом, риск ВТЭО был значительно выше, чем у пациентов, которые получали химиотерапию без бевацизумаба [26]. Показано, что повышенный риск ВТЭО связан с использованием селективных модуляторов рецепторов эстрогенов (например, тамоксифен, ралоксифен) для профилактики и лечения ЗНО, имеющих позитивный статус эстрогеновых рецепторов [27, 28]. Стимуляторы эритропоэза, которые широко назначаются при проведении химиотерапии, также увеличивали риск развития ВТЭО [29].

В связи с тем, что большинство пациентов получают противоопухолевую лекарственную терапию амбулаторно, значимыми представляются результаты исследования причин смерти амбулаторных больных, получавших химиотерапию. Из 4466 больных у 13 причиной смерти были ВТЭО [30]. В метаанализе показано, что почти каждый 10-й смертельный случай у больных, получавших химиотерапию, стал результатом тромбоза [31]. Одновременно с этим больные, у которых развилось ВТЭО, имели более высокий риск кровотечений через 3,5 и 12 мес (11 и 19,8%) [32].

Лечение ВТЭО

Единственное плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование по использованию антикоагулянтов для лечения венозной тромбоэмболии проведено в 1960 г. [33]. Результаты этого исследования показали, что лечение гепарином с последующим приемом варфарина резко снизило рецидив ВТЭО и связанную с ним смертность у пациентов с симптомами острой ТЭЛА. Большинство последующих клинических исследований антикоагулянтной терапии (АКТ) для лечения ВТЭО не было плацебо-контролируемыми, доказательства, подтверждающие эффективность этих методов лечения, являются убедительными [34].

В настоящее время рекомендуется начинать лечение ВТЭО у онкологических пациентов с назначения низкомолекулярных гепаринов (НМГ), гепарина натрия, фондапаринукса или прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК); табл. 2 [35].

Наиболее значимым потенциальным осложнением АКТ является кровотечение. В исследование RIETE включен 14 391 пациент с симптоматикой острого ВТЭО, у 2945 (20%) из них имелся рак различных локализаций. В течение

Таблица 1. Факторы риска развития ВТЭО у больных ЗНО

Факторы	
Связанные с пациентом	Клинические:
	возраст старше 40 лет
	индекс массы тела ≥ 35 кг/м ²
	постельный режим (более 3 сут), длительное положение лежа
	ТГВ или ТЭЛА в анамнезе
	сердечная, дыхательная недостаточность
	инфаркт миокарда в анамнезе
	инсульт
	катетер в центральной вене
	беременность и ближайший послеродовый период
	контрацептивы или гормональная заместительная терапия
	сдавление вен (опухолью, гематомой и др.)
	инфекции
	варикозная болезнь
	Гемостазиологические признаки гиперкоагуляции:
	фибриноген >400 мг/мл
	D-димер $>0,5$ мкг/мл
	Другие:
	количество тромбоцитов $>350 \times 10^9$ /л
	количество лейкоцитов $>11 \times 10^9$ /л
	гемоглобин <100 г/л
	лечение эритропоэтином
Связанные с опухолью	Локализация и гистологический тип опухоли
	Поздняя стадия
	Длительность заболевания (менее 3 мес)
Связанные с лечением	Биомаркеры (высокий уровень D-димера, фибриногена, фибрин-мономера, Р-селектина, С-реактивного белка, тканевого фактора)
	Операция (открытые и эндоскопические вмешательства на органах брюшной полости и малого таза)
	Химиотерапия
	Лучевая терапия
	Катетер-ассоциированные вмешательства (центральный, бедренный, периферический венозный катетер)

3-месячного периода наблюдения частота фатальной ТЭЛА у онкологических больных составила 2,6%, а частота фатальных кровотечений – 1,0%. Эти частоты были значительно выше, чем у пациентов с ВТЭО без рака (1,4 и 0,3% соответственно) [36]. В когортном исследовании большой национальной базы данных США обнаружено значимое увеличение частоты кровотечений у онкопациентов с метастатическими формами опухолей при проведении терапии антикоагулянтами по сравнению с пациентами без ЗНО, при этом увеличение частоты кровотечений было характерно для больных, получавших как НМГ, так и ПОАК и антагонисты витамина К (АВК) [37].

Преимущества различных антикоагулянтов при терапии в клинических исследованиях всегда оцениваются по их способности предотвращать рецидив ВТЭО и меньшей частоте кровотечений. Исследования ПОАК стали доказательной базой для назначения этих препаратов как препаратов с большей комплаентностью за счет пероральной формы.

В исследовании CLOT показано, что риск рецидива проксимального ТГВ или ТЭЛА у онкологических больных ($n=676$), получавших НМГ (дальтепарин) 6 мес по сравнению с последовательной терапией дальтепарин 5–7 дней + АВК 6 мес, составил 0,48 (95% ДИ от 0,30 до 0,77; $p=0,002$) за 6-месячный период исследования [38].

НМГ являются высокоэффективными препаратами для терапии ВТЭО. Метаанализ рандомизированных контро-

Таблица 2. Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых для лечения острого тромбоза [35]

Препараты	Первоначальное лечение	Длительность, дни	Длительная терапия
НМГ:	дозы антикоагулянтов, подкожно		
далтепарин натрия	100 МЕ/кг 2 раза в сутки	30	НМГ в дозе 75–80% от первоначальной, т.е. 150 МЕ/кг 1 раз в сутки, или аликсабан по 5 мг 2 раза в сутки, или ривароксабан по 20 мг 1 раз в сутки
надропарин кальция	200 МЕ/кг 1 раз в сутки		
надропарин кальция форте	86 МЕ/кг 2 раза в сутки или 172 МЕ/кг 1 раз в сутки		
эноксапарин натрия	100 МЕ/кг 2 раза в сутки или 150 МЕ/кг 1 раз в сутки		
Гепарин натрия	Болюс в/в 80 МЕ/кг и инфузия со скоростью 18 МЕ/кг в 1 ч до целевых значений АЧТВ в 1,5–2,5 раза выше нормы	5–7	Варфарин под контролем МНО на уровне 2–3, или аликсабан по 10 мг 2 раза в сутки 7 дней, затем по 5 мг 2 раза в сутки, или ривароксабан по 15 мг 2 раза в сутки 21 день, затем по 20 мг 1 раз в сутки
	В/в болюсно 5 тыс. МЕ, затем 150 МЕ/кг 3 раза в сутки		
Фондапаринукс натрия	5–10 мг 1 раз в сутки	5–9	Варфарин под контролем МНО на уровне 2–3
			или аликсабан по 10 мг 2 раза в сутки 7 дней, затем по 5 мг 2 раза в сутки
			или ривароксабан по 15 мг 2 раза в сутки 21 день, затем по 20 мг 1 раз в сутки
ПОАК:	Дозы антикоагулянтов, таблетки:		
аликсабан	по 10 мг 2 раза в сутки	7	по 5 мг 2 раза в сутки
ривароксабан	по 15 мг 2 раза в сутки	21	по 20 мг 1 раз в сутки
дабигатрана этексилат (после начальной терапии НМГ/НФГ в течение 5 дней)	по 150 мг 2 раза в сутки		по 150 мг 2 раза в сутки

Примечание. АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, МНО – международное нормализованное отношение, НФГ – нефракционированный гепарин, в/в – внутривенно.

лируемых исследований с включением 1908 онкологических больных с тромбозами показал, что длительная терапия НМГ по сравнению с АВК значительно снижает частоту рецидива ВТЭО – на 53% (ОР 0,47 до 0,59, 95% ДИ) без увеличения риска кровотечений [39]. Однако в реальной клинической практике лишь около 1/2 пациентов с ЗНО получают НМГ для лечения тромбозов. НМГ требуют инъекционного введения, для них характерна относительно высокая частота постинъекционных подкожных гематом, существует риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении, также НМГ имеют высокую стоимость. Ретроспективный анализ базы данных

с включением 52 911 человек показал, что 1/2 амбулаторных пациентов с рак-ассоциированным тромбозом получают варфарин, несмотря на рекомендации в отношении НМГ; 28% этих пациентов затем переключаются на другой антикоагулянт; 40% получают НМГ, из которых впоследствии 44% переключаются на другой антикоагулянт [40]. По результатам ретроспективного анализа базы данных Humana Database, только 37% пациентов придерживаются рекомендаций по долгосрочному лечению парентеральными антикоагулянтами с медианой продолжительности терапии 3,3 мес [41].

Появление доказательств сравнимой эффективности и безопасности четырех ПОАК (дабигатрана, ривароксабана, аликсабана и эдоксабана) с традиционной терапией НМГ и дальнейшим переходом на АВК привело к их одобрению для лечения ВТЭО [42–47]. В клинических исследованиях ПОАК (аликсабан, ривароксабан, эдоксабан и дабигатран) продемонстрировали благоприятный профиль безопасности и эффективности для лечения ВТЭО в общей популяции по сравнению с АВК. Интерес представляет субанализ подгрупп онкологических больных, в котором показаны сопоставимые с АВК эффективность и безопасность ПОАК [48, 49].

Несмотря на одобрение, по данным регистра GARFIELD VTE с периодом наблюдения до 3 лет, онкологические пациенты получали парентеральные антикоагулянты только в 58,9% случаев. Частота назначения ПОАК онкологическим больным с ВТЭО составила 25,5% [50].

В метаанализе при непрямом сравнении НМГ и ПОАК (ривароксабан и эдоксабан) в онкологии продемонстрирована сопоставимая с НМГ эффективность (ОР 0,65, 95% ДИ 0,42–1,01). Частота рецидивов ВТЭО в группе ПОАК была несколько ниже (5,8%), чем при терапии НМГ (8,8%), в течение 6 мес наблюдения. Однако более безопасными показали себя парентеральные антикоагулянты, поскольку в группе ПОАК отмечены более высокая частота больших кровотечений (5,5%) по сравнению с НМГ – 3,2% (ОР 1,74, 95% ДИ 1,05–2,88) и двукратное увеличение частоты небольших клинически значимых кровотечений на фоне приема ПОАК (ОР 2,31, 95% ДИ 0,85–6,28) [51].

Результаты двух исследований (Hokusai VTE Cancer и SELECT-D), прямого сравнения ПОАК (эдоксабан и ривароксабан) и НМГ (далтепарин) выявили увеличение числа геморрагических осложнений на фоне ПОАК, особенно желудочно-кишечных кровотечений [52, 53]. В исследование ADAM включены 287 пациентов с рак-ассоциированным ВТЭО, сравнивались аликсабан и далтепарин. Важным представляется, что 65% больных имели отдаленные метастазы и 74% пациентов продолжали получать противоопухолевую химиотерапию. Продemonстрированы схожие результаты как по эффективности, так и безопасности [54].

Проспективное рандомизированное открытое исследование CARAVAGGIO [55] проверяло гипотезу о том, что аликсабан для предотвращения рецидивов ВТЭО у больных с рак-ассоциированным ВТЭО окажется не хуже НМГ и при этом не вызовет увеличения крупных кровотечений (исследование non-inferiority). В исследование включали больных с верифицированным раком при наличии у них симптомного или случайно выявленного проксимального ТГВ нижних конечностей, или симптомной ТЭЛА, или случайно обнаруженной ТЭЛА. Случайно обнаруженными считали ТГВ/ТЭЛА, выявленные с помощью визуализирующих методов, выполненных не с целью диагностики ВТЭО. Среди всей популяции включенных больных частота случайно выявленных ВТЭО составила около 20%. Больной мог иметь любой тип рака, кроме базальноклеточного или плоскоклеточного рака кожи, первичной опухоли мозга или метастазов в мозг и острой лейкемии. Активным раком считались следующие состояния: диагноз «онкозаболевание», установленный в течение не более 6 мес до включения в исследование, проводимая терапия рака на момент включения или в течение 6 мес до рандомизации, поздние стадии рака или наличие

метастазов. Раком в анамнезе считалось онкозаболевание, диагностированное не более 2 лет назад до включения в исследование, подобных пациентов в исследовании оказалось около 20%. В исследование не включали больных при наличии активного кровотечения или противопоказаний к назначению антикоагулянтов из-за высокого риска кровотечения при уровне гемоглобина <8 г/дл, тромбоцитов $<75 \times 10^9$ /л и клиренса креатинина <30 мл/мин. Пациенты рандомизировались в соотношении 1:1 в группы апиксабана или дальтепарина и стратифицировались по типам «симптомное» или «случайно найденное ВТЭО». Случайно найденные ВТЭО составили не более 20% в каждой группе. Апиксабан назначался внутрь в дозе 10 мг 2 раза в день в течение 7 дней, а затем доза уменьшалась до 5 мг 2 раза в день. Дальтепарин назначался в виде подкожных инъекций 1 раз в сутки в дозе 200 МЕ на 1 кг массы тела в течение 1-го месяца, а затем доза уменьшалась до 150 МЕ на 1 кг массы тела пациента. Максимально возможная доза дальтепарина составляла 18 тыс. МЕ в 1 сут. АКТ продолжалась 6 мес, после чего пациенты продолжали наблюдаться еще в течение 30 дней.

Конечными точками эффективности был верифицированный рецидив проксимального ТГВ или ТЭЛА в период лечения с отдельным анализом проксимального ТГВ нижних конечностей (симптомного или случайно найденного), симптомного ТГВ верхних конечностей, симптомной или случайно найденной ТЭЛА. Конечной точкой безопасности было большое кровотечение, определявшееся как острое кровотечение, сопровождающееся одним или более следующими признаками: снижение гемоглобина ≥ 2 г/л, потребовавшее переливания ≥ 2 доз эритроцитной массы; кровотечение в критический орган: внутричерепное, в спинной мозг, внутриглазное, в перикард, внутрисуставное, внутримышечное с синдромом сдавления или ретроперитонеальное, фатальное или кровотечение, потребовавшее хирургического вмешательства. Конечная точка безопасности анализировалась в период лечения плюс 72 ч после приема последней дозы антикоагулянта.

В исследование включены 1170 больных, из них 1155 пациентов включены в модифицированный ИТТ (Intention To Treat)-анализ, объединявший больных, получивших хотя бы одну дозу препарата (576 пациентов в группе апиксабана и 579 больных в группе дальтепарина). Средний возраст больных – 67 лет. Активный рак был у подавляющего большинства (97%) больных, у 68% имелись метастазы или локальный рецидив опухоли. При включении в исследование 62% пациентов получали специфическое лечение рака, 1/4 получали его в предшествующие 6 мес и 60% – в период лечения ВТЭО. Первичная конечная точка эффективности – рецидивы ВТЭО в группе апиксабана – составила 5,6%, а в группе дальтепарина – 7,9% (ОР 0,63, 95% ДИ 0,37–1,07; $p < 0,001$ для «не хуже»; $p = 0,09$ для «лучше»).

Первичной конечной точкой безопасности были большие кровотечения, они отмечались в 3,8% случаев в группе апиксабана и у 4,0% больных, получавших дальтепарин (ОР 0,82, 95% ДИ 0,40–1,69; $p = 0,60$). Большие желудочно-кишечные кровотечения в процессе лечения зафиксированы у 11 (1,9%) больных в группе апиксабана и у 10 (1,7%) больных, получавших дальтепарин. Из них из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – соответственно 5 и 6, а из нижних – 6 и 4 кровотечения. Клинически значимых кровотечений из ЖКТ было 11 в группе апиксабана и 15 в группе дальтепарина, из них из верхних отделов ЖКТ – соответственно 2 и 8, а из нижних отделов – 9 и 7 кровотечений. В группе дальтепарина было 2 фатальных кровотечения, а у пациентов, получавших апиксабан, фатальных кровотечений не было. За период исследования (210 дней) в группе апиксабана умерли 135 (23,4%) больных, а среди больных, получавших дальтепарин, – 153 (26,4%). Основной причиной смерти был рак, от которого умерли 85,2% в группе апиксабана и 88,2% больных, лечившихся дальтепа-

Таблица 3. KRS для прогнозирования риска ВТЭО у онкологических больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию [57]

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

рином, кроме этого, в каждой группе было по 4 смерти, связанной с ВТЭО, и по 2 смерти по причине кровотечений.

Таким образом, результаты исследования CARAVAGGIO продемонстрировали, что пероральная форма апиксабана не уступает подкожным инъекциям дальтепарина в лечении ВТЭО у больных с активным раком. Продemonстрированная эффективность апиксабана устойчиво сохраняется во всех подгруппах больных и, несомненно, свидетельствует в пользу использования ПОАК в лечении больных с рак-ассоциированным венозным тромбозом. Следует отметить, что абсолютное число ВТЭО было меньше в группе апиксабана за счет меньшего числа рецидивирующей ТЭЛА: 19 (3,3%) против 32 (5,5%), ОР 0,87, 95% ДИ 0,34–2,21. В исследование CARAVAGGIO включены пациенты с наиболее часто встречающимися видами рака. Большинство больных имели так называемый активный рак, требующий противоопухолевой терапии. Пациентов с опухолями ЖКТ было около 1/3 (колоректальный рак – 20%, рак поджелудочной железы – 7,5%, рак верхних отделов ЖКТ – 4,5%). Наиболее тропобогенные опухоли – рак легких и поджелудочной железы – отмечались соответственно у 17 и 7,5% больных в каждой группе. При включении в исследование не было ограничений, связанных с видом проводимой противоопухолевой терапии, и различные ее варианты одинаково часто применялись в группах апиксабана и дальтепарина. В каждой группе около 20% больных получали антиметаболиты, 15% пациентов – препараты на основе платины, 9% – моноклональные антитела, таксаны – 7%, гормональную терапию – 10% больных, при этом один пациент мог получать более одного противоопухолевого препарата. Около 30% больных умерли в период исследования. Самой частой причиной смерти (более 85%) в обеих группах был рак, фатальные ВТЭО отмечались у 4 (3%) больных в группе апиксабана и у 4 (2,6%) больных в группе дальтепарина [56].

Результаты исследования CARAVAGGIO расширили долю онкологических пациентов с тромбозом, которые могут получать лечение ПОАК, включая пациентов с раком ЖКТ.

Профилактика ВТЭО при проведении химиотерапии

В момент принятия решения о назначении профилактики ВТЭО представляется важным правильно выбрать группу пациентов, нуждающихся в такой профилактике. Идентификация пациентов с угрозой развития ВТЭО имеет жизненно важное значение для снижения риска развития тромбоза, позволяя избежать ненужных рисков, связанных с проведением АКТ [57]. Шкала Khorana (KRS) – это проверенный инструмент стратификации риска, который позволяет выявлять амбулаторных больных раком, получающих химиотерапию, подвергающихся повышенному риску ВТЭО (табл. 3) [57]. Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых в процессе противоопухолевой

Таблица 4. Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых в процессе противоопухолевой лекарственной терапии с целью первичной профилактики ВТЭО [35]

Препараты	Дозы антикоагулянтов	Режимы введения
НМГ:	Дозы антикоагулянтов, подкожно:	За 2 ч до начала терапии, в течение всего курса противоопухолевой терапии и 1–2 дня после окончания каждого курса лечения
далтепарин натрия	5 тыс. МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	
надропарин кальция	2850–5700 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	
эноксапарин натрия	4 тыс. МЕ, 5 тыс. МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки	
фондапаринукс натрия	2,5 мг 1 раз в сутки	

лекарственной терапии с целью первичной профилактики ВТЭО, приведен в табл. 4 [35]

Целесообразно определять активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, концентрации фибриногена и, возможно, D-димера, до начала 1-го курса и каждого последующих 2 курсов противоопухолевой лекарственной терапии. У больных с высоким риском кровотечения (пациенты с опухолями верхних отделов ЖКТ и мочеполовой системы, больные с нефротомиями, центральными венозным катетером, эрозивно-язвенными поражениями ЖКТ, заболеваниями печени, тромбоцитопенией, скоростью клубочковой фильтрации 15–29 мл/мин) предпочтительнее НМГ. Что касается ПОАК, в настоящее время появляются исследования, уточняющие возможность их использования при раке высокого риска, но пока это за рамками официальных инструкций препаратов.

При назначении терапии или профилактики ВТЭО следует принимать во внимание основные клинические ситуации, при которых использование антикоагулянтов при ЗНО неоправданно:

- активное неконтролируемое кровотечение;
- активное цереброваскулярное кровоизлияние;
- поражение головного или спинного мозга с высоким риском развития кровотечения;
- перикардит;
- острая язва желудка и двенадцатиперстной кишки;
- тяжелая неконтролируемая или злокачественная гипертония; трансфузия более 2 доз свежезамороженной плазмы за 24 ч для остановки кровотечения;
- хроническое, но клинически значимое кровотечение;
- тромбоцитопения 3–4-й степени;
- тяжелая дисфункция тромбоцитов;
- недавно выполненная операция с высоким риском развития кровотечения.

Заключение

Рак-ассоциированные ВТЭО являются одной из главных причин смерти у больных раком. Наличие отдаленных метастазов приводит к развитию коагуляционных расстройств, именно у больных диссеминированным раком отмечается повышенная склонность к тромбозам. В дополнение противоопухолевая терапия является независимым фактором риска развития ВТЭО. Поскольку лечение рак-ассоциированного тромбоза должно проводиться длительно, ПОАК являются препаратами выбора у этой категории пациентов с высоким уровнем комплаентности за счет пероральной формы препарата. Амбулаторным пациентам с раком высокого риска (оценка по шкале Khorana > 2 до начала нового режима системной химиотерапии) может быть назначена тромбопрофилактика с помощью НМГ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly G.C. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer*. 2013;119:648–55. DOI:10.1002/cncr.27772
2. Nobel S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer*. 2010;102(Suppl. 1):S2–9. DOI:10.1038/sj.bjc.6605599
3. Kessler CM. The link between cancer and venous thromboembolism: a review. *Am J Clin Oncol*. 2009;32(4 Suppl.):S3–7. DOI:10.1097/COC.0b013e3181b01b17
4. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. Clinique medicale de l'Hotel-Dieu de Paris. 2nd ed. Paris: Ballière, 1865.
5. Blann AD, Dunmore S. Arterial and Venous Thrombosis in Cancer Patients. *Cardiol Res Pract*. 2011;2011:394740. DOI:10.4061/2011/394740
6. Lip GY, Chin BS, Blann AD. Cancer and the prothrombotic state. *Lancet Oncol*. 2002;3(1):27–34. DOI:10.1016/s1470-2045(01)00619-2
7. Staszewski H. Hematological paraneoplastic syndromes. *Semin Oncol*. 1997;24(3):329–33.
8. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Venous Thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715–22. DOI:10.1001/jama.293.6.715
9. Walker AJ, Card TR, West J, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer – a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1404–13. DOI:10.1016/j.ejca.2012.10.021
10. Barsam SJ, Patel R, Arya R. Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism. *Br J Haematol*. 2013;161(6):764–77. DOI:10.1111/bjh.12314
11. Lecumberri R, Marqués M, Panizo E, et al. High incidence of venous thromboembolism despite electronic alerts for thromboprophylaxis in hospitalised cancer patients. *Thromb Haemost*. 2013;110(1):184–90. DOI:10.1160/TH13-02-0131
12. Königsbrügge O, Pabinger I, Ay C. Risk factors for venous thromboembolism in cancer: novel findings from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Thromb Res*. 2014;133:539–43. DOI:10.1016/S0049-3848(14)50007-2
13. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006;166(4):458–64. DOI:10.1001/archinte.166.4.458
14. Falanga A, Marchetti M, Russo L. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *Curr Opin Oncol*. 2012;24(6):702–10. DOI:10.1097/CCO.0b013e318283592331
15. Farge D, Bosquet L, Kassab-Chahmi D, et al. SOR. 2008 French national guidelines for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: report from the working group. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;73(1):31–46. DOI:10.1016/j.critrevonc.2008.12.004
16. Singh RT, Sousou T, Mohile S, Khorana AA. High rates of symptomatic and incidental thromboembolic events in gastrointestinal cancer patients. *J Thromb Haemost*. 2010;8(8):1879–81. DOI:10.1111/j.1538-7836.2010.03929.x
17. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66329 cancer patients: record of a linkage study. *J Thromb Haemost*. 2006;4(3):529–35. DOI:10.1111/j.1538-7836.2006.01804.x
18. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007;5(3):632–4. DOI:10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x
19. Donnellan E, Keavane B, Bird BR, Ainle FN. Cancer and venous thromboembolic disease: from molecular mechanisms to clinical management. *Curr Oncol*. 2014;21(3):134–43. DOI:10.3747/co.21.1864

20. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*. 2007;110:2339-46. DOI:10.1002/cncr.23062
21. Mandalà M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2011;22(Suppl. 6):vi85-92. DOI:10.1093/annonc/mdr392
22. Stein PD, Kayali F, Silbergleit A, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med*. 2006;119(1):60-8. DOI:10.1016/j.amjmed.2005.06.058
23. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med*. 2006;119(1):60-8. DOI:10.1016/j.amjmed.2005.06.058
24. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006;24(3):484-90. DOI:10.1200/JCO.2005.03.8877
25. Lyman GH, Eckert L, Wang Y, et al. Venous thromboembolism risk in patients with cancer receiving chemotherapy: a real-world analysis. *Oncologist*. 2013;18(12):1321-9. DOI:10.1634/theoncologist.2013-0226
26. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(19):2277-85. DOI:10.1001/jama.2008.656
27. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1652-62. DOI:10.1016/S1470-2045(14)71171-4
28. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial: preventing breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010;3:696-706. DOI:10.1158/1940-6207.CAPR.10-0076
29. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA*. 2008;299(8):914-24. DOI:10.1001/jama.299.8.914
30. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007;5(3):632-4. DOI:10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x
31. Horsted F, West J, Grainge M. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLOS Med*. 2012;9(7):e1001275. DOI:10.1371/journal.pmed.1001275
32. Streiff MB, Bockenstedt PL, Cataland SR, et al. Venous thromboembolic disease. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;9(7):714-77. DOI:10.6004/jnccn.2011.0062
33. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet*. 1960;1:1309-12.
34. Hirsh J, Bates SM. Clinical trials that have influenced the treatment of venous thromboembolism: a historical perspective. *Ann Intern Med*. 2001;134(5):409-17. DOI:10.7326/0003-4819-134-5-200103060-00013
35. Сомонова О.В., Антух Э.А., Варданян А.В., и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозомболических осложнений у онкологических больных. *Злокачественные опухоли*. 2021;11(3s2-2):145-55 [Somonova OV, Antukh EA, Vardanian AV, et al. Prakticheskie rekomendatsii po profilaktike i lecheniiu tromboembolicheskikh oslozhnenii u onkologicheskikh bol'nykh. *Zlokachestvennyye opukholi*. 2021;11(3s2-2):145-55 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-47
36. Monreal M, Falgá C, Valdés M, et al; Riete Investigators. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost*. 2006;4(9):1950-6. DOI:10.1111/j.1538-7836.2006.02082.x
37. Angelini DE, Radivoyevitch T, McCrae K, Khorana AA. Bleeding Rates and Risk Factors among Cancer and Non-Cancer Patients; A Comparison of Several Anticoagulants. *Thromb Res*. 2018;164:S185-6. DOI:10.1016/j.thromres.2018.02.023
38. Lee AY, Levine MN, Baker MD, et al. Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:146-53. DOI:10.1056/NEJMoa025313
39. Piran S, Schulman S. Management of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: a review. *Thromb Res*. 2018;164(Suppl. 1):S172-7. DOI:10.1016/j.thromres.2017.12.019
40. Khorana AA, Yancicelli D, McGrae KR, et al. Evaluation of US prescription patterns: are treatment guidelines for cancer-associated venous thromboembolism being followed? *Thromb Res*. 2016;145:1-3. DOI:10.1016/j.thromres.2016.07.013
41. Khorana AA, McCrae KR, Milentijevic D, et al. Current practice patterns and patient persistence with anticoagulant treatments for cancer-associated thrombosis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2017;1(1):14-22. DOI:10.1002/rth2.12002
42. EINSTEIN Investigators; Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499-510. DOI:10.1056/NEJMoa1007903
43. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(2):2342-52. DOI:10.1056/NEJMoa0906598
44. EINSTEIN-PE Investigators; Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287-97. DOI:10.1056/NEJMoa1113572
45. Prins MH, Lensing WAA, Bauersachs R, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J*. 2013;11(1):21. DOI:10.1186/1477-9560-11-21
46. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):799-808. DOI:10.1056/NEJMoa1302507
47. Hokusai-VTE Investigators; Buller HR, Decousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1406-15. DOI:10.1056/NEJMoa1306638
48. Vedovati M, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2015;147(2):475-83. DOI:10.1378/chest.14-0402
49. Кательническая О.В., Кит О.И., Кательницкий И.И., и др. Особенности антикоагулянтной терапии венозных тромбозомболических осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями. *Флебология*. 2020;14(2):135-41 [Katelnitskaya OV, Kit OI, Katelnitsky II, et al. Features of Anticoagulant Therapy of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *Flebologiya*. 2020;14(2):135-41 (in Russian)]. DOI:10.17116/lebo202014021135
50. Haas S, Ageno W, Weitz JI, et al. Anticoagulation therapy patterns for acute treatment of venous thromboembolism in GARFIELD-VTE patients. *J Thromb Haemost*. 2019;17(10):1694-706. DOI:10.1111/jth.14548
51. Li A, Garcia DA, Lymanb GH, Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2019;173:158-63.
52. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al; Büller HR for the Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378(7):615-24. DOI:10.1056/NEJMoa1711948
53. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2017-23. DOI:10.1200/JCO.2018.78.8034
54. McBane R, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and Dalteparin in Active Malignancy-Associated Venous Thromboembolism: The ADAM VTE Trial. *J Thromb Haemost*. 2020;18(2):411-21. DOI:10.1111/jth.14662
55. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Eng J Med*. 2020;382(17):1599-607. DOI:10.1056/NEJMoa1915103
56. Панченко Е.П. Роль аликсабана в лечении венозных тромбозомболических осложнений у больных с активным раком. *Атеротромбоз*. 2020;(1):47-54 [Panchenko EP. Apixaban role in the treatment of venous thromboembolic complications in patients with active cancer. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(1):47-54 (in Russian)]. DOI:10.21518/2307-1109-2020-1-47-54
57. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111(10):4902-7. DOI:10.1182/blood-2007-10-116327

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.06.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.07.2022



OMNIDOCTOR.RU

Массивная кровопотеря в хирургии рака почки, осложненного опухолевым тромбозом нижней полой вены

П.И. Феоктистов^{✉1}, А.Р. Шин¹, А.О. Приходченко^{2,3}, Е.Н. Феоктистова¹, П.В. Вяткин⁴

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²АНО Научно-образовательный центр «Евразийская онкологическая программа “ЕАФО”», Москва, Россия;

³Экспертный совет «Health Direct», Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Нефрэктомия с тромбэктомией (НЭТЭ) из нижней полой вены является эффективным методом лечения рака почки, осложненного опухолевым тромбом (ОТ), который ассоциирован с массивной кровопотерей, высокой частотой осложнений и летальностью.

Цель. Оценить схему инфузионно-трансфузионной терапии (ИТТ) при НЭТЭ из нижней полой вены без экстракорпорального кровообращения.

Материалы и методы. В обсервационное одноцентровое исследование включены 682 пациента, оперированных в объеме НЭТЭ по поводу рака почки с ОТ. Пациенты разделены на 3 группы в зависимости от уровня ОТ по классификации Mayo. В группу InfraHepatic (InH) вошли пациенты с I и II уровнями ОТ, в группу RetroHepatic (RH) – с III, в группу SupraDiaphragmatic (SD) – с IV. Инфузионные среды вводились поэтапно согласно собственной концепции умеренно опережающей инфузии в объеме 130–140% от всех потерь. Оценены качественный и количественный состав ИТТ, частота использования симпатомиметиков, осложнения и летальность.

Результаты. Частота массивной кровопотери в группе InH составила 46,9%, в группе RH – 74,7%, в группе SD – 86,3%. ИТТ характеризовалась достоверным увеличением абсолютных значений всех инфузионных сред, снижением доли кристаллоидов и коллоидов, увеличением доли свежзамороженной плазмы, донорских эритроцитов и доли аутоэритроцитов между группами. Частота использования аппаратной реинфузии аутоэритроцитов в группе InH составила 39,6%, в RH – 67,7%, в SD – 90,7%. Наибольшие гемодинамические сдвиги зафиксированы в группе SD. Частота послеоперационных осложнений составила 24,3%, а госпитальная летальность – 7% при соблюдении протокола ИТТ, адекватных гемодинамическом и лабораторном мониторинге при НЭТЭ. Низкая летальность вследствие геморрагического шока в нашем исследовании (0,15%) подчеркивает эффективность представленной методики ИТТ.

Заключение. Полученные данные демонстрируют результаты НЭТЭ как сопоставимые с представленными в доступной литературе.

Ключевые слова: онкохирургия, нефрэктомия, тромбэктомия из нижней полой вены, анестезиологическое обеспечение, инфузионно-трансфузионная терапия, массивная кровопотеря

Для цитирования: Феоктистов П.И., Шин А.Р., Приходченко А.О., Феоктистова Е.Н., Вяткин П.В. Массивная кровопотеря в хирургии рака почки, осложненного опухолевым тромбозом нижней полой вены. Consilium Medicum. 2022;24(6):429–434. DOI: 10.26442/20751753.2022.6.201705

Введение

Биологической особенностью рака почки (РП) является способность к внутривенному распространению опухолевого тромба (ОТ) через почечную вену в нижнюю полую вену (НПВ) до правых отделов сердца, которая наблюдается у 4–10% пациентов с этой нозологией [1–4]. Нефрэктомия, тромбэктомия (НЭТЭ) из НПВ является единственным эффективным методом лечения при местнораспространенном РП с ОТ и обеспечивает наилучший прогноз [5]. У пациентов с метастазами РП и ОТ расширенное лечение первичной опухоли может быть показано

в циторедуктивном варианте, так как оно усиливает ответ на лекарственную терапию [6].

НЭТЭ из НПВ является технически сложным хирургическим вмешательством, ассоциированным с массивной кровопотерей, высокой частотой осложнений и периоперационной летальностью [7]. Эта операция выполняется в условиях экстракорпорального кровообращения (ЭК) с использованием методики искусственного кровообращения (вплоть до глубокой гипотермической остановки кровообращения), вспомогательного кровообращения (веновенозного шунтирования) или без них [2, 8–12].

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Феоктистов Павел Игоревич** – канд. мед. наук, врач – анестезиолог-реаниматолог, ст. науч. сотр. отд-ния анестезиологии-реанимации Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: festeraddamzz@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6024-5817

Шин Александр Родионович – канд. мед. наук, зав. отд-нием анестезиологии-реанимации Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-3595-3472

Приходченко Алексей Олегович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. АНО ЕАФО, чл. Экспертного совета «Health Direct». E-mail: Evpatii2004@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4770-0034

Феоктистова Евгения Николаевна – врач – анестезиолог-реаниматолог отд-ния анестезиологии-реанимации Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-5703-141X

Вяткин Павел Викторович – врач – анестезиолог-реаниматолог отд-ния анестезиологии-реанимации №2 ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0003-2976-2562

✉ **Pavel I. Feoktistov** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: festeraddamzz@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6024-5817

Alexandr R. Shin – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-3595-3472

Alexey O. Prikhodchenko – Cand. Sci. (Med.), EAFO Educational and Research Center “Eurasian Oncology Program”, Expert Council “Health Direct”. E-mail: Evpatii2004@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4770-0034

Evgeniya N. Feoktistova – anesthesiologist-intensivist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-5703-141X

Pavel V. Vyatkin – anesthesiologist-intensivist, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0003-2976-2562

Massive blood loss in surgery for renal cell carcinoma associated with inferior vena cava tumor thrombus: Observational study

Pavel I. Feoktistov^{✉1}, Alexandr R. Shin¹, Alexey O. Prikhodchenko^{2,3}, Evgeniya N. Feoktistova¹, Pavel V. Vyatkin⁴

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²EAFO Educational and Research Center "Eurasian Oncology Program", Moscow, Russia;

³Expert Council "Health Direct", Moscow, Russia;

⁴Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

Background. An effective treatment for renal cell carcinoma complicated by tumor thrombus (TT) is nephrectomy with thrombectomy (NETE) from the inferior vena cava (IVC), which is associated with massive blood loss, high morbidity and mortality. The study aims to evaluate the infusion-transfusion protocol (ITP) for NETE from the IVC without extracorporeal circulation.

Materials and methods. The observational single-center study included 682 patients who were operated for NETE for renal cell carcinoma with TT. Patients were divided into 3 groups depending on the level of TT according to the Mayo classification. The InfraHepatic (InH) group included patients with TT levels I and II, the RetroHepatic (RH) group included patients with TT level III, and the SupraDiaphragmatic (SD) group included patients with TT level IV. Own concept of moderately advanced infusion in the amount of 130–140% of all losses were introduced. Qualitative and quantitative composition of ITP, frequency of use of sympathomimetics, complications and mortality were assessed.

Results. The rate of massive blood loss was 46.9% in the InH group, 74.7% in the RH group, and 86.3% in the SD group. ITP was characterized a significant increase in the absolute values of all infusion media, a decrease the proportion of crystalloids and colloids, an increase the proportion fresh frozen plasma, donated erythrocytes, and proportion of auto-erythrocytes between groups. The frequency of using intraoperative cell salvage in the InH group was 39.6%, in the RH – 67.7%, in the SD – 90.7%. The greatest hemodynamic shifts were recorded in the SD group. The frequency of postoperative complications was 24.3%, and hospital mortality was 7% with accordance to the ITP, adequate hemodynamic and laboratory monitoring in NETE. Low mortality due to hemorrhagic shock in our study (0.15%) emphasizes the effectiveness of the presented ITP.

Conclusion. The obtained data demonstrate the results of NETE as comparable with those presented in the available literature.

Keywords: oncosurgery, nephrectomy, thrombectomy from the inferior vena cava, anesthesia, infusion-transfusion protocol, massive blood loss

For citation: Feoktistov PI, Shin AR, Prikhodchenko AO, Feoktistova EN, Vyatkin PV. Massive blood loss in surgery for renal cell carcinoma associated with inferior vena cava tumor thrombus: Observational study. Consilium Medicum. 2022;24(6):429–434. DOI: 10.26442/20751753.2022.6.201705

В отделении онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» подобные операции выполняют без ЭК. Это позволяет избежать эффектов гепаринизации пациента, исключить глубокую гипотермию, уменьшить объем, травматичность и время операции, выполнять вмешательство без привлечения кардиохирурга. Такой подход сравним по частоте осложнений, летальности и долгосрочной выживаемости пациентов с использованием ЭК [13]. Однако анестезиолог сталкивается с целым рядом проблем: гемодинамические нарушения, в том числе критическая артериальная гипотензия разного генеза (резкое снижение преднагрузки при пережатии НПВ, снижение сердечного выброса вследствие манипуляций в полости перикарда и правого предсердия, реперфузия после снятия лигатур с гепатодуоденальной связки и НПВ и др.), острая массивная операционная кровопотеря (ОМОК), метаболические и водно-электролитные расстройства [14].

Несмотря на совершенствование хирургической техники, использование современных методик анестезиологического обеспечения (АО) и интенсивной терапии, показатели частоты осложнений и летальности после НЭТЭ из НПВ остаются высокими: 15–78% и 1,5–12,5% соответственно [4, 7, 8, 15–18]. Методики проведения анестезии при НЭТЭ не описаны в литературе. В связи с увеличением числа клиник, оказывающих высококвалифицированную онкологическую помощь, представляется актуальным исследование особенностей и создание алгоритма безопасно АО при НЭТЭ из НПВ.

Цель исследования – оценить схему инфузионно-трансфузионной терапии (ИТТ) при НЭТЭ из НПВ без ЭК.

Материалы и методы

В обсервационное одноцентровое исследование включены 682 пациента от 16 до 84 лет, оперированных в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (ранее РОНЦ РАМН) в 1995–2020 гг. в объеме НЭТЭ из НПВ по поводу РП, осложненного ОТ.

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от уровня ОТ

Группа	Уровень опухолевого тромбоза	N	%
InH	Периренальный (I) Подпеченочный (II)	260	38,1
RH	Внутрипеченочный (III)	217	31,8
SD	Наддиафрагмальный (IV)	205	30,1

Соматическое состояние пациентов оценивалось по индексу коморбидности Чарлсон (ИКЧ), с помощью классификации Американского общества анестезиологов (ASA).

Исследуемые пациенты разделены на 3 группы в зависимости от уровня ОТ по классификации Mayo. В группу InfraHepatic (InH) вошли пациенты с ОТ I и II уровня, в RetroHepatic (RH) – III, в SupraDiaphragmatic (SD) – IV (табл. 1). ОТ I и II уровня объединены в одну группу в связи с отсутствием принципиальной разницы в хирургической и анестезиологической тактике при НЭТЭ.

Фиксировали время анестезии и время операции. Всем пациентам проводили сочетанную анестезию. Устанавливали катетер в эпидуральное пространство на регионарном уровне (Th_{VII}–Th_X). Для проведения ИТТ устанавливали центральные венозные катетеры максимального диаметра, в том числе диализные, периферические венозные катетеры максимально возможного диаметра; для мониторинга артериального давления (АД) – канюлю в лучевую артерию. Поддерживали общую анестезию комбинацией ингаляционной в низкотоочном контуре и внутривенной анестезии. На «ампутационном этапе» операции (до удаления макропрепарата с опухолью) отдавали приоритет общей анестезии во избежание излишнего подавления компенсаторных симпатоадреналовых реакций пациента. После стабилизации гемодинамики, хоть и относительной, добавляли эпидуральную анестезию на «завершающем этапе» (от этапа гемостаза до ушивания раны). Эпидуральную анестезию проводили смесью из 47 мл 0,2% ропивакаина

Таблица 2. Исходные характеристики пациентов, Ме [Q1; Q3]

Показатель	Группа InH (n=260)	Группа RH (n=217)	Группа SD (n=205)
Возраст, лет	57 [50; 64]	58 [52; 64]	58 [52; 64]
Пол, %:			
Мужской	63,5	66,8	58,5
Женский	36,5	33,2	41,5
Индекс массы тела, кг/м ²	26,7 [24; 30,3]	26,5 [23,5; 29,4]	26,7 [23,9; 31,1]
ИКЧ, баллы	4 [3; 5]	4 [3; 5]	4 [3; 5]
ОЦКр, мл	4900 [4200; 5580]	4970 [4150; 5460]	4830 [4020; 5530]
ASA, %			
I	3,8	2,3	2
II	58,9	54,9	38
III	32,3	37,3	43,4
IV	5	5,5	15,6
V	0	0	1

с 2 мл фентанила и 1 мл 0,01% адреналина со скоростью введения 4–10 мл/ч.

Интраоперационный мониторинг состоял из ЭКГ в нескольких отведениях, сегмента ST, системного АД прямым и непрямым методом, плетизмограммы, капнограммы, газов дыхательной смеси, диуреза, температуры тела и нейромышечной проводимости. Проводился лабораторный контроль кислотно-основного состояния, газов крови, содержания электролитов, глюкозы и лактата плазмы, клеточного состава крови, коагулограммы, тромбоэластометрии.

Фиксировали объемы ИТТ, кровопотерю, диурез, отделяемое по зонду. Последние 3 параметра («видимые» потери) вместе с «невидимыми» потерями (с искусственной вентилицией легких – ИВЛ, с поверхности операционной раны и кожи, принимаемыми как ~200 мл/ч [19]) составили показатель «все потери» (ВП).

Для оценки объема операционной кровопотери использовали методы взвешивания салфеток с использованием таблицы пересчета (гравиметрический) и определение объема содержимого вакуум-аспиратора. Объем циркулирующей крови (ОЦКр) рассчитывали по стандартным формулам. Критерием ОМОК являлась потеря $\geq 50\%$ от ОЦКр пациента в течение 3 ч операции [20]. Программа ИТТ во время операции, осложненной ОМОК, составлялась с учетом этапной схемы, принятой в клинике [21].

Коррекцию артериальной гипотензии осуществляли симпатомиметиками в виде болюсного и/или инфузионного введения. Болюсы использовали для кратковременной коррекции АД в виде инъекций мезатона, при сочетании гипотензии с синусовой брадикардией – эфедрин. Для инфузионного введения использовали допамин или добутамин в качестве инотропа, норадреналин или мезатон – вазопрессора; или комбинацию инотропа с вазопрессором в зависимости от клинической ситуации; адреналин – в случаях выраженного угнетения сердечной деятельности. Проводили мониторинг центральной гемодинамики посредством монитора неинвазивного измерения сердечного выброса NICO.

Фуросемид вводили для профилактики острого повреждения почек и поддержания нормального темпа диуреза всем пациентам.

Для статистического анализа все характеристики пациентов и результаты их лечения внесены в базу данных. Статистический анализ выполнен с помощью SPSS 13.0 для Windows. Качественные показатели сравнивали с помощью критерия Пирсона χ^2 . При сравнении количественных показателей использовали критерий Шеффе множественных сравнений и непараметрический критерий Краскела-Уоллиса. Количественные переменные представлены в

виде медианы и интерквартильного диапазона, если не указано иное. Различие считалось значимым, если $p < 0,05$.

Результаты

Исходные характеристики пациентов сопоставимы по группам (табл. 2).

Время анестезии и операции в группе InH составило 230 [200; 260] и 190 [160; 220] мин, в RH – 260 [220; 300] и 220 [180; 260], в SD – 280 [240; 320] и 230 [200; 270] мин соответственно и достоверно различалось между группами.

Показатели кровопотери и ИТТ при НЭТЭ представлены в табл. 3. Значения кровопотери, ее скорости и соотношения с ОЦКр, как и абсолютные значения общей инфузии и ее скорости, достоверно увеличивались между группами. Показатели общей инфузии к кровопотере и ВП достоверно снижались. Частота ОМОК в группе InH составила 46,9%, в группе RH – 74,7%, в группе SD – 86,3%. ИТТ характеризовалась достоверным увеличением абсолютных значений всех составляющих, снижением доли кристаллоидных и коллоидных растворов, увеличением доли свежемороженой плазмы (СЗП), донорских эритроцитов (ДЭ) и доли аутоэритроцитов (АЭ) по мере увеличения протяженности ОТ. Частота использования аппаратной реинфузии АЭ в группе InH составила 39,6%, в группе RH – 67,7%, в группе SD – 90,7%. Используя высокообъемную инфузию на фоне применения диуретиков, удалось поддерживать показатели диуреза, превышающие физиологическую норму с достоверной разницей между группами.

Частота использования симпатомиметиков при НЭТЭ (табл. 4) характеризовалась тенденцией к увеличению применения продленной инфузии, а также их сочетания.

Длительность артериальной гипотензии, критической артериальной гипотензии, ИВЛ, койко-дней в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), сроки госпитализации, госпитальная и интраоперационная летальность достоверно различались между группами (табл. 5).

Обсуждение

АО НЭТЭ является сложной задачей. Предоперационная оценка с точной верификацией проксимальной границы ОТ и информативный интраоперационный мониторинг витальных функций с адекватной реакцией на их изменения являются ключевыми аспектами АО [22]. Мы выделяем 3 основных направления АО НЭТЭ: управляемое эффективное обезболивание, коррекция отклонений системы кровообращения с учетом показателей центральной гемодинамики наряду с лабораторным контролем, рациональная ИТТ.

Главной особенностью построения схемы ИТТ при НЭТЭ является «планируемая» кровопотеря, к которой анестезиолог может и должен успеть подготовиться. Стратегии восполнения ОМОК подробно описаны у пациентов акушерского, травматологического и кардиохирургического профилей. Эти пациенты имеют свои особенности механизмов развития массивного кровотечения. В акушерстве и травматологии ОМОК – это почти всегда ургентная ситуация, в то время как в кардиохирургии на 1-е место выходят эффекты гепаринизации пациента. В онкохирургии, как правило, есть некий временной интервал для подготовки пациента к возможной ОМОК. Стратегия АО при НЭТЭ направлена на увеличение переносимости ОМОК во многом за счет адекватного поддержания системной гемодинамики на основании достоверной информации о патофизиологических изменениях состояния пациента (в том числе «таргетного» использования симпатомиметиков) и спланированной ИТТ.

Инфузионные среды вводились согласно собственной концепции умеренно опережающей инфузии в объеме 130–140% от ВП. ИТТ начинали с введения изотонических

Таблица 3. Показатели кровопотери и ИТТ при НЭТЭ, Ме [Q1; Q3]

Показатель	Группа InH (n=260)	Группа RH (n=217)	Группа SD (n=205)
Кровопотеря, мл	2200,0 [1200,0; 4000,0] ⁺	4500,0 [3000,0; 7500,0] [*]	6500,0 [4000,0; 11500,0] [#]
Кровопотеря/ОЦКр, %	48,2 [25,2; 91,8] ⁺	95,2 [57,4; 147,1] [*]	137,7 [87; 242,7] [#]
Скорость кровопотери, мл/ч	750,0 [461,5; 1200,0] ⁺	1269,2 [808,7; 2000,0] [*]	1750 [1166,7; 2700,0] [#]
Инфузия, мл	5800,0 [3880,0; 9200,0] ⁺	8835,0 [6070,0; 12430,0] [*]	11200,0 [7800,0; 17400,0] [#]
Скорость инфузии, мл/ч	1581,0 [1172,0; 2167,5]	2073,0 [1453,0; 2835,7]	2533,3 [1811,4; 3421,6]
Диурез, мл	600,0 [350,0; 1000,0] ⁺	900,0 [550,0; 1300,0] [*]	800,0 [500,0; 1500,0] [#]
Инфузия/кровопотеря, %	250,0 [200,0; 333,0] ⁺	188,6 [165,0; 231,7] [*]	169,3 [147,9; 208,6] [#]
Инфузия/ВП, %	153,3 [137,6; 177,8] ⁺	138,2 [124,3; 154,7] [*]	130,6 [118,5; 147,1]
Кристаллоиды, мл	3000,0 [2500,0; 4000,0] ⁺	3700,0 [2800,0; 4800,0] [*]	4500,0 [3100,0; 6200,0] [#]
Кристаллоиды/инфузия, %	53,0 [43,3; 67,8] ⁺	42,4 [36,6; 52,0] [*]	39,8 [33,6; 46,2] [#]
Синтетические коллоиды, мл	1500,0 [1000,0; 2000,0] ⁺	1500,0 [1000,0; 2500,0] [*]	2000,0 [1500,0; 2750,0] [#]
Синтетические коллоиды/инфузия, %	22,7 [18,0; 27,2] ⁺	19,0 [14,6; 23,9] [*]	16, [12,7; 21,2] [#]
СЗП, мл	690,0 [0,0; 1315,0] ⁺	1625 [1090,0; 2730] [*]	2400,0 [1300,0; 3800,0] [#]
СЗП/инфузия, %	11,1 [0; 16,1] ⁺	18,1 [14,3; 21,9] [*]	19,8 [16,1; 23,2]
ДЭ, мл	480,0 [0,0; 845,0] ⁺	1060,0 [710,0; 1685,0] [*]	1400,0 [820,0; 2130,0] [#]
ДЭ/инфузия, %	7,3 [0,0; 11,7]	11,8 [9; 15,8]	11,5 [8,1; 14,5]
АЭ, мл	0,0 [0,0; 800] ⁺	1100,0 [600,0; 1900,0] [*]	1600,0 [900,0; 3000,0] [#]
АЭ/инфузия, %	0,0 [0; 9,8] ⁺	10,7 [7,4; 14,4] [*]	13,5 [9,7; 17,7] [#]
Все эритроциты, мл	675,0 [0,0; 1691,0] ⁺	1930,0 [1042,0; 3063,0] [*]	2660,0 [1663,0; 4691,0] [#]
Все эритроциты/инфузия, %	12 [0; 19,8] ⁺	21,5 [15,2; 25,4] [*]	25,2 [19,5; 28,9] [#]

⁺Различия статистически значимы между группами А и В (p<0,05); ^{*}различия статистически значимы между группами В и С (p<0,05); [#]различия статистически значимы между группами А и С (p<0,05).

Таблица 4. Частота использования симпатомиметиков при НЭТЭ (%)

Симпатомиметики	Группа InH (n=260)	Группа RH (n=217)	Группа SD (n=205)
Болюс			
Эфедрин	26,9	26,7	27,3
Мезатон	19,2	28,1	31,2
Инфузия			
Допамин	22,3	30,4	39,0
Норадреналин	22,3	41,0	52,7
Адреналин	3,5	10,1	20
Сочетание	14,6	17,5	42

кристаллоидных растворов. При потере крови более 20% ОЦКр к инфузии добавляли синтетические коллоиды в соотношении к кристаллоидам 1:2–3 [21].

При кровопотере более 40% ОЦКр к инфузии добавляли компоненты крови согласно концепции управляемой трансфузии, что означает контроль тромбоэластометрии вместе с коагулограммой и позволяет провести раннюю диагностику и прогнозирование коагулопатического кровотечения, что уменьшает количество трансфузий [21, 23, 24]. ДЭ переливали только по жизненным показаниям – это уровень гемоглобина 7–8 г/л у пациентов без выраженной сопутствующей патологии и 9–10 г/л у отягощенных. При кровопотере более 100% ОЦКр исключали синтетические коллоиды [21, 23, 25].

Применение метода аппаратной реинфузии АЭ наряду с возможностью выполнять плановые операции с вероятной или неожиданно возникшей ОМОК позволяет улучшить результаты лечения, значительно сократить объемы аллогенных трансфузий [21]. С увеличением объема кровопотери увеличивается количество АЭ. В группах RH и SD соотношение ДЭ и АЭ составило примерно 1:1. Количество АЭ соответствовало 3–4 дозам ДЭ.

Важным пунктом АО НЭТЭ является понимание причин изменений гемодинамики на разных этапах операции. Этапы индукции анестезии и начала операции проходят на фоне сниженного притока по НПВ. Гемодинамические параметры во всех группах зависят от степени и скорости

Таблица 5. Характеристики периоперационного периода, Ме [Q1; Q3]

Показатель	Группа InH (n=260)	Группа RH (n=217)	Группа SD (n=205)
Время артериальной гипотензии (АДсис<90 мм рт. ст.), мин	10 [4; 15] ⁺	14 [8; 25] [*]	20 [12; 30] [#]
Время критической артериальной гипотензии (АДсис<60 мм рт. ст.), мин	0 [0; 2] ⁺	2,5 [0; 7] [*]	5 [2; 12] [#]
Время ИВЛ, ч	4 [0; 8] ⁺	8 [3; 18] [*]	14 [6; 22] [#]
Койко-дни в ОРИТ, сут	2 [1; 3] ⁺	3 [2; 5] [*]	4 [2; 7] [#]
Послеоперационные осложнения III–IV степени по шкале Clavien–Dindo, % (абс.)	13,5 (35)	24,0 (52)	38,5 (79)
Сроки госпитализации, сут	12 [11; 14] ⁺	14 [12; 18] [*]	18 [14; 23] [#]
Госпитальная летальность, % (абс.)	1,15 (3) ⁺	6,9 (15) [*]	14,6 (30) [#]
– Интраоперационно, % (абс.)	0	1,84 (4)	2,9 (6)
• геморрагический шок, абс.	0	0	1
• массивная опухолевая ТЭЛА, абс.	0	4	5
– В ОРИТ, % (абс.)	1,15 (3)	5,07 (11)	11,7 (24)
• массивная опухолевая ТЭЛА, абс.	0	2	3
• гнойно-септические осложнения, абс.	3	5	10
• СПОН, абс.	0	1	4
• ОНМК, абс.	0	1	2
• Панкреонекроз, абс.	0	1	1
• ОИМ, абс.	0	0	2
• Печеночная недостаточность, абс.	0	1	2

Примечание. АДсис – систолическое АД, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, СПОН – синдром полиорганной недостаточности, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ⁺различия статистически значимы между группами А и В (p<0,05), ^{*}различия статистически значимы между группами В и С (p<0,05), [#]различия статистически значимы между группами А и С (p<0,05).

ОМОК. В группе InH ОМОК – это основная причина этих изменений. В группе RH помимо ОМОК уменьшается венозный возврат на этапе мобилизации печени. В группе

Таблица 6. Частота осложнений и летальность				
Авторы	n	Уровень ОТ	Частота осложнений, %	Госпитальная/интраоперационная летальность, %
J. Parra и соавт. [18]	32	III	53	12,5
M. Patil и соавт. [26]	87	III–IV	19,5	9,2/3,4
H. Nguyen и соавт. [13]	227	III–IV	28,2	7,5/2,2
E. Abel и соавт. [4]	162	III–IV	34	10
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»	260	I–II	13,4	1,15
	422	III–IV	31,0	10,7/2,4
	682	I–IV	24,3	7/1,5

SD в период пережатия НПВ наполнение правого предсердия происходит только из системы верхней полой вены, что сопряжено с резким и выраженным снижением системного АД, так как блокируется до 60% венозного возврата. Основными причинами изменения гемодинамики являются вскрытие перикарда и манипуляции хирургов в просвете НПВ и правых отделов сердца, которые могут сопровождаться тяжелыми нарушениями ритма сердца, потенцирующими нарушения кровообращения. При внутрипредсердном расположении ОТ возможна частичная блокада притока и по верхней полой вене, после снятия зажима с НПВ – гипervолемия с развитием острой правожелудочковой недостаточности. Для понимания этих изменений при НЭТЭ необходим мониторинг центральной гемодинамики. Ее коррекция проводилась в зависимости от показателей преднагрузки, сердечного выброса, общего периферического сопротивления на разных этапах НЭТЭ. Данные табл. 4 демонстрируют частоту и разнонаправленность гемодинамических изменений.

Интраоперационный лабораторный контроль имеет огромное значение и позволяет корректировать кислотно-основное состояние плазмы крови, уровень гемоглобина и звеньев системы гемостаза, уровень электролитов и др.

Многие авторы демонстрируют частоту осложнений и летальность при НЭТЭ с III и IV уровнями ОТ (в нашем исследовании – группы RH и SD), так как это самая тяжелая когорта пациентов (табл. 6). АО и интенсивная терапия являются важными составляющими лечения пациентов с РП с ОТ. Полученные данные демонстрируют результаты НЭТЭ как сопоставимые с представленными в доступной литературе. Низкая летальность вследствие геморрагического шока в нашем исследовании (0,15%) подчеркивает эффективность представленной методики ИТТ.

Заключение

АО НЭТЭ является сложной, но решаемой задачей. Представленные данные свидетельствуют о переносимости ОМОК при НЭТЭ при соблюдении протокола ИТТ, адекватных гемодинамическом и лабораторном мониторинге.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE

criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

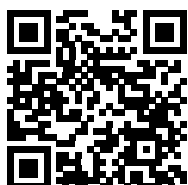
Литература/References

1. Агудев В.А., Амоев З.В., Данилов А.А., и др. Хирургическое лечение рака почки с протяженными тромбами нижней полой вены: осложнения и отдаленные результаты. *Онкоурология*. 2017;13(1):37-44 [Atduev VA, Amoev ZV, Danilov AA, et al. Surgical treatment of kidney cancer with extended inferior vena cava thrombosis: complications and long-term results. *Cancer Urology*. 2017;13(1):37-44 (in Russian)].
2. Blute ML, Leibovich BC, Lohse CM, et al. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. *BJU Int*. 2004;94(1):33-41. DOI:10.1111/j.1464-410X.2004.04897.x
3. Kaag MG, Toyen C, Russo P, et al. Radical nephrectomy with vena caval thrombectomy: a contemporary experience. *BJU Int*. 2011;107(9):1386-93. DOI:10.1111/j.1464-410X.2010.09661.x
4. Abel EJ, Thompson RH, Margulis V, et al. Perioperative outcomes following surgical resection of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus extending above the hepatic veins: a contemporary multicenter experience. *Eur Urol*. 2014;66(3):584-92. DOI:10.1016/j.euro.2013.10.029
5. Давыдов М.И., Матвеев В.Б. Хирургическое лечение рака почки с опухолевым тромбозом почечной и нижней полой вены. Клиническая онкоурология. М.: Вердана, 2011; с. 143-79 [Davydov MI, Matveev VB. Khirurgicheskoe lechenie rakha pochki s opukholevym trombozom pochechnoi i nizhnei poloi veny. Klinicheskaya onkourologiya. Moscow: Verdana, 2011; p. 143-79 (in Russian)].
6. Russo P. Multi-modal treatment for metastatic renal cancer: the role of surgery. *World J Urol*. 2010;28(3):295-301.
7. Матвеев В.Б., Волкова М.И., Вашакмадзе Н.Л., Стилиди И.С. Техника и непосредственные результаты хирургического лечения больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом: опыт клиники урологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. *Онкоурология*. 2021;17(2):17-32 [Matveev VB, Volkova MI, Vashakmadze NL, Stilidi IS. Technique and short-term outcomes of surgical treatment in patients with renal cell carcinoma and tumor venous thrombosis: experience of the Urology Clinic, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. *Cancer Urology*. 2021;17(2):17-32 (in Russian)]. DOI:10.17650/1726-9776-2021-17-2-17-32
8. Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Волкова М.И., и др. Хирургическое лечение рака почки, осложненного опухолевым венозным тромбозом III–IV уровней. *Онкоурология*. 2016;12(4):21-34 [Davydov MI, Matveev VB, Volkova MI, et al. Surgical treatment of Renal Cell Carcinoma (RCC) with level III–IV tumor venous thrombosis. *Cancer Urology*. 2016;12(4):21-34 (in Russian)]. DOI:10.17650/1726-9776-2016-12-4
9. Pouliot F, Shuch B, Larochelle JC, et al. Contemporary management of renal tumors with venous tumor thrombus. *J Urol*. 2010;184(3):833-41. DOI:10.1016/j.juro.2010.04.071
10. Simon RM, Kim T, Espiritu P, et al. Effect of utilization of vena-vena bypass vs. cardiopulmonary bypass on complications for high level inferior vena cava tumor thrombectomy and concomitant radical nephrectomy. *Int Braz J Urol*. 2015;41(5):911-9. DOI:10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.0371
11. Kumar AB, Suneja M. Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury. *Anesthesiology*. 2011;114(4):964-70. DOI:10.1097/ALN.0b013e318210f86a
12. Henke K, Eigsti J. After cardiopulmonary bypass: watching for complications. *Nursing*. 2003;33(3):32cc1-4.
13. Nguyen HG, Tilki D, Dall'Era MA, et al. Cardiopulmonary Bypass has No Significant Impact on Survival in Patients Undergoing Nephrectomy and Level III–IV Inferior Vena Cava Thrombectomy: Multi-Institutional Analysis. *J Urol*. 2015;194(2):304-8. DOI:10.1016/j.juro.2015.02.2948
14. Горобец Е.С., Феоктистов П.И. Особенности анестезиологического обеспечения операции удаления злокачественных новообразований с опухолевым тромбом в нижней полой вене. *Анестезиология и реаниматология*. 2005;5:9-13 [Gorobets ES, Feoktistov PI. Osobennosti anesteziologicheskogo obespecheniya operatsii udaleniya zlokachestvennykh novoobrazovaniy s opukholevym trombom v nizhnei poloi vene. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2005;5:9-13 (in Russian)].
15. Boorjian SA, Sengupta S, Blute ML. Renal cell carcinoma: vena caval involvement. *BJU Int*. 2007;99(5 Pt B):1239-44. DOI:10.1111/j.1464-410X.2007.06826.x
16. Toren R, Abouassaly N, Timilshina G, et al. Results of a national populationbased study of outcomes of surgery for renal tumors associated with inferior vena cava thrombus. *Urology*. 2013;82(3):572-7. DOI:10.1016/j.jurology.2013.04.054

17. Martínez-Salamanca JI, Linares E, González J, et al. Lessons learned from the International Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium (IRCC-VTC). *Curr Urol Rep*. 2014;15(5):404. DOI:10.1007/s11934-014-0404-7
18. Parra J, Drouin SJ, Hupertan V, et al. Oncological outcomes in patients undergoing radical nephrectomy and vena cava thrombectomy for renal cell carcinoma with venous extension: A single-centre experience. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(5):422-8. DOI:10.1016/j.ejso.2011.01.028
19. DellaRocca G, Vetrugno L, Tripi G, et al. Liberal or restricted fluid administration: are we ready for a proposal of a restricted intraoperative approach? *BMC Anesthesiology*. 2014;14:62. DOI:10.1186/1471-2253-14-62
20. Пепе А., Мейер Й., Цвисслер Б., Хаблер О. Как вести пациента с массивной интраоперационной кровопотерей. В сб.: Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии (12-й выпуск). Под ред. Э.В. Недашковского. Архангельск, 2007; с. 82-91 [Pepe A, Meier I, Tsvissler B, Khabler O. Kak vesti patsienta s massivnoi intraoperatsionnoi krvopoterei. V sb.: Aktual'nye problemy anesteziologii i reanimatologii (12-i vypusk). Pod red. EV Nedashkovskogo. Arkhangel'sk, 2007; p. 82-91 (in Russian)].
21. Феоктистов П.И., Шин А.Р., Приходченко А.О., и др. Инфузионно-трансфузионная терапия в лечении острой массивной операционной кровопотери в онкохирургии. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2021;4:38-48 [Feoktistov PI, Shin AR, Prihodchenko AO, et al. Infuzionno-transfuzionnaia terapiia v lechenii ostroi massivnoi operatsionnoi krvopoteri v onkokhirurgii. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2021;4:38-48 (in Russian)].
22. Zeng H, Rong XY, Wang Y, Guo XY. The analysis of anesthetic management for renal cell carcinoma with associated inferior vena cava tumor thrombus. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2017;97(42):3329-33. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.42.012
23. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care*. 2019;23:98. DOI:10.1186/s13054-019-2347-3
24. Schochl H, Nienaber U, Hofer G, et al. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care*. 2010;14:R55. DOI:10.1186/cc8948
25. Moeller C, Fleischmann C, Thomas-Rueddel D, et al. How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin. *J Crit Care*. 2016;35:75-83. DOI:10.1016/j.jcrc.2016.04.011
26. Patil MB, Montez J, Loh-Doyle J, et al. Level III-IV inferior vena caval thrombectomy without cardiopulmonary bypass: long-term experience with intrapericardial control. *J Urol*. 2014;192(3):682-8. DOI:10.1016/j.juro.2014.03.112

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.07.2022



OMNIDOCTOR.RU

Дерматологическая токсичность при лечении острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL IC-BFM 2002

Т.Т. Валиев^{✉1,2}, Т.С. Бельшева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) у детей является не только одним из наиболее частых, но и потенциально излечимым заболеванием в 85–90% случаев. Обратной стороной высокой эффективности современных протоколов лечения является их токсичность. Несмотря на то что токсические влияния химиотерапии на кожу и слизистые оболочки не являются жизнеугрожающими, требуется проведение сопроводительной терапии, направленной на предотвращение присоединения инфекционных осложнений, которые удлинляют пребывание больного в стационаре, требуют назначения антибактериальной, противогрибковой, а в ряде случаев – противовирусной терапии.

Цель. Изучить проявления токсичности со стороны кожи и слизистых оболочек при лечении ОЛЛ по программе ALL IC-BFM 2002.

Материалы и методы. В исследование включены 119 больных детского возраста с впервые установленным диагнозом ОЛЛ, проходивших лечение по программе ALL IC-BFM 2002. Анализ токсичности проводился на каждом этапе программного лечения согласно рекомендациям Национального института рака США (National Cancer Institute, USA, 2-й пересмотр).

Результаты. При проведении программы ALL IC-BFM 2002 наиболее часто кожно-слизистая токсичность отмечена на протоколе mM/M, основным препаратом в котором является метотрексат. В 42,1% у больных развивался стоматит 2-й степени при использовании метотрексата в дозе 5 тыс. мг/м², 3-й степени – 15,8%, 4-й степени – 5,3%. Метотрексат, используемый в дозе 2 тыс. мг/м², вызывал стоматит 3-й степени в 6,3% случаев, у остальных больных стоматит – 1–2-й степени. Эксфолиативный дерматит отмечен в 1 (1%) случае и развивался на фоне длительной элиминации метотрексата. Блоковая полихимиотерапия, применяемая у больных группы высокого риска, сопровождалась развитием стоматита 3–4-й степени в 90% случаев. У 20% больных установлен назогастральный зонд, и 25% переведены на частичное/полное парентеральное питание. У всех больных, получивших лечение ОЛЛ, развилась алопеция, которая являлась полностью обратимой. Протоколы I, II и поддерживающая терапия не вызвали клинически значимых проявлений кожно-слизистой токсичности.

Заключение. Токсичность со стороны кожи и слизистых не является существенным осложнением протокола ALL IC-BFM 2002. Проведение полного объема сопроводительной терапии, направленной на профилактику и лечение дерматологических токсических эффектов химиопрепаратов, позволяет эффективно предотвращать развитие тяжелых осложнений кожно-слизистой токсичности (инфекции мягких тканей, сепсиса, обменных нарушений).

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, лечение, полихимиотерапия, дерматологическая токсичность, кожа, слизистые, стоматит, дети
Для цитирования: Валиев Т.Т., Бельшева Т.С. Дерматологическая токсичность при лечении острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL IC-BFM 2002. Consilium Medicum. 2022;24(6):435–439. DOI: 10.26442/20751753.2022.6.201689

ORIGINAL ARTICLE

Dermatological toxicity of acute lymphoblastic leukemia treatment by protocol ALL IC-BFM 2002

Timur T. Valiev^{✉1,2}, Tatiana S. Belysheva¹

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Background. Acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children is not only the most common but also potentially curable disease in 85–90% cases. The other side of high effectiveness of modern treatment protocols – their toxicity. In spite of skin and mucosal toxicity is not a life threatening condition, it requires a supportive care to prevent infectious complications, which prolong hospitalization, administration of antibacterial, antifungal and in some cases antiviral drugs.

Aim. To study skin and mucosal toxicity in patients with ALL, treated by ALL IC-BFM 2002 protocol.

Materials and methods. One hundred and nineteen pediatric patients with primary diagnosed ALL were enrolled the study. All the patients were treated by ALL IC-BFM 2002 protocol. Toxicity assessment was performed on each step by the scale of National Cancer Institute (NCI) USA, 2d version.

Results. The most often variants of skin and mucosal toxicity during ALL IC-BFM 2002 protocol were found on protocol mM/M, based on high-dosed methotrexate. In 42.1% stomatitis 2st. was diagnosed on methotrexate dose 5000 mg/m², 3st. – 15.8%, 4st. – 5.3%. Methotrexate dosed 2000 mg/m² caused stomatitis 3 st. in 6.3%, in other patients stomatitis was 1–2st. Exfoliative dermatitis was in 1 (1%) case with prolonged methotrexate elimination. Block polychemotherapy used in high risk group of patients was complicated with stomatitis 3–4 st. in 90%. In 20% naso-gastral catheter was performed and in 25% used partial/whole parenteral nutrition support. Alopecia was reversible and observed in 100% patients. Protocols I, II and maintenance treatment were free of clinically significant skin and mucosal toxicity.

Conclusion. The skin and mucosal toxicity profile of ALL IC-BFM 2002 protocol was tolerable. The volume of supportive care, preventing and treatment of dermatological toxicity of chemotherapy can prevent of severe skin and mucosal toxicity (soft tissue infections, sepsis, metabolic disorders).

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, treatment, polychemotherapy, dermatological toxicity, skin, mucosa, stomatitis, children

For citation: Valiev TT, Belysheva TS. Dermatological toxicity of acute lymphoblastic leukemia treatment by protocol ALL IC-BFM 2002. Consilium Medicum. 2022;24(6):435–439. DOI: 10.26442/20751753.2022.6.201689

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Валиев Тимур Теймуразович** – д-р мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии гемобластозов №1 Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: t.valiev@ronc.ru; ORCID: 0000-0002-1469-2365

✉ **Timur T. Valiev** – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: t.valiev@ronc.ru; ORCID: 0000-0002-1469-2365

Введение

Программы противоопухолевого лекарственного лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) в настоящее время достигли максимума своей эффективности, позволяя получить многолетнюю общую выживаемость у 90,4–91,8% пациентов [1–3]. Проводимая программная терапия сопровождается развитием как непосредственных, так и отдаленных побочных эффектов со стороны нервной, гемопоетической, сердечно-сосудистой, пищеварительной, дыхательной, эндокринной, репродуктивной и других систем организма [4, 5]. Токсические поражения кожи и слизистых являются результатом непосредственного воздействия противоопухолевых препаратов и после завершения лечения не встречаются. С целью профилактики развития кожно-слизистой токсичности обязательны гигиена кожи, обработка полости рта растворами антисептиков, использование мягкой зубной щетки, а также проведение всего объема сопроводительного лечения, рекомендованного при проведении протокола химиотерапии: инфузионная терапия (в том числе щелочными растворами), введение фолината кальция и лекарственный мониторинг при применении метотрексата в высоких (1–5 тыс. мг/м²) дозах, введение витаминов группы В и местная терапия (дексаметазоновые капли) при применении цитарабина в высоких дозах.

Изолированная токсичность со стороны кожи и слизистых не является жизнеугрожающим состоянием, но она, как правило, сочетается с аплазией кроветворения, инфекционным синдромом, электролитно-обменными нарушениями. Стоматит и мукозит 3–4-й степени существенно ухудшают качество жизни больных при проведении лечения, затрудняют прием твердой и жидкой пищи, ведут к потере массы тела, что повышает вероятность тяжелых осложнений в ходе дальнейшей терапии.

Токсические поражения кожи описаны при использовании цитарабина, метотрексата, клофарабина. Так, сочетание клофарабина с высокодозным цитарабином, применяемое при лечении рецидивов острых лейкозов, сопровождается кожными токсическими реакциями на 3–9-й день от начала химиотерапевтического режима. Данное осложнение регистрируется у 55% больных и представлено, как правило, токсической эритемой. В случаях монотерапии клофарабином этот показатель не превышает 10% [6].

Применение высокодозного метотрексата (в дозах 1–5 тыс. мг/м²) может сопровождаться почечной дисфункцией различной степени выраженности в 2–12% случаев, что способствует длительной циркуляции метотрексата в организме и реализации его токсического потенциала. Редко в подобных случаях развиваются печеночная, сердечно-сосудистая, дыхательная недостаточность, проявления кожной токсичности (синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз). Лечебная тактика в подобных случаях включает проведение экстракорпоральных методов детоксикации, введение фолината кальция, иммуноглобулина и глюкокортикостероидов [7–9].

Но не только этапы индукции, консолидации и реиндукции сопровождаются проявлениями кожно-слизистой токсичности. Поддерживающая терапия, проводимая метотрексатом и 6-меркаптопурином, может осложняться кожной токсичностью. В литературе приводятся клинические наблюдения появления болезненной сыпи и мукозита на фоне приема 6-меркаптопурина. С учетом метаболизма 6-меркаптопурина до 6-метилмеркаптопурина с целью элиминации данного метаболита назначали аллопуринол.

Таблица 1. Распределение больных ОЛЛ по группам риска

Группа риска	Число больных	
	абс.	%
Стандартная	40	33,6
Средняя	59	49,6
Высокая	20	16,8
Всего	119	100

В течение 2 нед кожно-слизистые проявления токсичности регрессировали [10].

Для определения возможных факторов риска развития токсических проявлений при лечении цитостатиками все большее внимание в современных исследованиях уделяется вопросам фармакогенетики и поиску генетических маркеров токсичности [11, 12]. Отмечено, что полиморфизмы CDA rs532545 и rs602950 ассоциированы с кожной токсичностью при лечении цитарабином [13].

В связи с тем, что токсичность со стороны кожи и слизистых при лечении ОЛЛ, как правило, не представляет собой жизнеугрожающего состояния, анализу данного вида токсичности в отечественной и мировой литературе традиционно не уделяется должного внимания. Тем не менее при отсутствии профилактики и лечения кожно-слизистой токсичности высока вероятность присоединения инфекционных осложнений (особенно на фоне медикаментозно-индуцированной аплазии кроветворения), диссеминации инфекции и развития сепсиса.

Цель работы – изучить проявления токсичности со стороны кожи и слизистых при терапии ОЛЛ по протоколу ALL IC-BFM 2002.

Материалы и методы

Анализ токсичности со стороны кожи и слизистых проведен у 119 больных с впервые установленным диагнозом ОЛЛ. Все пациенты получали лечение по международному протоколу ALL IC-BFM 2002 с 01.11.2003 по 01.11.2012 [13]. Средний возраст пациентов составил 6,4 года (от 1 года до 16 лет). Пациентов мужского пола – 69 (57,9%), женского – 50 (42,1%).

Протокол лечения ALL IC-BFM 2002 является риск-адаптированным по интенсивности, с учетом вероятности развития рецидива. В соответствии с этим больные распределялись на прогностические группы риска с последующим получением дифференцированной терапии. При стратификации больного в группу стандартного риска лечение проводилось по менее интенсивной ветке протокола, тогда как при высоком риске рецидива оправдана интенсивная (блоковая) терапия (табл. 1).

Наиболее многочисленной оказалась средняя группа риска – 59 (49,6%) больных, тогда как к высокой группе риска отнесены 20 (16,8%). Оценка побочных эффектов терапии со стороны кожи и слизистых проводилась согласно рекомендациям Национального института рака США (National Cancer Institute – NCI; USA, 2-й пересмотр), табл. 2 [12].

Развитие эритемы в рамках аллергической реакции на химиопрепараты (главным образом на L-аспарагиназу) не рассматривалось как проявление дерматологической токсичности.

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием пакета статистических программ

Таблица 2. Шкала кожно-слизистой токсичности химиопрепаратов по NCI, второй пересмотр

Клиническое проявление	Степень				
	0	1	2	3	4
Стоматит (состояние слизистых полости рта)	–	Раздражение гиперемия	Гиперемия/воспаление, изъязвления, возможность принимать твердую пищу	Язвы, возможность принимать только жидкую пищу	Питание per os не представляется возможным
Реакции и поражения кожи	–	Эритема	Сухое шелушение кожи	Мокнущие сыпи	Экфолиативный дерматит, некрозы, требующие хирургического вмешательства
Выпадение волос	–	Минимальное облысение	Умеренное очаговое облысение	Полное обратимое облысение	Необратимая алопеция

Таблица 3. Степень тяжести стоматита при проведении терапии высокодозным метотрексатом (протокол mM/M) у больных ОЛЛ

Степень токсичности	В-ОЛЛ (n=80)		Т-ОЛЛ (n=19)	
	абс.	%	абс.	%
1-я	68	85,0	7	36,8
2-я	7	8,7	8	42,1
3-я	5	6,3	3	15,8
4-я	0	0	1	5,3

SPSS-19.00. Оценку параметрических данных проводили посредством сравнения средних величин с помощью критерия Стьюдента. Непараметрические данные сравнивали путем построения таблиц сопряженности признаков по критерию χ^2 Пирсона. Разница между группами считалась статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты

Лечение ОЛЛ у детей по программе ALL IC-BFM 2002 для больных групп стандартного и среднего риска включало протокол I (преднизолон, винкристин, даунорубин, L-аспарагиназу, циклофосфамид, цитарабин и 6-меркаптопурин), протокол mM/M (метотрексат в дозах 2 тыс. или 5 тыс. мг/м² и 6-меркаптопурин), протокол II (дексаметазон, доксорубин, винкристин, циклофосфамид, цитарабин и 6-меркаптопурин) и поддерживающую терапию (метотрексат 20 мг/м² и 6-меркаптопурин). Пациенты группы высокого риска вместо протокола mM/M получали лечение по «блоковой» программе (6 интенсивных многокомпонентных «блоковых» курсов терапии с дозой метотрексата 5 тыс. мг/м²).

При проведении протокола I стоматит 1–2-й степени отмечен у 55 из 119 (46,2%) пациентов. Наиболее тяжелые проявления стоматита регистрировались на протоколе I, 3-й степени у 9 (7,6%) больных, и характеризовались появлением язв на слизистой оболочке полости рта, с сохранением способности принимать жидкую пищу. Данные проявления, как правило, отмечались на 31–36-й дни терапии. Случаев стоматита 4-й степени, показаний для постановки назогастрального зонда или перевода больного на частичное/полное парентеральное питание не отмечено.

Побочные дерматологические эффекты в виде транзиторной эритемы отмечались у 98 (82,3%) больных. Как правило, не требовали назначения антигистаминных препаратов и не расценивались как токсические проявления проводимой терапии. Алопеция отмечалась у 119 (100%) больных, как правило, к этапу окончания протокола I. Клинических проявлений иной дерматологической токсичности 3–4-й степени не отмечено.

Случаев удлинения интервалов введения химиопрепаратов, снижения их доз, обусловленных токсичностью со стороны кожи и слизистых, при проведении протокола I у больных ОЛЛ не отмечено.

Следующим этапом лечения ОЛЛ по программе ALL IC-BFM 2002 является протокол mM/M, центральное место в котором занимает высокодозный метотрексат, известный своими дерматологическими побочными эффектами. Протокол mM/M проводится в течение 56 дней и показан больным групп стандартного/среднего риска, которых в нашем исследовании было 99 (83,2%). В соответствии с иммунофенотипом ОЛЛ и протоколом лечения 80 пациентов – 80,8% (ОЛЛ из В-клеток-предшественниц) получили метотрексат в дозе 2 тыс. мг/м² (протокол mM) и 19 – 19,2% (ОЛЛ из Т-клеток-предшественниц) – 5 тыс. мг/м² (протокол M). Следует отметить, что терапия высокодозным метотрексатом требует обязательного проведения инфузионной терапии из расчета 3 тыс. мл/м² (с защелачиванием), введения фолината кальция 15 мг/м² и определения концентрации метотрексата в крови (лекарственного мониторинга) на 42, 48 и 54-й часы от начала его введения. Строгое следование рекомендациям по терапии высокодозным метотрексатом позволило избежать развития стоматита 4-й степени у подавляющего числа больных (табл. 3).

Стоматит является одним из наиболее частых побочных эффектов во время терапевтического использования метотрексата и отмечен у всех (100%) пациентов. Так, 1–2-я степени стоматита осложнили лечение у 93,7% больных В-ОЛЛ и 78,9% пациентов с Т-ОЛЛ. Частота более выраженного стоматита (3-й степени) при В-ОЛЛ оказалась редким событием – 6,3%, а стоматит 4-й степени у больных В-ОЛЛ стандартного/среднего риска не отмечен.

При анализе степени выраженности стоматита в зависимости от иммуноподварианта ОЛЛ (В- или Т-), а значит, и дозы вводимого метотрексата (2 тыс. либо 5 тыс. мг/м² соответственно), отмечено, что при Т-ОЛЛ стоматит 2-й степени встречался в 5 раз чаще, чем при В-ОЛЛ, – 42,1 и 8,7% соответственно ($p = 0,04$). Стоматит 3-й степени в 2 раза чаще осложнил лечение больных Т-ОЛЛ (15,8%) по сравнению с В-ОЛЛ (6,3%). В единственном случае (пациент с Т-ОЛЛ) отмечены явления стоматита 4-й степени, которые характеризовались появлением язв на слизистой полости рта, болевым синдромом, невозможностью принимать пищу энтерально. Развившиеся осложнения потребовали обезболивания наркотическими анальгетиками, усиления местной антисептической терапии и назначения парентерального питания.

Эритема отмечалась у 4 (21%) больных Т-ОЛЛ и 12 (15%) – В-ОЛЛ – 1-й степени. Экфолиативный дерматит отмечен в 1 (1%) случае и развился на фоне длительной элиминации метотрексата (больной Т-ОЛЛ).

При проведении протокола mM/M у 100% больных происходила полная алопеция, но, как показало последующее многолетнее наблюдение, облысение оказалось обратимым

и дополнительных препаратов для восстановления роста волос не требовалось.

Блоковая полихимиотерапия, применяемая у больных группы высокого риска, сопровождалась развитием стоматита 3–4-й степени, который осложнил лечение 90% больных (18 из 20 пациентов группы высокого риска), потребовал постановки назогастрального зонда у 20% больных, перевода на частичное/полное парентеральное питание 25% пациентов из группы высокого риска. Стоматит 1–2-й степени отмечен лишь у 10% больных. Развившиеся осложнения происходили при снижении лейкоцитов крови ниже $1 \times 10^9/\text{л}$, требовали ежедневной обработки полости рта растворами антисептиков, назначения системной антибактериальной и противогрибковой терапии. Купирование стоматита, как правило, отмечалось после восстановления лейкоцитов крови выше $1 \times 10^9/\text{л}$ и происходило к 14–17-му дню после окончания блока химиотерапии. Осложнения блоковой терапии со стороны кожи и придатков – у всех больных. Алопеция 3-й степени – во всех 20 (100%) случаях.

При проведении статистического анализа отмечена тенденция к повышению частоты и степени выраженности дерматологической токсичности от 1 к 6-му «блоку» терапии ($p=0,19$). Удлинение межкурсовых интервалов, обусловленное побочными эффектами интенсивной блоковой химиотерапии на кожу и слизистые, не отмечено.

Оценка кожно-слизистой токсичности протокола II проведена у 112 больных, что обусловлено летальностью на протоколе лечения ($n=3$) и отсутствием данных по кожно-слизистой токсичности в медицинских картах ($n=4$). Стоматит, как правило, развивался к 41–46-му дню лечения: 1-й степени отмечен у 51 (45,5%) больного, 2-й степени – у 32 (28,6%) и 3-й степени – у 2 (1,8%). Стоматита 4-й степени при проведении протокола II не отмечалось. Алопеция, отмеченная при проведении протокола I, mM/M, блоковой терапии, сохранялась, но у 93% больных отмечены признаки восстановления волосяного покрова.

Поддерживающая терапия программы ALL IC-BFM 2002 проводилась до 104 нед от начала лечения и включала прием внутрь метотрексата и 6-меркаптопурина. Данный этап программы является амбулаторным (как правило, по месту жительства больного), в связи с чем для анализа доступна медицинская документация лишь 32 (26,9%) пациентов.

Стоматит 1-й степени отмечен у 11 (34,4%). Более выраженные проявления стоматита не наблюдались. Побочные эффекты терапии со стороны кожи и ее придатков отсутствовали.

Заключение

Таким образом, при проведении протокола ALL IC-BFM 2002 наиболее частыми проявлениями токсичности со стороны кожи и слизистых стали стоматит и алопеция. Высокодозные этапы программы лечения (протокол mM/M и блоковая терапия) сопровождалась существенно чаще дерматологическими токсическими эффектами. Профилактика и лечение кожно-слизистой токсичности включают соблюдение гигиены кожи и слизистых, применение местных (а при развитии фебрильной нейтропении – системных) антибактериальных препаратов, проведение микробиологических исследований при присоединении инфекционных осложнений. В случаях развития стоматита 4-й степени, сопровождающегося болевым синдромом и невозможностью принимать жидкую пищу, обязательным является проведение обезболивания и постановка назогастрального зонда для предотвращения энергетического и алиментарного дефицита либо проводится перевод больного на полное/частичное парентеральное питание. Только комплексный подход в коррекции кожно-слизистой токсичности позволяет полностью завершить программ-

ное лечение, не снижая дозы и не удлиняя сроки введения химиопрепаратов, что лежит в основе успешного лечения ОЛЛ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол лечения острого лимфобластного лейкоза ALL IC-BFM 2002. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (№323 от 06.10.2003). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. Protocol for the treatment of acute lymphoblastic leukemia ALL IC-BFM 2002. The study was approved by the local ethics committee of (№323 dated 06.10.2003). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

1. Volejnikova J, Jarosova M, Pospisilova D, et al. Treatment and prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia on protocols ALL-BFM 90, 95 and ALL IC-BFM 2002: a retrospective single-center study from Olomouc, Czech Republic. *Neoplasma*. 2016;63(3):456-61. DOI:10.4149/316_150910N482
2. Алескерова Г.А., Шервашидзе М.А., Попа А.В., и др. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002. *Онкопедиатрия*. 2016;3(4):302-8 [Aleskerova GA, Shervashidze MA, Popa AV, et al. Treatment Results of All IC-BFM 2002 Protocol in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Onkopediatria*. 2016;3(4):302-8 (in Russian)].
3. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В., и др. Протокол ALL-IC BFM 2002: результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в рамках многоцентрового клинического исследования. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2022;15(2):119-29 [Valiev TT, Shervashidze MA, Osipova IV, et al. Protokol ALL-IC BFM 2002: rezul'taty lecheniia ostrogo limfoblastnogo leikozu u detei v ramkakh mnogotsentrovogo klinicheskogo issledovaniia. *Klinicheskaiia onkogematologia. Fundamental'nye issledovaniia i klinicheskaiia praktika*. 2022;15(2):119-29 (in Russian)].
4. Fardell JE, Vetsch J, Trahair T, et al. Health-related quality of life of children on treatment for acute lymphoblastic leukemia: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(9). DOI:10.1002/pbc.26489
5. Заева Г.Е., Валиев Т.Т., Гавриленко Т.Ф., и др. Отдаленные последствия терапии злокачественных опухолей у детей: 35-летний опыт клинических наблюдений. *Современная Онкология*. 2016;18(1):55-60 [Zaeva GE, Valiev TT, Gavrilenko TF, et al. Long-term effects of pediatric cancer therapy: 35-year clinical experience. *Journal of Modern Oncology*. 2016;18(1):55-60 (in Russian)].
6. Zhang B, Bolognia J, Marks P, Podoltsev N. Cancer Chemother Pharmacol. Enhanced skin toxicity associated with the combination of clofarabine plus cytarabine for the treatment of acute leukemia. 2014;74(2):303-7. DOI:10.1007/s00280-014-2504-y

7. Caldito EG, Pescatore JM, Elsebaie M. Severe multiorgan toxicity after first dose of Capizzi methotrexate in a young adult patient with acute lymphocytic leukaemia. *BMJ Case Rep.* 2021;14(7):e243153.
8. Kataria P, Kendre P, Patel A, et al. Methotrexate-Induced Toxic Epidermal Necrolysis: A Rare Case Report and Review of Literature. *Indian J Crit Care Med.* 2018;22(10):740-2.
9. Akinci B, Siviş ZÖ, Şahin A, et al. Stevens-Johnson Syndrome associated with methotrexate treatment for acute lymphoblastic leukemia: a case report. *Arch Argent Pediatr.* 2018;116(3):e459-62. DOI:10.5546/aap.2018.eng.e459
10. Newcome J, Geib KB, Thompson P, et al. Acral Skin Rash Caused by Altered Mercaptopurine Metabolism in Maintenance Therapy for B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2022. DOI:10.1097/MPH.0000000000002434
11. Гурьева О.Д., Савельева М.И., Валиев Т.Т. Генетические основы клинических вариантов токсичности химиотерапии у детей с острым лимфобластным лейкозом (обзор литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2021;8(4):60-70 [Gurieva OD, Savelyeva MI, Valiev TT. Genetic basis of clinical variants of chemotherapy toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia (literature review). *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2021;8(4):60-70 (in Russian)].
12. Валиев Т.Т., Семенова В.В., Иконникова А.Ю., и др. Роль фармакогенетических факторов в развитии побочных эффектов метотрексата при лечении злокачественных опухолей. *Современная Онкология.* 2021;23(4):622-7 [Valiev TT, Semenova VV, Ikonnikova AY, et al. Role of pharmacogenetic factors in the development of side effects of methotrexate in the treatment of malignant tumors: A review. *Journal of Modern Oncology.* 2021;23(4):622-7 (in Russian)].
13. Megías-Vericat JE, Montesinos P, Herrero MJ, et al. Influence of cytarabine metabolic pathway polymorphisms in acute myeloid leukemia induction treatment. *Leuk Lymphoma.* 2017;58(12):2880-94.

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.05.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.07.2022



OMNIDOCTOR.RU

