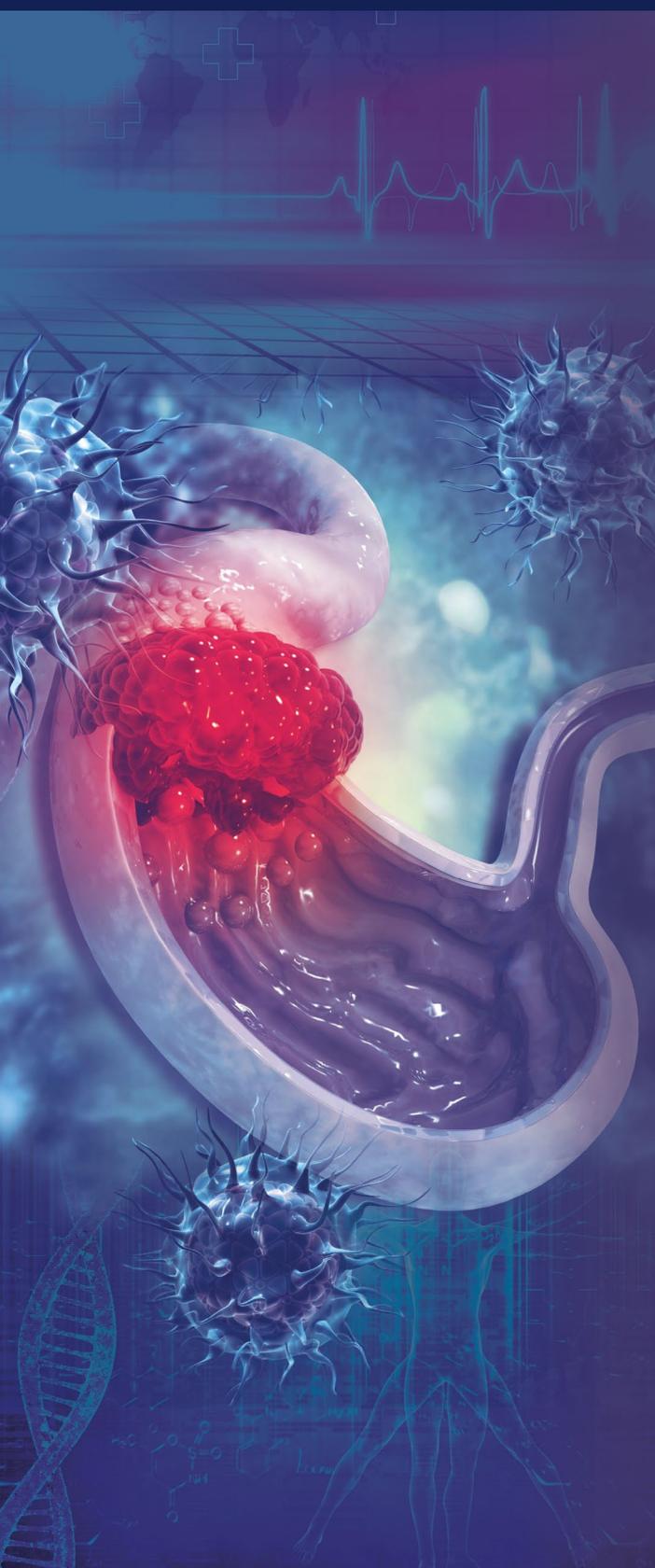


CONSILIUM MEDICUM

Том 26, №6, 2024

VOL. 26, No. 6, 2024

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ОНКОЛОГИЯ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ PERSONALIZED ONCOLOGY IN REAL CLINICAL PRACTICE

Контроль нежелательных явлений –
путь к достижению оптимальных результатов
у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи

Эффективность иммунотерапии
при мелкоклеточном раке легкого

Сопроводительная терапия адеметионином
при проведении противоопухолевой
лекарственной терапии

Опыт организации БЦЖ-терапии локализованного
рака мочевого пузыря на базе центра амбулаторной
онкологической помощи

Рак шейки матки: эпидемиология, лечение,
осложнения, реабилитация

Анемия как фактор неблагоприятного прогноза
при раке толстой кишки

Возможности терапии нейропатической
боли, обусловленной химиоиндуцированной
полинейропатией

CONSILIUM MEDICUM

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

ТОМ 26, №6, 2024

consilium.orscience.ru

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 Высшей аттестационной комиссии (ВАК), международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ), CrossRef, WorldCat, Ядро РИНЦ, RSCI на платформе Web of Science. Журнал индексируется в РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) на elibrary.ru.

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

Редакционная коллегия, Consilium Medicum 2024, том 26, №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,
Российская медицинская академия
непрерывного профессионального
образования, Пенза, Россия

Поддубная Ирина Владимировна,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Российская медицинская академия
непрерывного профессионального
образования,
Москва, 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: 36 500 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. 2024 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

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

Сайт: omnidocctor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Алина Антонова
+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)
a.antonova@omnidocctor.ru

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocctor.ru

РЕДАКЦИЯ

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

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocctor.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Маргарита Капелович

Литературный редактор-корректор:

Алена Зуева

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин

Типография: ООО «Радугапринт»
117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А



CONSILIUM
MEDICUM

OmniDoctor.ru

CONSILIUM MEDICUM

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

VOL. 26, NO. 6, 2024

consilium.orscience.ru

Peer-reviewed scientific and practical periodical for healthcare professionals.

The journal was founded in 1999.

The journal publishes national and foreign guidelines, original studies, reviews, lectures, proceedings of conferences, congresses, forums, and clinical cases on the most relevant research and practical topics of modern healthcare.

The journal is included in the Higher Attestation Commission (HAC) list, Ulrich's International Periodicals Directory international reference system, CyberLeninka electronic library, Directory of Open Access Journals (DOAJ) platform, CrossRef, WorldCat, the core RSCI, and RSCI on the Web of Science platform. The journal is indexed in the RSCI (Russian Science Citation Index) at elibrary.ru.

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

Editorial Board, Consilium Medicum, 2024, Volume 26, 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, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia

Irina V. Poddubnaya,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, 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: 36 500 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. 2024.

PUBLISHER:

CONSILIUM MEDICUM

Address: 13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

Website: omnidocor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

Alina Antonova

+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)

a.antonova@omnidocor.ru

Subscription:

subscribe@omnidocor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

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

E-mail: editor@omnidocor.ru

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

Science Editor:

Margarita Kapelovich

Literary editor-proofreader:

Alena Zueva

Design and Layout:

Sergey Sirotnin

Printing House:

Radugaprint
28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia



CONSILIUM
MEDICUM

OmniDoctor.ru

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

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

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

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

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

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

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ДИЕТОЛОГИЯ

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

ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ

Лазебник Л.Б., профессор (Москва)
Ткачева О.Н., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Адаскевич В.П., профессор (Витебск, Республика Беларусь)
Гаджигороева А.Г. (Москва)
Жучков М.В. (Рязань)
Корсунская И.М., профессор (Москва)
Олисова О.Ю., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Тамразова О.Б., профессор (Москва)
Халдин А.А., профессор (Москва)

ИНФЕКЦИИ И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

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

КАРДИОЛОГИЯ

Андреев Д.А., профессор (Москва)
Аронов Д.М., профессор (Москва)
Барбараш О.Л., академик РАН, профессор (Кемерово)

Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор (Москва)

Бойцов С.А., академик РАН, профессор (Москва)
Жиров И.В., профессор (Москва)
Никифоров В.С., профессор (Санкт-Петербург)
Остроумова О.Д., профессор (Москва)
Терещенко С.Н., профессор (Москва)
Шляхто Е.В., академик РАН, профессор (Санкт-Петербург)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Синицын В.Е., профессор (Москва)
Трофимова Т.Н., чл.-кор. РАН, профессор (Санкт-Петербург)
Тюрин И.Е., профессор (Москва)

НЕВРОЛОГИЯ

Бойко А.Н., профессор (Москва)
Воробьева О.В., профессор (Москва)
Гринь А.А., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Гусев Е.И., академик РАН, профессор (Москва)
Дамулин И.В., профессор (Москва)
Камчатнов П.Р., профессор (Москва)
Крылов В.В., академик РАН, профессор (Москва)
Левин О.С., профессор (Москва)
Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Федин А.И., профессор (Москва)
Яхно Н.Н., академик РАН, профессор (Москва)

НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ

Блохин Б.М., профессор (Москва)
Руднов В.А., профессор (Екатеринбург)
Шифман Е.М., профессор (Москва)

НЕФРОЛОГИЯ

Котенко О.Н., доцент (Москва)
Лысенко Л.В., профессор (Москва)
Моисеев С.В., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Чеботарева Н.В., профессор (Москва)

ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Артамонова Е.В., профессор (Москва)
Каприн А.Д., академик РАН, профессор (Москва)
Колядина И.В., профессор (Москва)
Огнерубов Н.А., профессор (Тамбов)
Поддубная И.В., академик РАН, профессор (Москва)
Секачева М.И., профессор (Москва)
Семиглазова Т.Ю., профессор (Санкт-Петербург)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

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

ПЕДИАТРИЯ

Геппе Н.А., профессор (Москва)
Горелов А.В., академик РАН, профессор (Москва)
Гусева Н.Б., профессор (Москва)
Жолобова Е.С., профессор (Москва)
Морозов Д.А., профессор (Москва)
Османов И.М., профессор (Москва)
Яцкы С.П., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н., академик РАН, профессор (Москва)
Белевский А.С., профессор (Москва)
Визель А.А., профессор (Казань)
Зайцев А.А., профессор (Москва)
Илькович М.М., профессор (Санкт-Петербург)
Курбачева О.М., профессор (Москва)
Синопальников А.И., профессор (Москва)
Чучалин А.Г., академик РАН, профессор (Москва)

РЕВМАТОЛОГИЯ

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

РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ХИРУРГИЯ

Ерошкин И.А., профессор (Москва)
Коков Л.С., академик РАН, профессор (Москва)
Семитко С.П., профессор (Москва)

УРОЛОГИЯ И АНДРОЛОГИЯ

Аль-Шукри А.С., профессор (Москва)
Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Забиров К.И., профессор (Москва)
Коган М.И., профессор (Ростов-на-Дону)
Кривобородов Г.Г., профессор (Москва)
Лоран О.Б., академик РАН, профессор (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

Мишин В.Ю., профессор (Москва)
Степанян И.Э., профессор (Москва)
Шмелев Е.И., профессор (Москва)

ХИРУРГИЯ

Богачев В.Ю., профессор (Москва)
Дибиров М.Д., профессор (Москва)
Золотухин И.А., профессор (Москва)
Стойко Ю.М., профессор (Москва)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

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

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)
 Arkadii L. Vertkin, 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)
 Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GASTROENTEROLOGY

Alla V. Pogozheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii N. Andreev, MD, 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, MD, PhD (Moscow, Russia)
 Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)

GERONTOLOGY AND GERIATRICS

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. Gadzhigoroeva, 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)

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

Denis A. Andreev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 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)
 Igor V. Zhirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

Valentin E. Sinityn, 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)
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg S. Levin, 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)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEPHROLOGY

Oleg N. Kotenko, MD, 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)
 Marina I. Sekacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana Iu. Semiglazova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, 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. Ryazantsev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PEDIATRICS

Ismail M. Osmanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia A. Geppe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr V. Gorelov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia B. Guseva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Elena S. Zholobova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii A. Morozov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei P. Yatsyk, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr A. Vizel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
 Andrei A. Zaitsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Sinopalnikov, 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

Adel S. Al-Shukri, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)
 Grigorii G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PHTHISIOLOGY

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)
 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
Эффективность сопроводительной терапии адеметионином при проведении противоопухолевой лекарственной терапии	
Н.А. Огнерубов	351
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Эффективность иммунотерапии при мелкоклеточном раке легкого	
М.А. Лядова, Д.С. Федоринов, Ю.С. Мансурова, Е.С. Кузьмина, Ю.С. Есаков, К.В. Лядов, В.Н. Галкин, И.В. Поддубная	362
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Опыт организации БЦЖ-терапии локализованного рака мочевого пузыря на базе центра амбулаторной онкологической помощи	
С.А. Партс, Я.В. Гриднева, М.И. Волкова, А.В. Оскарёв, О.Р. Сеницына, Е.С. Кузьмина, В.Н. Галкин, С.М. Гаджиева	368
	ОБЗОР
Рак шейки матки: эпидемиология, лечение, осложнения, реабилитация	
Я.О. Габуева, Ю.А. Кулакова, Н.А. Буралкина, А.А. Горпенко, В.Д. Чупрынин, Д.Л. Оводенко	372
	ОБЗОР
Анемия как фактор неблагоприятного прогноза при раке толстой кишки: обзор литературы	
Д.О. Корнев, В.К. Лядов	377
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Возможности терапии нейропатической боли, обусловленной химиоиндуцированной полинейропатией	
С.В. Чубыкина, М.Ю. Татарина, Г.Г. Авакян, Р.И. Князев	381
	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
Контроль нежелательных явлений – путь к достижению оптимальных результатов у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи: клинический случай	
В.Д. Санникович, М.И. Секачева, Е.В. Орлова, Г.А. Габриелян, А.М. Борода, Ю.С. Агакина, И.В. Решетов	386

Contents

REVIEW

Efficacy of concomitant therapy with ademetionine in antitumor drug therapy

Nikolai A. Ognerubov

351

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of immunotherapy in small cell lung cancer: A retrospective study

Marina A. Lyadova, Denis S. Fedorinov, Julia S. Mansurova, Evgeniya S. Kuzmina, Yuri S. Esakov, Konstantin V. Lyadov, Vsevolod N. Galkin, Irina V. Poddubnaya

362

ORIGINAL ARTICLE

Experience of organizing BCG therapy for localized bladder cancer in outpatient cancer care centers

Sergey A. Parts, Yana V. Gridneva, Maria I. Volkova, Albert V. Oskarev, Ogulshat R. Sinitsyna, Evgeniya S. Kuzmina, Vsevolod N. Galkin, Saida M. Gadzhieva

368

REVIEW

Cervical cancer: Epidemiology, treatment, complications, and rehabilitation

Yana O. Gabueva, Yulia A. Kulakova, Natalya A. Buralkina, Anton A. Gorpenko, Vladimir D. Chuprynin, Dmitry L. Ovodenko

372

REVIEW

Anemia as a predictor of poor outcomes in colorectal cancer surgery: A literature review

Dmitrii O. Kornev, Vladimir K. Lyadov

377

ORIGINAL ARTICLE

Possibilities of therapy for neuropathic pain caused by chemo-induced polyneuropathy

Svetlana V. Chubykina, Marina Yu. Tatarinova, Georgy G. Avakyan, Rostislav I. Knyazev

381

CASE REPORT

Adverse event management as a pathway to optimal outcomes in head and neck squamous cell carcinoma patients: a clinical case

Varvara D. Sanikovich, Marina I. Sekacheva, Ekaterina V. Orlova, Gaiane A. Gabrielian, Alexander M. Boroda, Juliya S. Agakina, Igor V. Reshetov

386

Эффективность сопроводительной терапии адеметионином при проведении противоопухолевой лекарственной терапии

Н.А. Огнерубов✉

Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Пенза, Россия

Аннотация

Повреждения печени, вызванные лекарственной противоопухолевой терапией, представляют частое заболевание у больных, страдающих злокачественными новообразованиями. Это обусловлено внедрением в лечебный процесс новых инновационных препаратов, существенно увеличивающих продолжительность и качество жизни, но также и частоту побочных эффектов с поражением печени различной степени тяжести. Диапазон гепатотоксичности при проведении химиотерапии колеблется от 5 до 100%. Спектр морфологических изменений печени при этом многообразен, характеризуется развитием острого и хронического поражения печени с повреждением гепатоцитов и исходом в фиброз. Рассмотрены клинические особенности диагностики различных типов, вариантов и фенотипов лекарственно-индуцированного повреждения печени при химиотерапии солидных опухолей и гемобластозов. Статья содержит обзор литературы, посвященной вопросам сопроводительной терапии с применением адеметионина с целью уменьшения метаболических нарушений, печеночной токсичности, обусловленной проведением цитотоксической терапии. Клинические и биохимические эффекты при этом сохраняются длительно по окончании лечения. Подробно изложены результаты применения адеметионина в коррекции клинических симптомов, таких как усталость. Представленные материалы позволят практикующим врачам пересмотреть роль сопроводительной терапии с использованием адеметионина для предупреждения и уменьшения проявлений гепатотоксичности, индуцированной полихимиотерапией. Такое решение позволяет реализовать персонализированный подход к пациентам со злокачественными заболеваниями, тем самым значимо улучшить медицинскую помощь, а также увеличить продолжительность и качество жизни.

Ключевые слова: лекарственные повреждения печени, гепатотоксичность, полихимиотерапия, сопроводительная терапия, адеметионин

Для цитирования: Огнерубов Н.А. Эффективность сопроводительной терапии адеметионином при проведении противоопухолевой лекарственной терапии. Consilium Medicum. 2024;26(6):351–361. DOI: 10.26442/20751753.2024.6.202857

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Efficacy of concomitant therapy with ademetionine in antitumor drug therapy: A review

Nikolai A. Ognerubov✉

Penza Institute for Advanced Training of Physicians – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia

Abstract

Liver injury caused by antitumor therapy is a common disorder in patients with malignancies. It is due to the introduction of new innovative drugs into the treatment, which significantly increases the duration and quality of life, but also the frequency of side effects with liver damage of varying severity. The rate of hepatotoxicity during chemotherapy ranges from 5% to 100%. The spectrum of morphological changes in the liver is diverse and includes acute and chronic liver injury with damage to hepatocytes and outcome in fibrosis. The clinical features of the diagnosis of various types, variants, and phenotypes of drug-induced liver injury in the chemotherapy of solid tumors and hematological malignancies are addressed. The article reviews the literature on concomitant treatment with ademetionine to reduce metabolic disorders and hepatic toxicity caused by cytotoxic therapy. Clinical and biochemical effects persist for a long time after treatment. The results of using ademetionine to correct clinical symptoms such as fatigue are described in detail. The presented data supports a practical revision of the role of concomitant therapy with ademetionine to prevent and reduce the manifestations of hepatotoxicity induced by polychemotherapy. This approach contributes to a personalized approach to patients with malignancies, thereby significantly improving medical care and increasing the duration and quality of life.

Keywords: drug-induced liver injury, hepatotoxicity, polychemotherapy, concomitant therapy, ademetionine

For citation: Ognerubov NA. Efficacy of concomitant therapy with ademetionine in antitumor drug therapy: A review. Consilium Medicum. 2024;26(6):351–361. DOI: 10.26442/20751753.2024.6.202857

Введение

Гепатотоксичность представляет собой относительно распространенный и потенциально опасный побочный эффект при проведении специальной противоопухолевой терапии [1, 2]. В литературе существуют различные термины, применяемые при поражениях печени, обусловленных

воздействием различных лекарственных препаратов: гепатотоксичность, токсическое поражение печени, лекарственное поражение печени (ЛПП), лекарственно-индуцированное поражение печени (ЛИПП). Однако Советом международных организаций по медицинским наукам (CIOMS) согласован термин для описания нежелательных

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Огнерубов Николай Алексеевич** – д-р мед. наук, канд. юрид. наук, проф., зав. каф. онкологии и урологии Пензенского ИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. работник высшей школы РФ, засл. врач РФ. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; SPIN-код: 3576-3592

✉ **Nikolai A. Ognerubov** – D. Sci. (Med.), Cand. Sci. (Law), Prof., Penza Institute for Advanced Training of Physicians – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

реакций на лекарственные средства «лекарственное повреждение печени», поскольку чаще всего не бывает гистологического исследования ткани печени [3]. Мы отдаем предпочтение термину «гепатотоксичность».

Известно, что печень является основным «игроком» в метаболизме лекарственных противоопухолевых средств и особенно потенциально токсичных их метаболитов. В связи с этим решающее значение в клинической практике имеет выявление больных с риском гепатотоксичности на догоспитальном этапе планирования противоопухолевого лечения путем оценки функционального состояния печени, поскольку у них она играет важную роль предиктора продолжительности и качества жизни [4, 5].

Первые случаи повреждения печени, связанные с химиотерапией (ХТ), описаны в 1955 г. J. Colsky и соавт. у 5 детей с острым лейкозом при лечении антиметаболитами фолиевой кислоты. Диагноз был поставлен на основании клинических и лабораторных признаков фиброза печени [6].

Клинические проявления гепатотоксичности многообразны: от остро проходящего повышения уровня трансаминаз, билирубина, креатинина до длительных проявлений заболевания, таких как цирроз печени и печеночная недостаточность [7].

Печень особенно восприимчива к повреждениям, вызванным лекарствами, включая цитотоксическую ХТ. Гепатотоксичность традиционных групп ХТ-препаратов, составляющих основу схем противоопухолевой терапии, известна давно, оценивается как проявление нежелательных явлений (НЯ) при изучении эффективности и безопасности любого специфического лекарственного агента.

В последние годы ХТ злокачественных опухолей претерпела значительные изменения – от цитотоксических до новых биологических препаратов, действующих избирательно на определенные молекулы, играющие важную роль в механизмах пролиферации, дифференцировки и апоптоза раковых клеток. К таким новым лекарственным опциям относятся таргетные препараты и ингибиторы контрольных точек (ИКТ) иммунного ответа. Их использование, включая комбинированные схемы с цитостатиками, а также длительность терапии способствуют значительному увеличению продолжительности жизни пациентов, а следовательно, и нарушению паренхимы печени, получившему название «повреждение печени, связанное с ХТ» (CALI) [8]. Оно проявляется широким спектром клинических заболеваний, от незначительных биохимических нарушений до острой печеночной недостаточности, вызванных лекарствами, их метаболитами, растительными препаратами, биологическими добавками, а также экзогенными химическими веществами [9]. При этом наряду с известными НЯ появились новые, специфические, обусловленные особенностями механизма действия (табл. 1).

Так, за последнее десятилетие показания к применению ИКТ существенно расширены как при солидных новообразованиях, так и гемобластозах. Среди НЯ при их применении следует отметить усталость, сыпь, колит, пневмониты. Однако гепатит является важным побочным эффектом, развитие которого довольно часто приводит к изменению схемы лечения, включая перенос начала последующего цикла, снижение дозы, вплоть до отмены [10]. Частота гепатотоксичности по данным клинических исследований (КИ) достигает 15%, а при ретроспективных исследованиях – 64% [11, 12]. Данные КИ свидетельствуют о более высокой частоте гепатотоксичности у пациентов, получающих комбинированные схемы, по сравнению с моноХТ. Из ИКТ применение ипилимумаба сопровождалось более высоким риском гепатотоксичности [13, 14].

Морфологические исследования показывают, что, несмотря на наличие множества вариантов повреждения печени при использовании ИКТ, гепатоцеллюлярный тип является наиболее распространенным [15].

Таблица 1. Новые противоопухолевые препараты, вызывающие гепатотоксичность ([5] с изм.)

Группа	Гепатотоксический эффект
Ингибиторы HER2 трастузумаб лапатиниб	<ul style="list-style-type: none"> • повышение АЛТ • синдром синусоидальной обструкции • гепатит
Маломолекулярные ингибиторы протеинкиназ и ингибиторы VEGF иматиниб вемурафениб эрлотиниб гефитиниб кризотиниб сорафениб бозутиниб лапатиниб нилотиниб пазопаниб регорафениб сунитиниб	<ul style="list-style-type: none"> • повышение АЛТ • гепатит • холестатический гепатит • гранулематозный гепатит • гепатоцеллюлярное поражение печени • острая печеночная недостаточность
ИКТ иммунного ответа ниволумаб пембролизумаб атезолизумаб дурвалумаб авелумаб тремелимумаб ипилимумаб	<ul style="list-style-type: none"> • повышение АЛТ • гепатит • холестатическое поражение печени • гепатоцеллюлярное поражение печени
CAR-T-клетки	<ul style="list-style-type: none"> • повышение АЛТ

Результаты медицинских методов визуализации при гепатотоксичности неспецифичны и, как правило, коррелируют с тяжестью проявления гепатита в зависимости от уровня аминотрансфераз [16].

По данным I. Tsung и соавт. (2019 г.) гепатотоксичность наблюдалась у 14,3% пациентов, получавших иммунотерапию пембролизумабом, в среднем через 62 дня после начала лечения. Она чаще наблюдалась у больных с метастатическим поражением печени. В процессе динамического наблюдения у больных с повреждением печени реже наступала ремиссия опухоли – в 40,4% случаев против 10%, а летальность была более высокой – 67,1 и 33,7% соответственно. При этом значительно чаще наблюдался гепатоцеллюлярный вариант поражения печени – 65%. Авторы считают, что пациенты с гепатотоксичностью имеют худшие результаты в процессе наблюдения [17].

В настоящее время в мире проблема печеночной токсичности, обусловленной применением различных лекарственных препаратов в медицине, особенно в онкологии, является весьма актуальной. Токсический гепатит – главный побочный эффект, поскольку его возникновение может привести к смене протокола лечения, удлинению интервала следующего цикла, снижению дозового режима, вплоть до прекращения специального лечения [10]. Сообщается, что более 900 лекарств, токсинов и трав вызывают повреждение печени, причем на лекарственные препараты приходится 20–40% всех случаев острой печеночной недостаточности. При этом есть данные о том, что применение амоксициллина-клавуланата – одна из самых частых причин развития токсического повреждения печени [18].

На международном уровне частота поражения печени у населения в целом остается неизвестной. В 2019 г. опубликованы результаты общенационального ретроспективного исследования по эпидемиологии ЛПП в материковом Китае, основанного на анализе 25 927 случаев в 308 медицинских центрах. Согласно полученным данным чаще всего наблюдались гепатоцеллюлярный вариант повреждения печени – 51,4%, затем смешанный – 28,3%, а холестатические повреждения выявлены у 20,3% больных. Среди причин на первом месте были традиционные китайские лекарства, растительные и пищевые добавки – 26,8%,

Таблица 2. Типы ЛИПП

Типы	АЛТ	ЩФ	R
Гепатоцеллюлярный	>2 ВГН	<ВГН	≥5
Холестатический	<ВГН	>2 ВГН	≤2
Смешанный	>2 ВГН	>2 ВГН	2–5

противотуберкулезные лекарственные препараты – 22%, у 1,1% пациентов развилась печеночная недостаточность. По данным авторов, годовая заболеваемость ЛПП среди населения составила 23,8 на 100 тыс., что превосходит аналогичные показатели западных стран [19].

В другом проспективном популяционном исследовании, проведенном в Исландии, среднегодовой уровень заболеваемости ЛПП составил 19,1 на 100 тыс. населения. В 75% случаев оно было вызвано одним лекарственным препаратом, пищевыми добавками – у 16% больных и несколькими препаратами в 9% случаев [2]. Аналогичные показатели частоты ЛПП – 14–19 на 100 тыс. населения – приводят другие авторы [7].

В последние годы интерес к ЛПП значительно повысился. Вероятно, это обусловлено достижениями научно-технического прогресса, особенно в области молекулярных исследований. Появились систематические обзоры и метаанализ данных литературы по различным аспектам представленной проблемы, включая лечение. Так, M. Benić и соавт. (2022 г.) опубликовали систематический обзор по новым методам терапии ЛПП. С этой целью авторы провели поиск по базам данных, реестрам КИ и соответствующим веб-сайтам за период с 1946 по август 2021 г. В исследование включены 28 публикаций. Причины ЛПП были связаны с передозировкой парацетамола, противотуберкулезных препаратов, статинов, резерпина, алкоголя, традиционных китайских лекарств, различных антибиотиков, сердечно-сосудистых препаратов, противовоспалительных препаратов, гормонов, различных ХТ-препаратов (бевацизумаб + оксалиплатин, капецитабин, оксалиплатин, лейковорин, 5-фторурацил), а также парацетамола одновременно с бензодиазепином, димедролом, салицилатом, ибупрофеном или лоперамидом [20]. Авторы приходят к выводу, что ЛПП является редким, но потенциально тяжелым процессом. Оно становится растущим бременем для общественного здравоохранения и остается недостаточно изученным состоянием.

Вероятность развития ЛПП рассматривается в совокупности нескольких факторов риска, таких как гепатотоксичность лекарственных препаратов, генетическая предрасположенность, наличие соматической патологии и факторов внешней среды.

К факторам риска развития гепатотоксического поражения печени при проведении ХТ относят расу, пол, существующие у пациентов болезни печени, например хронический вирусный гепатит, курение, злоупотребление алкоголем, пожилой возраст, а также генетические факторы (генетические различия ферментов р-450 могут привести к необычным, аномальным реакциям на лекарства) [21–24]. Более неблагоприятный прогноз для эффективности полиХТ ассоциирован с хроническим вирусным гепатитом, а меньше влияние оказывает пожилой возраст. На фоне хронического вирусного гепатита частота развития гепатотоксичности колеблется от 55,6 до 68,6%. Ее наличие является основанием для вынужденного изменения протокола лечения у 42,4–100% пациентов, вплоть до полной его отмены в 18,2–51,4% случаев [24].

Проявления гепатотоксичности весьма разнообразны. В клинической практике под повреждением печени понимают увеличение верхней границы уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) или конъюгированного билирубина

более чем в 2 раза или комбинированное увеличение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и общего билирубина при условии, что уровень одного из этих показателей превышает верхнюю границу нормы (ВГН) в 2 раза [3].

Различают 3 типа ЛИПП с учетом показателей функционального состояния печени и коэффициента R (табл. 2) [3]. Характер поражения печени диагностируется с использованием коэффициента R. Он определяется как отношение ВГН АЛТ к ВГН ЩФ.

При гепатоцеллюлярном повреждении печени отмечается повышение уровня АЛТ более чем в 2 раза относительно верхнего предела референсного значения, а уровень ЩФ находится в пределах референсного диапазона или минимально повышен. Соотношение концентрации АЛТ к ЩФ (R) составляет 5 и более.

При холестатическом повреждении печени отмечается повышение концентрации ЩФ в 2 раза и более относительно ВГН с гипербилирубинемией или обычно без нее, а коэффициент R составляет 2 и меньше. При остром внутривенном холестазах различают холестаза без гепатоцеллюлярного повреждения и холестаза с различным повреждением гепатоцитов [1, 25].

При смешанном варианте отмечается повышение сыровороточного уровня как АЛТ, так и ЩФ. Соотношение АЛТ/ЩФ (R) находится в пределах 2–5 (см. табл. 2).

По данным K. Imoto и соавт. (2019 г.) гепатоцеллюлярный вариант наблюдается у 19,6% пациентов, получающих иммунотерапию ИКТ 2-го типа. Холестатическое или смешанное поражение отмечалось в 60,7% наблюдений [26].

Различают острое и хроническое повреждение печени. При остром указанные изменения продолжаются до 3 мес, в то время как при хроническом длительность изменений сохраняется более 3 мес. Данные положения основаны на том, что фиброз печени формируется через 3 мес при гепатоцеллюлярном лекарственном повреждении печени, а при холестатическом варианте – при длительности заболевания 6 мес и более [3].

В настоящее время диагностика ЛПП от бессимптомного повышения активности печеночных ферментов до острой печеночной недостаточности базируется на лабораторных показателях функциональной оценки печени, а именно определении уровня в сыворотке крови АЛТ, АСТ, общего и конъюгированного билирубина, лактатдегидрогеназы, γ-глутамилтранспептидазы (ГГТ), ЩФ. Некоторые лекарственные опции вызывают бессимптомное повышение уровня ферментов печени без прогрессирования, несмотря на длительный период лечения (CAR-T-терапия).

Повышение АСТ, но ниже уровня АЛТ, обычно наблюдается при вирусном гепатите, в то время как повышение АСТ выше чем АЛТ предполагает алкогольный гепатит. При лекарственном и вирусном гепатите уровень АСТ и АЛТ постоянно повышается и достигает пика в диапазоне от нескольких тысяч единиц в течение 7–14 дней [1, 25].

Для клинической практики разработана **шкала причинно-следственных взаимоотношений – RUCAM** [27]. Она представлена критериями, по которым отдельно оцениваются гепатоцеллюлярные, холестатические и смешанные типы ЛПП. Шкала RUCAM включает следующие параметры:

- интервал между началом заболевания и началом применения лекарственного препарата;
- течение заболевания после отмены препарата;
- наличие специфических факторов риска;
- применение других потенциально гепатотоксических лекарств;
- исключение других заболеваний печени;
- известная потенциальная гепатотоксичность предполагаемого препарата;
- реакция при повторном применении предполагаемого препарата.

Степень тяжести	Ферменты крови	
	DILIN	CTCAE
1	Уровни АСТ и/или ЩФ повышены Общий билирубин <2,5 мг/дл и отсутствие коагулопатии (МНО<1,5)	ЩФ<2,5 ВГН Общий билирубин <1,5 ВГН ГГТ<2,5 ВГН АСТ<2,5 ВГН АЛТ<2,5 ВГН Печеночная недостаточность – нет Портальный кровоток – норма
2	Уровни АСТ и/или ЩФ повышены Общий билирубин ≥2,5 мг/дл или коагулопатия (МНО≥1,5) без повышения билирубина	ЩФ 2,5–5 ВГН Общий билирубин 1,5–3 ВГН АЛТ 2,5–5 ВГН АСТ 2,5–5 ВГН ГГТ 2,5–5 ВГН Печеночная недостаточность – нет Портальный кровоток снижен
3	Уровни АСТ и/или ЩФ повышены Общий билирубин ≥2,5 мг/дл и длительная госпитализация из-за ЛПП	ЩФ>5–20 ВГН Общий билирубин 3–10 ВГН ГГТ 5–20 ВГН АСТ 5–20 ВГН АЛТ 5–20 ВГН Печеночная недостаточность, астериксис (порхающий тремор) Портальный кровоток – ретроградный кровоток, ВРВП/асцит
4	Уровни АСТ и/или ЩФ повышены Уровень общего билирубина ≥2,5 мг/дл и один из следующих признаков: признаки печеночной декомпенсации (МНО≥1,5, асцит, энцефалопатия) или недостаточность других органов	ЩФ>20 ВГН Общий билирубин >10 ВГН ГГТ>20 ВГН АСТ>20 ВГН АЛТ>20 ВГН Печеночная недостаточность – тяжелая энцефалопатия, кома Портальный кровоток – состояние, требующее экстренного оперативного вмешательства

Примечание. МНО – международное нормализованное отношение, ВРВП – варикозно-расширенные вены пищевода.

Каждый признак оценивается в баллах, итоговая сумма которых позволяет оценить гепатотоксичность как маловероятную, возможную и высоковероятную. После установления гепатотоксичности необходимо выбрать или лучше разработать оптимальный терапевтический подход. Прежде всего нужно установить этиологическую связь определенного лекарственного препарата с таким повреждением печени (клиническая картина и лабораторная оценка функции печени), исключая при этом альтернативную этиологию, оценить причинно-следственную связь (RUCAM) и принять окончательное решение по дальнейшему лечению. Прежде всего речь идет о риске продолжения или прекращения приема соответствующего препарата в сочетании с поддерживающим лечением [7].

Для оценки гепатотоксичности большинство авторов используют общие критерии НЯ CTCAE [11]. Кроме того, для этой цели Сетью по изучению лекарственно-индуцированных поражений печени (США) разработаны критерии DILIN с учетом функционального состояния печени начиная с сентября 2004 г. (табл. 3) [28].

Согласно рекомендациям CIOMS выделяют 3 типа ЛПП (табл. 4) [7].

Латентный период при прямой гепатотоксичности начинается через 1–5 дней после приема высоких или сверхтерапевтических доз, при умышленной или случайной передозировке. Идиосинкразический тип вызывается агентами, которые обладают незначительной внутренней токсично-

Типы	Параметры				
	Частота	Дозозависимость	Предсказуемость	Воспроизводимость в эксперименте	Латентный период
Прямая	Высокая	Да	Да	Да	Короткий, 1–5 дней
Идиосинкразическая	Редкая	Нет	Нет	Нет	Изменчивый, дни – годы
Косвенная	Средняя	Нет	Частично	Как правило, нет	Отсроченный, мес

стью. Косвенная гепатотоксичность обусловлена действием самого препарата. Чаще всего это противоопухолевые лекарства, глюкокортикоиды, моноклональные антитела против фактора некроза опухоли, CD20, контрольных точек иммунного ответа, ингибиторы протеинкиназы [7]. Указанные типы ЛПП проявляются различными клиническими и морфологическими особенностями, получившими название фенотип (табл. 5) [29].

Гистопатология токсического повреждения печени является особо сложной. Сеть по изучению лекарственно-индуцированных поражений печени (DILIN, США) включает 18 различных вариантов. Среди них наиболее часто встречаются острый и хронический гепатит, на долю которых приходится 21 и 14% соответственно, острый и хронический холестаз – 9 и 10%, холестатический гепатит – 29%. Другие морфологические варианты, а именно гранулематозный, макро- и микровезикулярный стеатоз, стеатогепатит, зональный некроз, повреждение сосудов, гепатоцеллюлярные изменения, узловая гиперплазия и другие, диагностируются значительно реже [30].

Таким образом, современные знания позволили понять патофизиологию, а также гисто- и молекулярную патологию ЛПП. Это способствовало совершенствованию прогнозирования гепатотоксичности при применении лекарственных препаратов, включая выявление факторов риска, а также клиническую диагностику, профилактику и лечение [31].

Адеметионин как средство коррекции гепатотоксичности на фоне ХТ

Адеметионин был открыт в 1952 г. итальянским ученым Джулио Кантони, он является природным соединением, которое синтезируется в печени из метионина [32]. Адеметионин участвует во многих клеточных реакциях – трансметилировании, транссульфурации и аминопропилировании. Как предшественник синтеза глутатиона он является основным донором метила в метилтрансферазных реакциях, модифицирующих ДНК и РНК, гистоны и другие белки, и играет решающую роль в поддержании структуры и функции клеточных мембран [33, 34].

При хронических заболеваниях печени происходит снижение синтеза адеметионина, а его истощение способствует клеточной пролиферации и росту клеток, что играет отрицательную роль. При введении его извне адеметионин быстро метаболизируется, улучшая при этом общий гомеостаз печени, ослабляя последствия ее повреждения за счет облегчения синтеза глутатиона. Адеметионин уменьшает выраженность воспаления путем ингибирования фактора некроза опухоли и регуляции интерлейкина-10 [35, 36].

Лекарственный препарат адеметионин может вводиться парентеральным способом – внутримышечно и внутривенно, а также пероральным путем. Эти три способа введения, судя по данным литературы, имеют сопоставимую эффективность в течении 8 нед по окончании лечения. В то же время В. Ивашкин и соавт. (2018 г.) сообщили, что

Таблица 5. Фенотипы ЛПП ([29] с изм.)

Фенотип	Тип поражения	Ферменты крови
Острый некроз печени	Прямой	Выраженное повышение уровня АЛТ, умеренное повышение АЛТ и билирубина
Повышение уровня ферментов	Прямой	Легкое или умеренное повышение уровня АЛТ или ЩФ
Острый гепатит	Идиосинক্রазия, косвенный	Выраженное повышение АЛТ, ЩФ
Холестатический гепатит	Идиосинক্রазия	Выраженное повышение ЩФ, умеренное повышение АЛТ
Смешанный гепатит	Идиосинক্রазия	Умеренное повышение АЛТ и ЩФ
Хронический гепатит	Идиосинক্রазия, косвенный	Умеренное повышение АЛТ с повышением билирубина
Смешанный холестаза	Неизвестно, возможно, идиосинক্রазия	Умеренное повышение АЛТ, умеренное повышение ЩФ
Острая жировая дистрофия печени, лактоацидоз и печеночная недостаточность	Прямой	Лактоацидоз, умеренное повышение АЛТ, печеночная недостаточность
Неалкогольное поражение печени	Непрямой, прямой	Умеренное повышение АЛТ и ЩФ
Синдром синусоидальной обструкции	Прямой	Переменные уровни ферментов
Узловая регенеративная дистрофия	Прямой	Минимальное повышение АЛТ и ЩФ

улучшение показателей ЩФ и ГГТ по окончании лечения через 8 нед было более выражено у больных, изначально получавших адеметионин в виде внутривенного введения, чем у тех, кто принимал его перорально [37]. Судя по опубликованным результатам исследований, выбор пути введения адеметионина определяется тяжестью ЛПП. При этом авторы отдают предпочтение парентеральному пути при более тяжелых функциональных и структурных нарушениях печени.

В нескольких КИ установлен благоприятный профиль переносимости адеметионина¹. Это в совокупности с высокой клинической эффективностью обеспечивает более широкое применение препарата для лечения ЛПП вне зависимости от этиологии и степени тяжести.

Учитывая то, что адеметионин принимает участие в синтезе основного эндогенного гепатопротекторного вещества – глутатиона, была оценена его возможность в коррекции гепатотоксичности у больных, получающих полиХТ. Гепатотоксичность, индуцированная лекарственной противоопухолевой терапией, является распространенным НЯ. С целью уменьшения ее проявлений в клинической практике часто применяют снижение дозы, отсрочку проведения очередного цикла ХТ, изменение схемы лечения, включая ее отмену. Такой подход оказывает неблагоприятное влияние на выживаемость больных, особенно при распространенном и метастатическом опухолевом процессе [38].

Так, М. Zainal Abidin и соавт. (2022 г.) опубликовали результаты ретроспективного обсервационного исследования по влиянию изменений режима паллиативной ХТ по схеме FOLFOX у 96 пациентов с метастатическим колоректальным раком (КРР). Авторы использовали относительную интенсивность дозы с целью сравнения общей полу-

ченной дозы с рекомендуемой клинической практикой. Оказалось, что у лиц с низкой (<70%) относительной интенсивностью дозы риск смерти был в 1,5 раза выше, чем в группе с высокой (>70%) интенсивностью дозы. Кроме того, разница как в общей выживаемости, так и выживаемости без прогрессирования между группами была статистически значимой. Так, 2-летняя общая продолжительность жизни при высокой и низкой интенсивности дозы составила 26,1 и 12,2%, а медиана – 9,1 и 16 мес соответственно. Медиана выживаемости без прогрессирования при высокой и низкой относительной интенсивности дозы была равна 7,7 и 3,2 мес соответственно. Авторы считают, что поддержание полной относительной интенсивности дозы при метастатическом КРР улучшает результаты лечения, включая увеличение общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования [39].

В другом исследовании авторы оценили влияние начала неoadъювантной полиХТ на общую выживаемость у больных раком молочной железы (РМЖ). В исследование включены 5137 пациентов с заболеванием I–III стадий. В зависимости от времени начала проведения неoadъювантной полиХТ после постановки диагноза пациенты были разделены на 3 подгруппы: до 30, 31–60 и ≥61 дня. Первичной конечной точкой в исследовании была общая выживаемость. Медиана наблюдения составила 6,5 года, 5-летняя выживаемость в указанных подгруппах составляла 87, 85 и 83%. При многофакторном анализе выявлено, что задержка начала проведения неoadъювантной ХТ ≥61 день была связана с повышенным риском смерти – относительный риск 1,28, а при задержке 31–60 дней относительный риск составил 1,05.

Результаты этого исследования показали, что задержка времени начала проведения неoadъювантной лекарственной терапии при РМЖ увеличивает риск смерти, поэтому усилия врачей должны быть направлены на раннее начало полиХТ, которое должно быть приоритетным у этой когорты больных [40].

В наблюдательном проспективном исследовании 50 пациентам с метастатическим КРР проводилась комбинированная противоопухолевая ХТ по 3 схемам. Больные получали адеметионин по 400 мг 3 раза в день перорально. Уровни АЛТ, АСТ и лактатдегидрогеназы, зафиксированные на момент гепатотоксичности, значительно достоверно снизились уже через неделю применения адеметионина. Этот факт подтвердился и через 2 нед; влияние на показатели данных ферментов сохранилось и при последующих курсах ХТ. Это позволило проводить запланированные курсы ХТ с минимальным снижением дозы или отсрочками введения. Значимых побочных эффектов не наблюдалось [41].

В 2016 г. А.В. Снеговой и соавт. представили результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования по оценке распространенности в России больных с ЛИПП вследствие ХТ. Кроме того, они оценивали эффективность применения оригинального адеметионина у данной когорты лиц. В исследование включены 99 пациентов с хроническими заболеваниями печени, обусловленными применением ХТ, с лабораторными и клиническими проявлениями внутрипеченочного холестаза, среди которых преобладали лица женского пола – 66,7%. Общая длительность наблюдения составила 27 мес.

Всем больным проводилась противоопухолевая и таргетная терапия в различных режимах. Среди нозологических вариантов преобладали опухоли лимфоидной ткани (37%), РМЖ (15%) и шейки матки (15%). Для оценки функционального состояния печени определяли лабораторные показатели – уровни общего и конъюгированного билирубина, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ. Структура ЛИПП была представлена чаще всего гепатитом – 21,2%, внутрипече-

¹Abbott Established Pharmaceuticals Division. Transmetil 500 mg tablet package insert, 2017.

ночным холестазазом – 17,2%, холангитом – 15,2% и вирусным гепатитом – 9,1% больных.

Оригинальный адеметионин назначали в дозе 400–800 мг/сут внутримышечно или внутривенно с последующей поддерживающей терапией 800–1600 мг/сут перорально на протяжении 4 нед. Оценка эффективности проводимой терапии осуществлялась на 14 и 42-й день визита. Снижение уровней всех лабораторных показателей функционального состояния печени отмечалось через 42 дня от начала лечения, причем статистически значимые различия получены для показателей АЛТ, АСТ и общего билирубина уже на 14-й, а также 42-й день, для ГГТ – на 14-й день.

Наряду со снижением биохимических показателей, характеризующих цитолиз и синдром холестаза, отмечалось улучшение общего самочувствия больных, исчезновение апатии, напряжения, кроме того, увеличивалась доля пациентов «без депрессивного состояния». Констатировано уменьшение или исчезновение таких клинических проявлений, как желтуха, зуд и утомляемость.

Авторы приходят к выводу, что адеметионин оказывает положительное влияние на биохимические и клинические показатели пациентов при ЛИПП, включая внутрипеченочный холестаза. Такая многофункциональность адеметионина делает значимым его применение в клинической практике [42].

В 2020 г. представлены отечественные результаты применения оригинального адеметионина у 45 больных с опухолями системы крови, которым проводилась полихимио- и таргетная терапия. ЛИПП наблюдались у 85,9% пациентов, внутрипеченочный холестаза – 18,2%, а вирусный гепатит – 4%. Всем пациентам в вводной фазе назначали оригинальный адеметионин в дозе 400–1200 мг/сут внутримышечно или внутривенно с последующей поддерживающей терапией 800–1600 мг 4 нед. Функциональную активность печени оценивали с помощью ряда показателей, таких как общий и конъюгированный билирубин, ЩФ, ГГТ, АЛТ, АСТ в динамике на 14 и 42-й день.

Согласно полученным данным снижение уровня всех биохимических показателей получено к 14 и 42-му дню. При этом различия по уровню общего билирубина, АСТ, АЛТ были статистически достоверными на эти сроки, а уровень ГГТ достоверно снижался уже на 14-й день после начала терапии адеметионином. Кроме того, отмечалось улучшение клинического состояния пациентов через 6 нед от начала терапии, уменьшение или исчезновение симптомов внутрипеченочного холестаза – желтухи, зуда и слабости. Число пациентов без депрессивного настроения увеличилось на 14 и 42-й день, причем эффективность лечения зависит от длительности приема адеметионина. Оказалось, что снижение уровня конъюгированного билирубина связано с уменьшением депрессивного настроения, а общего билирубина, АЛТ и АСТ – с уменьшением желтухи.

Проведенный анализ показал, что улучшение лабораторных показателей при лечении адеметионином сопровождается исчезновением клинических симптомов проявления ЛИПП и внутрипеченочного холестаза. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности применения адеметионина с целью восстановления функциональных свойств гепатоцитов [43].

Клинические данные рандомизированных и нерандомизированных исследований свидетельствуют о том, что адеметионин значительно снижает уровень ферментов АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, а также клинические проявления внутрипеченочного холестаза в течение первых 8 нед лечения. Наряду с этим он обладает клинической эффективностью и в первые 2 нед лечения, а также долгосрочной эффективностью при заболеваниях печени. В недавнем систематическом обзоре и метаанализе литературы показано, что терапия адеметионином способствует значительному улучшению некоторых биохимических параметров печени [44].

Скорость наступления эффективности адеметионина является важным фактором для клиницистов, поскольку она определяет функциональное состояние печени, а также устраняет тягостные клинические симптомы, такие как усталость и сильная слабость. Это особенно актуально для пациентов с внутрипеченочным холестазазом. Эффективность адеметионина на первой неделе лечения у больных с хроническими заболеваниями печени была представлена в нескольких КИ [37, 45, 46]. Быстрая реализация эффекта адеметионина объясняется фармакокинетическими особенностями препарата.

Таким образом, в настоящее время результаты данных литературы свидетельствуют об эффективности применения адеметионина для лечения токсического поражения печени, обусловленного ХТ. Адеметионин может применяться с целью уменьшения риска отсрочек проведения ХТ или снижения дозы препаратов.

Дозирование. С учетом зарубежного и отечественного опыта созданы рекомендации по лечению ЛИПП при проведении ХТ с включением в схемы терапии адеметионина. Препарат назначается в дозе 800 мг/сут парентерально в течение 2 нед с последующим переходом на пероральный прием в дозе 800–1600 мг/сут курсом длительностью от 4 нед. Общая продолжительность терапии может составлять от 3 до 6 мес. Эффективность ее необходимо оценивать по степени снижения уровня печеных аминотрансфераз [39, 47, 48]. Тактика ведения больных с токсическим повреждением печени вследствие ХТ представлена в табл. 6.

Утомляемость у пациентов с ЗНО и адеметионин

Усталость в настоящее время признана одним из наиболее распространенных побочных эффектов при злокачественных новообразованиях (ЗНО) [49–51]. Усталость, обусловленная злокачественными опухолями, определяется как неприятное стойкое субъективное чувство физического, эмоционального и/или когнитивного истощения, которое непропорционально нарушает недавнюю физическую активность [49]. Для характеристики утомляемости разработаны показатели, которые оценивают ее тяжесть, начиная от одного признака до многомерных шкал, оценивающих различные ее компоненты – тяжесть, продолжительность, психическое, физическое и эмоциональное состояние [52].

Утомляемость встречается у 25–99% пациентов, страдающих ЗНО [53, 54]. Частота ее увеличивается при патологических состояниях, сопровождающихся воспалением [55]. При болезнях печени, независимо от этиологии, усталость является распространенным и клинически значимым симптомом [56]. Она может наблюдаться на различных этапах течения опухолевого процесса, включая лечение с использованием современных методов, а также в процессе диспансерного наблюдения.

Усталость негативно влияет на качество жизни, включая физическую активность – 73%, семейную жизнь – 57% и работу – 30% [50, 57]. Усталость может сохраняться длительное время после прекращения лечения. Так, больные РМЖ, получившие адъювантную терапию, сообщают о сохраняющейся усталости в течение 10 лет по окончании лечения [58].

В литературе опубликованы результаты оценки усталости у выживших больных КРР в течение 10 лет после постановки диагноза и проведенного лечения по данным популяционного реестра PROFILES в Нидерландах. Согласно полученным данным 39% больных, выживших после лечения, сообщали о чувстве усталости (в стандартной популяции – 22%). Различия статистически достоверны, причем самые высокие средние показатели утомляемости наблюдали в срок менее 5 лет после постановки диагноза у лиц, живших более 5 лет. Кроме того, авторы выявили, что лица с первичной множественностью опухолевого процесса страдают более сильной усталостью, чем пациенты с одиночной опухолью. При этом

Таблица 6. Тактика ведения больных с гепатотоксичностью в зависимости от степени тяжести

Степень гепатотоксичности	1-я	2-я	3-я	4-я
Клинические признаки	Нет	Нет	Есть	Тяжелая энцефалопатия, кома; состояние, требующее экстренного оперативного вмешательства
Кровоток в воротной вене	Норма	Снижение скорости	Ретроградный	Ретроградный
Ведение пациентов без назначения адеметионина	Можно продолжить ХТ, мониторинг показателей крови 1–2 раза в неделю	Возможно уменьшение дозы или отмена химиопрепарата, мониторинг показателей крови 1 раз в 3–4 дня	Временная или полная отмена химиопрепарата, мониторинг показателей крови 1 раз в 2 дня	
Ведение пациентов с назначением адеметионина	Снижение печеночных показателей с 7-го дня терапии; нормализация сывороточных трансаминаз к 6-й неделе	Возможность продолжать ХТ без снижения доз; снижение степени гепатотоксичности 2→1; снижение печеночных показателей крови с 7-го дня терапии	Уменьшение клинических симптомов гепатотоксичности; снижение степени гепатотоксичности 3→2→1	Нет подтверждающих данных исследований при 4-й степени гепатотоксичности
Длительность лечения	От 1 мес	От 2 мес	От 4 мес	
Схема терапии ¹⁻³	800 мг/сут парентерально в течение 2 нед с последующим переходом на пероральный прием в дозе 800–1600 мг/сут от 4 нед			

¹Общая характеристика лекарственного препарата Гептрал® 400 мг таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, ЛП-№(004983)-(РГ-РУ).
²Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гептрал® 500 мг таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, ЛП-004269.
³Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гептрал® 400 мг лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, П N011968/02.

комбинация оперативного вмешательства с химиолучевой терапией была независимо связана с усталостью, тревогой и симптомами депрессии [51].

Проблема борьбы с усталостью, включая профилактику и лечение при различных заболеваниях, в настоящее время далека от решения. Имеются лишь сообщения и литературный анализ по некоторым препаратам, причем наиболее перспективным видится адеметионин [50, 55].

В 2019 г. К. Райхельсон и соавт. опубликовали результаты систематического обзора по существующим базам литературных данных PubMed, EMBASE, Medline, elibrary, посвященного применению адеметионина в лечении повышенной усталости при заболеваниях печени [50]. Всего выявлено 16 работ с участием 2820 пациентов с различными заболеваниями печени. Адеметионин назначался парентерально или перорально в различных дозах и с разной продолжительностью. Наибольшее количество источников посвящено пациентам с внутриспеченочным холестазом, как правило, они представлены в форме многоцентровых открытых наблюдательных исследований.

В большом количестве работ проведенный авторами анализ показал положительное влияние молекулы адеметионина на гепатогенную хроническую усталость и слабость. При этом показано дозозависимое действие адеметионина. Так, G. Fiorelli (1999 г.) в многоцентровом проспективном открытом исследовании 640 больных с внутриспеченочным холестазом назначал адеметионин по 500 мг/сут внутримышечно или 800 мг внутривенно на протяжении 2 нед. Уменьшение более чем на 50% интенсивности усталости и слабости или их исчезновение отмечены у 72 и 69% пациентов в обеих группах, т.е. эффект практически одинаков и не зависит от дозы [45].

По результатам систематического обзора авторы указывают на эффективность приема адеметионина короткими – 2–3 нед – и средней продолжительности – 1 мес и более – курсами. Возможные варианты длительного применения – 4–6 мес [59]. Авторы указывают на достоверное последствие адеметионина на повышенную утомляемость при токсических поражениях печени. Как следует из обзора, серьезные негативные явления при применении адеметионина не отмечены ни в одной работе. Заслуживает внимания статья авторов из Италии, опубликованная в

2021 г. В период с января 2006 по 2009 г. в университетском кампусе Био-Медико в Риме наблюдали 145 пациентов с КРР. Среди них адъювантная полиХТ по схеме FOLFOX проведена 91 больному, а паллиативная – 54 пациентам (у 40 из них отмечались метастазы в печень) – бевацизумаб + XELOX. Всего 76 больных одновременно принимали адеметионин по 400 мг 2 раза в день. Оценка распространенности усталости проводилась с использованием опросника функциональной оценки терапии хронических заболеваний (FACIT-F) через 3 и 6 мес после начала специального лечения.

Среди пациентов, получающих ХТ на основе оксалиплатина в обоих режимах, всего через 3 мес от начала по разделам опросника общий балл был выше у лиц, получающих адеметионин, составляя 16,5 против 8,27; $p=0,021$. Это сопровождается снижением усталости, а значительная разница остается и после 6 мес ХТ [60]. Полученные результаты свидетельствуют о снижении выраженности усталости у больных КРР на фоне ХТ с использованием адеметионина.

Несмотря на распространенность этого симптома, врачи в повседневной клинической практике недооценивают его отрицательное влияние на качество жизни пациентов, а следовательно, не проводят адекватное лечение.

В литературе имеются результаты применения адеметионина для лечения различных клинических проявлений заболеваний печени, в том числе усталости. Этот симптом сопровождает различные варианты и фенотипы лекарственного повреждения печени. Тем не менее наибольшее количество работ посвящено пациентам с внутриспеченочным холестазом [37, 61–64]. Сводные результаты эффективности его применения представлены в табл. 7.

Так, M. Frezza и соавт. (1990 г.) продемонстрировали достоверное снижение выраженности усталости в многоцентровом рандомизированном КИ относительно плацебо на 1 и 2-й неделе перорального приема адеметионина в суточной дозе 1600 мг. Исходно гепатогенная усталость в исследовательской группе отмечалась у 59% пациентов и у 54,5% в группе плацебо. После короткого приема адеметионина отмечалось значительное снижение интенсивности усталости в соответствии с Визуальной аналоговой шкалой с $5,5\pm 0,3$ см до $3,5\pm 0,2$ см через 1 нед и до $2,6\pm 0,2$ см через 2 нед [62].

Таблица 7. Эффективность адеметионина при лечении гепатогенной усталости

Источник	Тип исследования	Фенотип	Доза, путь введения	Длительность курса, нед	Система подсчета баллов	Адеметионин	Контроль	Адеметионин	Контроль	P
						до лечения		после лечения		
М. Frezza и соавт. (1990) [62]	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое	Хронические заболевания печени, ВПХ, n=220	1600 мг, перорально	2	Визуальная аналоговая шкала 0–10 см	5,5±0,3 см	5,3±0,3 см	3,5±0,2 см – 1-я неделя; 2,6±0,2 см – 2-я неделя	5,0±0,3 см – 1-я неделя, 4,8±0,3 см – 2-я неделя	<0,001
А.В. Снеговой и соавт. (2016) [42]	Многоцентровое проспективное несравнительное наблюдение	ЛПП вследствие ХТ, n=99	400–800 мг в/в или в/м – 2 нед, далее 800–1600 мг/сут – 4 нед	6	–	42,4%	–	25,3% – 14-й день, 17,2% – 42-й день	–	Нет данных
В.Т. Ивашкин и соавт. (2018) [37]	Многоцентровое проспективное открытое исследование	Алкогольная болезнь печени с ВПХ, n=72	400–800 мг в/в – 2 нед, далее 1600 мг/сут перорально – 6 нед	8	–	18,1% (без усталости)	–	49,2% (без усталости)	–	Нет данных
М. Virukalpattigopalratnam и соавт. (2013) [61]	Многоцентровое проспективное несравнительное наблюдательное исследование	Неалкогольная жировая болезнь печени с ВПХ, n=255	800–1200 мг/сут, путь не указан	6	–	75,8%	–	32,5%	–	0,0001
Ю.Н. Перламутров и соавт. (2014) [64]	Многоцентровое проспективное несравнительное наблюдательное исследование	ЛПП, n=105	400–800 мг/сут в/в или в/м – 2 нед, затем 800–1600 мг/сут перорально – 4 нед	6	–	81%	–	29,5% – 14-й день, 11,4% – 42-й день	–	Нет данных

Примечание. ВПХ – внутрипеченочный холестаз, в/в – внутривенно, в/м – внутримышечно.

Аналогичные результаты получены в следующих четырех нерандомизированных исследованиях. Так, М. Virukalpattigopalratnam и соавт. (2013 г.) достигли статистически значимого разрешения усталости на 6-й неделе приема адеметионина [61]. Другие авторы констатировали снижение выраженности усталости на 6 и 8-й неделе соответственно, однако статистические результаты не представлены (см. табл. 7) [37, 64].

В российском многоцентровом исследовании оценивали «степ»-терапию адеметионином в течение 8 нед у 72 пациентов. По окончании лечения доля больных с отсутствием усталости увеличилась на 31,1%, составив 49,2%. Интенсивность усталости в 3 балла до начала лечения отмечали 30 больных, а после – только 1 пациент. Кроме того, оценена частота депрессии, при этом доля пациентов без депрессии увеличилась с 16,7% исходно до 73% по окончании [37].

Отсутствие депрессивного настроения, по данным Ю. Перламутрова и соавт. (2014 г.), по окончании лечения адеметионином увеличилось: с 12,4% пациентов до лечения до 50,5% пациентов на 14-й день и 74,3% на 42-й день относительно контроля [64].

В 2016 г. группа авторов РОНЦ им. Н.Н. Блохина представила результаты применения адеметионина в режиме «степ»-терапии 99 больных с ХТ-поражением печени по схеме: 400–800 мг/сут внутривенно или внутримышечно – 2 нед, а затем 800–1600 мг/сут перорально в течение 4 нед. В начале исследования доля пациентов с усталостью/слабостью составила 42,4%, через 14 и 42 дня – 25,3 и 17,2% соответственно [42].

Приведенные результаты КИ доказали эффективность и безопасность применения адеметионина для лечения депрессивного расстройства в качестве монотерапии и в дополнение к другим антидепрессантам, причем по своей

эффективности он сравним с некоторыми антидепрессантами нового поколения.

Пациенты с депрессией имеют множество сопутствующих заболеваний, для лечения которых одновременно применяется большое количество лекарственных препаратов на протяжении длительного времени. Такое лечение увеличивает вероятность развития как скрытой гепатотоксичности в виде незначительного повышения уровня АЛТ, так и гепатотоксичности с клиническими проявлениями лекарственного повреждения печени. Как показано ранее, адеметионин обладает высокой эффективностью в коррекции явных проявлений гепатотоксичности, поэтому его назначение может предотвратить НЯ у больных с психическими расстройствами.

Адеметионин как противоопухолевый агент

С учетом биологических особенностей адеметионина, в частности влияния на рост и пролиферацию клеток, в литературе имеются сообщения по изучению его потенциальных возможностей в качестве противоопухолевого агента [65].

В процессе канцерогенеза гипометилирование ДНК воздействует на различные сигнальные пути, участвующие в росте и метастазировании опухоли. В эксперименте была предпринята попытка использования адеметионина как универсального донора метильных групп с целью блокирования пролиферации, роста и метастазирования РМЖ *in vitro* с использованием клеточных линий РМЖ человека. При этом обнаружено, что применение адеметионина вызвало дозозависимое снижение пролиферации клеток, инвазии и миграции. Полученные результаты представили убедительные доказательства терапевтических возможностей применения адеметионина у больных РМЖ в целях снижения заболеваемости и смертности [65].

Заключение

Гепатотоксичность является распространенным клиническим явлением при применении различных специальных методов лечения злокачественных опухолей, включая лекарственную терапию. Клинические и морфологические проявления, а также методы ее диагностики, профилактики и стратегию лечения необходимо учитывать широкому кругу практических врачей, особенно внедряющих в практическую плоскость новые группы лекарственных препаратов.

У пациентов, страдающих ЗНО, на этапе планирования противоопухолевого лечения, включая лекарственную и лучевую терапию, необходимо оценить функциональное состояние печени с целью выявления риска развития гепатотоксичности.

Гепатотоксичность, обусловленную ХТ, необходимо контролировать с помощью тщательного мониторинга показателей функциональной активности печени на этапах лечения и диспансерного наблюдения.

Адемeтионин показал значимую эффективность как при краткосрочном, так и длительном применении в различных дозах при разнообразных клинических и морфологических проявлениях гепатотоксичности. Следует подчеркнуть, что в подавляющем большинстве российских и зарубежных работ исследовались эффекты адемeтионина в составе оригинального препарата.

Для лечения ЛПП, ассоциированного с ХТ, применяется оригинальный адемeтионин как самостоятельно, так и в терапевтическом комплексе. Он назначается в дозе 800 мг/сут парентерально в течение 2 нед с последующим переходом на пероральный прием в дозе 800–1600 мг/сут от 4 нед. Продолжительность лечения – в диапазоне от 3 до 6 мес.

Защитный эффект адемeтионина сохраняется на протяжении всех последующих циклов с наименьшим количеством отсрочек начала проведения специальной терапии и/или снижения дозы. Адемeтионин одинаково эффективен как при метастатическом поражении печени, так и при его отсутствии.

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

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

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

Author's contribution. The author declares the compliance of his 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

- Mehta N, Ozick LA, Lisa Anne Ozck, Gbadehan E. Drug-Induced Hepatotoxicity. Jul 08, 2022. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/169814-overview?form=fpf>. Accessed: 28.04.2024.
- Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, et al. Incidence, Presentation, and Outcomes in Patients With Drug-Induced Liver Injury in the General Population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1419-25, 1425.e1-3; quiz e19-20. DOI:10.1053/j.gastro.2013.02.006
- Reporting adverse drug reactions definitions of terms and criteria for their use. Geneva: CIOMS, 1999. 146 p.
- Periáñez-Párraga L, Martínez-López I, Ventayol-Bosch P, et al. Drug dosage recommendations in patients with chronic liver disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2012;104(4):165-84. DOI:10.4321/s1130-01082012000400002
- Mudd TW, Guddati AK. Management of hepatotoxicity of chemotherapy and targeted agents. *Am J Cancer Res*. 2021;11(7):3461-74.

- Colsky J, Greenspan EM, Warren TN. Hepatic fibrosis in children with acute leukemia after therapy with folic acid antagonists. *AMA Arch Pathol*. 1955;59:198-206.
- Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-Induced Liver Injury – Types and Phenotypes. *N Engl J Med*. 2019;381(3):264-73. DOI:10.1056/NEJMra1816149
- Sharma A, Houshyar R, Bhosale P, et al. Chemotherapy induced liver abnormalities: an imaging perspective. *Clin Mol Hepatol*. 2014;20(3):317-26. DOI:10.3350/cmh.2014.20.3.317
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-Induced Liver Injury. *J Hepatol*. 2019;70(6):1222-61. DOI:10.1016/j.jhep.2019.02.014
- Almutairi AR, McBride A, Slack M, et al. Potential Immune-Related Adverse Events Associated With Monotherapy and Combination Therapy of Ipilimumab, Nivolumab, and Pembrolizumab for Advanced Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2020;10:91. DOI:10.3389/fonc.2020.00091
- Cho YA, Han JM, Kang SY, et al. Analysis of Risk Factors for Hepatotoxicity Induced by Immune Checkpoint Inhibitors. *J Immunother*. 2021;44(1):16-21. DOI:10.1097/CJI.0000000000000347
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23-34. DOI:10.1056/NEJMoa1504030
- Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(12):1721-8. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.3923
- Wolchok JD, Neyns B, Linette G, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol*. 2010;11(2):155-64. DOI:10.1016/S1470-2045(09)70334-1
- Cohen JV, Dougan M, Zubiri L, et al. Liver biopsy findings in patients on immune checkpoint inhibitors. *Mod Pathol*. 2021;34(2):426-37. DOI:10.1038/s41379-020-00653-1
- Thomas R, Sebastian B, George T, et al. A review of the imaging manifestations of immune checkpoint inhibitor toxicities. *Clin Imaging*. 2020;64:70-9. DOI:10.1016/j.clinimag.2020.04.007
- Tsung I, Dolan R, Lao CD, et al. Liver injury is most commonly due to hepatic metastases rather than drug hepatotoxicity during pembrolizumab immunotherapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(7):800-8. DOI:10.1111/apt.15413
- Andrade RJ, Lucena MJ, Fernández MC, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology*. 2005;129(2):512-21.
- Shen T, Liu Y, Shang J, et al. Incidence and Etiology of Drug-Induced Liver Injury in Mainland China. *Gastroenterology*. 2019;156(8):2230-41.e11. DOI:10.1053/j.gastro.2019.02.002
- Benić MS, Nežić L, Vujić-Aleksić V, Mititelu-Tartau L. Novel Therapies for the Treatment of Drug-Induced Liver Injury: A Systematic Review. *Front Pharmacol*. 2022;12:785790. DOI:10.3389/fphar.2021.785790
- Sakamori Y, Kim YH, Yoshida H, et al. Effect of liver toxicity on clinical outcome of patients with non-small-cell lung cancer treated with pemetrexed. *Mol Clin Oncol*. 2015;3(2):334-40. DOI:10.3892/mco.2014.452
- Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician*. 2007;76(3):391-6.
- Larrey D, Pageaux GP. Genetic predisposition to drug-induced hepatotoxicity. *J Hepatol*. 1997;26(Suppl. 2):12-21. DOI:10.1016/S0168-8278(97)80492-8
- Казюлин А.Н., Вельшер Л.З., Бяхов М.Ю., Королева И.А. Эффективность сопроводительной терапии адемeтионином (гептралом) при проведении противоопухолевой лекарственной терапии у больных с онкологическими заболеваниями различной локализации. *Злокачественные опухоли*. 2013;(3):16-34 [Kazyulin AN, Vel'sher LZ, Byakhov MYu, Koroleva IA. Efficiency of accompanying medication with ademetionine (HEPTRAL) during anticancer therapy in patients with cancer of various localization. *Malignant Tumours*. 2013;(3):16-34 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2013-3-16-34
- Björnsson E. Drug-induced liver injury: Hy's rule revisited. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79(6):521-8. DOI:10.1016/j.cpt.2006.02.012
- Imoto K, Kohjima M, Hioki T, et al. Clinical Features of Liver Injury Induced by Immune Checkpoint Inhibitors in Japanese Patients. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2019;2019:6391712. DOI:10.1155/2019/6391712
- Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int J Mol Sci*. 2016;17(1):14.
- Da Cunha T, Wu GY, Vaziri H. Immunotherapy-induced Hepatotoxicity: A Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2022;10(6):1194-204. DOI:10.14218/JCTH.2022.00105
- LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury. Bethesda, MD: National Institutes of Health. Available at: <https://www.LiverTox.nih.gov>. Accessed: 28.04.2024.
- Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, et al. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology*. 2014;59:661-70.
- Stine JG, Lewis JH. Current and Future Directions in the Treatment and Prevention of Drug-Induced Liver Injury: a Systematic Review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10:517-36. DOI:10.1586/17474124.2016.1127756
- Mato JM, Lu SC. Role of S-adenosyl-L-methionine in liver health and injury. *Hepatology*. 2007;45(5):1306-12. DOI:10.1002/hep.21650

33. Anstee QM, Day CP. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. *J Hepatol*. 2012;57(5):1097-109. DOI:10.1016/j.jhep.2012.04.041
34. Lu SC, Mato JM. S-adenosylmethionine in liver health, injury, and cancer. *Physiol Rev*. 2012;92(4):1515-42. DOI:10.1152/physrev.00047.2011
35. Testino G, Leone S, Fagoonee S, Pellicano R. The role of adenosyl-methionine in alcoholic liver disease and intrahepatic cholestasis. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2018;64(3):187-9. DOI:10.23736/S1121-421X.18.02484-4
36. Mora SI, García-Román J, Gómez-Nañez I, García-Román R. Chronic Liver Diseases and the Potential Use of S-Adenosyl-L-Methionine as a Hepatoprotector. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30:893-900. DOI:10.1097/MEG.0000000000001141
37. Ivashkin VT, Maevskaya MV, Kobalava ZD, et al. Open-label study of ademetionine for the treatment of intrahepatic cholestasis associated with alcoholic liver disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2018;64(3):208-19. DOI:10.23736/S1121-421X.18.02461-3
38. Vincenzi B, Daniele S, Frezza AM, et al. The role of S-adenosylmethionine in preventing oxaliplatin-induced liver toxicity: a retrospective analysis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus oxaliplatin-based regimen. *Support Care Cancer*. 2012;20(1):135-9. DOI:10.1007/s00520-010-1078-4
39. Zainal Abidin MN, Omar MS, Ishahudin F, et al. The survival impact of palliative chemotherapy dose modifications on metastatic colon cancer. *BMC Cancer*. 2022;22(1):731. DOI:10.1186/s12885-022-09831-7
40. De Melo Gagliato D, Lei X, Giordano SH, et al. Impact of Delayed Neoadjuvant Systemic Chemotherapy on Overall Survival Among Patients with Breast Cancer. *Oncologist*. 2020;25(9):749-57. DOI:10.1634/theoncologist.2019-0744
41. Santini D, Vincenzi B, Massacesi C, et al. S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury. *Anticancer Res*. 2003;23(6D):5173-9.
42. Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Зейналова П.А., и др. Окончательные результаты проспективной многоцентровой программы P12-717 (применение Гептрала при хронической болезни печени, обусловленной лекарственно-индуцированным поражением печени вследствие химиотерапии). *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2016;27(2):142-56 [Snegovoy AV, Larionova VB, Zeynalova PA, et al. Final Results Prospective, Multicenter Program P12-717 (Same Application In Chronic Liver Disease, Conditionality Of Drug-Induced Liver Injury Due To Chemotherapy). *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN*. 2016;27(2):142-56 (in Russian)].
43. Ларионова В.Б., Снеговой А.В. Возможности коррекции лекарственной печеночной токсичности при лечении больных с опухолями системы крови. *Онкогематология*. 2020;15(4):65-81 [Larionova VB, Snegovoy AV. Correction possibilities of drug-induced liver toxicity in the treatment of patients with blood system tumors. *Oncohematology*. 2020;15(4):65-81 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2020-15-4-65-81
44. Guo T, Chang L, Xiao Y, Liu Q. S-adenosyl-L-methionine for the treatment of chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(3):e0122124. DOI:10.1371/journal.pone.0122124
45. Fiorelli G. S-Adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: a field trial. *Curr Ther Res*. 1999;60:335-48.
46. Горбаков В.В., Галик В.П., Кириллов С.М. Опыт применения гептрала в лечении диффузных заболеваний печени. *Терапевтический архив*. 1998;70(10):82-6 [Gorbakov VV, Galik VP, Kirillov SM. Experience in heptrel treatment of diffuse liver diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 1998;70(10):82-6 (in Russian)].
47. Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Коррекция гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3s2):69-82 [Tkachenko PE, Ivashkin VT, Maevskaia MV. Korrektsiia gepatotoksichnosti, indutsirovannoi protivoopukhlovoi terapii. *Malignant Tumours*. 2023;13(3s2):69-82 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-69-82
48. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. 4-е изд., перераб. и доп. М.: АБВ-пресс, 2020 [Protokoly klinicheskikh rekomendatsii podderzhivaiushchei terapii v onkologii. 4-e izd., pererab. i dop. Moscow: ABV-press, 2020 (in Russian)].
49. Bower JE. Cancer-related fatigue – mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(10):597-609. DOI:10.1038/nrclinonc.2014.127
50. Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.А. Адеметинион в лечении повышенной утомляемости/слабости при заболеваниях печени: систематический обзор. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):134-42 [Raikhelson KL, Kondrashina EA. Ademetionine in the treatment of fatigue in liver diseases: a systematic review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(2):134-42 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.02.000130
51. Thong MS, Mols F, Wang XS, et al. Quantifying fatigue in (long-term) colorectal cancer survivors: a study from the population-based patient reported outcomes following initial treatment and long term evaluation of survivorship registry. *Eur J Cancer*. 2013;49(8):1957-66. DOI:10.1016/j.ejca.2013.01.012
52. Minton O, Stone P. A systematic review of the scales used for the measurement of cancer-related fatigue (CRF). *Ann Oncol*. 2009;20(1):17-25. DOI:10.1093/annonc/mdn537
53. Lawrence DP, Kupelnick B, Miller K, et al. Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of fatigue in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2004;32(2):40-50. DOI:10.1093/jncimonographs/lgh027
54. Servaes P, Verhagen C, Bleijenberg G. Fatigue in cancer patients during and after treatment: prevalence, correlates and interventions. *Eur J Cancer*. 2002;38(1):27-43. DOI:10.1016/s0959-8049(01)00332-x
55. Swain MG, Jones DEJ. Fatigue in chronic liver disease: New insights and therapeutic approaches. *Liver Int*. 2019;39(1):6-19. DOI:10.1111/liv.13919
56. Jopson L, Dyson JK, Jones DE. Understanding and Treating Fatigue in Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Liver Dis*. 2016;20(1):131-42. DOI:10.1016/j.cld.2015.08.007
57. Cauch-Dudek K, Abbey S, Stewart DE, Heathcote EJ. Fatigue in primary biliary cirrhosis. *Gut*. 1998;43(5):705-10. DOI:10.1136/gut.43.5.705
58. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, et al. Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation. *Cancer*. 2006;106(4):751-8. DOI:10.1002/cncr.21671
59. Wunsch E, Raszeja-Wyszomirska J, Barbier O, et al. Effect of S-adenosyl-L-methionine on liver biochemistry and quality of life in patients with primary biliary cholangitis treated with ursodeoxycholic acid. A prospective, open label pilot study. *J Gastrointest Liver Dis*. 2018;27(3):273-9. DOI:10.15403/jgld.2014.1121.273.icz
60. Onorato A, Napolitano A, Spoto S, et al. S-Adenosylmethionine Supplementation May Reduce Cancer-Related Fatigue: A Prospective Evaluation Using the FACT-F Questionnaire in Colon Cancer Patients Undergoing Oxaliplatin-Based Chemotherapy Regimens. *Chemotherapy*. 2021;66(5-6):161-8. DOI:10.1159/000517376
61. Virukalpattigopalratnam MP, Singh T, Ravishankar AC. Heptrel (ademetionine) in patients with intrahepatic cholestasis in chronic liver disease due to non-alcoholic liver disease: results of a multicentre observational study in India. *J Indian Med Assoc*. 2013;111(12):856-9.
62. Frezza M, Surrenti C, Manzillo G, et al. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 1990;99:211-15.
63. Ларионова В.Б., Зейналова П.А., Снеговой А.В. Предварительные результаты проспективной многоцентровой наблюдательной программы оценки популяции пациентов с ЛИПП вследствие химиотерапии, получающих гептрал в РФ. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2015;26:41-50 [Larionova VB, Zeynalova PA, Snegovoi AV. Predvaritel'nye rezul'taty prospektivnoi mnogotsentrovoy nabljudatel'noi programmy otsenki populiatsii patsientov s LIPP vsledstvie khimioterapii, poluchaiushchikh geptral v RF. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN*. 2015;26:41-50 (in Russian)].
64. Perlamutov Y, Bakulev A, Korsunskaya I, et al. Ademetionine in treatment of drug induced liver injury: an observational study in Russian patients, receiving immunosuppressive therapy for psoriasis. *IJPSR*. 2014;5(12):5163-9. DOI:10.13040/IJPSR.0975-8232.5(12).5163-69
65. Mahmood N, Cheishvili D, Arakelian A, et al. Methyl donor S-adenosylmethionine (SAM) supplementation attenuates breast cancer growth, invasion, and metastasis in vivo; therapeutic and chemopreventive applications. *Oncotarget*. 2017;9(4):5169-83. DOI:10.18632/oncotarget.23704

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.04.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.07.2024



OMNIDOCTOR.RU

Эффективность иммунотерапии при мелкоклеточном раке легкого

М.А. Лядова^{1,2}, Д.С. Федоринов^{1,3}, Ю.С. Мансурова¹, Е.С. Кузьмина¹, Ю.С. Есаков¹, К.В. Лядов⁴, В.Н. Галкин¹, И.В. Поддубная³

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ООО «Московский центр восстановительного лечения», Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Мелкоклеточный рак легкого (МКРЛ), преимущественно развивающийся вследствие курения, представляет собой крайне дифференцированную быстрорастущую эпителиально-клеточную карциному высокой степени злокачественности, происходящую из нейроэндокринных клеток бронхов. Почти у 70% пациентов с МКРЛ на момент постановки диагноза отмечается наличие метастазов, что требует применения лекарственных методов лечения, в том числе иммунотерапии (ИТ).

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения ингибиторов контрольных точек иммунитета у пациентов с МКРЛ.

Материалы и методы. В ретроспективное многоцентровое нерандомизированное исследование включен 121 пациент (90 мужчин и 31 женщина) в возрасте от 44 до 84 лет. У большинства (90,9%) больных лечение проводилось в рамках 1-й линии терапии. Ингибиторы контрольных точек иммунитета назначались во 2-й линии и последующих линиях лечения 9,1% пациентов. Ослабленное (ECOG 2–3) состояние на момент начала лечения отмечено у 30 (24,8%) больных.

Результаты. Выживаемость без прогрессирования у пациентов с МКРЛ, получающих 1-ю линию, составила 5,82 (95% ДИ 3,92–7,72) мес, а 2-ю и более линии – 6,21 (95% ДИ 0,76–11,66) мес. Общая выживаемость у пациентов с МКРЛ, получающих 1-ю линию ИТ, составила 8,0 (95% ДИ 6,18–9,81) мес, а 2-ю и более линии – 11,3 (95% ДИ 4,31–18,29) мес ($p=0,108$). Объективный ответ достигнут у 43 (35,5%) пациентов, из которых на 1-й линии ИТ находились 38 (34,5%), на 2-й и более – 5 (45,5%) пациентов. Иммуноопосредованные нежелательные явления 3–4-й степени наблюдались лишь у 18 (14,9%) пациентов.

Заключение. ИТ МКРЛ позволяет достичь высоких показателей объективного ответа и контроля над заболеванием. Для данного метода лечения характерно незначительное количество иммуноопосредованных нежелательных явлений 3–4-й степени, что свидетельствует о приемлемом профиле безопасности.

Ключевые слова: иммунотерапия, мелкоклеточный рак легкого, ингибиторы контрольных точек иммунитета, иммуноопосредованное нежелательное явление, профиль безопасности

Для цитирования: Лядова М.А., Федоринов Д.С., Мансурова Ю.С., Кузьмина Е.С., Есаков Ю.С., Лядов К.В., Галкин В.Н., Поддубная И.В. Эффективность иммунотерапии при мелкоклеточном раке легкого. *Consilium Medicum*. 2024;26(6):362–367. DOI: 10.26442/20751753.2024.6.202832

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Мелкоклеточный рак легкого (МКРЛ), преимущественно развивающийся вследствие курения, представляет собой крайне дифференцированную быстрорастущую эпителиально-клеточную карциному высокой степени злокач-

ственности, происходящую из нейроэндокринных клеток бронхов. МКРЛ составляет примерно 15% впервые диагностированных случаев рака легких и тесно связан с курением табака. Несмотря на то что заболеваемость МКРЛ в последние годы снизилась, главным образом за счет уменьшения

Информация об авторах / Information about the authors

Федоринов Денис Сергеевич – врач-онколог отделения химиотерапии №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», ст. лаборант ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: deni_fe@mail.ru

Лядова Марина Александровна – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отделением №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», ассистент каф. онкологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: dr.lyadova@gmail.com

Мансурова Юлия Сергеевна – врач-онколог отделения химиотерапии №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». E-mail: js.mansurova@gmail.com

Кузьмина Евгения Сергеевна – зав. химиотерапевтическим отделением №2 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». E-mail: kuz011@mail.ru

Есаков Юрий Сергеевич – канд. мед. наук, зав. торакальным отделением ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». E-mail: lungurgery@mail.ru

Лядов Константин Викторович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ООО МЦВЛ, засл. врач РФ. E-mail: klyadov@mail.ru

Галкин Всеволод Николаевич – д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». E-mail: vsgalkin@gmail.com

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. деят. образования РФ, председатель Российского общества онкогематологов

Denis S. Fedorin – oncologist, Yudin Moscow City Hospital, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: deni_fe@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5516-7367

Marina A. Lyadova – Cand. Sci. (Med.), Yudin Moscow City Hospital, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – branch campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: dr.lyadova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9558-5579

Julia S. Mansurova – oncologist, Yudin Moscow City Hospital. E-mail: js.mansurova@gmail.com; ORCID: 0009-0003-5294-1697

Evgeniya S. Kuzmina – Department Head, Yudin Moscow City Hospital. E-mail: kuz011@mail.ru; ORCID: 0009-0007-2856-5176

Yury S. Esakov – Cand. Sci. (Med.), Yudin Moscow City Hospital. E-mail: lungurgery@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5933-924X

Konstantin V. Lyadov – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Moscow Center for Restorative Treatment LLC. E-mail: klyadov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5468-5074

Vsevolod N. Galkin – D. Sci. (Med.), Prof., Yudin Moscow City Hospital. E-mail: vsgalkin@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6619-6179

Irina V. Poddubnaya – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-0995-1801

Efficacy of immunotherapy in small cell lung cancer: A retrospective study

Marina A. Lyadova^{1,2}, Denis S. Fedorinov^{1,3}, Julia S. Mansurova¹, Evgeniya S. Kuzmina¹, Yury S. Esakov¹, Konstantin V. Lyadov⁴, Vsevolod N. Galkin¹, Irina V. Poddubnaya³

¹Yudin Moscow City Hospital, Moscow, Russia;

²Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – branch campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁴Moscow Center for Restorative Treatment LLC, Moscow, Russia

Abstract

Background. Small cell lung cancer (SCLC), predominantly due to smoking, is a highly differentiated, rapidly growing epithelial cell carcinoma of high malignancy originating from bronchial neuroendocrine cells. Almost 70% of SCLC patients have metastases at the time of diagnosis, which requires the use of drug therapies, including immunotherapy.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in patients with small cell lung cancer.

Materials and methods. One hundred and twenty one patients (90 men and 31 women) aged 44 to 84 years were included in the retrospective multicentre non-randomised study. The majority (90.9%) of patients were treated in the 1st line of therapy. IT were administered in the 2nd line and subsequent lines of treatment in 9.1% of patients. Weakened (ECOG 2–3) state at the time of treatment initiation was noted in 30 (24.8%) patients.

Results. Progression-free survival in patients with SCLC receiving 1st-line treatment was 5.82 (95% CI 3.92–7.72) months, and 2nd-line and beyond was 6.21 (95% CI 0.76–11.66) months. Survival in patients with small-cell lung cancer receiving 1st-line IT was 8.0 (95% CI 6.18–9.81) months, and 2nd-line or longer was 11.3 months (95% CI 4.31–18.29) months ($p=0.108$). Objective response was achieved in 43 (35.5%) patients, of whom 38 (34.5%) were on first-line IT and 5 (45.5%) patients were on 2nd or more. iAEs grade 3–4 was observed in only 18 (14.9%) patients.

Conclusion. Immunotherapy for SCLC allows achieving high rates of objective response and disease control. This method of treatment is characterized by insignificant number of grade 3–4 immune-mediated adverse events, which indicates an acceptable safety profile.

Keywords: immunotherapy, small cell lung cancer, immune checkpoint inhibitors, immune-mediated adverse event, safety profile

For citation: Lyadova MA, Fedorinov DS, Mansurova JS, Kuzmina ES, Esakov YuS, Lyadov KV, Galkin VN, Poddubnaya IV. Efficacy of immunotherapy in small cell lung cancer: A retrospective study. *Consilium Medicum*. 2024;26(6):362–367. DOI: 10.26442/20751753.2024.6.202832

числа курильщиков, прогноз этого злокачественного новообразования по-прежнему остается неблагоприятным [1]. Клетки МКРЛ морфологически разнообразны, имеют плохо выраженные границы, мелкий цитозоль, гранулированный ядерный хроматин, отсутствие или незначительный размер ядрышек с высоким количеством митозов [2]; 5% опухолей могут возникать из внегочечных областей, включая носоглотку, желудочно-кишечный тракт и мочеполовой тракт [3]. Однако МКРЛ легочного и внегочечного происхождения имеют схожие клинические и биологические особенности, характеризующиеся быстрым ростом и ранним распространенным метастазированием [4]. Почти у 70% пациентов с МКРЛ на момент постановки диагноза отмечается наличие метастазов. Это неизбежно приводит к плохому прогнозу для пациентов: медиана выживаемости составляет 15–20 мес для местно-распространенного МКРЛ и 8–13 мес – для метастатического [5]. Пятилетняя выживаемость в среднем составляет 10–13 и 1–2% соответственно [6].

МКРЛ долгое время считался иммуногенным из-за его связи с паранеопластическими расстройствами, такими как миастенический синдром Ламберта–Итона. Это является результатом иммунных ответов, направленных против специфических антигенных мишеней (HuD, HuC и Hel-N1), экспрессируемых как на клетках МКРЛ, так и на нормальных нервных клетках [7]. Интересно, что у пациентов с МКРЛ и миастеническим синдромом Ламберта–Итона ожидается лучший прогноз, что можно объяснить тем фактом, что иммунный ответ, направленный против нервной системы, может также нацеливаться на опухолевые клетки [7].

Блокирование иммунных контрольных точек с помощью моноклональных антител привлекло значительное внимание как перспективный терапевтический инструмент в онкологии, включая МКРЛ [8]. Вызывая антиген-специфический Т-клеточный ответ, костимулирующие и коингибирующие факторы играют ключевую роль в иммунной регуляции после стимуляции Т-клеточного рецептора [9]. После того как Т-клеточный рецептор распознает антиген-

ные пептиды, представленные обоими классами молекул МНС-I и II на поверхности антигенпрезентирующих клеток, весь процесс активации Т-клеток требует второго ко-стимулирующего сигнала, генерируемого на поверхности Т-клеток: рецептор CD28 связывается с рецепторами CD80 и CD86 лиганда В7, присутствующими на поверхности антигенпрезентирующих клеток [8]. Активации Т-клеток и последующему иммунологическому ответу способствует совместная стимуляция CD28 другими родственными молекулами, такими как CD134 и CD137. Другая часть молекул, а именно: CTLA4, PD-1, B7-H3 и B7x, ослабляет антигенспецифические иммунные реакции, ограничивая их величину и продолжительность. Эти молекулы совместного ингибирования называются «белками иммунных контрольных точек», и ингибирование этих белковых путей (иммунных контрольных точек) путем блокирования CTLA-4 и PD-L1 с помощью моноклональных антител демонстрирует потенциальные достижения в иммунотерапии (ИТ) онкологических заболеваний [10]. Высказано предположение, что PD-1 и его лиганд на клетках МКРЛ могут участвовать в ингибировании роста опухолевых клеток [11]. Недавние разработки подходов к лечению МКРЛ, основанные на ИТ, такие как ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТИ), антиген-специфические и противоопухолевые вакцины, вселяют надежду на увеличение общей выживаемости (ОВ) в целом, а также на улучшение качества жизни пациентов.

Три рандомизированных клинических исследования продемонстрировали эффективность комбинации атезолизумаба (IMpower133), дурвалумаба (CASPIAN) или пембролизумаба (KEYNOTE-604) с химиотерапией в терапии 1-й линии, что позволило включить ИТ в клинические рекомендации по лечению пациентов с МКРЛ. IMpower133 представляло собой двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы атезолизумаба в комбинации со стандартным карбоплатином/этопозидом у пациентов с МКРЛ. Медиана ОВ (МОВ) составила 12,3 мес в группе атезолизумаба по сравнению с 10,3 мес в группе плацебо (относительный риск – ОР 0,70; 95% доверительный интер-

вал – ДИ 0,54–0,91; $p=0,007$), тогда как время без прогрессирования – 5,2 и 4,3 мес соответственно (ОР 0,77; 95% ДИ 0,62–0,96; $p=0,02$) [12]. Однако в исследовании имелись узкие критерии включения пациентов, а также отсутствовал фармакоэкономический анализ, что связано с тем, что лечение является дорогостоящим, а эффект оказался не слишком выраженным, что побудило нас предпринять анализ в реальной клинической практике.

Цель – оценить эффективность и безопасность применения ИКТИ у пациентов с МКРЛ.

Материалы и методы

В ретроспективное многоцентровое нерандомизированное исследование включен 121 пациент (90 мужчин и 31 женщина) в возрасте от 44 до 84 лет, которые проходили обследование и лечение в ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ» (с 01.03.2024 объединена с ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина») и ООО «Московский центр восстановительного лечения».

Основные критерии включения: возраст старше 18 лет; гистологически верифицированный диагноз МКРЛ; ECOG оценка 0–3; наличие таргетных очагов (как минимум 1), поддающихся оценке по системе iRECIST; ожидаемая продолжительность жизни не менее 12 нед; отсутствие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации; согласие на обработку и использование персональных данных.

До начала ИТ всем пациентам, включенным в исследование, проводилось комплексное обследование с внутривенным контрастированием, включающее компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки (или рентгенография органов грудной клетки), КТ/магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости (или ультразвуковое исследование органов брюшной полости) или комбинированную позитронно-эмиссионную и рентгеновскую КТ всего тела, МРТ органов малого таза (при необходимости), МРТ головного мозга (при необходимости до начала лечения, а далее каждые 6 мес или при наличии признаков вторичного поражения головного мозга).

Перед каждым введением ИКТИ врачом-онкологом проводилось измерение основных показателей жизненных функций (артериальное давление, частота сердечных сокращений и дыхательных движений), анализировались данные общего (с подсчетом количества тромбоцитов и лейкоцитарной формулы) и биохимического (общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза, амилаза, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, билирубин общий и прямой, креатинин, глюкоза, мочевины, мочевая кислота, калий, натрий, кальций, С-реактивный белок, лактатдегидрогеназа) анализов крови, общего анализа мочи. Один раз в месяц анализировались результаты электрокардиографии, 1 раз в 3 мес – эхокардиографии и функция щитовидной железы (свободный тироксин, свободный трийодтиронин, тиреотропный гормон).

Клинико-эпидемиологическая характеристика изученной когорты представлена в табл. 1. У большинства (90,9%) больных лечение проводилось в рамках 1-й линии терапии. ИКТИ назначались во 2-й линии и последующих линиях лечения 9,1% пациентов. Ослабленное (ECOG 2–3) состояние на момент начала лечения отмечено у 30 (24,8%) больных.

Стадирование и наблюдение за пациентами в процессе лечения проводились в соответствии с клиническими рекомендациями с использованием КТ и/или МРТ, а также комбинированной позитронно-эмиссионной и рентгеновской КТ. Оценка эффективности проводилась каждые 3 мес лечения или при наличии клинических признаков прогрессирования заболевания с помощью указанных инструментальных методов диагностики. ИТ проводилась до прогрессирования заболевания или иммуноопосредованной токсичности 3–4-й степени.

Объективный ответ опухоли на лечение регистрировался при наличии частичной или полной регрессии опухоли.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Параметры	Линии ИТ		Всего (n=121)
	1-я (n=110)	2-я и более (n=11)	
Средний возраст, лет (минимум–максимум)	64±7,76 (44–84)	64,45±5,57 (52–72)	64±7,57 (44–84)
Органы с метастазами (≥2), абс. (%)	56 (50,9)	5 (45,5)	61 (50,4)
Пол, абс. (%)			
Мужчины	81 (73,6)	9 (81,8)	90 (74,4)
Женщины	29 (26,4)	2 (18,2)	31 (25,6)
Анамнез курения, абс. (%)			
Курит	73 (66,4)	1 (9,1)	74 (61,2)
Не курит	11 (10,0)	1 (9,1)	12 (9,9)
Неизвестно	26 (23,6)	9 (81,8)	35 (28,9)
Статус ECOG, абс. (%)			
0	1 (0,9)	2 (18,2)	3 (2,5)
1	82 (74,5)	6 (54,5)	88 (72,7)
2	26 (23,6)	3 (27,3)	29 (24,0)
3	1 (0,9)	–	1 (0,8)

Таблица 2. Эффективность ИТ

Ответ	Линии ИТ	
	1-я (n=110)	2-я и более (n=11)
Полная регрессия, абс. (%)	2 (1,8)	–
Частичная регрессия, абс. (%)	36 (32,7)	5 (45,5)
Стабилизация, абс. (%)	49 (44,5)	5 (45,5)
Прогрессирование болезни, абс. (%)	23 (20,9)	1 (9,1)
Контроль над заболеванием, абс. (%)	87 (79,1)	10 (90,9)
Медиана времени до ответа, мес (95% ДИ)	2,04 (1,78–2,43)	2,63 (1,62–3,64)
Медиана наблюдения, мес (95% ДИ)	8,80 (6,60–12,40)	11,31 (4,31–18,29)
Медиана длительности ответа, мес (95% ДИ)	4,93 (4,21–5,65)	6,3 (0,79–11,81)
МОВ, мес (95% ДИ)	8,0 (6,18–9,81)	11,31 (4,31–18,29)

Ответ опухоли на лечение определялся в соответствии с критериями iRECIST.

Пациентам на 2-й и более линиях назначена монотерапия ниволумабом (n=11), а на 1-й линии – комбинированная терапия, включающая атезолизумаб (n=110).

Для статистической обработки результатов применяли программу SPSS 23 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Описание данных осуществлялось с помощью стандартной дескриптивной статистики в зависимости от типа данных и особенностей распределения имеющихся переменных. Анализ данных проводился с помощью методов параметрической и непараметрической статистики. Межгрупповые различия считали значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Эффект ИТ оценен у всех пациентов, включенных в исследование (табл. 2). Объективный ответ достигнут у 43 (35,5%) пациентов, из которых на 1-й линии ИТ находились 38 (34,5%) и на 2-й и более – 5 (45,5%) человек. Результаты представлены в табл. 2.

Рис. 1. Кривая ВБП пациентов с МКРЛ, получающих 1-ю линию ИТ.

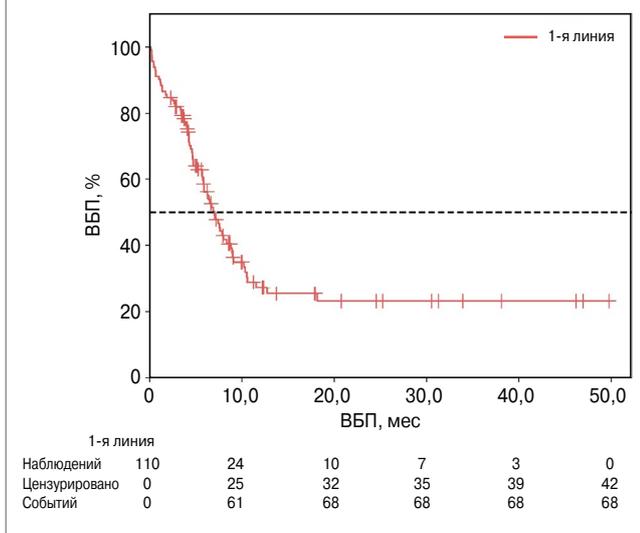
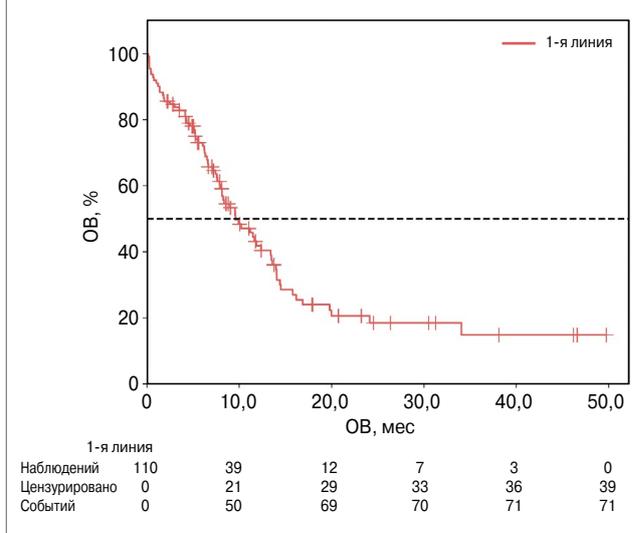


Рис. 2. Кривая ОВ пациентов с МКРЛ, получающих 1-ю линию ИТ.



Терапия глюкокортикостероидами (ГКС) назначена 6 пациентам:

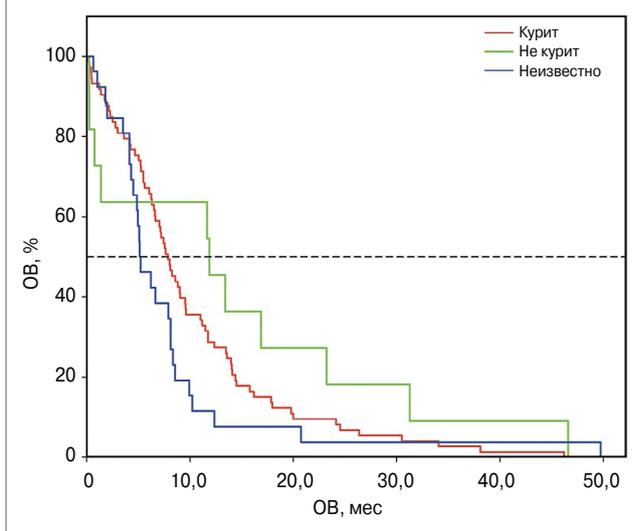
- 1-му пациенту после 9-го курса ИТ в связи с развитием астении 2–3-й степени назначены ГКС в дозировке 50 мг в течение ~15 дней;
- 2-му пациенту после 10-го курса ИТ в связи с развитием лимбического энцефалита (ухудшение состояния, обострение эпизодов потери памяти, наличие резких перепадов артериального давления) ГКС назначены в дозировке 800 мг в течение 5 дней без клинического эффекта. Начат плазмаферез с положительной клинической динамикой. Учитывая неврологическую симптоматику, результаты обследований, данное осложнение расценено как иммуноопосредованное нежелательное явление (иоНЯ) grade 3;
- 3-му пациенту после 7-го курса в связи с развитием иммуноопосредованной нефротоксичности (уровень креатинина 305 мкмоль/л) в дозировке 120 мг в течение ~20 дней;
- 4-му пациенту – после 4-го курса ИТ в связи с развитием дерматологической токсичности 2-й степени в дозировке 60 мг в течение ~30 дней;
- 5-му пациенту после 17-го курса ИТ в связи с развитием иммуноопосредованного поражения нервной системы с развитием моторной и сенсорной нейропатии в дозировке 80 мг в течение ~30 дней;
- 6-му пациенту после 8-го курса ИТ в связи с нефрологической токсичностью 2-й степени (креатинин – 323 мкмоль/л, клиренс креатинина – 19 мл/мин) в дозировке 140 мг в течение ~30 дней.

Различий с группой пациентов, не получивших ГКС, не наблюдалось, что может быть связано с малым объемом выборки.

Выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациентов с МКРЛ, получающих 1-ю линию, составила 5,82 (95% ДИ 3,92–7,72) мес, а 2-ю и более линии – 6,21 (95% ДИ 0,76–11,66) мес. ОВ у пациентов с МКРЛ, получающих 1-ю линию ИТ, составила 8,0 (95% ДИ 6,18–9,81) мес, а 2-ю и более линии – 11,3 (95% ДИ 4,31–18,29) мес ($p=0,108$). Высокий показатель выживаемости во 2-й и более линиях лечения может быть обусловлен смещением за счет малого объема выборки. Результаты представлены на рис. 1, 2.

При оценке эффективности в зависимости от статуса курения выявлено, что объективный ответ чаще наблюдался среди курящих пациентов – 30 (40,5%) по сравнению с некурящими – 1 (8,3%); $p<0,001$. Прогрессирование забо-

Рис. 3. Кривая ОВ у пациентов с МКРЛ в зависимости от статуса курения.



левания, наоборот, чаще отмечалось среди некурящих пациентов – 5 (41,7%) по сравнению с курящими – 14 (18,9%); $p<0,001$.

Среди курящих пациентов ОВ составила 8,1 (95% ДИ 6,1–10,09) мес, а среди некурящих – 11,4 (95% ДИ 1,9–20,9); рис. 3. Не наблюдалось различий и по ОВ в зависимости от назначения ГКС: среди пациентов, которым назначены ГКС, выживаемость составила 9,4 (95% ДИ 4,3–14,64) мес, а среди тех, кто не получал данный вид терапии, – 7,6 (95% ДИ 5,7–9,4) мес.

Анализ безопасности

Частоту иоНЯ удалось отследить у всех пациентов, большинство имели 1–2-ю степень, иоНЯ 3–4-й степени наблюдались лишь у 18 (14,9%) пациентов (табл. 3).

Чаще всего иоНЯ отмечались со стороны клинических показателей крови (анемия, нейтропения, лейкоцитоз, тромбоцитопения), дыхательной системы (пневмония, плеврит, одышка, боль в грудной клетке, кашель). Кроме того, практически у 1/2 пациентов, получающих терапию ИКТИ, наблюдалась астения.

Вид токсичности	Линии ИТ, абс. (%)	
	1-я (n=110)	2-я и более (n=11)
Астения	61 (55,5)	4 (36,4)
Поражение желудочно-кишечного тракта	26 (23,6)	3 (27,3)
Поражение кожи	8 (7,3)	–
Эндокринологические нарушения	5 (4,5)	1 (9,1)
Дыхательная система	69 (62,7)	6 (54,5)
Неврологические нарушения	16 (14,5)	1 (9,1)
Гепатиты 1–2-й степени	29 (26,4)	1 (9,1)
Гепатиты 3–4-й степени	1 (1,2)	1 (10,0)
Поражение почек	9 (8,2)	3 (27,3)*
Суставной синдром	6 (5,5)	1 (9,1)
Нарушение показателей крови 1–2-й степени	95 (86,4)	9 (81,8)
Нарушение показателей крови 3–4-й степени	16 (15,5)	–
Кардиотоксичность	–	1 (9,1)
Другие	18 (16,4)	1 (9,1)

*Значимые различия между пациентами, получающими 1 и ≥2-й линии ИТ.

Причина	Линии ИТ, абс. (%)		Всего (n=92), абс. (%)
	1-я (n=85)	2-я и более (n=7)	
Прогрессирование	49 (57,6)	6 (85,7)	55 (59,8)
Клиническое прогрессирование	2 (2,4)	1 (14,3)	3 (3,3)
Непереносимость ИТ	1 (1,2)	–	1 (1,1)
Летальный исход	30 (35,2)	–	30 (32,5)
Длительная стабилизация / полный регресс	1 (1,2)	–	1 (1,1)
Нет данных	2 (2,4)	–	2 (2,2)

Предикторы эффективности и токсичности

С помощью ROC-анализа установлено, что при уровне общего белка выше 67,64 г/л предполагалась повышенная вероятность контроля над заболеванием. Площадь под ROC-кривой составила 0,659±0,067 с 95% ДИ 0,527–0,790 ($p=0,023$). Чувствительность и специфичность метода составили 65,9 и 59,1% соответственно.

У пациентов моложе 64,5 года также предполагалась повышенная вероятность контроля над заболеванием. Площадь под ROC-кривой составила 0,355±0,063 с 95% ДИ 0,231–0,479 ($p=0,028$). Чувствительность и специфичность метода составили 44,3 и 41,7% соответственно.

Не выявлено предикторов для иоНЯ 3–4-й степени среди анализируемых нами показателей.

Завершение и корректировка терапии

Данные по завершению ИТ получены у 113 пациентов (106 и 7, получающих ИТ на 1 и 2-й и более линиях ИТ соответственно). За оцениваемый период завершили лечение 92 (81,4%) пациента, из которых 85 (80,2%) получали лечение на 1-й линии и 7 (100%) – на 2-й и более линиях (табл. 4).

Обсуждение

В исследовании объективного ответа удалось добиться в 35,5% случаев, а контроля над заболеванием – в 80,2%. При этом иоНЯ 3–4-й степени наблюдались лишь у 18 (14,9%) пациентов. Данные показатели ответа и частоты иоНЯ

3–4-й степени – ниже, чем в других исследованиях, что может быть связано с небольшим количеством выборки.

В исследовании IMpower133 объективный ответ у пациентов, получающих ИТ, составил 60,2% [12], CASPIAN – 79% [13], KEYNOTE-604 – 70,6% [14] и CA184–156 – 62% [15].

ОВ в проведенном нами исследовании составила 8,0 мес у пациентов, получающих 1-ю линию лечения, и 11,3 мес – 2-ю и более линии, тогда как в исследованиях IMpower133 – 12,3 [12], CASPIAN – 13,0 [13], KEYNOTE-604 – 10,8 [14] и CA184–156 – 11,0 мес [15].

Время без прогрессирования в проведенном нами исследовании составило 5,82 мес у пациентов, получающих 1-ю линию лечения и 6,21 мес – 2-ю и более линии, а в исследованиях IMpower133 – 5,2 [12], CASPIAN – 5,1 [13], KEYNOTE-604 – 4,5 [14] и CA184–156 – 4,6 мес [15].

В многогрупповом открытом исследовании фазы Ib KEYNOTE-028, в котором изучалась эффективность и безопасность пембролизумаба при рецидивирующем PD-L1(+) МКРЛ, показано, что 1 из 24 набранных пациентов достиг полного ответа, а объективного ответа – 33% (95% ДИ 16–55%) пациентов. Наблюдались иоНЯ преимущественно 1–2-й степени тяжести (частота иоНЯ составила 53%), наиболее распространенными из них стали астения ($n=7$), утомляемость ($n=7$) и кашель ($n=6$). Медиана ВВП (МВВП) составила 1,9 мес, а МОВ – 9,7 мес [16].

KEYNOTE-158 – это более крупное исследование фазы II, в котором пембролизумаб использовался при 11 типах онкологических заболеваний, включая распространенный рецидивирующий МКРЛ, тем не менее в отличие от KEYNOTE-028 независимо от статуса PD-L1 результаты показали, что объективный ответ составил 18,7% для всей популяции по сравнению с 35,7% для PD-L1-положительных опухолей, с МВВП 2 мес и МОВ 9,1 мес во всей популяции, тогда как результаты у PD-L1-позитивных пациентов – 2,1 и 14,6 мес соответственно. В целом пембролизумаб оказался перспективным для лечения PD-L1-положительного рецидивирующего распространенного МКРЛ [17].

CheckMate-032 – это комплексное исследование фазы I/II, оценивающее активность ниволумаба в качестве монотерапии в дозе 3 мг/кг или в комбинации с ипилимумабом, ингибитором CTLA-4, в дозировках ниволумаба 1 мг/кг + ипилимумаба 3 мг/кг (N1/I3) или ниволумаба 3 мг/кг + ипилимумаба 1 мг/кг (N3/I1) при некоторых злокачественных новообразованиях, включая рефрактерный распространенный МКРЛ. При распространенном МКРЛ, резистентном к препаратам платины, объективный ответ составил 10%, МВВП – 1,4 мес и МОВ – 4,4 мес при применении ниволумаба в качестве монотерапии по сравнению с объективным ответом – 23%, МВВП – 2,6 мес и МОВ – 7,7 мес в группе, где ниволумаб назначался в дозе 1 мг/кг и ипилимумаба 3 мг/кг по сравнению с объективным ответом – 19%, МВВП – 1,4 мес и МОВ – 6 мес в группе, где ниволумаб назначался в дозе 3 мг/кг и ипилимумаба 1 мг/кг. Это исследование показало, что оптимальным для дальнейших исследований стало сочетание ниволумаба в дозировке 1 мг/кг и ипилимумаба в дозировке 3 мг/кг. На момент окончания сбора данных медиана продолжительности ответа (МПО) еще не достигнута при монотерапии ниволумабом. В группе N3/I1 МПО составила 4,4 мес (95% ДИ 3,7 – не достигнуто), в группе N1/I3 – 7,7 мес (95% ДИ 4,0 – не достигнуто). В группах комбинированной терапии иоНЯ встречались чаще [18].

CheckMate 451 – это двойное слепое поддерживающее исследование III фазы с участием 834 пациентов с распространенным МКРЛ, достигших контроля над заболеванием при химиотерапии 1-й линии на основе платины, и рандомизированных для приема ниволумаба в дозе 240 мг каждые 2 нед или же сочетания ниволумаба в дозировке 1 мг/кг с ипилимумабом в дозировке 3 мг/кг по сравнению с пла-

цебо с последующим приемом ниволумаба в дозе 240 мг 1 раз в 2 нед или плацебо в течение ≤ 2 лет или до прогрессирования или неприемлемой токсичности. Первичной конечной точкой являлась ОВ при комбинации ниволумаба и ипилимумаба по сравнению с плацебо. В течение минимального периода наблюдения в 8,9 мес не выявлено статистически значимой разницы между ниволумабом/ипилимумабом и плацебо (9,2 против 9,6 мес в пользу плацебо, ОР 0,92, 95% ДИ 0,75–1,12; $p=0,37$). МОВ при приеме только ниволумаба составила 10,4 мес (ОР 0,84, 95% ДИ 0,69–1,02 по сравнению с плацебо). МВБП для ниволумаба/ипилимумаба и только ниволумаба имела ОР 0,72 (95% ДИ 0,6–0,87) и 0,67 (95% ДИ 0,56–0,81) соответственно. Объективный ответ оказался лучше у подгруппы, принимавшей комбинированную терапию. Более того, отмечена тенденция к улучшению ОВ при применении ниволумаба в сочетании с ипилимумабом у пациентов с более высоким уровнем мутационной нагрузки опухоли >13 мутаций на мегабазу. Хотя первичная конечная точка не достигнута, отмечена тенденция к улучшению объективного ответа, МВБП и МПО [19].

Заключение

ИТ МКРЛ позволяет достичь высоких показателей объективного ответа и контроля над заболеванием (35,5 и 80,2% соответственно). Для данного метода лечения характерно незначительное количество ионНЯ 3–4-й степени (14,9% по нашим данным), что свидетельствует о приемлемом профиле безопасности.

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 the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

- Meijer JJ, Leonetti A, Airò G, et al. Small cell lung cancer: Novel treatments beyond immunotherapy. *Semin Cancer Biol.* 2022;86(Pt. 2):376-85. DOI:10.1016/j.semcancer.2022.05.004
- Travis WD. Update on small cell carcinoma and its differentiation from squamous cell carcinoma and other non-small cell carcinomas. *Mod Pathol.* 2012;25(Suppl. 1):S18-30. DOI:10.1038/modpathol.2011.150
- Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. *Ann Oncol.* 2010;21(Suppl. 7):vii65-71. DOI:10.1093/annonc/mdq380
- Rudin CM, Ismaila N, Hann CL, et al. Treatment of Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American College of Chest Physicians Guideline. *J Clin Oncol.* 2015;33(34):4106-11. DOI:10.1200/JCO.2015.63.7918
- Chan BA, Coward JI. Chemotherapy advances in small-cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2013;5 Suppl. 5(Suppl. 5):S565-78. DOI:10.3978/j.issn.2072-1439.2013.07.43
- Lally BE, Urbanic JJ, Blackstock AW, et al. Small cell lung cancer: have we made any progress over the last 25 years? *Oncologist.* 2007;12(9):1096-104. DOI:10.1634/theoncologist.12-9-1096
- Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR, Souhami RL. Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small-cell lung carcinoma. *Lancet.* 1999;353(9147):117-8. DOI:10.1016/S0140-6736(05)76153-5
- Li Q, Yuan D, Ma C, et al. A new hope: the immunotherapy in small cell lung cancer. *Neoplasma.* 2016;63(3):342-50. DOI:10.4149/302_151001N511
- Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature.* 2011;480(7378):480-9. DOI:10.1038/nature10673
- Asmar R, Rizvi NA. Immunotherapy for Advanced Lung Cancer. *Cancer J.* 2015;21(5):383-91. DOI:10.1097/PPO.0000000000000151
- Yamane H, Isozaki H, Takeyama M, et al. Programmed cell death protein 1 and programmed death-ligand 1 are expressed on the surface of some small-cell lung cancer lines. *Am J Cancer Res.* 2015;5(4):1553-7.
- Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(23):2220-9. DOI:10.1056/NEJMoa1809064
- Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;394(10212):1929-39. DOI:10.1016/S0140-6736(19)32222-6
- Rudin CM, Awad MM, Navarro A, et al. Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(21):2369-79. DOI:10.1200/JCO.20.00793
- Reck M, Luft A, Szczesna A, et al. Phase III Randomized Trial of Ipilimumab Plus Etoposide and Platinum Versus Placebo Plus Etoposide and Platinum in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(31):3740-8. DOI:10.1200/JCO.2016.67.6601
- Ott PA, Elez E, Hiret S, et al. Pembrolizumab in Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol.* 2017;35(34):3823-9. DOI:10.1200/JCO.2017.72.5069
- Chung HC, Lopez-Martin JA, Kao SC-H, et al. Phase 2 study of pembrolizumab in advanced small-cell lung cancer (SCLC): KEYNOTE-158. *J Clin Oncol.* 2018;36:8506.
- Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):883-95. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30098-5
- Owonikoko TK, Park K, Govindan R, et al. Nivolumab and Ipilimumab as Maintenance Therapy in Extensive-Disease Small-Cell Lung Cancer: CheckMate 451. *J Clin Oncol.* 2021;39(12):1349-59. DOI:10.1200/JCO.20.02212

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.06.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.07.2024



OMNIDOCTOR.RU

Опыт организации БЦЖ-терапии локализованного рака мочевого пузыря на базе центра амбулаторной онкологической помощи

С.А. Партс^{✉1}, Я.В. Гриднева¹, М.И. Волкова^{1,2}, А.В. Оскарёв¹, О.Р. Сеницына¹, Е.С. Кузьмина¹, В.Н. Галкин¹, С.М. Гаджиева³

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

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

³Департамент здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Особенностью клинического течения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (НМИРМП) является склонность к развитию местных рецидивов и способность к опухолевой прогрессии. Наиболее эффективным методом профилактики прогрессирования заболевания после трансуретральной резекции мочевого пузыря у пациентов групп промежуточного и высокого риска является внутрипузырная терапия противоопухолевой вакциной, разработанной на основе ослабленных туберкулезных бацилл Кальметта–Герена (БЦЖ) и содержащей ослабленные микобактерии туберкулеза. С учетом роста заболеваемости НМИРМП в г. Москве для организации адекватного использования вакцины БЦЖ в клинической практике требуется привлечение значительных организационно-кадровых ресурсов.

Цель. Разработать и апробировать организационную модель проведения БЦЖ-терапии НМИРМП на базе центра амбулаторной онкологической помощи с использованием стационарзамещающих технологий.

Материалы и методы. В период с июня 2023 по май 2024 г. в Онкологическом центре №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» проведена БЦЖ-терапия 180 пациентам с верифицированным НМИРМП групп промежуточного и высокого риска.

Результаты. В исследовании выявлена тенденция к увеличению абсолютного числа раннего рака мочевого пузыря в г. Москве в период 2018–2023 гг. Согласно клиническим рекомендациям лечение пациентов с НМИРМП включает в себя определение риска рецидива и опухолевой прогрессии с последующим формированием показаний к внутрипузырной БЦЖ-терапии. Схема введения в зависимости от риска рецидива включает в себя 18–42 инстилляции в течение 12–36 мес после трансуретральной резекции с контрольными обследованиями каждые 3 мес. Процедура проведения внутрипузырной БЦЖ-терапии занимает 1–2 ч и не требует госпитализации. Представлена организационная модель лечения в условиях центра амбулаторной онкологической помощи на основе различных форм стационарзамещающих технологий.

Заключение. Внутрипузырная БЦЖ-терапия является высокоэффективной методикой лечения НМИРМП. Широкое применение данного метода возможно в амбулаторных условиях на основе использования стационарзамещающих технологий.

Ключевые слова: мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря, внутрипузырная иммунотерапия, вакцина БЦЖ, клинические рекомендации по онкологии, центр амбулаторной онкологической помощи

Для цитирования: Партс С.А., Гриднева Я.В., Волкова М.И., Оскарёв А.В., Сеницына О.Р., Кузьмина Е.С., Галкин В.Н., Гаджиева С.М. Опыт организации БЦЖ-терапии локализованного рака мочевого пузыря на базе центра амбулаторной онкологической помощи. *Consilium Medicum*. 2024;26(6):368–371. DOI: 10.26442/20751753.2024.6.202820

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Согласно данным Global Cancer Observatory [1] в 2022 г. во всем мире число пациентов с раком мочевого пузыря (РМП) превысило 600 тыс., что составило 3% всех больных онкологическими заболеваниями. В России в 2022 г. заре-

гистрировано 16 465 случаев РМП [2]. В 75% наблюдений РМП представлен немышечно-инвазивной формой уротелиальной карциномы, стандартным подходом к лечению которой является трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря с последующей немедленной внутрипузырной

Информация об авторах / Information about the authors

✉Партс Сергей Адольфович – канд. мед. наук, зам. глав. врача по онкологии ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». E-mail: saparts@mail.ru; SPIN-код: 1350-6713

Гриднева Яна Владимировна – канд. мед. наук, зав. онкологическим отд-нием №8 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». SPIN-код: 4189-6387

Волкова Мария Игоревна – д-р мед. наук, врач-онколог онкологического отд-ния №8 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.С. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО

Оскарёв Альберт Валерьевич – врач-онкоуролог, зав. онкоурологическим отд-нием №2 Центра амбулаторной онкологической помощи Северо-Восточного административного округа ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

Сеницына Огульшат Ремезановна – врач-онколог, зав. онкоурологическим отд-нием №1 Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина»

Кузьмина Евгения Сергеевна – врач-онколог, химиотерапевт, зав. отд-нием химиотерапии ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». E-mail: kuz011@mail.ru; SPIN-код: 9668-5733

Галкин Всеволод Николаевич – д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». E-mail: gkob1@zdrav.mos.ru; SPIN-код: 3148-4843

Гаджиева Саида Мердановна – канд. мед. наук, врач-онколог, зам. рук. Департамента здравоохранения города Москвы. E-mail: zdrav@mos.ru

✉Sergey A. Parts – Cand. Sci. (Med.), Yudin Moscow City Hospital. E-mail: saparts@mail.ru; ORCID: 0009-0003-9954-4584

Yana V. Gridneva – Cand. Sci. (Med.), Yudin Moscow City Hospital. ORCID: 0000-0002-9015-2002; Author ID: 1177928

Maria I. Volkova – D. Sci. (Med.), Yudin Moscow City Hospital, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0001-7754-6624

Albert V. Oskarev – oncurologist, Department Head, Yudin Moscow City Hospital. ORCID: 0000-0003-0847-4449

Ogulshat R. Sinityna – oncologist, Department Head, Yudin Moscow City Hospital. ORCID: 0009-0003-7184-0410

Evgeniya S. Kuzmina – oncologist, Department Head, Yudin Moscow City Hospital. E-mail: kuz011@mail.ru; ORCID: 0009-0007-2856-5176

Vsevolod N. Galkin – D. Sci. (Med.), Prof., Yudin Moscow City Hospital. E-mail: gkob1@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0002-6619-6179

Saida M. Gadzhieva – Cand. Sci. (Med.), Moscow Healthcare Department. E-mail: zdrav@mos.ru; ORCID: 0009-0008-3455-493X

Experience of organizing BCG therapy for localized bladder cancer in outpatient cancer care centers

Sergey A. Parts^{✉1}, Yana V. Gridneva¹, Maria I. Volkova^{1,2}, Albert V. Oskarev¹, Ogulshat R. Sinitsyna¹, Evgeniya S. Kuzmina¹, Vsevolod N. Galkin¹, Saida M. Gadzhieva³

¹Yudin Moscow City Hospital, Moscow, Russia;

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

³Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Abstract

Background. The clinical course of non-muscle-invasive bladder cancer is characterized by a tendency to develop local recurrences and the ability to tumor progression. The most effective method of preventing disease progression after transurethral resection of the bladder in patients of intermediate and high-risk groups is intravesical therapy with BCG antitumor vaccine containing attenuated *Mycobacterium tuberculosis*. Taking into account the increasing incidence non-muscle-invasive bladder cancer in Moscow, the organization of adequate use of BCG vaccine in clinical practice requires the involvement of significant organizational and human resources.

Aim. To develop and validate an organizational model for the delivery of BCG therapy for non-muscle-invasive bladder cancer at an outpatient cancer care center using hospital-substitution technologies.

Materials and methods. In the period from June 2023 to May 2024, BCG therapy has been performed in Oncology Center №1 of Yudin Moscow City Hospital in 180 patients with verified non-muscle-invasive bladder cancer of intermediate and high-risk groups.

Results. The study revealed a trend towards an increase in the absolute number of early bladder cancer in Moscow in the period 2018–2023. According to clinical guidelines, treatment of patients with non-muscle-invasive bladder cancer includes determination of the risk of recurrence and tumor progression with subsequent formation of indications for intravesical BCG therapy. The regimen of administration depending on the risk of recurrence includes 18–42 instillations for 12–36 months after transurethral resection of the bladder with follow-up examinations every three months. The procedure of intravesical BCG therapy takes 1–2 hours and does not require hospitalization. An organizational model of treatment an outpatient cancer care center based on various forms of hospital-substitution technologies is presented.

Conclusion. Intravesical BCG therapy is a highly demanded method for the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. This method can be widely used in outpatient settings through the use of hospital-substitution technologies.

Keywords: non-muscle-invasive bladder cancer, intravesical immunotherapy, bacille Calmette–Guerin (BCG), oncology clinical guidelines, outpatient cancer care center

For citation: Parts SA, Gridneva YaV, Volkova MI, Oskarev AV, Sinitsyna OR, Kuzmina ES, Galkin VN, Gadzhieva SM. Experience of organizing BCG therapy for localized bladder cancer in outpatient cancer care centers. *Consilium Medicum*. 2024;26(6):368–371. DOI: 10.26442/20751753.2024.6.202820

инстилляцией противоопухолевого антибиотика с или без последующей адьювантной внутрипузырной терапии. Характерными особенностями немышечно-инвазивного РМП (НМИРМП) являются высокая частота местных рецидивов и способность к опухолевой прогрессии с формированием мышечной инвазии, ассоциированной с резким ухудшением прогноза. Особняком среди НМИРМП стоит *carcinoma in situ* (CIS) уротелия, которая характеризуется агрессивным течением и не может быть излечена с помощью ТУР. В зависимости от риска рецидива / опухолевой прогрессии НМИРМП классифицируется в группы низкого, промежуточного и очень высокого риска [3, 4]. Наиболее эффективным методом профилактики рецидивов и единственным способом увеличения времени до опухолевой прогрессии НМИРМП групп промежуточного и высокого риска, а также практически безальтернативным методом лечения CIS является внутрипузырная терапия противоопухолевой вакциной, разработанной на основе ослабленных туберкулезных бацилл Кальметта–Герена (БЦЖ). В ряде рандомизированных исследований доказаны преимущества вакцины БЦЖ по сравнению с внутрипузырной химиотерапией у больных групп промежуточного и высокого риска [5–8]. Для своевременного выявления и коррекции нежелательных явлений, а также контроля эффекта проводимого лечения пациенты, получающие БЦЖ-терапию, нуждаются в тщательном клиническом, лабораторном и инструментальном мониторинге. Все изложенное обуславливает высокую актуальность разработки медико-организационных подходов, обеспечивающих эффективное и безопасное лечение, а также адекватный мониторинг состояния пациентов с НМИРМП, получающих БЦЖ-терапию.

Цель исследования – разработка и апробация организационной модели проведения внутрипузырной терапии противоопухолевой вакциной БЦЖ у пациентов с НМИРМП на базе Центра амбулаторной онкологической помощи (ЦАОП) с использованием стационарзамещающих технологий.

Материалы и методы

С июня 2023 по май 2024 г. в Онкологическом центре №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» обеспечено проведение внутрипузырной БЦЖ-терапии при НМИРМП в рамках обязательного медицинского страхования.

Сто восемьдесят пациентов с НМИРМП групп промежуточного и высокого риска, подвергнутые ТУР мочевого пузыря и немедленной внутрипузырной инстилляцией цитостатика по поводу верифицированной уротелиальной карциномы Tis-T1N0M0, не имеющие противопоказаний к применению ослабленных туберкулезных микобактерий, получали адьювантную БЦЖ-терапию в стандартном дозовом режиме. Всем больным проведен индукционный курс лечения, стартовавший через 3–4 нед после ТУР (6 еженедельных инстилляций), с последующим контролем эффекта терапии и переводом на поддерживающую БЦЖ-терапию (ежемесячные инстилляций в течение 1 года в группе промежуточного и 3 лет – плохого прогноза) в случае достижения полного эффекта. Противопоказанием к последующим инстилляциям служили макрогематурия, травматичная катеризация мочевого пузыря, симптомы мочевой инфекции. Рутинный мониторинг включал цистоскопию и микроскопическое исследование осадка мочи 1 раз в 3 мес (в течение 2 лет; далее запланирован мониторинг каждые 6 мес, далее – ежегодно), а также компьютерную томографию брюшной полости и малого таза с контрастированием (1 раз в 6 мес в течение года, далее запланирован мониторинг через 1 год – каждые 12 мес).

Внутрипузырная БЦЖ-терапия проводится в условиях стационара кратковременного пребывания (СКП). Для обеспечения требований безопасности лечения вакциной, основанной на живых ослабленных микобактериях туберкулеза, на базе ЦАОП организован единый кабинет иммунотерапии, в котором врач-онкоуролог выполняет внутрипузырную инстилляцию вакцины БЦЖ. Дальнейшее наблюдение за пациентами после внутрипузырной инстил-

Таблица 1. Динамика числа больных НМИРМП в Москве (2018–2023 гг.)

Годы	Показатель (абсолютное число пациентов)	Абсолютный прирост/убыль	Темп роста/снижения, %	Значение 1% прироста	Метод укрупнения интервала	Метод скользящей средней
2018	713	Нет	Нет	Нет	753,0	784,1
2019	793	80,0	11,2	7,1		686,3
2020	553	-240,0	-30,3	7,9	678,0	716,3
2021	803	250,0	45,2	5,5		705,0
2022	759	-44,0	-5,5	8,0	791,0	795,0
2023	823	64,0	8,4	7,6		799,0

ляции осуществляется в СКП. При отсутствии осложнений, требующих дальнейшего мониторинга, больные выписываются из СКП в день инстилляций. При необходимости более длительного наблюдения за пациентом производится госпитализация в дневной стационар. Лечение осложнений или развившегося рецидива заболевания проводится в условиях круглосуточного онкоурологического стационара.

Провели первичный анализ результатов разработанных и внедренных медико-организационных подходов к проведению БЦЖ-терапии. Обработка результатов осуществлялась в программных пакетах Excel (Microsoft, USA), IBM SPSS Statistics ver. 20 (IBM, USA) методами описательной статистики.

Результаты

Потребность в разработке медико-организационных подходов к проведению БЦЖ-терапии проанализирована на основании данных Единой медицинской информационно-аналитической системы. В период 2018–2023 г. в г. Москве отмечен рост частоты выявления НМИРМП на 8,4%. В 2023 г. число больных НМИРМП достигло 823 человек. В период пандемии COVID-19 наблюдалось снижение заболеваемости с последующим восстановительным ростом (табл. 1).

Для анализа динамики заболеваемости с учетом 7-летнего периода наблюдения, а также учета снижения выявляемости злокачественных опухолей в период пандемии COVID-19 выполнили укрупнение интервала до 2 лет, использован метод скользящей средней, построена скользящая кривая тренда (рис. 1).

Данных по распределению пациентов с НМИРМП в группы риска нет, что делает невозможным прямой расчет потребности в вакцине БЦЖ в Москве. Методом экстраполяции данных о характеристиках пациентов с НМИРМП, принимавших участие в международных исследованиях [9–11], на популяцию московских больных получен не прямой показатель потребности в БЦЖ-вакцинотерапии на 2023 г., составивший 617 (95% доверительный интервал 594–640) человек. Частота наличия прямых противопоказаний к БЦЖ (туберкулез, позитивная внутрикожная проба) неизвестна, что не позволило провести корректировку потребности по данному показателю. Принимая во внимание различия времени старта/прекращения терапии, а также изменяющийся график кратности введения вакцины БЦЖ, принципиально важным для дальнейшего расчета потребностей в медико-организационных мероприятиях является проспективное изучение частот завершенности терапии с учетом отмены лечения из-за нежелательных явлений, прогрессирования и окончания запланированного курса внутривенных инстилляций.

Маршрутизация первичных пациентов в Москве базируется на положениях приказа Департамента здравоохранения г. Москвы «Об организации оказания медицинской помощи по профилю «онкология» в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы» от 14.01.2022 №16 (ред. от 29.03.2023). Уточняющая диагностика, проведение врачебного онкологического консилиума, направление пациентов на этапы специального

Рис. 1. Динамика выявления НМИРМП методом скользящей средней.

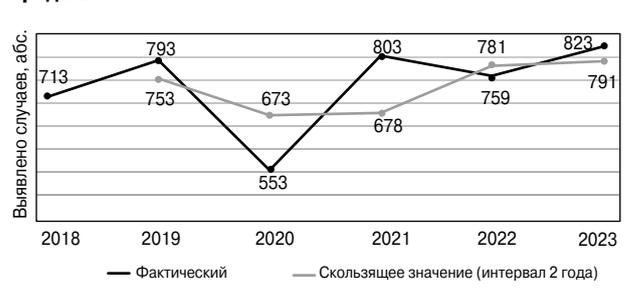
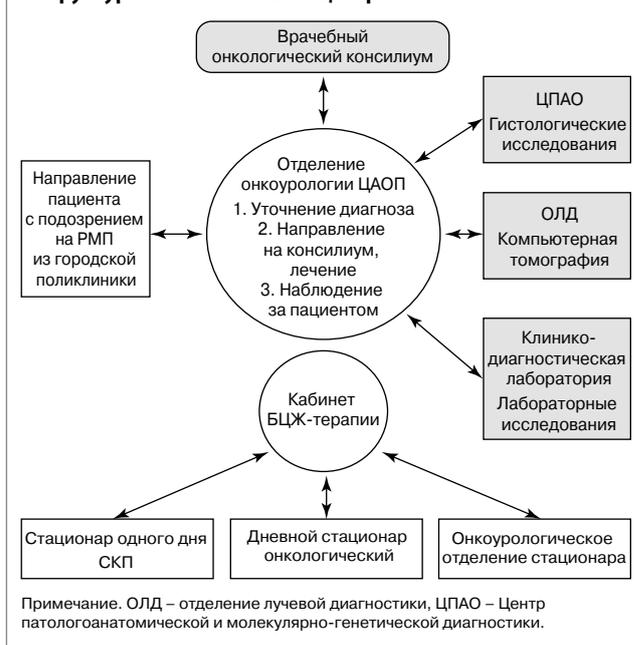


Рис. 2. Схема взаимодействия кабинета иммунотерапии в структуре онкологического центра.



лечения и последующее диспансерное наблюдение возложены на ЦАОП. В структуру Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» входят два ЦАОП, имеющие в своем составе амбулаторные онкоурологические отделения. Согласно схеме прикрепления [12] в эти отделения маршрутизируются пациенты с подозрением на новообразование мочевого пузыря системы из поликлиник Центрального и Северо-Восточного административных округов столицы. В составе больницы созданы Центр патологоанатомической и молекулярно-генетической диагностики, отделение лучевой диагностики, онкоурологические койки круглосуточного пребывания, дневной стационар и СКП по профилю «онкология». Схема взаимодействия структурных подразделений представлена на рис. 2.

Из 180 пациентов 103 (57,2%) завершили индукционный курс БЦЖ-терапии: перешли на поддерживающую терапию

без прогрессирования и непереносимых нежелательных явлений – 98 (54,4%), прекратили лечение из-за непереносимой токсичности – 2 (1,1%), подвергнуты радикальной цистэктомии из-за прогрессирования – 3 (1,7%); 77 (42,8%) больных продолжают индукционный курс лечения. Нежелательные явления зарегистрированы у 25 (13,9%) больных: цистит (25 – 13,9%), гематурия (9 – 5,0%), простатит (1 – 0,6%). Токсичность достигла 3-й степени тяжести и послужила причиной для отмены БЦЖ-терапии у 2 (1,1%) пациентов. Серьезных и летальных нежелательных явлений не зарегистрировано ни в одном случае. Во всех случаях лечение проводилось в СКП, плановая госпитализация в круглосуточный стационар после дополнительного обследования применялась у 3 (1,7%) пациентов, которым в связи с прогрессированием РМП выполнена радикальная цистэктомия. Сроки наблюдения за пациентами недостаточны для финальной оценки онкологических результатов.

Обсуждение

Согласно данным Global cancer observatory [13] заболеваемость злокачественными новообразованиями в мире неуклонно растет, в период с 2020 по 2040 г. прогнозируется увеличение частоты их выявления в 1,6 раза – с 19,3 млн заболевших в 2020 г. до 30,2 млн к 2040 г. Аналогичная тенденция прогнозируется и в отношении смертности: рост с 9,96 млн случаев в 2020 г. до 16,3 млн случаев в 2040 г. – также в 1,6 раза. Представленные прогнозы обуславливают актуальность вопроса раннего выявления злокачественных новообразований и проведения эффективного лечения.

Несмотря на кампанию по борьбе с курением, в Москве отмечается рост числа пациентов с НМИРМП, что ставит перед клиницистами и организаторами онкологической помощи задачу обеспечения доступности внутрипузырной терапии противоопухолевой вакциной БЦЖ.

Для обеспечения требований безопасности лечения вакциной, основанной на живых ослабленных микобактериях туберкулеза, целесообразно открытие единого кабинета иммунотерапии на базе ЦАОП. В структуре амбулаторного онкоурологического отделения наиболее органично решаются задачи как первичного обследования пациентов, так и диспансерного наблюдения, в том числе в процессе лечения. Для наблюдения за пациентами после сеанса внутрипузырной терапии возможно использование стационарзамещающих технологий – коек дневного пребывания, или СКП. Стационар одного дня, или СКП, позволяет выписать пациента в тот же день с последующей явкой к онкологу. При необходимости наблюдения за пациентом лечащим врачом более целесообразна госпитализация в дневной стационар. Лечение осложнений или развившегося рецидива заболевания необходимо проводить в условиях круглосуточного онкоурологического стационара.

Опыт лечения 180 пациентов с НМИРМП в течение 12 мес демонстрирует эффективность предложенной модели организации проведения внутрипузырной вакцинотерапии в клинической практике. Предварительные данные по эффективности и безопасности лечения противоопухолевой вакциной БЦЖ соответствуют ранее опубликованным результатам [13, 14].

Заключение

Функционирование кабинета БЦЖ-терапии на базе ЦАОП позволяет внедрить высокоэффективный способ профилактики рецидивов и опухолевой прогрессии НМИРМП в широкую клиническую практику. Объединение различных форм стационарзамещающих технологий и круглосуточного онкоурологического стационара на функциональной основе в рамках одной медицинской организации позволяет проводить необходимое клинико-инструментальное наблюдение за пациентами, получающими БЦЖ-терапию, и обеспечить безопасность в процессе диагностики и 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

- GCO. Cancer Today. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz>. Accessed: 15.12.2023.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2023 [Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova GV. Zlokachestvennyie novoobrazovaniia v Rossii v 2022 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: MNI OI im. PA Gertsena – filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2023 (in Russian)].
- Рак мочевого пузыря. Клинические рекомендации. Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии, 2021. Режим доступа: https://c.minzdrav.gov.ru/schema/11_3. Ссылка активна на 15.12.2023 [Rak mochevogo puzyria. Klinicheskie rekomendatsii. Assotsiatsiia onkologov Rossii, Rossiiskoe obshchestvo klinicheskoi onkologii, 2021. Available at: https://c.minzdrav.gov.ru/schema/11_3. Accessed: 15.12.2023 (in Russian)].
- Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*. 2006;49:466.
- Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol*. 2003;169:90-5.
- Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology*. 2006;67:1216-23.
- Shelley MD, Kynaston H, Court J, et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int*. 2001;88:209-16.
- Shelley MD, Wilt TJ, Court J, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int*. 2004;93:485-90.
- Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guérin, and bacillus Calmette-Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage TaT1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*. 2010;57:766-73.
- Duchek M, Johansson R, Jahnson S, et al. Bacillus Calmette-Guérin is superior to a combination of epirubicin and interferon-alpha2b in the intravesical treatment of patients with stage T1 urinary bladder cancer: a prospective, randomized, Nordic study. *Eur Urol*. 2010;57:25-31.
- Brausi M, Oddens J, Sylvester R, et al. Side effects of bacillus Calmette-Guérin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. *Eur Urol*. 2014;65:69-76.
- Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. СПб.: КОСТА, 2006 [Merabishvili VM. Vyzhivaemost' onkologicheskikh bol'nykh. Saint Petersburg: KOSTA, 2006 (in Russian)].
- Lebret T, Bohin D, Kassardjian Z, et al. Recurrence, progression and success in stage Ta grade 3 bladder tumors treated with low dose bacillus Calmette-Guérin instillations. *J Urol*. 2000;163:63-7.
- Martínez-Piñero JA, Martínez-Piñero L, Solsona E, et al. Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guérin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol*. 2005;174:1242-7.

Статья поступила в редакцию /

The article received:

03.06.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

08.07.2024



OMNIDOCTOR.RU

Рак шейки матки: эпидемиология, лечение, осложнения, реабилитация

Я.О. Габуева^{✉1}, Ю.А. Кулакова², Н.А. Буралкина¹, А.А. Горпенко¹, В.Д. Чупрынин¹, Д.Л. Оводенко¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Обоснование. Рак шейки матки (РШМ) – злокачественное новообразование наружной локализации, по частоте встречаемости занимает 5-е место в России среди опухолей половых органов. Значительная часть заболевших – женщины трудоспособного возраста. Тактика лечения при РШМ определяется стадией заболевания, а также возрастом и распространенностью сопутствующих заболеваний у пациентки. В большинстве случаев проводят радикальные операции или химиолучевую терапию в монорежиме либо в различных сочетаниях. Хирургические вмешательства выполняются в объемах конизации/ампутации шейки матки, радикальных трахелэктомий или гистерэктомий различных типов в зависимости от стадии опухолевого процесса. Операции предполагают выполнение резекции 2/3 влагалища и удаление параметриев на уровне костно-мышечных стенок малого таза. Данные виды вмешательств являются травматичными и могут привести к ухудшению качества жизни пациенток.

Цель. В статье представлены данные возможных методов реабилитации пациенток, перенесших радикальное лечение по поводу РШМ.

Материалы и методы. В обзор включены данные отечественных и зарубежных статей, опубликованных в журналах системы PubMed по этой теме.

Результаты. Существуют различные консервативные и хирургические методы коррекции короткого влагалища при врожденных пороках. Однако до сих пор нет универсального и комплексного подхода к решению этой проблемы у женщин после оперативного лечения РШМ.

Заключение. В настоящее время РШМ остается одной из серьезнейших медико-социальных проблем современного общества. Сам факт постановки диагноза, который несет угрозу инвалидизации, социальной изоляции и смерти, а также процесс противоопухолевого лечения негативно сказываются на физическом и психоэмоциональном состоянии женщин, что значительно ухудшает качество их жизни. С целью возможности восстановления сексуальных взаимоотношений коррекция влагалища должна стать следующим этапом послеоперационного лечения. Но решение о применении того или иного метода необходимо принимать совместно с пациенткой, учитывая все риски и преимущества для конкретной женщины.

Ключевые слова: рак шейки матки, химиотерапия, стриктура влагалища, сексуальное здоровье, качество жизни, неовлагалище

Для цитирования: Габуева Я.О., Кулакова Ю.А., Буралкина Н.А., Горпенко А.А., Чупрынин В.Д., Оводенко Д.Л. Рак шейки матки: эпидемиология, лечение, осложнения, реабилитация. Consilium Medicum. 2024;26(6):372–376. DOI: 10.26442/20751753.2024.6.202836

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

В России злокачественные новообразования органов репродуктивной системы имеют наибольший удельный вес (40,1%) среди онкологических заболеваний у женщин. Рак шейки матки (РШМ) находится на 5-м месте, его частота составляет 4,9%, что делает его одной из наиболее актуальных проблем в онкогинекологии. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2020 г. заболеваемость РШМ в мире составила около 604 тыс. случаев, а смертность от него – 342 тыс. случаев. На долю стран с низким или средним уровнем дохода приходится 90% случаев, что может свидетельствовать о значительном неравенстве в доступе к диагностике и лечению этого заболевания [1, 2].

Большинство больных – женщины трудоспособного возраста (15–59 лет), средний возраст составляет 52,6 года (на 2021 г.). Несмотря на то что РШМ является единственным онкогинекологическим заболеванием с известным этиологическим фактором, разработанным эффективным скринингом и программами первичной и вторичной профилактики, смертность от РШМ в России в 2021 г. была на 7-м месте среди всех онкологических заболеваний у женщин и составляла 4,57%, а летальность в течение 1-го года после постановки диагноза составила 11,9% [2–5].

Тактика ведения и прогноз при РШМ определяются стадией опухолевого процесса, для характеристики которого во всем мире принято использовать классификацию FIGO,

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Габуева Яна Олеговна** – аспирант ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: yana-gabueva@mail.ru

Кулакова Юлия Алексеевна – студентка ФГБОУ ВО СПбГПМУ

Буралкина Наталья Александровна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: natalyaburalkina@yandex.ru

Горпенко Антон Александрович – канд. мед. наук, врач-гинеколог хирургического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: tohot@me.com

Чупрынин Владимир Дмитриевич – канд. мед. наук, зав. хирургическим отд-нием отд. оперативной гинекологии и общей хирургии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: v_chuprynin@oparina4.ru

Оводенко Дмитрий Леонидович – д-р мед. наук, врач-онколог отд-ния инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

✉ **Yana O. Gabueva** – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: yana-gabueva@mail.ru; ORCID: 0009-0004-0823-9320

Yulia A. Kulakova – Student, St. Petersburg State Pediatric Medical University. ORCID: 0009-0008-4501-0823

Natalya A. Buralkina – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: natalyaburalkina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5109-6725

Anton A. Gorpenko – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: tohot@me.com; ORCID: 0000-0003-1380-7762

Vladimir D. Chuprynin – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: v_chuprynin@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-2997-9019

Dmitry L. Ovodenko – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0003-0700-8374

Cervical cancer: Epidemiology, treatment, complications, and rehabilitation. A review

Yana O. Gabueva^{✉1}, Yulia A. Kulakova², Natalya A. Buralkina¹, Anton A. Gorpenko¹, Vladimir D. Chuprynin¹, Dmitry L. Ovodenko¹

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Background. Cervical cancer (CC) is a malignant neoplasm of external localization, with incidence ranking 5th among genital tumors in Russia. A significant part of the cases involve women of working age. The management of cervical cancer depends on the stage of the disease, as well as the age and comorbidities. In most cases, radical surgery or chemoradiotherapy is performed alone or in various combinations. Surgery may include conization/amputation of the cervix, radical trachelectomy, or hysterectomy of various types, depending on the tumor stage. The interventions involve the resection of 2/3 of the vagina and the removal of parametrium at the level of the musculoskeletal walls of the pelvis minor. These types of interventions are traumatic and can lead to a deterioration in the quality of life of patients.

Aim. To analyze available rehabilitation methods for patients undergoing radical treatment for cervical cancer.

Materials and methods. The review presents data from Russian and foreign articles on this topic in the PubMed system.

Results. There are various surgical and non-surgical methods for correcting a short vagina in congenital malformations. However, there is still no universal and comprehensive approach to solving this issue in women after surgery for cervical cancer.

Conclusion. Cervical cancer remains one of the most serious medical and social problems of modern society. The very fact of diagnosis, which poses a threat of disability, social isolation, and death, as well as the antitumor treatment, negatively affects the physical and psycho-emotional state of women, significantly worsening their quality of life. Vaginal correction should be the next stage of postoperative treatment to restore sexual relations. However, the decision to use a particular method must be made in cooperation with the patient, considering all the risks and benefits for a particular case.

Keywords: cervical cancer, chemotherapy, vaginal stricture, sexual health, quality of life, neovagina

For citation: Gabueva YaO, Kulakova YuA, Buralkina NA, Gorpenko AA, Chuprynin VD, Ovodenko DL. Cervical cancer: Epidemiology, treatment, complications, and rehabilitation. A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(6):372–376. DOI: 10.26442/20751753.2024.6.202836

учитывающую размеры опухоли, вовлеченность в патологический процесс влагалища, параметральной клетчатки, соседних органов, а также поражение регионарных лимфатических узлов, результаты цитологического исследования, гистологического исследования биоптата шейки матки и соскоба цервикального канала. Решающее значение при постановке стадии заболевания имеет клиническое исследование. С целью получения объективных данных о распространенности РШМ используют ультразвуковое исследование, магнитно-резонансную томографию, компьютерную томографию, позитронно-эмиссионную томографию, лапароскопию. Окончательный диагноз и стадия РШМ ставится на основании результатов патоморфологического исследования биопсийного и в последующем операционного материала.

Лечение больных РШМ

В настоящее время для лечения больных РШМ применяют хирургические методы, брахитерапию и химиотерапию в различных вариациях [6].

На ранних стадиях стандартным вариантом лечения больных РШМ (IA1, IA2, IB1, IIA1) является хирургическое лечение и сочетанная лучевая терапия. При этом показатель 5-летней выживаемости превышает 92%.

Стандартом **хирургического лечения** при инвазивном РШМ является расширенная экстирпация матки по Э. Вертгейму [7]. Техника описана в 1912 г. и с того момента претерпела лишь небольшие изменения. Наиболее распространенным типом операций при РШМ является расширенная экстирпация матки тип River III, или C1–C2 по Querleu–Morrow. Выполнение данного вида вмешательства предполагает резекцию 2/3 влагалища и удаление параметриев на уровне костно-мышечных стенок малого таза. Все это может быть сопряжено с высоким риском развития осложнений, в том числе и отдаленных, включающих нарушения мочевого, ректальной, половой и других функций, а также влияющих на качество жизни пациенток.

Множество обзоров и исследований, включающих сравнительный анализ радикальной гистерэктомии, прове-

денной лапароскопическим или лапаротомным доступом, показали преимущества последнего в показателях общей выживаемости (99,3% по сравнению с 94,04% у пациенток, оперированных с применением лапароскопии).

Это может быть связано как с ограничением радикальности выполняемых лапароскопическим доступом операций, так и с применением нервосберегающих технологий, которые несколько уменьшают объем удаляемых тканей. Поэтому РШМ, начиная со стадии IB2, требует выполнения хирургических вмешательств с соблюдением стандартных границ резекции тканей, не допуская ухудшения функциональности в ущерб радикальности операций вне зависимости от применяемого хирургического доступа.

Возможности **химиотерапии** на ранних стадиях РШМ исследуются с 1980-х годов. Показано, что за счет системного воздействия химиопрепаратов сокращается вероятность лимфогенного и гематогенного распространения опухоли, а также наблюдается значительное уменьшение размеров первичного опухолевого очага [8, 9], в связи с чем у большинства пациенток появлялась возможность проведения радикальной операции.

Ряд пациенток с впервые выявленным РШМ получают тот или иной вид лучевой терапии в комбинации с химиотерапией. Данный метод является достаточно эффективным для лечения на определенных стадиях заболевания [10]. При этом в последние годы в литературе развернулась широкая дискуссия, посвященная изучению отдаленных результатов различных подходов к лечению ранних стадий РШМ. В одних работах показано, что неoadъювантная химиотерапия с последующими радикальными гистерэктомиями может являться перспективным направлением [8, 9]. В других указывается на лучшие результаты при использовании химиолучевой терапии. Проведенные исследования пока не позволяют выявить явных преимуществ того или иного подхода к комплексному лечению пациенток на ранних стадиях РШМ.

В исследовании, проведенном в Италии, показано, что применение высокодозной неoadъювантной химиотерапии перед радикальной гистерэктомией позволяет избе-

жать лучевой терапии у большего числа пациенток при РШМ IB1–IIA2 стадии, особенно у молодых пациенток, желающих сохранить общее качество жизни. Ежедневно, в период с июля 2014 по декабрь 2022 г., в течение 6–9 циклов 63 пациенткам (со стадиями IB–IB2/IIA1 у 39,7% и IB3/IIA2 у 60,3%) вводили карбоплатин плюс паклитаксел (80 или 60 мг/м² соответственно). После чего оценивали рентгенологический ответ (оптимальный ответ – размеры остаточной опухоли менее 3 мм): 81% – объективный (17,5% – полный и 63,5% – частичный), 17,5% – стабильное течение заболевания и 1,6% – прогрессирующее. Показатель операбельности составил 92,1%. Оптимальный показатель патологического ответа составил 27,6%. Адьювантная лучевая терапия проведена в 25,8% случаев. Средний срок наблюдения за пациентками, перенесшими радикальную гистерэктомию, составил 49,7 мес, а 5-летняя выживаемость без прогрессирования заболевания и общая выживаемость составили 79 и 92% соответственно [11].

Осложнения терапии и их коррекция

После выполнения лучевой терапии или расширенных операций у пациенток могут возникать нарушения в сфере сексуального здоровья, включающие диспареунию, снижение либидо, сухость влагалища, отсутствие возбуждения, отсутствие оргазма и др. [12]. Помимо этого, хирургическое вмешательство, лучевая и химиотерапия зачастую воздействуют на гормонально активные структуры, что обуславливает нарушение регуляции и выработки половых гормонов.

Так, у многих женщин после брахитерапии возникают стеноз и атрофия влагалища, что в совокупности с приливами и нарушениями сна образует симптомокомплекс, сопровождающийся сексуальной дисфункцией.

Учитывая сложность лечения пациенток с онкологическими заболеваниями, приоритетом, безусловно, являются показатели общей и безрецидивной выживаемости пациенток, а вопросы психоэмоционального состояния и уровня качества жизни очень часто отходят на второй план. Однако более 25 лет назад на заседании Национального института рака (США) и Американского общества клинической онкологии установлено, что качество жизни является вторым по значимости критерием оценки результатов эффективности противоопухолевого лечения после выживаемости.

В настоящее время проблема «короткого» влагалища является крайне актуальной для сексуально активных женщин, ввиду невозможности половой жизни, что может стать причиной развития психоэмоционального стресса и депрессии [13]. Другой значимой проблемой является несостоятельность шва во влагалище, которая возникает при первых попытках полового акта после оперативного лечения. Из-за перенесенного негативного опыта, сопровождающегося сильным эмоциональным стрессом, у женщин усиливается тревожность и страх повторной эвентрации, что приводит к отказу от половой жизни с последующим развитием депрессии.

В исследовании N. Karawekrapanuwong и соавт. изучали качество жизни 200 женщин с депрессивным расстройством и поставленным диагнозом РШМ. Средний возраст пациенток составил 55,3±0,7 года. Для исследования использовали стандартизированный опросник PHQ-9, позволяющий диагностировать наличие и тяжесть депрессии. Почти 1/2 пациенток имели диагноз РШМ I стадии, примерно 1/3 – II стадии. Обнаружено, что распространенность депрессивного расстройства составила 13,5%: у 31 (15,5%) пациентки зафиксированы положительные результаты по опроснику депрессии PHQ-9, однако только у 27 (13,5%) диагностирована депрессия, у 26 (97%) из них – депрессия тяжелой степени, 13 (6,5%) пациенток имели суицидальные мысли, но только у одной (0,5%) определен средний суицидальный риск [14].

Результаты исследования, проведенного в Индонезии, целью которого было изучение качества жизни 87 пациенток с диагнозом РШМ с использованием опросника EQ-5D-3L, показали, что наиболее частыми проблемами являются боль и дискомфорт (67,8%), за которыми следовали тревога и депрессия (57,5%) [15].

Критерий сексуального здоровья является серьезной проблемой в исследованиях качества жизни, а распространенность сексуальной дисфункции варьируется от 35 до 100% [16]. Несмотря на статистику, между врачом и пациенткой все еще сохраняется дистанция при обсуждении темы сексуального здоровья. R. Sadovsky и соавт. сообщили, что 50% пациентов считают, что их опасения по поводу сексуального здоровья были проигнорированы [17]. В другом исследовании 40% пациенток, пролеченных по поводу злокачественных новообразований репродуктивной системы, выразили заинтересованность в получении помощи для решения своих сексуальных проблем, но в результате обратились только 7% [18]. Около 75% гинекологов-онкологов признали, что сексуальное здоровье – это крайне важная тема для обсуждения с пациентками, но в то же время 62% пациентов сообщили, что диалога на эту тему у них с врачом не было [19].

Нидерландские ученые оценивали связь сексуального дистресса среди пациенток, прооперированных по поводу РШМ, с частыми вагинальными и сексуальными жалобами, а также беспокойством по поводу болезненного полового акта. Поперечное исследование провели среди 194 пациенток. Критериями включения являлись: поставленный диагноз РШМ, возраст 25–69 лет, заинтересованность в половой жизни. С помощью анкет оценивали такие параметры, как сексуальный дистресс, боль, вагинальные симптомы, тревога, депрессия, проблемы с восприятием собственного тела и неудовлетворенность отношениями, а также социально-демографические переменные, такие как возраст, время, прошедшее после лечения и продолжительность отношений. В итоге около 33% опрошенных женщин набрали балл выше порогового уровня сексуального дистресса. Показано, что высокий уровень сексуальных проблем прямо пропорционально связан с высоким уровнем вагинальной боли, неудовлетворенностью отношений и проблемой восприятия собственного тела [20].

В исследовании, проведенном в Китае, изучали распространенность, факторы риска и прогностическое значение тревоги и депрессии у женщин, оперированных по поводу РШМ. Участвовали 158 пациенток с впервые диагностированным РШМ, которые перенесли хирургическое лечение, и 150 здоровых женщин для контрольной группы. Показатели оценивались с помощью Шкалы тревоги и депрессии (HADS). Распространенность и показатель тревоги (HADS-A) были повышены в основной группе (8,2±3,4, 44,9%, n=158) по сравнению с контрольной (4,9±2,9, 16,0%, n=150). Распространенность и показатель депрессии (HADS-D) повышены у женщин с диагнозом РШМ (7,3±3,3, 36,1%) по сравнению с группой здоровых участниц (4,4±2,8, 12,7%) [21].

Существует множество разных способов коррекции расстройств у пациенток с невозможностью половой жизни вследствие отсутствия или сужения влагалища. Консервативным методом является кольпоэлонгация, у ряда пациенток его применение обладает значительной эффективностью [13, 22]. В некоторых случаях авторы предлагают хирургическое вмешательство различными методами с целью формирования неовлагалища.

В научных исследованиях последних десятилетий авторы пытаются провести параллель у женщин после операций по поводу РШМ и пациенток с синдромом Майера–Рокиганского–Кюстера–Хаузера, поскольку в обоих случаях одной из основных жалоб является невозможность половой жизни. Так, в Испании выполнена вульвовагинальная не-

опластика по Williams в модификации Creatsas пациентке после химиолучевого лечения местно-распространенной формы РШМ. Длина влагалища до операции составляла 2 см, сразу после – 8 см, спустя 1 год после операции – 6 см. Аналогичные результаты получены у пациенток с аплазией влагалища с существенным улучшением качества сексуальной жизни после вагинопластики [23].

В исследованиях, проведенных в Китае, оценивали результаты создания влагалища по технике Vecchieetti и с использованием трансплантата из тканеинженерного биоматериала. В одном пациентке с синдромом Майера–Рокитанского провели модифицированную операцию, включавшую трансвагинальный и лапароскопический доступ. Так, после 10 дней госпитализации длина влагалища составила 9 см. В послеоперационном периоде через 30 дней и 3 мес, учитывая частое применение вагинального расширителя, длина влагалища осталась прежней [24].

В другом исследовании 16 пациенткам после хирургического лечения и последующей брахитерапии выполнена вагинопластика бесклеточным дермальным матриксом. Контроль проводился через 12 мес и включал измерение длины и ширины влагалища. Так, средняя ширина увеличилась с $1,31 \pm 0,4$ см до операции до $4,13 \pm 0,43$ см после операции ($p=0,034$), а длина влагалища с $5,97 \pm 0,59$ до $9,25 \pm 0,66$ см ($p<0,001$). Об улучшении половой жизни сообщили 12 из 16 пациенток [25].

Использовали методы с применением фрагмента толстой кишки, а именно сигмовидной ее части. Однако у данных методов множество минусов. Толстокишечная вагинопластика является источником частых неприятных выделений, а также развития аденокарциномы [26–28].

Е. Leblanc и соавт. проводили лапароскопическую модификацию операции Давыдова для создания неовлагалища с использованием брюшины прямой кишки и мочевого пузыря. Операция проведена 8 пациентам (6 из которых прошли ранее радикальную гистерэктомию по поводу РШМ). Средняя длина влагалища до операции составляла 3,8 см. Средняя длина влагалища при выписке – 11,3 см [28].

Заключение

Онкогинекологические заболевания представляют собой значительную медико-социальную проблему. Для большинства пациенток онкологический диагноз ощущается как неотвратимый и трагический. Ежегодно в мире проводят множество исследований и обновляют клинические рекомендации для поиска оптимальных методов лечения и предотвращения развития заболеваний с целью повышения периода безрецидивной выживаемости и снижения летальных исходов.

В настоящее время с улучшением способов и техник хирургических вмешательств, качества и характеристик оборудования для лучевой терапии, а также с появлением новых химиопрепаратов результаты лечения пациенток с онкологическими заболеваниями значительно улучшились. Вместе с тем повышение уровня радикальности применяемых методов лечения может приводить к ухудшению различных показателей качества жизни пролеченных больных. Это может оказать крайне негативное влияние на психоэмоциональный статус женщин, осложняя стрессовую ситуацию. В связи с этим ключевым направлением медико-социального обеспечения этой группы больных становится применение современных способов реабилитации во всех возможных аспектах жизни женщин.

Оценив результаты современных исследований, можно сделать вывод, что наиболее эффективным и обоснованным является комбинированное применение хирургических и консервативных методов коррекции влагалища. Однако принятие решения о хирургической коррекции должно стать результатом обсуждения пациенткой и ле-

чащим врачом преимуществ данной операции в каждом конкретном случае и взвешенной оценки рисков. Важно подчеркнуть необходимость персонифицированного подхода к лечению онкогинекологических заболеваний, когда в формировании плана лечения и реабилитации пациентки участвуют специалисты различных профилей и направлений.

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: Я.О. Габеева – концепция, дизайн, написание статьи; Н.А. Буралкина, Д.Л. Оводенко – формирование концепции, дизайна исследования, редактирование статьи; В.Д. Чупрынин, А.А. Горпенко – редактирование статьи; Я.О. Габеева, Ю.А. Кулакова – сбор литературных данных.

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: Ya.O. Gabueva – concept, design, article writing; N.A. Buralkina, D.L. Ovoidenko – formation of the concept, design of the study, editing of the article; V.D. Chuprynin, A.A. Gorpenko – article editing; Ya.O. Gabueva, Yu.A. Kulakova – collection of literary data.

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

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. DOI:10.3322/caac.21660
- Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022 [Zlokachestvennyye novoobrazovaniia v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2022 (in Russian)].
- Ульрих Е.А., Урманчиева А.Ф., Гуркин Ю.А., и др. Первичная профилактика рака шейки матки. Эффективность, безопасность, экономическая приемлемость вакцинации. *Обзор. Онкогинекология.* 2018;28(4):61-71 [Ulrikh EA, Urmancheeva AF, Gurkin YuA, et al. Primary prevention of cervical cancer. Effectiveness, safety, economic feasibility of vaccination. *Onkoginekologiya.* 2018;28(4):61-71 (in Russian)].
- Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2021 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2022 (in Russian)].
- Kremer WW, Dick S, Heideman DAM, et al. Clinical Regression of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia Is Associated With Absence of FAM19A4/miR124-2 DNA Methylation (CONCERVE Study). *J Clin Oncol.* 2022;40(26):3037-46. DOI:10.1200/JCO.21.02433
- Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(1):64-84. DOI:10.6004/jnccn.2019.0001
- Liu Y, Li L, Wu M, et al. The impact of the surgical routes and learning curve of radical hysterectomy on the survival outcomes in stage IB cervical cancer: A retrospective cohort study. *Int J Surg.* 2019;68:72-7. DOI:10.1016/j.ijsu.2019.06.009
- Nakao Y, Hashiguchi M, Nishiyama S, et al. Preoperative Chemoradiotherapy in Locally Advanced Bulky Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(9):1943-8. DOI:10.1097/GC.0000000000001094
- Zou W, Han Y, Zhang Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus concurrent chemoradiotherapy in stage IB2-IB3 cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(11):e0225264. DOI:10.1371/journal.pone.0225264

10. Beckmann MW, Stuebs FA, Vordermark D, et al; Collaborators. The Diagnosis, Treatment, and Aftercare of Cervical Carcinoma. *Dtsch Arztebl Int.* 2021;118(47):806-12. DOI:10.3238/arztebl.m2021.0352
11. Caruso G, Bruni S, Lapresa M, et al. Dose-dense neoadjuvant chemotherapy before radical surgery in cervical cancer: a retrospective cohort study and systematic literature review. *Int J Gynecol Cancer.* 2023;ijgc-2023-004928. DOI:10.1136/ijgc-2023-004928
12. Ratner ES, Foran KA, Schwartz PE, Minkin MJ. Sexuality and intimacy after gynecological cancer. *Maturitas.* 2010;66(1):23-6. DOI:10.1016/j.maturitas.2010.01.015
13. Уварова Е.В., Давтян Г.М., Буралкина Н.А., Кругляк Д.А. Формирование неовлагалища путем комплексного неоперативного кольпопоза у пациенток с синдромом Майера–Рокитанского–Кюстера–Хаузера. *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2014;6(59):40-9 [Uvarova EV, Davtyan GM, Buralkina NA, Kruglyak DA. Vagina formation by a complex nonsurgical colpoptosis in patients with Mayer–Rokitansky–Kuster–Hauser syndrome. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health.* 2014;6(59):40-9 (in Russian)].
14. Karawekpanyawong N, Kaewkitikul K, Maneeton B, et al. The prevalence of depressive disorder and its association in Thai cervical cancer patients. *PLoS One.* 2021;16(6):e0252779. DOI:10.1371/journal.pone.0252779
15. Endarti D, Riewpaiboon A, Thavorncharoensap M, et al. Evaluation of Health-Related Quality of Life among Patients with Cervical Cancer in Indonesia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(8):3345-50. DOI:10.7314/apjcp.2015.16.8.3345
16. Frimer, Turker LB, Shankar V, et al. The association of sexual dysfunction with race in women with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol Rep.* 2019;30:100495. DOI:10.1016/j.gore.2019.100495
17. Sadovsky R, Basson R, Krychman M, et al. Cancer and sexual problems. *J Sex Med.* 2010;7(1 Pt. 2):349-73. DOI:10.1111/j.1743-6109.2009.01620.x
18. Steele R, Fitch MI. Supportive care needs of women with gynecologic cancer. *Cancer Nurs.* 2008;31(4):284-91. DOI:10.1097/01.NCC.0000305743.64452.30
19. Hill EK, Sandbo S, Abramsohn E, et al. Assessing gynecologic and breast cancer survivors' sexual health care needs. *Cancer.* 2011;117(12):2643-51. DOI:10.1002/cncr.25832
20. Bakker RM, Kenter GG, Creutzberg CL, et al. Sexual distress and associated factors among cervical cancer survivors: A cross-sectional multicenter observational study. *Psychooncology.* 2017;26(10):1470-7. DOI:10.1002/pon.4317
21. Zhao H, Zhao Z, Chen C. Prevalence, risk factors and prognostic value of anxiety and depression in cervical cancer patients underwent surgery. *Transl Cancer Res.* 2020;9(1):65-74. DOI:10.21037/tcr.2019.11.04
22. McQuillan SK, Grover SR. Dilation and surgical management in vaginal agenesis: a systematic review. *Int Urogynecol J.* 2014;25(3):299-311. DOI:10.1007/s00192-013-2221-9
23. Vazquez S, Padilla-Iserte P, Marina T, et al. Creatsas modified vaginoplasty as reconstructive treatment of vaginal stenosis due to vaginal or pelvic radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(8):1249. DOI:10.1136/ijgc-2020-001310
24. Yang X, Liang J, Li W, et al. Modified Vecchietti vaginoplasty using self-made single-port laparoscopy in Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser syndrome. *Fertil Steril.* 2021;116(1):266-8. DOI:10.1016/j.fertnstert.2020.10.001
25. Wang Z, Huang J, Zeng A, et al. Vaginoplasty with Acellular Dermal Matrix after Radical Resection for Carcinoma of the Uterine Cervix. *J Invest Surg.* 2019;32(2):180-5. DOI:10.1080/08941939.2017.1399177
26. Hage JJ, Karim RB, Asscheman H, et al. Unfavorable longterm results of rectosigmoid neocolpoptosis. *Plast Reconstr Surg.* 1995;95(5):842-8; discussion 849-50.
27. Baltzer J, Zander J. Primary squamous cell carcinoma of the neovagina. *Gynecol Oncol.* 1989;35(1):99-103. DOI:10.1016/0090-8258(89)90021-8
28. Leblanc E, Bresson L, Merlot B, et al. A Simple Laparoscopic Procedure to Restore a Normal Vaginal Length After Colpohysterectomy With Large Upper Colpectomy for Cervical and/or Vaginal Neoplasia. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016;23(1):120-5. DOI:10.1016/j.jmig.2015.08.877

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.02.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.07.2024



OMNIDOCTOR.RU

Анемия как фактор неблагоприятного прогноза при раке толстой кишки: обзор литературы

Д.О. Корнев^{✉1,2}, В.К. Лядов¹⁻³

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Актуальность. Железодефицитная анемия является частым симптомом рака толстой кишки, однако сведения о ее влиянии на результаты лечения этого заболевания представляются недостаточно систематизированными.

Цель. Провести обзор источников, посвященных анализу распространенности анемии при раке ободочной и прямой кишки и ее влиянию на показатели послеоперационной летальности, числа осложнений и выживаемости.

Материалы и методы. Поиск литературы проводили в электронных базах PubMed (NCBI), Cochrane. Ключевые термины запроса: colorectal cancer, anemia, mortality and survival rates, blood loss, hemotransfusion. В литературный обзор включены статьи, в которых обсуждались распространенность анемии при раке ободочной и прямой кишки и ее вклад в результаты лечения.

Результаты. Анемия выявлена на дооперационном этапе у 32–52% пациентов. В большинстве исследований отмечена корреляционная взаимосвязь между наличием анемии и большей распространенностью послеоперационных осложнений и летальных исходов, а также низкими показателями общей выживаемости. Аналогичны последствия массивной интраоперационной кровопотери и периоперационной гемотрансфузии.

Выводы. Предоперационная анемия в хирургии рака толстой кишки является модифицируемым фактором неблагоприятного прогноза в отношении частоты развития послеоперационных осложнений, летальности, отдаленной выживаемости. Негативное влияние на прогноз заболевания оказывают также интраоперационная кровопотеря и периоперационная трансфузия компонентов крови. Наиболее эффективным методом решения данной комплексной задачи является внедрение в клиническую практику концепции менеджмента крови пациента, которая включает применение внутривенных препаратов железа на дооперационном этапе, коррекцию коагулопатии, комплексный подход к интраоперационному кровосбережению, чрезвычайно строгий подход при определении показаний к гемотрансфузии.

Ключевые слова: колоректальный рак, анемия, кровопотеря, гемотрансфузия

Для цитирования: Корнев Д.О., Лядов В.К. Анемия как фактор неблагоприятного прогноза при раке толстой кишки: обзор литературы. Consilium Medicum. 2024;26(6):377–380. DOI: 10.26442/20751753.2024.6.202833

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Anemia as a predictor of poor outcomes in colorectal cancer surgery: A literature review

Dmitrii O. Kornev^{✉1,2}, Vladimir K. Lyadov¹⁻³

¹Yudin Moscow City Hospital, Moscow, Russia;

²Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Background. Iron deficiency anemia is a frequent consequence of colorectal cancer (CRC) which might lead to poor treatment outcomes.

Aim. To conduct a review analyzing the correlation between preoperative anemia and treatment outcomes (mortality, morbidity, survival) in CRC patients.

Materials and methods. The literature search was conducted in PubMed (NCBI) and Cochrane databases. Key query terms: colorectal cancer, anemia, mortality and survival rates, blood loss, hemotransfusion. The review included articles discussing the prevalence of anemia in CRC and its association with mortality, morbidity, survival.

Results. Anemia was found in 32–52% of CRC patients before surgery. It correlated well with higher incidence of postoperative morbidity and mortality as well as lower overall survival. The same findings were true regarding intraoperative blood loss and perioperative blood transfusion.

Conclusions. Preoperative anemia is a major modifiable prognostic factor in CRC patients along with intraoperative blood loss and perioperative transfusion. Thus, strong efforts should be invested in the development of patient blood management protocols. The most effective method of solving this complex problem is the introduction into clinical practice of the patient blood management concept, which includes the use of intravenous iron preparations at the preoperative stage, correction of coagulopathy, a comprehensive approach to intraoperative blood conservation, an extremely strict approach in determining the indications for hemotransfusion.

Keywords: colorectal cancer, anemia, blood loss, blood transfusion

For citation: Kornev DO, Lyadov VK. Anemia as a predictor of poor outcomes in colorectal cancer surgery: A literature review. Consilium Medicum. 2024;26(6):377–380. DOI: 10.26442/20751753.2024.6.202833

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Корнев Дмитрий Олегович** – врач-онколог онкологического отделения №4 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», аспирант каф. онкологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: korn3v.dmit@yandex.ru

Лядов Владимир Константинович – д-р мед. наук, зав. онкологическим отд-нием №4 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», зав. каф. онкологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: vlyadov@gmail.com; SPIN: 5385-7889

✉ **Dmitrii O. Kornev** – oncologist, Yudin Moscow City Hospital, Graduate Student, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: korn3v.dmit@yandex.ru

Vladimir K. Lyadov – D. Sci. (Med.), Yudin Moscow City Hospital, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: vlyadov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7281-3591

Введение

В 2022 г. по данным ресурса GLOBOCAN рак толстой кишки (РТК) диагностирован более чем у 1 926 тыс. человек, что соответствует 3-й позиции в структуре онкологической заболеваемости. Зарегистрировано более 900 тыс. летальных исходов, что уступает только раку легкого [1]. Распространенность РТК в нашей стране постепенно растет: стандартизованный показатель заболеваемости в России за 2022 г. составил 15,28 (прирост 8,99% за 10 лет) и 11,41 случая (прирост 3,54%) на 100 тыс. населения при раке ободочной и прямой кишки соответственно. Зафиксировано более 35 тыс. летальных исходов [2]. Хирургическое вмешательство остается ведущим методом радикального лечения РТК. Выявление заболевания на ранних стадиях способствует тому, что значение хирургического метода продолжает расти. Так, в США хирургическое лечение является единственным видом лечения у 84% пациентов при раке ободочной кишки I–II стадии [3]. В то же время важной проблемой лечения РТК остается высокая частота развития послеоперационных осложнений, обусловленная как полиморбидностью и пожилым возрастом пациентов, так и особенностями самого опухолевого процесса.

В частности, анемия, по данным европейского многоцентрового исследования ECAS, выявляется при РТК с частотой от 39,3% (на этапе первичной диагностики) до 67% (в процессе противоопухолевого лечения) [4]. В ходе обсервационного исследования К. Musallam и соавт. при анализе результатов обширных некардиальных операций у более чем 227 тыс. пациентов (анемия до операции выявлена у 30,44%) установлено, что наличие анемии даже легкой степени является независимым предиктором 30-дневной послеоперационной летальности (отношение шансов – ОШ 1,42, 95% доверительный интервал – ДИ 1,31–1,54) и развития послеоперационных осложнений (ОШ 1,35, 95% ДИ 1,30–1,40). Такие послеоперационные осложнения, как сердечно-сосудистая, дыхательная, почечная недостаточность, нарушения центральной нервной системы, нагноение раны и эвентрация, сепсис и венозная тромбоземболия, регистрировались чаще у пациентов с выявленной перед операцией анемией, чем у пациентов без анемии [5].

Более того, по данным метаанализа 36 исследований базы данных Cochrane, периоперационная гемотрансфузия является независимым предиктором низкой выживаемости после хирургического лечения РТК I–III стадии (ОШ 1,42, 95% ДИ 1,20–1,67) [6], что подчеркивает необходимость активного внедрения кровосберегающих технологий в онкологическую практику.

Цель – провести литературный обзор источников, посвященных анализу распространенности анемии при РТК, изучить корреляцию анемии и результатов лечения РТК, включая частоту послеоперационных осложнений и летальных исходов, а также показателей выживаемости.

Материалы и методы

Поиск источников проводили в электронной базе медицинской литературы PubMed (NCBI). Ключевые термины запроса: colorectal cancer, anemia, mortality and survival rates, blood loss, hemotransfusion. В литературный обзор включены статьи, в которых изучалась распространенность анемии при РТК в связи с результатами его лечения.

Результаты

Основные исследования, посвященные влиянию анемии на результаты лечения РТК, представлены в табл. 1.

Крупное ретроспективное исследование проведено S. Leichter и соавт. на основании анализа результатов 23 348 плановых резекций толстой кишки из национальной базы данных США (NSQIP) [7]. Авторы оценили влияние предоперационной анемии различной степени на комплексный итоговый показатель, включавший развитие в после-

операционном периоде инфаркта миокарда, других сердечно-сосудистых катастроф, почечной недостаточности или смерти в течение 30 дней после вмешательства. Оценивали и длительность послеоперационного койко-дня. Анемия выявлена у 47,4% пациентов, в том числе тяжелой (1,3%), средней (7,4%) и легкой (38,7%) степени. Указанные осложнения лечения развились у 2,7% пациентов, в том числе при тяжелой анемии – 6,9%, анемии средней степени – 6,8%, анемии легкой степени – 3,9%, без анемии – 1,2%. После квазирандомизации с учетом 40 показателей риск осложнений был выше при наличии анемии тяжелой (ОШ 1,81, 95% ДИ 1,05–3,19), средней (ОШ 2,19, 95% ДИ 1,63–2,94) и легкой (ОШ 1,49, 95% ДИ 1,20–1,86) степени. Отмечено статистически значимое увеличение длительности послеоперационного койко-дня при анемии тяжелой степени на 2,2 дня (95% ДИ 1,0–3,7), средней степени на 1,4 дня (95% ДИ 1,0–1,8), легкой степени на 0,5 дня (95% ДИ 0,4–0,7).

C. Simoes и соавт. изучали предикторы тяжелых осложнений в плановой хирургии опухолей брюшной полости и малого таза. Значимые послеоперационные осложнения развились у 34,4% из 308 пациентов, в том числе у 34 пациентов из 100 больных, перенесших резекцию толстой кишки. В многофакторном анализе установлено наличие 6 независимых предикторов развития осложнений, включая пожилой возраст (ОШ 1,03, 95% ДИ 1,01–1,06), степень анестезиологического риска по классификации ASA 3 и выше (ОШ 2,61, 95% ДИ 1,34–5,49), уровень гемоглобина до операции ниже 120 г/л (ОШ 2,13, 95% ДИ 1,15–4,15), применение коллоидных растворов (ОШ 1,89, 95% ДИ 0,99–3,75), кровопотери >500 мл (ОШ 2,06, 95% ДИ 0,97–4,42), применение вазопрессорной поддержки (ОШ 4,67, 95% ДИ 1,41–15,48) [8].

Коллектив авторов из шведского Каролинского института представил 2 публикации, посвященные анализу результатов 496 плановых резекций толстой кишки по поводу рака I–III стадии. Анемия, выявленная до операции у 51,8% пациентов, оказалась независимым предиктором низкой общей выживаемости – ОВ (относительный риск – ОР 2,1, 95% ДИ 1,4–3,2), хотя влияние на безрецидивную выживаемость (БРВ) не было установлено (ОР 1,6, 95% ДИ 0,97–2,6). Для прогнозирования результатов лечения авторы предложили 3-балльную шкалу, которая включает наличие анемии, повышение уровня С-реактивного белка >10 мг/мл и снижение уровня альбумина <35 г/дл. Установлено, что показатель ОВ снижается у пациентов, имеющих 1, 2 или 3 балла (ОР 3,61, 95% ДИ 1,66–7,85; ОР 3,91, 95% ДИ 1,75–8,74; ОР 4,85, 95% ДИ 2,15–10,93 соответственно) [9, 10].

В исследовании Н. Kwon и соавт. сообщается, что предоперационная анемия выявлена у 468 пациентов, получавших хирургическое лечение по поводу колоректального рака (46,7% от общего размера выборки 1003 пациента). Отмечено, что 3-летняя ОВ, рассчитанная по методу Каплана–Мейера, была значительно ниже при РТК I–III стадии, осложненной анемией, чем в группе без анемии (81,5% против 87,5%; $p=0,002$). Кроме того, снижению 3-летней ОВ способствовало периоперационное аллогенное переливание эритроцитов (76,9% против 88,2% у пациентов без гемотрансфузии; $p<0,001$). Показатель 3-летней ОВ составлял 76,1% при наличии анемии и осуществленном переливании компонентов крови, 78,4% при отсутствии анемии и осуществленной гемотрансфузии, 86,2% при анемии без переливания компонентов крови и 89,4% при отсутствии анемии и гемотрансфузии соответственно ($p<0,001$) [11].

М. Wilson и соавт. проанализировали влияние не только железодефицитной анемии, но и собственно дефицита железа на развитие послеоперационных осложнений у 339 оперированных по поводу РТК пациентов. Дефицит железа выявлен у 48,1% пациентов, при этом железодефицитная анемия отмечена лишь у 66,1% из них. Дефицит железа чаще встречался при опухолях правой половины

Таблица 1. Основные исследования, посвященные влиянию анемии на результаты лечения РТК

Автор, год, страна	Дизайн исследования	n	Операция	Оцениваемые данные	Анализ	Основные результаты
S. Leichtle, et al., 2011, США [7]	Многоцентровое ретроспективное	23 348	Плановые резекции толстой кишки	Осложнения, койко-день	Квазирандомизация	Риск осложнений выше при наличии анемии тяжелой (ОШ 1,81, 95% ДИ 1,05–3,19), средней (ОШ 2,19, 95% ДИ 1,63–2,94), легкой (ОШ 1,49, 95% ДИ 1,20–1,86) степени
M. Egenvall, et al., 2018, Швеция [10]	Одноцентровое ретроспективное	496	Плановые резекции толстой кишки	ОВ, БРВ	Многофакторный анализ	ОВ ниже при наличии предоперационной анемии (ОР 3,61, 95% ДИ 1,66–7,85)
H. Kwon, et al., 2019, Ю. Корея [11]	Одноцентровое ретроспективное	1003	Плановые резекции толстой кишки	ОВ, БРВ	Многофакторный анализ	ОВ ниже при наличии предоперационной анемии (81,5% против 87,5%; $p=0,002$), БРВ – без различий (75% против 80,6%; $p=0,059$)
M. Wilson, et al., 2017, Голландия [12]	Одноцентровое ретроспективное	339	Плановые резекции толстой кишки	Послеоперационные осложнения	Многофакторный анализ	Дефицит железа повышал вероятность развития осложнений (ОШ 1,84; $p=0,07$)
R. Tokunaga, et al., 2019, Япония [13]	Одноцентровое ретроспективное	592	Плановые резекции толстой кишки	ОВ	Многофакторный анализ	ОВ ниже при наличии предоперационной анемии (59,0 и 79,5%; $p<0,0001$)

толстой кишки ($p<0,001$), у пациентов с высокой степенью анестезиологического риска по классификации ASA ($p=0,002$) и распространенным раком ($p=0,01$), у пожилых больных ($p=0,04$). Наличие дефицита железа (как функционального, так и абсолютного) было связано с увеличением частоты послеоперационных осложнений (ОШ 1,94; $p=0,03$ – однофакторный анализ; ОШ 1,84; $p=0,07$ – многофакторный анализ) [12].

Исследование R. Tokunaga и соавт. показало, что анемия при РТК выявлена на дооперационном этапе у 43,2% из 592 пациентов. При этом ее наличие было ассоциировано с опухолями правой половины толстой кишки, глубиной опухолевой инвазии, применением неoadъювантной химиотерапии, сниженными показателями нутритивного статуса. При наличии анемии показатель 5-летней ОВ был значимо ниже – 59,0 и 79,5% ($p<0,0001$). Из 256 клинических случаев с анемией 69 (27,0%) пациентов имели микроцитарную анемию, 172 (67,2%) пациента – нормоцитарную анемию и 15 (5,8%) пациентов – макроцитарную анемию. Показатель 5-летней ОВ у пациентов с микроцитарной (27,0%), нормоцитарной (67,2%) и макроцитарной (5,8%) анемией составил 50,0, 60,8 и 79,4% соответственно ($p=0,2198$) [13].

Влиянию кровопотери и гемотрансфузии на результаты лечения РТК посвящен ряд исследований, среди которых мы считаем необходимым выделить наиболее значимые обобщающие работы. Так, C. Simillis и соавт. в 2023 г. представили результаты систематического обзора литературы и метаанализа 43 исследований, которые включали 59 813 пациентов. Установлено, что частота послеоперационных осложнений повышалась при объеме интраоперационной кровопотери 150–350 мл (ОШ 2,09; $p<0,001$) и >500 мл (ОШ 2,29; $p=0,007$). Частота развития несостоятельности анастомоза также возрастала по мере увеличения объема кровопотери от 50–100 мл (ОШ 1,14; $p=0,007$) до 250–300 мл (ОШ 2,06; $p<0,001$) и 400–500 мл (ОШ 3,15; $p<0,001$). Частота послеоперационного пареза кишечника также была выше при кровопотере более 100–200 мл (ОШ 1,90; $p=0,02$). Инфекции области хирургического вмешательства чаще встречались при объеме кровопотери выше 200–500 мл (ОШ 1,96; $p=0,04$). Срок пребывания в стационаре увеличивался при кровопотере выше 150–200 мл (ОШ 1,63; $p=0,04$). Кроме того, увеличение объема кровопотери было связано с ухудшением показателей выживаемости: ОВ ниже при кровопотере более 200–500 мл (ОР 1,15; $p<0,001$) и БРВ ниже при кровопотере выше 200–400 мл (ОР 1,33; $p=0,01$) [14, 15].

Эти данные имеют значение и в контексте результатов исследования A. Mopcu и соавт., которые обобщили результаты 6 работ, посвященных влиянию послеоперационной анемии на результаты хирургического лечения РТК. Авторы подтвердили, что наличие анемии после резекции

толстой кишки (от 62 до 87% по данным включенных в обзор исследований) приводило к статистически значимому повышению частоты гемотрансфузий и увеличению длительности госпитализации. Наличие связи с показателями выживаемости установить не удалось по причине отсутствия соответствующей информации [16].

Не менее значимыми представляются результаты исследования Q. Pang и соавт., обобщивших результаты 36 работ, в которых изучены данные 174 036 пациентов. Авторами установлено, что периперационное переливание компонентов крови снижало ОВ (ОР 0,33, 95% ДИ 0,24–0,41; $p<0,0001$) и канцер-специфическую выживаемость (ОР 0,34, 95% ДИ 0,21–0,47; $p<0,0001$), но не оказывало влияния на БРВ (ОР 0,17, 95% ДИ -0,12–0,47; $p=0,248$). Показано, что гемотрансфузии увеличивают количество послеоперационных инфекционных осложнений (ОР 1,89, 95% ДИ 1,56–2,28; $p<0,0001$), легочных осложнений (ОР 2,01, 95% ДИ 1,54–2,63; $p<0,0001$), сердечно-сосудистых осложнений (ОР 2,20, 95% ДИ 1,75–2,76; $p<0,0001$), несостоятельности анастомоза (ОР 1,51, 95% ДИ 1,29–1,79; $p<0,0001$), повторных операций (ОР 2,88, 95% ДИ 2,05–4,05; $p<0,0001$) и прочих осложнений (ОР 1,86, 95% ДИ 1,66–2,07; $p<0,0001$) [17].

Заключение

Предоперационная анемия, интраоперационная кровопотеря, периперационная трансфузия компонентов крови являются модифицируемыми независимыми предикторами неблагоприятных результатов лечения РТК, способствуя повышению частоты развития послеоперационных осложнений и летальных исходов, а также снижению показателей ОВ. Таким образом, улучшение результатов лечения РТК требует активной коррекции анемии на дооперационном этапе и широкого применения кровосберегающих технологий в периперационном периоде. С нашей точки зрения, наиболее эффективным методом решения данной комплексной задачи является внедрение в клиническую практику концепции менеджмента крови пациента, которая включает применение внутривенных препаратов железа на дооперационном этапе, коррекцию коагулопатии, комплексный подход к интраоперационному кровосбережению, чрезвычайно строгий подход при определении показаний к гемотрансфузии.

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 ав-

торы в равной степени участвовали в подготовке публикации: В.К. Лядов – концепция и дизайн исследования, редактирование; Д.О. Корнев – сбор и обработка материалов; Д.О. Корнев, В.К. Лядов – написание текста.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors contributed equally to the preparation of the publication: V.K. Lyadov – concept and design of the study, editing; D.O. Kornev – collection and processing of the materials; D.O. Kornev, V.K. Lyadov – writing of the text.

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. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63. DOI:10.3322/caac.21834
2. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой, И.В. Лисичниковой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023 [Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2022 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, A.O. Shakhzadovoi, I.V. Lisichnikovoi. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2023 (in Russian)].
3. Miller KD, Nogueira L, Devasia T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(5):409-36. DOI:10.3322/caac.21731
4. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer.* 2004;40(15):2293-306. DOI:10.1016/j.ejca.2004.06.019
5. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2011;378(9800):1396-407. DOI:10.1016/S0140-6736(11)61381-0
6. Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions and recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2006(1):CD005033. DOI:10.1002/14651858.CD005033.pub2
7. Leichtle SW, Mouawad NJ, Lampman R, et al. Does preoperative anemia adversely affect colon and rectal surgery outcomes? *J Am Coll Surg.* 2011;212(2):187-94. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2010.09.013
8. Simoes CM, Carmona MJC, Hajjar LA, et al. Predictors of major complications after elective abdominal surgery in cancer patients. *BMC Anesthesiol.* 2018;18(1):49. DOI:10.1186/s12871-018-0516-6
9. Mörner ME, Edgren G, Martling A, et al. Preoperative anaemia and perioperative red blood cell transfusion as prognostic factors for recurrence and mortality in colorectal cancer—a Swedish cohort study. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32(2):223-32. DOI:10.1007/s00384-016-2678-3
10. Egenvall M, Morner M, Martling A, Gunnarson U. Prediction of Outcome after Curative Surgery for Colorectal Cancer: Preoperative Haemoglobin, CRP and Albumin. *Colorectal Dis.* 2018;20(1):26-34. DOI:10.1111/codi.13807
11. Kwon HY, Kim BR, Kim YW. Association of preoperative anemia and perioperative allogenic red blood cell transfusion with oncologic outcomes in patients with nonmetastatic colorectal cancer. *Curr Oncol.* 2019;26(3):e357-66. DOI:10.3747/co.26.4983
12. Wilson MJ, Dekker JWT, Harlaar JJ, et al. The role of preoperative iron deficiency in colorectal cancer patients: prevalence and treatment. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32(11):1617-24. DOI:10.1007/s00384-017-2898-1
13. Tokunaga R, Nakagawa S, Miyamoto Y, et al. The impact of preoperative anaemia and anaemic subtype on patient outcome in colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2019;21(1):100-9. DOI:10.1111/codi.14425
14. Simillis C, Charalambides M, Mavrou A, et al. Operative blood loss adversely affects short and long-term outcomes after colorectal cancer surgery: results of a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2023;27(3):189-208. DOI:10.1007/s10151-022-02701-1
15. Charalambides M, Mavrou A, Jennings T, et al. A systematic review of the literature assessing operative blood loss and postoperative outcomes after colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2022;37(1):47-69. DOI:10.1007/s00384-021-04015-4
16. Moncur A, Chowdhary M, Chu Y, Francis NK. Impact and outcomes of postoperative anaemia in colorectal cancer patients: a systematic review. *Colorectal Dis.* 2021;23(4):776-86. DOI:10.1111/codi.15461
17. Pang QY, An R, Liu HL. Perioperative transfusion and the prognosis of colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2019;17(1):7. DOI:10.1186/s12957-018-1551-y

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.04.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.07.2024



OMNIDOCTOR.RU

Возможности терапии нейропатической боли, обусловленной химиоиндуцированной полинейропатией

С.В. Чубыкина^{✉1}, М.Ю. Татаринова¹, Г.Г. Авакян¹, Р.И. Князев^{2,3}

¹ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

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

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. В онкологической практике актуальным является изучение нейропатического болевого синдрома (НБС) у пациентов, получающих химиотерапию (ХТ). Данное нарушение сопровождается значительными двигательными и вегетативными расстройствами в верхних и нижних конечностях, что негативно влияет на качество жизни и повседневную активность пациентов.

Цель. Изучить формирование и оценку эффективности терапии НБС у онкологических больных с химиоиндуцированной полинейропатией (ХИПНП) на различных этапах ХТ.

Материалы и методы. Обследованы 63 онкологических пациента с различной локализацией и стадией злокачественного новообразования, имеющие НБС и проходящие ХТ. Средний возраст составил 56,3±9,4 года. Наиболее часто у больных встречался рак желудка, молочной железы, яичников. Основными нейротоксическими препаратами, используемыми в лечении опухолевого процесса, являлись оксалиплатин, доцетаксел, паклитаксел, в комбинированной терапии преобладала схема карбоплатин + паклитаксел. В качестве терапии НБС 31 пациенту назначался препарат с антиоксидантной активностью азоксимера бромид; 32 пациентам – дулоксетин. Группу контроля составили 30 пациентов со злокачественными новообразованиями и ХИПНП, которым не проводилась сопутствующая симптоматическая терапия.

Результаты. На фоне применения симптоматической терапии у всех больных основных групп по сравнению с группой контроля наблюдалось снижение выраженности НБС. Отмечено достоверное уменьшение чувствительных нарушений, особенно в группе дулоксетина. В группе пациентов, получающих азоксимера бромид, также удалось стабилизировать патологический процесс в рефлекторной сфере.

Заключение. ХИПНП и связанный с ней НБС представляют собой ятрогенное осложнение у онкологических пациентов, подвергающихся ХТ. Полинейропатия не только значительно ухудшает качество жизни пациентов, но также приводит к снижению эффективности лечения в связи с необходимостью коррекции терапевтических режимов. Таким образом, раннее выявление, надлежащий мониторинг и компетентное управление ХИПНП представляют собой важные аспекты ухода за онкологическими пациентами, направленные на улучшение результатов терапии и общего благополучия больных.

Ключевые слова: нейропатический болевой синдром, химиоиндуцированная полинейропатия, химиотерапия, цитостатическая терапия, противоопухолевая терапия, азоксимера бромид, дулоксетин

Для цитирования: Чубыкина С.В., Татаринова М.Ю., Авакян Г.Г., Князев Р.И. Возможности терапии нейропатической боли, обусловленной химиоиндуцированной полинейропатией. *Consilium Medicum*. 2024;26(6):381–385. DOI: 10.26442/20751753.2024.6.202823

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Нейропатическая боль (НБ) представляет собой значительную проблему для онкологических больных, которым приходится обращаться к врачам различных специальностей. Она часто оказывает негативное влияние на качество жизни, социальную адаптацию и трудоспособность пациентов, подчеркивая важность своевременной диагностики и лечения.

Согласно определению, представленному Международной ассоциацией по изучению боли, НБ представляет собой дискомфорт, обусловленный нарушениями или повреждениями соматосенсорной нервной системы [1]. В зависимости от места повреждения нервной системы НБ классифицируется как периферическая или центральная. Болевой синдром при НБ часто сопровождается чувствительными,

локальными автономными и двигательными нарушениями разной степени выраженности и может развиваться и сохраняться даже при отсутствии очевидного болевого раздражителя. Для нее характерны различные расстройства поверхностной чувствительности, включая позитивные (аллодиния, гипералгезия, гиперестезия, гиперпатия, дизестезия, парестезия, спонтанная боль) и негативные сенсорные (гипоалгезия, аналгезия, гипоестезия, анестезия) симптомы [2].

НБ часто вызывается повреждениями нервной системы, такими как травма, злокачественные новообразования (ЗНО), диабет, вирусная инфекция, аутоиммунное заболевание или химиотерапия (ХТ) [3]. За исключением цитостатической терапии, большинство этих состояний возникает неожиданно. Однако, поскольку ХТ запланирована и

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Чубыкина Светлана Вячеславовна** – аспирант каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: svetaveta@bk.ru

Татаринова Марина Юрьевна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: nevrolog.marinay@gmail.com

Авакян Георгий Гагикович – д-р мед. наук, доц. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: avakyan_georgy@mail.ru

Князев Ростислав Игоревич – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доц. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: sluwba@mail.ru

[✉]**Svetlana V. Chubykina** – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: svetaveta@bk.ru; ORCID: 0000-0001-5196-8992

Marina Yu. Tatarinova – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: nevrolog.marinay@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2701-7326

Georgy G. Avakyan – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: avakyan_georgy@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8985-8227

Rostislav I. Knyazev – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: sluwba@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6341-0897

Possibilities of therapy for neuropathic pain caused by chemo-induced polyneuropathy

Svetlana V. Chubykina^{✉1}, Marina Yu. Tatarinova¹, Georgy G. Avakyan¹, Rostislav I. Knyazev^{2,3}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

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

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Background. In oncological practice, the study of neuropathic pain syndrome (NPS) in patients receiving chemotherapy (CT) is relevant. This disorder is accompanied by significant motor and autonomic disorders in the upper and lower extremities, which negatively affects the quality of life and daily activity of patients.

Aim. To study the formation and evaluation of the effectiveness of NPS therapy in cancer patients with chemo-induced polyneuropathy (CIPN) at various stages of CT.

Materials and methods. Sixty three oncological patients with different localization and stage of malignant neoplasm, having NPS and undergoing CT were examined. The average age was 56.3±9.4 years. Most often, patients had cancer of the stomach, breast, and ovaries. The main neurotoxic drugs used in the treatment of the tumor process were oxaliplatin, docetaxel, paclitaxel. The combination therapy was dominated by the carboplatin + paclitaxel scheme. As a therapy for NPS, 31 patients were prescribed a drug with antioxidant activity of azoximer bromide; 32 patients were prescribed duloxetine. The control group included 30 patients with cancer and CIPN who did not receive concomitant symptomatic therapy.

Results. During the use of symptomatic therapy, a decrease in the severity of NPS was observed in all patients in the main groups compared with the control group. There was a significant decrease in sensitive disorders, especially in the duloxetine group. In the group of patients receiving azoximer bromide, it was also possible to stabilize the pathological process in the reflex sphere.

Conclusion. CIPN and the associated NPS is an iatrogenic complication in cancer patients undergoing CT. Polyneuropathy not only significantly worsens the quality of life of patients, but also leads to a decrease in the effectiveness of treatment due to the need to correct therapeutic regimens. Therefore, early detection, proper monitoring and competent management of CIPN are important aspects of cancer patient care aimed at improving therapy outcomes and the overall well-being of patients.

Keywords: neuropathic pain syndrome, chemo-induced polyneuropathy, chemotherapy, cytostatic therapy, antitumor therapy, azoximer bromide, duloxetine

For citation: Chubykina SV, Tatarinova MYu, Avakyan GG, Knyazev RI. Possibilities of therapy for neuropathic pain caused by chemo-induced polyneuropathy. *Consilium Medicum*. 2024;26(6):381–385. DOI: 10.26442/20751753.2024.6.202823

проводится по схеме, данная причина боли является единственной, которую можно предотвратить [4].

Из химиотерапевтических препаратов наиболее нейротоксичными являются препараты таксанового, платинового рядов, винкаалкалоиды, ингибиторы протеасом, эпитолоны, ингибиторы факторов роста, иммуномодулирующие агенты. Следует отметить, что таксаны вызывают более тяжелые воспалительные явления по сравнению, например, с производными платины. Несмотря на схожие фенотипы, применение каждого цитостатического препарата становится предпосылкой для химиоиндуцированной полинейропатии (ХИПНП) посредством различных механизмов. Поэтому важно понимать механизмы патогенеза, характерные для конкретного препарата, и разрабатывать меры против каждого механизма ХИПНП [4].

Согласно мировым данным приблизительно 30% пациентов с онкологическими заболеваниями испытывают НБ в составе хронического болевого синдрома, возникающую, как правило, в результате инфильтрации опухолью нервных структур, ятрогенного повреждения нервов во время обширных хирургических вмешательств, химио- и лучевой терапии [2]. При этом общая распространенность ХИПНП и связанного с ней нейропатического болевого синдрома (НБС) составляют около 70% [5].

Необходимо отметить, что в большинстве случаев симптомы НБ постепенно уменьшаются после прекращения приема препаратов [6]. Однако у 60% пациентов отмечается сохранение ХИПНП и связанного с ней НБС в течение 3 мес, и в 30–35% – в течение от полугода до 5–6 лет после завершения курса лекарственной противоопухолевой терапии, в частности оксалиплатином [7–9]. В некоторых случаях сочетание двух или более нейротоксичных цитостатиков, таких как препараты платинового и таксанового ряда, например при лечении рака яичников и молочной железы, ассоциируется с возникновением неврологических осложнений у 70% пациентов [10].

В научной литературе также упоминается «движение по инерции», или «coasting-эффект», – феномен, связанный с усилением и прогрессированием симптомов ХИПНП после завершения терапии, вызвавшей первоначальные нарушения. Длительность этого явления может составлять от 2 до 6 мес [11]. Более того, усиление нейропатии может наблюдаться независимо от снижения дозы лекарств или отказа от проведения ХТ [12].

В соответствии с рекомендациями Американского общества клинической онкологии и Европейского общества медицинской онкологии, опубликованными в 2014 и 2020 г., эффективность терапии НБС у пациентов со ЗНО остается недостаточной [13, 14]. Эти данные подтверждают необходимость поиска и разработки новых фармакологических препаратов, которые способны улучшить качество жизни пациентов с онкологическими заболеваниями и обеспечить им доступ к противоопухолевому лечению с более низкими побочными эффектами.

Несмотря на накопленные знания об этиологии НБ, этот вид хронической боли продолжает вызывать затруднения в эффективной терапии у приблизительно 50% пациентов. Это обстоятельство подчеркивает продолжающийся интерес у исследователей в области физиологии, неврологии, онкологии, медицинской химии, фармакологии и других специальностей, стремящихся найти более эффективные методы лечения данного изнурительного состояния [5].

По этой причине основными целями статьи стали изучение формирования и оценка эффективности терапии НБС у онкологических больных с ХИПНП на различных этапах проведения противоопухолевой терапии.

Материалы и методы

В соответствии с критериями включения в исследование вошли 63 онкологических пациента на разных этапах ХТ, разделенные на две группы: 1-я группа – 31 пациент с симптоматической терапией препаратом азоксимера бромид

Таблица 1. Критерии включения/невключения в исследование

Критерии включения	Критерии неключения
1. ЗНО, впервые проведенная ХТ	1. Компрессия нервных структур на различных уровнях ПНС
2. Подписанное информированное согласие на исследование	2. Заболевания ЦНС различного генеза в анамнезе или в настоящее время
3. НБС на фоне ХТ (DN4 более 4)	3. Тяжелые ургентные состояния или декомпенсированные соматические заболевания
4. Общее состояние более 40% по шкале Карновского и менее 2 баллов по шкале ECOG	4. Сахарный диабет
5. Предполагаемая продолжительность жизни более 6 мес	5. Другие полинейропатии экзогенного/эндогенного происхождения
	6. Применение препаратов с анальгезирующей активностью
	7. Проведение чрескожной электростимуляции, иглорефлексотерапия в течение исследования

Примечание. ЦНС – центральная нервная система.

(6 мг внутримышечно через день №10) и 2-я группа – 32 пациентам – дулоксетин (60 мг внутрь ежедневно на протяжении всей ХТ); табл. 1.

Группу сравнения составили 30 человек с ЗНО и ХИПНП без сопутствующей симптоматической терапии. Пациенты группы контроля являлись сопоставимыми по полу, возрасту, общему состоянию, количеству курсов и типу ХТ (моно/комбинированная); табл. 2.

Наиболее часто встречались рак желудка: азоксиме-ра бромид – 14 (45,2%), дулоксетин – 10 (31,3%), контроль – 8 (26,7%); молочной железы: азоксиме-ра бромид – 11 (35,5%), дулоксетин – 10 (31,3%), контроль – 14 (46,7%); яичников (азоксиме-ра бромид – 3 (9,7%), дулоксетин – 2 (6,3%), контроль – 7 (23,3%); остальные локализации представлены единичными случаями.

При лечении ЗНО в качестве монокимиотерапии использовались паклитаксел, оксалиплатин, доцетаксел, при комбинированной ХТ применены режимы – карбоплатин + доцетаксел, оксалиплатин + доцетаксел, карбоплатин + паклитаксел, цисплатин + доцетаксел.

Все пациенты подвергнуты двойному осмотру: в момент выявления и постановки диагноза, а также после завершения ХТ. Диагноз ХИПНП поставлен в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения, принятыми в 1999 г.

Клинико-неврологическое обследование проводили по общепринятому протоколу с акцентом на периферическую нервную систему (ПНС). Для оценки степени тяжести ХИПНП использовали критерии токсичности NCI CTCAE v5.0 [15, 16]. Оценку НБС выполняли по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ) [17], диагностическому опроснику НБ DN4 [18] и опроснику PainDetect [19].

Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS 26.0. Данные представлены в форме средних значений (M) со среднеквадратичными отклонениями (SD), медианой (Me) и межквартильного размаха или в виде процентного соотношения. Анализ количественных признаков проводили по критерию Шапиро–Уилка. При сравнении групп по количественным и качественным порядковым признакам использовали критерий Манна–Уитни, номинальным признакам – критерий хи-квадрат. Для анализа изменений до и после лечения в парных повторных наблюдениях использовали критерий Уилкоксона, а в случае многомерного анализа – критерий Краскела–Уоллиса.

Таблица 2. Общая характеристика пациентов

Показатель	Азоксиме-ра бромид (n=31)	Дулоксетин (n=32)	Группа контро-ля (n=30)
Возраст, лет (M±SD)	56,8±11,2	55,8±7,4	51,5±12,1
Мужчины/Женщины, абс. (%)	11/20 (35,5/64,5)	9/23 (28,1/71,9)	6/24 (20/80)
ECOG-ВОЗ – 1/Индекс Карновского – 90%, абс. (%)	31/31 (100/100)	32/29 (100/90,6)	30/29 (100/96,7)
Монотерапия химиопрепаратами, абс. (%)	21 (67,7)	22 (68,8)	16 (53,3)
Комбинированная ХТ, абс. (%)	10 (32,3)	10 (31,3)	14 (46,7)
Количество курсов ХТ, n Me [LQ;HQ]	8 [8; 9]	8 [5,25; 12]	8 [8; 8]
Манифестация клинических проявлений, M±SD	2,29±1,37	2,62±1,7	2,23±1,54

Таблица 3. Динамика НБС, Me [LQ; HQ]

Показатель	Азоксиме-ра бромид (n=31)	Дулоксетин (n=32)	Группа контро-ля (n=30)	
Первоначальное обследование	ВАШ, мм	60 [50; 70]	60 [50; 70]	50 [50; 50]
	DN4, баллы	4 [4; 6]	4,5 [4; 5,75]	4 [4; 5]
	PainDetect, баллы	12 [9; 13]	12 [10; 13]	10 [7; 12]
По окончании ХТ	ВАШ, мм	30 [20; 40]	35 [30; 40]	50 [50; 60]
	DN4, баллы	4 [3; 4]	4 [3; 4]	5 [4; 6]
	PainDetect, баллы	7 [5; 10]	7 [5; 10]	13 [11,25; 13,25]

Результаты и обсуждение

Для объективизации наличия болевого синдрома в конечностях, возникшего в процессе проведения ХТ, осуществлен скрининговый осмотр всех пациентов, включенных в исследование на различных этапах лечения (табл. 3). По всем болевым шкалам (DN4, PainDetect, ВАШ) группы оказались однородными ($p>0,05$). Наиболее часто в группах исследования отмечалась 2-я степень тяжести ХИПНП по NCI CTCAE v5.0: азоксиме-ра бромид – 29 (93,5%) больных, дулоксетин – 29 (90,6%) больных, группа контроля – 29 (93,5%) больных.

При анализе клинико-неврологического статуса обнаружено, что двигательная функция клинических нарушений не имела, выраженные изменения тонуса и трофики мышц отсутствовали, медиана мышечной силы в дистальных и проксимальных отделах как нижних, так и верхних конечностей составляла 5 баллов (отсутствие пареза); $p>0,05$. Однако стоит отметить наличие симметричного снижения сухожильных рефлексов у всех пациентов исследуемых групп, наиболее часто выявлялось снижение либо полное отсутствие рефлексов с ахилловых, коленных и карпорадиальных сухожилий. По степени угнетения сухожильно-периостальных рефлексов группы между собой не различались ($p>0,05$). Данные нарушения связаны, как правило, с нарушением проводимости по нервным волокнам как проявлением демиелинизирующего процесса.

На фоне применения цитостатической ХТ отмечены наиболее нарушения поверхностной чувствительности по полиневритическому типу в виде «перчаток и носков», что отражало повреждения тонких миелинизированных

Аβ- и С-волокон (рис. 1). В то же время нарушения глубокой чувствительности (вибрационной, температурной и проприоцептивной), связанные с поражением толстых миелинизированных Аβ-волокон, проявлялись менее выражено и встречались на более поздних стадиях ЗНО.

При анализе выявлены более выраженные проявления гипестезии, дизестезии и гипоалгезии, снижение интенсивности парестезии и гиперестезии в подгруппе дулоксетина ($p < 0,05$). В контрольной группе отмечена тенденция к снижению выраженности гипералгезии и аллодинии по сравнению с группой дулоксетина ($p < 0,05$). Данная симптоматика говорит о манифестации НБС у пациентов с ХИПНП.

На основании данных как зарубежных, так и отечественных авторов установлено, что имеется несколько основных молекулярных механизмов, приводящих к ХИПНП и связанному с ней НБС. В первую очередь они ассоциированы с нарушением аксонального транспорта и выраженными процессами оксидативного стресса. В последние годы появилось множество работ, посвященных дисфункции потенциалзависимых ионных каналов, являющейся одним из ведущих механизмов в развитии патологического процесса. Немаловажную роль играют индукция апоптоза и нарушение структуры ДНК, которые также могут лежать в основе развития ХИПНП [5, 20, 21].

Установлено, что нейротоксические химиопрепараты и их метаболиты способны диффузно проникать из интерстициальной жидкости в нервные клетки, накапливаться в них и тем самым повреждать такие внутриклеточные белки, как тубулин, кинезин и актин. Данные нарушения связаны с отсутствием в ПНС гематоэнцефалического барьера. В основном большинство проявлений полинейропатии связано с нарушением структуры микротрубочек в аксонах, их повреждением в дистальных отделах и в дорсальных ганглиях, что может привести к аксонопатии, диффузной или сегментарной демиелинизации нейронов, образованию миелинопатии и дегенерации нейронов (нейронопатии) [22]. Различные химиопрепараты оказывают различное воздействие на ПНС. Препараты платины преимущественно вызывают аксонопатию и нейропатию, в то время как применение средств таксанового ряда часто связано с тотальным разрушением периферических нейронов [20].

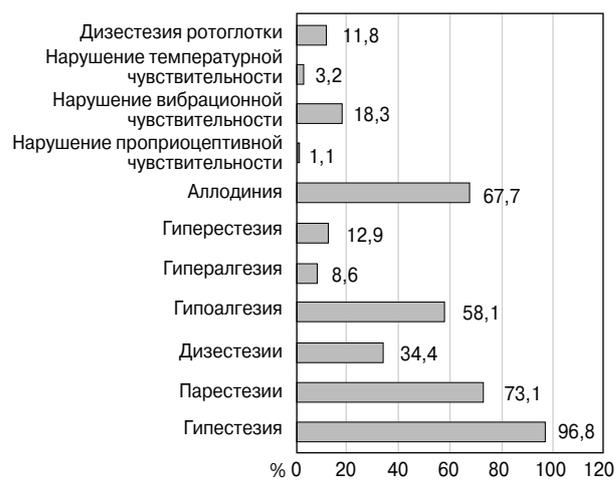
На основании представленных данных можно сделать вывод о более выраженном НБС среди всех неврологических нарушений у пациентов, включенных в выборку в рамках клинико-неврологического обследования. Сенсорные изменения характеризовались в основном нарушением поверхностной чувствительности.

В настоящее время антидепрессант дулоксетин представляет собой эффективный препарат в лечении НБ, обусловленной ХИПНП, препарат также входит в рекомендации Американского общества клинической онкологии и Европейского общества медицинской онкологии в качестве лечения данной патологии [13, 14]. Отечественный препарат азоксимера бромид, обладающий антиоксидантным действием, в ряде исследований продемонстрировал дополнительные возможности патогенетической терапии НБС и дальнейшее предотвращение развития ХИПНП.

В результате анализа характеристик НБС после завершения курса ХТ отмечено статистически значимое снижение выраженности симптомов, измеренных с помощью опросников DN4, PainDetect и ВАШ, у больных основных групп, в то же время в группе контроля наблюдалась обратная ситуация ($p < 0,05$); см. табл. 3. Полученные результаты указывают на равнозначную эффективность обоих используемых лекарственных препаратов в снижении проявлений НБС.

При исследовании двигательной функции все группы показали отсутствие отрицательной динамики за период наблюдения. Медианы мышечной силы составляли 5 баллов (норма) во всех исследуемых группах, статистически достоверной разницы не получено ($p > 0,05$).

Рис. 1. Частота чувствительных нарушений.



При анализе пациентов основных групп отмечены изменения в рефлекторной функции. За период проведения лекарственной терапии зафиксированы ухудшения биципитальных, триципитальных, карпорадиальных и ахилловых рефлексов в группе дулоксетина ($p < 0,05$). У пациентов группы азоксимера бромид удалось достигнуть стабилизации данного процесса ($p > 0,05$). Получено достоверное различие между группами дулоксетина и азоксимера бромид при анализе ахилловых рефлексов ($p < 0,05$). Вероятнее всего, полученные результаты могут быть связаны с детоксицирующими, антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами препарата азоксимера бромид.

При динамической оценке клинических показателей чувствительной сферы на момент окончания ХТ в группе пациентов с дулоксетинотерапией показано статистически значимое уменьшение выраженности гипестезии, парестезии, дизестезии и аллодинии ($p < 0,05$). В группе азоксимера бромид получены аналогичные результаты в виде уменьшения степени гипестезии, парестезии, гипоалгезии и аллодинии ($p < 0,05$).

Нарастание НБ по окончании ХТ у пациентов группы контроля коррелировало с угнетением рефлекторных функций, зарегистрировано достоверное снижение сухожильных и периостальных рефлексов (биципитальных, триципитальных, карпорадиальных и ахилловых; $p < 0,05$). При контрольном обследовании больных после проведения противоопухолевого лечения отмечено значительное ухудшение и в чувствительной сфере, которое проявлялось в виде нарастания парестезии, дизестезии, гипоалгезии и аллодинии ($p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, знания о ХИПНП и ассоциированной с ней НБ врачей-онкологов, динамическое наблюдение врача-невролога с применением набора клинических шкал и опросников, включая DN4, PainDetect и ВАШ, для оценки интенсивности НБ чрезвычайно важны и могут оказать существенное положительное влияние на общее благополучие пациентов на фоне проведения нейротоксической ХТ, облегчая проведение корректирующей терапии и повышая качество сопроводительной помощи, в рамках которой могут быть рекомендованы к применению дулоксетин и азоксимера бромид.

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. С.В. Чубыкина – разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, написание текста рукописи; М.Ю. Татарина – отбор, обследование пациентов, обработка, анализ и интерпретация данных; Г.Г. Авакян – обзор публикаций по теме статьи, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных; Р.И. Князев – редактирование, оформление списка литературы.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. S.V. Chubykina – development of the study design, literature review, verification of critical content, writing the text of the manuscript; M.Yu. Tatarinova – selection and examination of patients, data processing, analysis, and interpretation; G.G. Avakyan – literature review, data processing, analysis, and interpretation, statistical data processing; R.I. Knyazev – editing, compiling bibliographical references.

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 the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

- Jensen TS, Baron R, Haanpää M, et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain*. 2011;152(10):2204-5. DOI:10.1016/j.pain.2011.06.017
- Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Российский журнал боли*. 2018;4(58):5-41 [Davydov OS, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Neuropathic pain: clinical guidelines on the diagnostics and treatment from the Russian Association for the Studying of Pain. *Rossiiskii Zhurnal Boli*. 2018;4(58):5-41 (in Russian)]. DOI:10.25731/RASP.2018.04.025
- Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;16(3):17002. DOI:10.1038/nrdp.2017.2
- Yamamoto S, Egashira N. Drug Repositioning for the Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Mechanism- and Screening-Based Strategy. *Front Pharmacol*. 2021;14(11):607780. DOI:10.3389/fphar.2020.607780
- Kinga S. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: part 1-current state of knowledge and perspectives for pharmacotherapy. *Pharmacol Rep*. 2020;72(3):486-507. DOI:10.1007/s43440-020-00109-y
- Холодова Н.Б., Понкратова Ю.А., Синкин М.В. Клинические и электронейромиографические особенности постхимиотерапевтической полинейропатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(9):59-66 [Kholodova NB, Ponkratova YuA, Sinkin MV. Clinical and electromyography characteristics of chemotherapy-induced polyneuropathy. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. SS Korsakova*. 2017;117(9):59-66 (in Russian)]. DOI:10.17116/inevro20171179159-66
- Seretny M, Currie GL, Sena ES, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2014;155(12):2461-70. DOI:10.1016/j.pain.2014.09.020
- Brouwers EE, Huitema AD, Boogerd W, et al. Persistent neuropathy after treatment with cisplatin and oxaliplatin. *Acta Oncologica*. 2009;48:832-41. DOI:10.1080/02841860902806609
- Pietrangeli A, Leandri M, Terzoli E, et al. Persistence of high-dose oxaliplatin-induced neuropathy at long-term follow-up. *Eur Neurol*. 2006;56(1):13-6. DOI:10.1159/000094376
- Vilholm OJ, Christensen AA, Zedan AH, et al. Drug-Induced Peripheral Neuropathy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;115(2):185-92. DOI:10.1111/bcpt.12261
- Argyriou A, Bruna J, Marmiroli P, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): An update. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;82(1):51-77. DOI:10.1016/j.critrevonc.2011.04.012
- Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: Multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *PNAS*. 2000;97(7):3473-8. DOI:10.1073/pnas.97.7.3473
- Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, et al. American Society of Clinical Oncology. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014;32(18):1941-67. DOI:10.1200/JCO.2013.54.0914
- Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2020;38(28):3325-48. DOI:10.1200/JCO.20.01399
- Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, et al. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE – Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021;12(1):90-2. DOI:10.1016/j.ad.2019.05.009
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. Publish Date: November 27, 2017 Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf. Accessed: 22.03.2024.
- Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Health*. 1990;13(4):227-36. DOI:10.1002/nur.4770130405
- Bouhassira D, Attal N, Alchaar N, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114(1):29-36. DOI:10.1016/j.pain.2004.12.010
- Freyhagen R, Baron R, Gockel U. PainDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(10):1911-20. DOI:10.1185/030079906X132488
- Ватутин Н.Т., Склянная Е.В., Эль-Хатиб М.А., и др. Периферические полинейропатии, индуцированные различными химиотерапевтическими агентами: современное состояние проблемы. *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(2):105-9 [Vatutin NT, Sklyannaya EV, El-Khatib MA, et al. Peripheral neuropathies induced by various chemotherapeutic agents: current state of the problem. *Hematology and Transfusiology*. 2016;61(2):105-9 (in Russian)]. DOI:10.18821/0234-5730-2016-61-2-105-109
- Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, et al. Mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1451. DOI:10.3390/ijms20061451
- Семенова А.И. Кардио- и нейротоксичность противоопухолевых препаратов (патогенез, клиника, профилактика, лечение). *Практическая онкология*. 2009;10(3):168-76 [Semenova AI. Cardio- and neurotoxicity of anticancer drugs (pathogenesis, clinic, prevention, treatment). *Practical Oncology*. 2009;10(3):168-76 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.12.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.07.2024



OMNIDOCTOR.RU

Контроль нежелательных явлений – путь к достижению оптимальных результатов у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи: клинический случай

В.Д. Саникович^{✉1}, М.И. Секачева¹, Е.В. Орлова¹, Г.А. Габриелян¹, А.М. Борода¹, Ю.С. Агакина^{1,2}, И.В. Решетов¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия

Аннотация

Плоскоклеточный рак головы и шеи является шестым по распространенности раком во всем мире. При этом злокачественные опухоли среднего уха крайне редки. Плоскоклеточная карцинома – наиболее распространенный гистологический тип в этой области, который встречается более чем в 50% случаев. Сложные анатомо-топографические особенности внутреннего уха и стертая клиническая картина объясняют позднюю диагностику данного заболевания. Представлен клинический случай пациентки с высокодифференцированной плоскоклеточной карциномой среднего уха. Пациентка получила комплексное лечение, включающее в том числе лекарственную противоопухолевую терапию по протоколу TPEX: доцетаксел + цисплатин + цетуксимаб. Являясь высокоэффективным, данный протокол требует мультидисциплинарного подхода с целью обеспечения максимальной безопасности терапии. Клинический случай иллюстрирует классический «портрет» пациента с рецидивным или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи, а также дает практически исчерпывающее представление о спектре нежелательных явлений, с которыми сталкиваются такие пациенты и их лечащие врачи-онкологи. На клиническом примере разобраны особенности коррекции таких нежелательных явлений.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак головы и шеи, злокачественная опухоль среднего уха, системная противоопухолевая терапия, химиотерапия, ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста, нежелательные явления противоопухолевой терапии, цетуксимаб

Для цитирования: Саникович В.Д., Секачева М.И., Орлова Е.В., Габриелян Г.А., Борода А.М., Агакина Ю.С., Решетов И.В. Контроль нежелательных явлений – путь к достижению оптимальных результатов у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи: клинический случай. Consilium Medicum. 2024;26(6):386–395. DOI: 10.26442/20751753.2024.6.202912

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CASE REPORT

Adverse event management as a pathway to optimal outcomes in head and neck squamous cell carcinoma patients: A clinical case

Varvara D. Sanikovich^{✉1}, Marina I. Sekacheva¹, Ekaterina V. Orlova¹, Gaiane A. Gabrielian¹, Alexander M. Boroda¹, Juliya S. Agakina^{1,2}, Igor V. Reshetov¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Federal Research and Clinical Center of specialized types of health care and medical technology of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

Abstract

Squamous cell carcinoma of the head and neck is the sixth most common cancer worldwide. However, malignant tumors of the middle ear are extremely rare. Squamous cell carcinoma is the most common histologic type of tumor in this area, accounting for more than 50% of cases. Complex anatomical and topographic features of the inner ear and inapparent clinical symptoms result in delayed diagnosis of this disease. A case of a patient with highly differentiated middle ear squamous cell carcinoma is presented. The patient received complex treatment, including drug antitumor therapy according to the TPEX protocol: docetaxel + cisplatin + cetuximab. Being highly effective, this protocol requires a multidisciplinary approach in order to ensure maximum safety of therapy. The case illustrates the classic “portrait” of a patient with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck and also provides a comprehensive description of the spectrum of adverse events faced by such patients and their oncologists. Based on this clinical case, the features of management of such adverse events are analyzed.

Keywords: head and neck squamous cell carcinoma, middle ear malignancy, systemic antitumor therapy, chemotherapy, epidermal growth factor receptor inhibitors, antitumor therapy adverse events, cetuximab

For citation: Sanikovich VD, Sekacheva MI, Orlova EV, Gabrielian GA, Boroda AM, Agakina JS, Reshetov IV. Adverse event management as a pathway to optimal outcomes in head and neck squamous cell carcinoma patients: A clinical case. Consilium Medicum. 2024;26(6):386–395. DOI: 10.26442/20751753.2024.6.202912

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Саникович Варвара Дмитриевна – мл. науч. сотр. Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: sanikovich_v_d@staff.sechenov.ru

✉ Varvara D. Sanikovich – Res. Assist., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: sanikovich_v_d@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-4840-4106

Введение

Плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) является шестым по распространенности раком во всем мире: в 2022 г. зарегистрировано 890 тыс. новых случаев заболевания и 450 тыс. смертей [1]. Заболеваемость ПРГШ продолжает расти. Ожидается, что к 2030 г. она увеличится на 30% [1].

Злокачественные опухоли среднего уха крайне редки – всего 0,03% всех злокачественных новообразований головы и шеи [2]. Плоскоклеточная карцинома является наиболее распространенным гистологическим типом в этой области, встречаясь более чем в 50% случаев. Показатели выживаемости различаются в зависимости от гистологического подтипа. При этом плоскоклеточный рак имеет самую низкую 5-летнюю выживаемость – 23,9% по сравнению с 65% для аденокарциномы и 60% для других карцином [3].

Сложные анатомо-топографические особенности внутреннего уха и стертая клиническая картина объясняют позднюю диагностику данного заболевания. Подавляющее большинство пациентов требуют комплексного лечения, включающего лекарственную противоопухолевую терапию [4, 5].

Прогноз пациентов с рецидивным или метастатическим ПРГШ (Р/М ПРГШ) в целом неблагоприятный. Медиана общей выживаемости (ОВ) составляет от 6 до 15 мес [6], а 4-летняя ОВ при применении современной лекарственной терапии, такой как иммунотерапия или таргетная терапия в комбинации с химиотерапией, не превышает 30% [7]. Системная противоопухолевая терапия показана большинству пациентов данной группы. На выбор схемы системной терапии влияют предшествующее лечение, гистологические и молекулярно-генетические особенности опухоли, сопутствующие заболевания [6]. Хотелось бы отметить, что общее состояние пациента является самым сильным прогностическим фактором клинического исхода [8–11].

Качество жизни пациентов, связанное со здоровьем (health-related quality of life, HRQOL), при постановке диагноза в значительной степени ассоциировано с выжива-

емостью пациентов на фоне лечения. По результатам исследований пациенты с более низкими показателями ОВ имели более низкий уровень HRQOL до лечения и более резкое снижение HRQOL во время лечения [8]. Многие пациенты, пережившие комплексное противоопухолевое лечение, обременены длительно сохраняющимися симптомами, снижающими качество их жизни и общее функционирование, что в конечном итоге приводит к смертности, не связанной с раком (интеркуррентной) [12, 13]. Поэтому важна скрупулезная оценка клинического статуса пациента – сбор жалоб, физикальный осмотр, оценка результатов лабораторных и инструментальных исследований, которая позволяет сделать оптимальный выбор не только противоопухолевой, но и полноценной сопроводительной терапии.

Стандартом лечения неоперабельного Р/М ПРГШ является системная терапия с включением химиотерапевтических препаратов, производных платины, ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), моноклональных антител, блокирующих рецептор PD1. Комбинация цитостатиков с биологическими препаратами увеличивает эффективность лечения [14–16].

Цетуксимаб – ингибитор EGFR, занимает важное место в лечении эпителиальных злокачественных опухолей и является единственным таргетным препаратом, используемым для лечения плоскоклеточных опухолей головы и шеи [14–16]. В исследовании III фазы EXTREME получены данные, что добавление цетуксимаба к препаратам платины и 5-фторурацилу значительно улучшило ОВ, выживаемость без прогрессирования (ВБП) пациентов и частоту ответа на терапию по сравнению с одной химиотерапией в 1-й линии лечения пациентов с Р/М ПРГШ [17]. Немного позже результаты исследования TReXtreme показали, что комбинированная терапия с использованием цетуксимаба, доцетаксела и цисплатина демонстрирует сопоставимые показатели ОВ и ВБП, при этом частота объективного клинического ответа на данную схему лечения составляет 57% [18]. Эти протоколы признаны стандартом лечения данного заболевания во всем мире [14–16].

Секачева Марина Игоревна – д-р мед. наук, проф., дир. Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: sekacheva_m_i@staff.sechenov.ru

Орлова Екатерина Вадимовна – канд. мед. наук, доц. каф. кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: orlovaderm@yandex.ru

Габриелян Гаянэ Андраниковна – аспирант Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Email: gaya0412@mail.ru

Борода Александр Моисеевич – науч. сотр. Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: boroda_a_m@staff.sechenov.ru

Агакина Юлия Сергеевна – зав. онкологическим отделением противоопухолевой терапии Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), ассистент каф. онкологии и реконструктивной хирургии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России. E-mail: agakina_yu_s@staff.sechenov.ru

Решетов Игорь Владимирович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ivreshetov@mail.ru

Marina I. Sekacheva – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: sekacheva_m_i@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0003-0015-7094

Ekaterina V. Orlova – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: orlovaderm@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1684-8781

Gaiana A. Gabrielian – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Email: gaya0412@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9238-4165

Alexander M. Boroda – Res. Officer, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: boroda_a_m@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-4196-6042

Juliya S. Agakina – Department Head, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Assistant, Federal Research and Clinical Center of specialized types of health care and medical technology of the Federal Medical and Biological Agency. E-mail: agakina_yu_s@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-3556-2703

Igor V. Reshetov – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ivreshetov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0909-6278

Несмотря на высокую эффективность, данные протоколы связаны со значительной токсичностью – 82% случаев нежелательных явлений (НЯ) 3–4-й степени тяжести. Наиболее распространенными НЯ 3-й степени и выше по СТСАЕ 5.0 в протоколах химиотаргетной терапии EXTREME и TPEX являются: гематологические нарушения (нейтропения до 49%, анемия до 20%, тромбоцитопения до 20%), электролитные нарушения (наиболее часто гипомагниемия до 21%), инфекционные осложнения до 18%, гастроинтестинальная токсичность (тошнота и рвота до 11%), а также классоспецифический побочный эффект ингибиторов EGFR – дерматологическая токсичность разной степени (более 70–90%) [18].

Поддерживающая терапия имеет первостепенное значение на протяжении всего лечения ПРГШ. Она включает в себя все фармакологические вмешательства и действия, направленные на предотвращение, управление и смягчение многофакторного бремени симптомов, которые могут возникнуть в результате заболевания и/или его лечения [19].

Развитие токсических реакций снижает и без того нарушенное качество жизни онкологических пациентов, а также может отрицательно влиять на режим противоопухолевой терапии. Своевременное проведение интенсивной поддерживающей терапии снижает тяжесть развивающихся НЯ, улучшает качество жизни больных, их приверженность проводимой противоопухолевой терапии, минимизирует необходимость деэскалации дозы / отмены таргетного препарата.

Клинический случай не только иллюстрирует классический «портрет» пациента с Р/М ПРГШ, но и дает практически исчерпывающее представление о спектре НЯ, с которыми сталкиваются такие пациенты и их лечащие врачи-онкологи. На примере пациентки Б. подробно разобраны особенности коррекции НЯ, развившихся на фоне лечения.

Клинический случай

Пациентка Б., 48 лет. В 2020 г. стал беспокоить зуд в левом слуховом проходе, в январе 2022 г. появились боли в левом ухе.

При обследовании по данным компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) обнаружена опухоль среднего уха с распространением на внутреннее ухо и прорастанием в пирамиду височной кости с вовлечением твердой мозговой оболочки.

24.02.2022 выполнена биопсия опухоли и пункционная биопсия шейного лимфатического узла слева. По результатам гистологического и цитологического исследований нельзя исключить плоскоклеточный рак, данных за злокачественный рост в лимфоузле не получено.

19.04.2022 выполнена операция по удалению новообразования левой височно-подвисочной области с пластикой дефекта фасцией височной мышцы. Согласно протоколу операции: плоскость основания костной опухоли распространяется на сосцевидный отросток и пирамиду височной кости, разрушает наружную стенку слухового прохода и распространяется в область височно-нижнечелюстного сустава, пирамида височной кости разрушена вплоть до твердой мозговой оболочки, твердая мозговая оболочка интактна.

По результатам гистологического заключения: высокодифференцированная плоскоклеточная карцинома, G1.

Учитывая нерадикальное удаление, с 25 мая по 06 июля 2022 г. проведен курс конформной дистанционной лучевой терапии на область опухоли левого уха и зоны лимфооттока слева (заушные, предушные и верхнешейные лимфатические узлы), разовая очаговая доза 2 Гр, суммарная очаговая доза 50 Гр, локально на область опухоли подведена суммарная очаговая доза 60 Гр. Лучевая терапия проводилась на фоне еженедельных введений цисплатина 40 мг/м², выпол-

нено 5 введений. Пациентка переносила лечение с местной лучевой реакцией в виде эпидермита кожи полей облучения 1-й степени, эпителиита слизистой глотки 1-й степени, с тошнотой и рвотой в течение 3 дней после химиотерапии, потерей слуха на левое ухо.

После завершения лечения у онколога не наблюдалась.

С декабря 2022 г. отметила появление жжения в левом ухе, которое постепенно усиливалось, с января 2023 г. появились боли.

По данным КТ головы и шеи от 31.01.2023: состояние после удаления образования в левой височно-подвисочной области с пластикой дефекта фасцией височной мышцы от 19.04.2022 с последующей лучевой и химиотерапией. КТ-картина отрицательной динамики за счет тотального заполнения патологическим содержимым левого среднего уха (более вероятен отит, менее вероятен рецидив). Послеоперационные и постлучевые изменения в области левого наружного слухового прохода и ячеек левого сосцевидного отростка (фрагменты аутоотканей, постлучевой фиброз). Верхне-яремная лимфаденопатия с двух сторон (вероятнее всего, реактивного характера).

По данным МРТ головного мозга от 17.02.2023: признаки патологического содержимого в полости левого среднего уха, более вероятны воспалительные изменения, менее вероятен продолженный рост. Послеоперационные и постлучевые изменения в области левого наружного слухового прохода и ячеек левого сосцевидного отростка. Единичные очаги глиоза в веществе головного мозга сосудистого генеза.

Пациентку консультировал онколог, ситуация расценена как последствия лечения. Боли и жжение в левом слуховом проходе усиливались, достигали 6–8 баллов по Цифровой рейтинговой шкале и требовали ежедневного приема нестероидных противовоспалительных средств. В марте 2023 г. из слухового прохода появились выделения желтого цвета, в связи с чем снова проведено обследование.

По данным МРТ головного мозга от 06.06.2023: определяется накопление парамагнетика зоной по краю дефекта пирамиды височной кости, в слуховом проходе (размер зоны ~26×11 мм) – рецидив? Содержимое клеток сосцевидного отростка контрастное вещество не накапливает. После введения парамагнетика достоверно сказать о накоплении контрастного вещества оболочками мозга левой височной области не представляется возможным. Другие области контраст не накапливают. Наружная замещающая гидроцефалия.

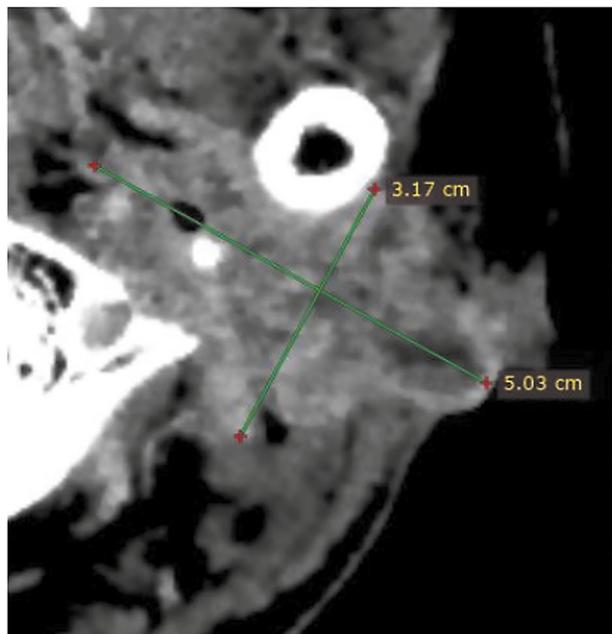
При отоскопии: слуховой проход obturated образованием розового цвета, бугристым, при дотрагивании не кровоточит, выделяется слизисто-гнойное отделяемое. Барабанная перепонка не обозрима.

20.06.2023 выполнена биопсия новообразования наружного слухового прохода слева. По результатам гистологического исследования: высокодифференцированный плоскоклеточный рак, G1. По результатам иммуногистохимического исследования экспрессии PD-L1 не выявлено.

В июле 2023 г. пациентка отметила появление асимметрии лица слева: опущение брови, уголка губ, щеки, невозможность полностью закрыть левый глаз, затруднения при глотании твердой пищи, периодическое поперхивание.

По данным КТ головного мозга, головы и шеи, органов грудной клетки, органов брюшной полости с внутривенным контрастированием от 20.07.2023 (рис. 1): слева отмечается снижение пневматизации среднего уха, сосцевидного отростка за счет патологического содержимого, деструкция костных структур пирамиды левой височной кости, слуховые косточки визуализируются фрагментарно. В мягких тканях вокруг сосцевидного отростка левой височной кости, левой околушной области – патологическая опухоль инфильтрация размерами 50×32 мм. Лимфоузлы шеи не увеличены. В остальном без особенностей.

Рис. 1. Результаты КТ головы от 20.07.2023: патологическая опухолевая инфильтрация мягких тканей вокруг сосцевидного отростка левой височной кости, левой околоушной области.



Учитывая распространенность опухолевого процесса, проведенное лечение и соматический статус пациентки, рекомендовано проведение системной противоопухолевой лекарственной терапии по протоколу ТРЕх.

Итак, на момент старта терапии качество жизни пациентки значимо снижено: присутствуют нарушение слуха и акта глотания, выраженный болевой синдром, потеря веса, нарушение закрытия левого века и эстетические дефекты вследствие поражения лицевого нерва.

Профиль токсичности предстоящего лечения: гематологическая токсичность (анемия, лейкопения), гипомагнемия, акнеподобная сыпь, алопеция, тошнота, общая слабость [18].

Перед началом терапии с учетом жалоб и объективно-го статуса, профиля НЯ планируемой терапии пациентке даны рекомендации по сопроводительной терапии:

- с целью адекватного обезболивания рекомендовано продолжить прием нимесулида по 100 мг 1–2 раза в сутки (пациентка самостоятельно начала прием препа-

рата ранее, с достаточным эффектом) + прием гастропротекторов;

- с целью нутритивной поддержки и в связи с нарушением глотания рекомендовано сипинговое питание по 1–2 коктейля в сутки, проведена беседа о рекомендуемой диете и увеличении калорийности рациона;
- с целью предотвращения сухости роговицы из-за нарушения закрытия левого века рекомендовано использование увлажняющих офтальмологических растворов ежедневно, несколько раз в сутки;
- пациентке выдана памятка для пациентов, получающих лечение анти-EGFR препаратами, от Российского общества клинической онкологии (RUSSCO)*, проведена беседа об ожидаемых проявлениях со стороны кожи на фоне лечения.

С 26.07.2023 пациентке начали лекарственную противоопухолевую терапию по протоколу ТРЕх: доцетаксел 75 мг/м² + цисплатин 75 мг/м² внутривенно капать 1 раз в 3 недели + цетуксимаб 400 мг/м² (нагрузочная доза) / 250 мг/м² внутривенно капать 1 раз в неделю.

На 7-й день лечения отметили появление папуло-пустулезной сыпи со слабо выраженной инфильтрацией в области лица, грудной клетки и спины, покрывающей <10% площади поверхности тела (1-я степень по СТCAE 5.0). Пациентку консультировал дерматолог, рекомендована наружная терапия: крем бетаметазон + фузидовая кислота 2 раза в сутки с предварительной обработкой раствором хлоргексидина участков скопления пустул с гнойным отделяемым (рис. 2).

На 15-й день лечения отметили отрицательную динамику – увеличение площади акнеподобной сыпи, ее интенсивности (2-я степень по СТCAE 5.0). Пациентку повторно консультировал дерматолог. Рекомендована терапия: доксициклин 100 мг внутрь 2 раз в сутки первые 3 дня и 1 раз в сутки в дальнейшем; тетрациклиновая мазь 2 раза в сутки с последующим переходом на Метилурациловую мазь 2 раза в сутки наружно (рис. 3).

После начала терапии доксициклином и усиления местной терапии на 22-й день лечения отмечены выраженная положительная динамика в виде отсутствия свежих пустул, уменьшения площади поражения и появления среднепластинчатого поствоспалительного шелушения (рис. 4).

В исследованиях отмечается корреляция между выраженностью кожной токсичности, индуцированной цетуксимабом, и эффективностью лечения, в том числе при целенаправленном изучении такой взаимосвязи у пациентов с Р/М ПРГШ [6]. Данные свидетельствуют о том,

Рис. 2. 7-й день лечения. Папуло-пустулезная сыпь со слабо выраженной инфильтрацией в области лица, грудной клетки и спины, покрывающей <10% площади поверхности тела (1-я степень по СТCAE 5.0).



*<https://www.rosoncweb.ru/library/patient/003/pamyatka.pdf>.

Рис. 3. 15-й день лечения. Увеличение площади акнеподобной сыпи, ее интенсивности (2-я степень по CTCAE 5.0).**Рис. 4. 22-й день лечения.** Положительная динамика акнеподобной сыпи на фоне сопроводительной терапии в виде отсутствия свежих пустул, уменьшения площади поражения и появления среднепластинчатого поствоспалительного шелушения.

что ранняя кожная токсичность является предиктором хорошего ответа на лечение [6]. Учитывая этот факт, тем более важно избегать прерывания и прекращения лечения из-за токсичности для достижения максимального эффекта.

До начала лечения ингибиторами EGFR с пациентами должна быть проведена беседа о проявлениях кожной токсичности и должны быть даны рекомендации по базовому уходу за кожей – увлажнение, защита от солнца и агрессивных реагентов и т.д. Специально разработанные памятки* облегчают эту задачу и удобны для врачей и больных.

Всем пациентам, получающим терапию ингибиторами EGFR, следует проводить профилактику дерматологических НЯ (дНЯ) накануне или с 1-го дня противоопухолевой терапии, включая системную профилактическую антибактериальную терапию доксициклином в дозе 100 мг 1 раз в сутки (по клиническим рекомендациям RUSSCO, 2 раза в сутки по рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии), которая помогает избежать развития акнеподобной сыпи тяжелой степени [20].

Учитывая жалобы пациентки Б., предстоящую химиотерапию и наиболее частые побочные эффекты докси-

циклина (тошнота, головная боль, гриппоподобный синдром) [21], мы приняли решение не начинать терапию доксициклином в качестве профилактики, чтобы не усугублять общее состояние больной. Прием доксициклина был начат с лечебной целью с момента развития акнеподобной сыпи 2-й степени тяжести и продолжался практически на протяжении всего лечения пациентки. Переносимость препарата была хорошей, что ретроспективно заставляет задуматься, действительно ли наше осторожное решение улучшило качество жизни пациентки.

Ко 2-му курсу химиотерапии пациентка отметила уменьшение болевого синдрома до 3–4 баллов по Цифровой рейтинговой шкале. Со слов пациентки, прием обезболивающих препаратов более не требовался.

Терапия боли играет ключевую роль в улучшении качества жизни пациентов с онкологическими заболеваниями: снижает стресс, раздражение, депрессию, уменьшает социальную дезадаптацию, позволяет пациентам активнее участвовать в повседневной жизни и процессе лечения. Плохой контроль боли ассоциируется с более ранним на-

ступлением летального исхода у онкологических пациентов [22].

В данном конкретном случае хотелось бы обратить внимание на проблему страха длительного, ежедневного приема обезболивающих препаратов, который часто присутствует у пациентов и обусловлен недостаточным информированием о значении максимального купирования боли. При тщательном расспросе мы выяснили, что пациентка опасалась использовать обезболивающие препараты ежедневно, терпела боль и прибегала к анальгетикам только в случае обострения боли. После детального обсуждения причин развития и последствий хронического болевого синдрома, его влияния на опухолевый процесс и прогноз заболевания, безопасности контролируемого врачом приема обезболивающих препаратов рекомендуемый режим анальгезирующей терапии был налажен.

Пациенты должны быть информированы о возможном возникновении боли на любой стадии заболевания, во время и после диагностических мероприятий, противоопухолевого лечения. Необходимо поощрять общение с врачом по поводу всех неприятных ощущений, эффективности терапии и побочных эффектов. Обучение и вовлечение пациента в процесс терапии боли улучшает как коммуникацию, так и эффективность облегчения боли за счет более глубокого понимания со стороны пациента и более точной оценки ситуации врачом [23].

На 43-й день лечения впервые зарегистрирована гипомagnesия 1-й степени по СТСАЕ 5.0. В связи с этим начат прием магния оротата 500 мг 3 раза в сутки. Бессимптомная гипомagnesия 2–3-й степени по СТСАЕ 5.0 наблюдалась на протяжении всего периода последующей терапии цетуксимабом, проводилась постоянная терапия пероральными препаратами магния в дозе 500–1000 мг 3 раза в сутки.

При участии ионов магния реализуются мышечные сокращения, осуществляется передача сигнала в тканях, обладающих электрической активностью, регулируется частота сердечных сокращений, сосудистый тонус и артериальное давление, контролируется уровень глюкозы в крови [24]. Магний необходим и для поддержания баланса калия внутри клеток, поэтому его дефицит является одной из причин развития гипокалиемии [25]. На фоне применения цетуксимаба риск гипомagnesии возрастает в 6 раз [26].

Поскольку специфические подходы к лечению и профилактике гипомagnesии, индуцированной противоопухолевыми препаратами, в настоящее время не разработаны, рекомендуется использовать общие алгоритмы ведения пациентов с дефицитом магния [27].

При отсутствии острых симптомов гипомagnesию можно лечить пероральными препаратами магния (магния оротата дигидрат, цитрат, глюконат), при сопутствующей гипокалиемии одновременным назначением препаратов калия и магния. При тяжелой или симптоматической гипомagnesии у больных с нарушениями всасывания в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и/или рвотой, диареей требуется парентеральное введение [28].

В клиническом примере, несмотря на достижение 3-й степени гипомagnesии по лабораторным результатам, клинических симптомов не наблюдалось, в связи с чем терапия осуществлялась только перорально.

На фоне проведения химиотаргетной терапии отмечалась гематологическая токсичность (максимальная степень по СТСАЕ 5.0): анемия (1-я степень), лейкопения (2-я степень), нейтропения (2-я степень), лимфоцитопения (2-я степень). Лейкопения самостоятельно разрешалась в течение межкурсового периода химиотерапии, поддержка гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) не требовалась.

Согласно клиническим рекомендациям RUSSCO и Национальной онкологической сети (США) из протоколов лекарственной терапии ПРГШ только комбинация DCF (доцетаксел + цисплатин + 5-фторурацил) ассоциирована с высоким (>20%) риском развития фебрильной нейтропении и требует профилактического назначения Г-КСФ [29, 30].

На фоне протоколов EXTREME и TREx рекомендуется оценка продолжительности и глубины нейтропении посредством еженедельного контроля клинического анализа крови и индивидуальное принятие решения о необходимости применения Г-КСФ [29, 30].

На 4-м цикле химиотаргетной терапии через 10 мин после начала введения цисплатина у пациентки Б. отмечено развитие анафилактической реакции в виде покраснения кожи лица и груди, ладоней и ступней, отека лица, губ, кистей, гипотензии. Инфузия остановлена. Реакция купирована до развития жизнеугрожающих осложнений (ларингеальный отек, бронхоспазм): дексаметазон 20 мг на 250 мл 0,9% NaCl внутривенно струйно, преднизолон 60 мг внутривенно болюсно.

Инфузионные реакции (ИР) на фоне производных платины чаще относятся к I типу – анафилактический, гиперчувствительность немедленного типа (опосредованная иммуноглобулином E) – и связаны с повторным воздействием агента. Частота анафилактических реакций на препараты платины достаточно высокая – до 10–27%.

Алгоритм коррекции ИР зависит от симптомов, но всегда включает в себя применение глюкокортикостероидов в дозе 1–2 мг/кг.

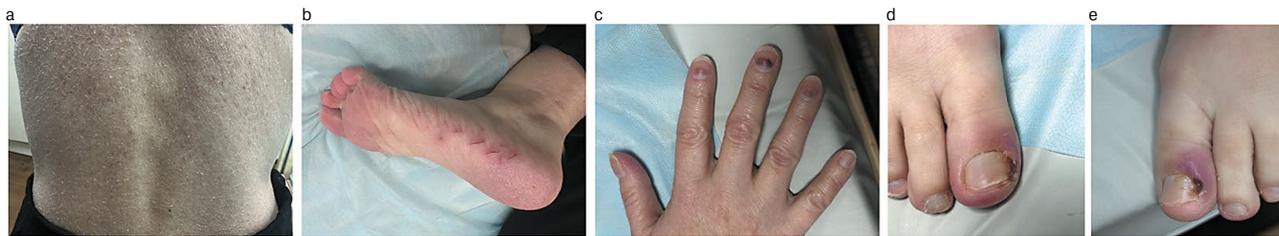
Тяжесть и характер реакции, риски повторной реакции, клиническая польза от продолжения терапии определяют возможность возобновления лечения. По рекомендациям RUSSCO от повторного назначения препаратов после ИР 3-й степени тяжести по СТСАЕ 5.0 или выше следует воздержаться [31].

По результатам контрольного обследования через 3 мес после начала лечения по данным КТ головного мозга, головы и шеи, органов грудной клетки отмечалась положительная динамика в виде уменьшения размеров опухоли на 16% – стабилизация по RECIST 1.1. Клинически пациентка отмечает практически полный регресс болевых ощущений до 1–2 баллов по Визуальной аналоговой шкале. На фоне местной и системной антибактериальной терапии достигнут контроль дНЯ – отмечаются единичные элементы акнеподобной сыпи красного цвета на коже лица и груди.

В связи с анафилактической реакцией принято решение о полной отмене химиотерапии. Продолжение таргетной терапии цетуксимабом в монорежиме.

На фоне монотерапии цетуксимабом отмечались выраженные сухость и шелушение кожи, болезненные трещины кожи на подушечках пальцев рук и подошвах стоп, изменение ногтевого ложа пальцев рук в виде покраснения, паронихии больших пальцев ног (рис. 5). Выявленные дерматологические изменения соответствовали ладонно-подошвенному синдрому 2-й степени по СТСАЕ 5.0. Пациентка находилась под наблюдением дерматолога, проводилась терапия: Фукорцин 2 раза в день по 3 капли на большие пальцы ног, Банеоцин порошок 1 слой 2 раза в день; на кожу лица – Метилурациловая мазь на ночь 1 слой, Радевит Актив мазь [ретинола пальмитат (витамин А) + α-токоферола ацетат (витамин Е) + эргокальциферол (витамин D₂)] 1 слой 2–3 раза в день; на кожу тела – Радевит Актив мазь, крем с пантенолом, крем с мочевиной 5–10%, на кожу рук – мазь Адвантан (метилпреднизолона ацетонат). Продолжена терапия доксициклином 100 мг 1 раз в сутки.

Рис. 5. Изменения кожи на фоне монотерапии цетуксимабом. а – тотальный ксероз с выраженным шелушением в области спины; б – акральная кератодермия с линейными трещинами в местах максимального растяжения кожи; с – тотальные гематомы ногтевого ложа; d, e – боковые околоногтевые валики с воспалительными гранулемами и серозно-геморрагическими корками.



Различные виды дНЯ развиваются в разное время от момента начала лечения, сменяя и часто отягощая друг друга, поэтому крайне важен динамический мониторинг врача-дерматовенеролога с постоянной коррекцией терапии, а не однократная консультация [32].

Ксероз, зуд, трещины, паронихии возникают в течение 1–3 мес с момента начала лечения. К поздним видам дНЯ относятся пиогенная гранулема, гипертрихоз, трихомегалия, с которыми, к счастью, не столкнулась наша пациентка [32].

Для лечения сухости кожи рекомендуется использовать увлажняющие средства без потенциальных раздражителей. Предпочтение стоит отдавать продуктам с жирной основой, которые могут содержать в составе мочевины. Однако следует осторожно применять жирные средства на коже лица, груди и участках с повышенным оволосением, так как они могут закупоривать сально-волосяные фолликулы и вызывать воспаление [20, 32].

Для лечения трещин на коже рекомендуются жирные увлажняющие кремы с пантенолом 5–9%, декспантенолом 5%. Применение антисептических растворов снижает риск присоединения вторичной инфекции. При выраженной болезненности и длительном существовании трещин, паронихиях эффективна комбинированная мазь с офлоксацином 1%, метилурацилом 4% и лидокаином 3%. Использование цианоакрилатных препаратов и гидроколлоидных повязок позволяет герметизировать трещины, облегчая боль, ускоряя заживление и предотвращая инфицирование. При первых признаках нагноения паронихии, выраженном болевом синдроме, лихорадке, отеке или формировании инфекционной гранулемы рекомендован осмотр хирурга [20, 32].

На протяжении всего лечения нашу пациентку сопровождал целый комплекс дНЯ: акнеподобная сыпь, ксероз и трещины кожи, ладонно-подошвенный синдром. Проявления этого специфического вида токсичности сопровождались не только рядом неприятных симптомов, таких как зуд, жжение, болевой синдром, но и выраженным психологическим дискомфортом в связи с локализацией высыпаний на эстетически значимых участках кожи – лице, в зоне декольте.

На наш взгляд именно тесное междисциплинарное сотрудничество онкологов и дерматовенерологов стало значимым фактором успешного предотвращения дерматологической токсичности тяжелой степени.

За период лечения у пациентки отмечалось динамическое снижение массы тела, за год лечения она потеряла 20% первоначального веса, несмотря на нутритивную поддержку и повышенную калорийность рациона.

У больных РГШ, по сравнению с пациентами с другими локализациями опухолей, достаточно причин для недоения: вовлечение структур, предназначенных для приема пищи, опухолезависимая анорексия и, наконец, местная

токсичность онкологической терапии вследствие повреждения верхних отделов ЖКТ.

Потеря веса и нутритивная недостаточность у пациентов с РГШ имеет важное клиническое значение, так как связана с неэффективным ответом и повышенной токсичностью лечения, вынужденным прерыванием терапии, ухудшением функционального состояния пациентов, что в конечном итоге приводит к снижению качества жизни и значительному снижению выживаемости [33]. Поддержание адекватного пищевого статуса, функции глотания и калорийности питания жизненно необходимы на протяжении всего периода лечения [34].

Нутритивную поддержку следует начинать как можно раньше, поскольку при легкой степени питательной недостаточности гораздо проще стабилизировать нутритивный статус и предотвратить тяжелое истощение пациентов [35].

Пероральный прием пищи является предпочтительным во всех случаях, когда адекватное питание может быть обеспечено через рот. Во всех остальных ситуациях следует выбирать энтеральное или парентеральное питание. Энтеральное питание предпочтительнее парентерального, поскольку является физиологически естественным, поддерживает функцию ЖКТ, защищая его от атрофии, а также поддерживает иммунную функцию кишечника [36].

По данным контрольной КТ от 18.06.2024 (через 12 мес от момента начала лечения рецидива заболевания) зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса в виде увеличения размера опухоли на 25% от надгрудки (-20% от первоначального размера опухоли), новых очагов не выявлено.

Таргетная терапия цетуксимабом отменена, пациентке запланировано начало новой линии терапии.

Таким образом, применение современной лекарственной терапии и своевременная коррекция НЯ привели к достижению у данной пациентки с рецидивным ПРГШ ВВП 12 мес, что превышает медиану ВВП в исследовании TPEXtreme в 2 раза.

Заключение

Диагноз РГШ представляет собой один из самых сложных сценариев в онкологии, с которым приходится иметь дело как пациенту, так и лечащему врачу. Прогрессирование ПРГШ связано с тяжелым бременем симптомов, изменяющих базовые способности человека – нормально есть, пить, глотать, говорить и дышать. Опухоль может быть причиной сильной боли, значительного сокращения рациона питания, неконтролируемого кровотечения, обезображивания, психологического дистресса, социальной изоляции и общего значительного снижения качества жизни человека. Степень выраженности симптомов оказывает негативное влияние на выживаемость. Учитывая биологическую агрессивность ПРГШ, контроль симптомов является одной из ключевых задач лечения как в потенциально

излечимых, так и в паллиативных ситуациях, принимая во внимание, что многие пациенты считают его приоритетным по сравнению с выживанием [19].

Сложность лечения ПРГШ подчеркивает важность мультидисциплинарного опыта в лечении заболевания, а также других факторов, таких как оперативная доступность многоплановой поддерживающей терапии. Своевременный контроль и коррекция НЯ у пациентки Б. позволили достичь оптимального результата терапии с применением цетуксимаба и сохранения качества жизни.

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. 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. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024. Available at: <https://gco.iarc.who.int/today>. Accessed: 15.05.2024.
2. Srivani N, Joyce TM. Clinicopathology of Middle Ear Tumours: A Retrospective Study from a Tertiary Care Hospital, Hyderabad, India. *J Clin Diagn Res.* 2022;16(7):EC27-31. DOI:10.7860/JCDR/2022/52936/16646
3. Gurgel RK, Karnell LH, Hansen MR. Middle ear cancer: a population-based study. *Laryngoscope.* 2009;119(10):1913-7. DOI:10.1002/lary.20202
4. Hu XD, Wu TT, Zhou SH. Squamous cell carcinoma of the middle ear: report of three cases. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(2):2979-84.
5. Attakkil A, Thorawade V, Jagade M, et al. Squamous Cell Carcinoma of the Middle Ear Mimicking CSOM with Intracranial Complications: A Diagnostic Dilemma. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery.* 2014;3:376-81. DOI:10.4236/ijohns.2014.36067
6. Pontes F, Garcia AR, Domingues I, et al. Survival predictors and outcomes of patients with recurrent and/or metastatic head and neck cancer treated with chemotherapy plus cetuximab as first-line therapy: A real-world retrospective study. *Cancer Treat Res Commun.* 2021;27:100375. DOI:10.1016/j.ctarc.2021.100375
7. Burtens B, Harrington KJ, Greil R, et al.; KEYNOTE-048 Investigators. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;394(10212):1915-28. DOI:10.1016/S0140-6736(19)32591-7. Erratum in: *Lancet.* 2020;395(10220):272. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30116-1. Erratum in: *Lancet.* 2020;395(10224):564. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30254-3. Erratum in: *Lancet.* 2021;397(10291):2252. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01119-3
8. Rettig EM, D'Souza G, Thompson CB, et al. Health-related quality of life before and after head and neck squamous cell carcinoma: Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare Health Outcomes Survey linkage. *Cancer.* 2016;122(12):1861-70. DOI:10.1002/cncr.30005
9. Quinten C, Coens C, Mauer M, et al.; EORTC Clinical Groups. Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials. *Lancet Oncol.* 2009;10(9):865-71. DOI:10.1016/S1470-2045(09)70200-1
10. Rogers SN, Waylen AE, Thomas S, et al. Quality of life, cognitive, physical and emotional function at diagnosis predicts head and neck cancer survival: analysis of cases from the Head and Neck 5000 study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277(5):1515-23. DOI:10.1007/s00405-020-05850-x
11. Head & Neck Cancers: Essentials for Clinicians. Edited by L Licita, MV Karamouzis. 2017.
12. Lop J, Venegas MDP, Pujol A, et al. Causes of long-term mortality in patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022;279(7):3657-64. DOI:10.1007/s00405-021-07211-8
13. Zapata I, Alvarez M, Hidalgo R, et al. Causes of death in patients with locally advanced head and neck cancer treated with radiotherapy and systemic therapy. *BMC Cancer.* 2019;19(1):1241. DOI:10.1186/s12885-019-6427-1
14. Болотина Л.В., Владимиров Л.Ю., Деньгина Н.В., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению опухолей головы и шеи. *Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли.* 2023;13(352):100-19 [Bolotina LV, Vladimirova Llu, Den'gina NV, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniu opukholei golovy i shei. *Prakticheskie Rekomendatsii RUSSCO, Chast' 1. Zlokachestvennye Opukholi.* 2023;13(352):100-19 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2023-13-352-1-100-119
15. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, et al.; EHSN Executive Board; ESMO Guidelines Committee; ESTRO Executive Board. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHSN-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1462-75. DOI:10.1016/j.annonc.2020.07.011
16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Head and Neck Cancers. Version 4.2024 – May 1, 2024.
17. Black MD, Yoo J, Fung K, et al. Personalized Treatment of Recurrent, Metastatic Head and Neck Cancer Guided by Patient-Derived Xenograft Models. *Cureus.* 2024;16(2):e53645. DOI:10.7759/cureus.53645
18. Guigay J, Aupérin A, Fayette J, et al.; GORTEC; AIO; TTCC, and UniCancer Head and Neck groups. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPExtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):463-75. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30755-5
19. Bonomo P, Paderno A, Mattavelli D, et al. Quality Assessment in Supportive Care in Head and Neck Cancer. *Front Oncol.* 2019;9:926. DOI:10.3389/fonc.2019.00926
20. Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. *Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли.* 2023;13(352):108-31 [Koroleva IA, Bolotina LV, Gladkov OA, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniu dermatologicheskikh reaksii u patientsov, poluchaiushchikh protivopukhlevuiu lekarstvennuiu terapiyu. *Prakticheskie Rekomendatsii RUSSCO, Chast' 2. Zlokachestvennye Opukholi.* 2023;13(352):108-31 (in Russian)].
21. Doxycycline Side Effects from Drugs.com; 1996–2018. Available at: <https://www.drugs.com/sfx/doxycycline-side-effects.html#professional-info>. Accessed: 15.05.2024.
22. Boland JW, Allgar V, Boland EG, et al. The relationship between pain, analgesics and survival in patients with advanced cancer; a secondary data analysis of the international European palliative care Cancer symptom study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020;76(3):393-402. DOI:10.1007/s00228-019-02801-2
23. Fallon M, Giusti R, Aielli F, et al.; ESMO Guidelines Committee. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl. 4):iv166-91. DOI:10.1093/annonc/mdy152
24. Katopodis P, Karteris E, Katopodis KP. Pathophysiology of Drug-Induced Hypomagnesaemia. *Drug Saf.* 2020;43(9):867-80. DOI:10.1007/s40264-020-00947-y
25. Huang CL, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(10):2649-52. DOI:10.1681/ASN.2007070792
26. Verzico I, Regolisti G, Quaini F, et al. Electrolyte Disorders Induced by Antineoplastic Drugs. *Front Oncol.* 2020;10:779. DOI:10.3389/fonc.2020.00779
27. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Клепикова М.В. Лекарственно-индуцированный дефицит электролитов. Часть 2. Лекарственно-индуцированная гипомagneмия. *РМЖ.* 2020;12:36-48 [Ostroumova OD, Kochetkov AI, Klepikova MV. Drug-induced electrolyte disorder. Part 2. Drug-induced hypomagnesaemia. *RMJ.* 2020;12:36-48 (in Russian)].
28. Workeneh BT, Uppal NN, Jhaveri KD, Rondon-Berrios H. Hypomagnesaemia in the Cancer Patient. *Kidney360.* 2020;2(1):154-66. DOI:10.34067/KID.0005622020
29. Сакаева Д.Д., Борисов К.Е., Булавина И.С., и др. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении. *Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли.* 2023;13(352):62-71 [Sakaeva DD, Borisov KE, Bulavina IS, et al. Prakticheskie

- рекомандatsii po diagnostike i lecheniiu febril'noi neitropenii. *Prakticheskie Rekomendatsii RUSSCO, Chast' 2. Zlokachestvennye Opukholi*. 2023;13(#3s2):62-71 (in Russian).
30. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Hematopoietic Growth Factors. Version 3.2024 – January 30, 2024.
31. Орлова Р.В., Жабина А.С., Иванова А.К., и др. Практические рекомендации по лечению инфузионных реакций при проведении противоопухолевой лекарственной терапии. *Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли*. 2023;13(#3s2):261-81 [Orlova RV, Zhabina AS, Ivanova AK, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lecheniiu infuzionnykh reaktzii pri provedenii protivopukholevoi lekarstvennoi terapii. *Prakticheskie Rekomendatsii RUSSCO, Chast' 2. Zlokachestvennye Opukholi*. 2023;13(#3s2):261-81 (in Russian)].
32. Полонская А.С., Шахина Е.А., Круглова Л.С. Дерматологические нежелательные явления ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста: современный взгляд на междисциплинарную проблему. *Опухоли головы и шеи*. 2021;11(4):97-109 [Polonskaia AS, Shatokhina EA, Kruglova LS. Dermatologic adverse events associated with epidermal growth factor receptor inhibitors: current concepts of interdisciplinary problem. *Head and Neck Tumor*. 2021;11(4):97-109 (in Russian)]. DOI:10.17650/2222-1468-2021-11-4-97-109
33. Bozzetti F, Cotogni P. Nutritional Issues in Head and Neck Cancer Patients. *Healthcare (Basel)*. 2020;8(2):102. DOI:10.3390/healthcare8020102
34. Kristensen MB, Isenring E, Brown B. Nutrition and swallowing therapy strategies for patients with head and neck cancer. *Nutrition*. 2020;69:110548. DOI:10.1016/j.nut.2019.06.028
35. Сытов А.В., Зузов С.А., Кукош М.Ю., и др. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных. *Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли*. 2023;13(#3s2):131-41 [Syto AV, Zuzov SA, Kukosh Mlu, et al. Prakticheskie rekomendatsii po nutritivnoi podderzhke onkologicheskikh bol'nykh. *Prakticheskie Rekomendatsii RUSSCO, Chast' 2. Zlokachestvennye Opukholi*. 2023;13(#3s2):131-41 (in Russian)].
36. Martinovic D, Tokic D, Puizina Mladinic E, et al. Nutritional Management of Patients with Head and Neck Cancer-A Comprehensive Review. *Nutrients*. 2023;15(8):1864. DOI:10.3390/nu15081864

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.06.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.07.2024



OMNIDOCTOR.RU