

Онкология Сегодня

www.abvpress.ru

www.medvedomosti.media/oncology



ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

ИЮНЬ 2024 № 2 (58)

слово редактора



**Николай Владимирович
ЖУКОВ**

Д.м.н., профессор, руководитель отдела
междисциплинарной онкологии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России

Дорогие коллеги!

Этот первый летний номер газеты, который вы держите в руках, приурочен к очередному X петербургскому международному онкологическому форуму «Белые ночи», который пройдет в северной столице России с третьего по седьмое июля 2024 года.

Это одно из крупнейших мероприятий в области онкологии собирает на своих площадках широкий круг специалистов из нашей страны, ближнего и дальнего зарубежья.

Основная цель онкологического форума состоит в обмене самой свежей профессиональной информацией и консолидации сил медицинского сообщества для повышения качества оказания медицинской помощи, снижения заболеваемости и смертности населения от онкологических заболеваний.

Надеюсь, вы получите удовольствие от участия в этом авторитетном мероприятии, а мы, со своей стороны, как всегда, осветим наиболее значимые доклады и события состоявшегося онкологического форума.

А пока предлагаем читателям ознакомиться с текущим номером, который по традиции охватывает широкий спектр вопросов, начиная с проблемы обеспеченности онкологических больных всем необходимым и сопроводительной терапии и заканчивая перспективными направлениями лучевой терапии.

Надеемся, что поднятые в газете темы окажутся вам интересны.

БЕСЕДА С ЭКСПЕРТОМ

Гормональная и таргетная терапия рака молочной железы: насколько они доступны российской пациентке?

На этот вопрос отвечает Николай Викторович Кислов, к.м.н., онколог ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница», главный внештатный специалист-онколог областного Департамента здравоохранения и фармации с 2017 по 2023 гг.

— **Рак молочной железы (РМЖ) — наиболее частое злокачественное новообразование (ЗНО) у женщин в России и во многих странах мира. В Ярославской области (ЯО) та же ситуация?**

— Безусловно. В нашем регионе РМЖ — самая распространенная женская опухоль. Более того, у нас заболеваемость РМЖ выше, чем в среднем по России. Например, в 2022 году в ЯО было выявлено примерно 800 новых случаев РМЖ при заболеваемости 116 случаев на 100 тыс. населения, тогда как по РФ в 2021 году — 90 случаев на 100 тыс. населения.

— **Откуда такая разница?**

— Причина — в возрастной структуре населения нашей области. Как известно, подавляющее большинство ЗНО — типичные болезни ста-



реющего человечества. Поскольку средний возраст ярославцев быстро растет, то и в целом онкологическая заболеваемость у нас одна из самых высоких в РФ. Причем старше мы сравнительно быстро: население региона сегодня — одно из самых пожилых в стране.

— **Можно ли сравнить средний возраст заболевших РМЖ в РФ и ЯО?**

— Корректнее здесь оперировать другим показателем — пиком заболеваемости РМЖ. Так вот, в 2022 году в нашем регионе он приходился на возрастную промежуток 65–69 лет. Что касается общероссийских данных, то в 2023 году этот показатель соответствовал примерно 61 году.

— **Некоторые ЗНО сегодня молодеют. А как насчет РМЖ?**

— В Ярославской области подобной тенденции не отмечается. И если бы она имела место, то это, как мне кажется, негативно отразилось бы на результатах нашей борьбы с этой опухолью. Ведь чаще всего (примерно в 65–70 % случаев) пожилые женщины заболевают

менее агрессивными гормонозависимыми формами РМЖ.

Для женщин среднего и молодого возраста характерны более агрессивные гормононегативные формы данной болезни. Наиболее же сложная ситуация складывается с РМЖ на фоне беременности. У таких пациенток РМЖ протекает особенно тяжело, а его первые симптомы часто маскируются изменениями в женском организме на фоне гестации и лактации. Это может стать причиной поздней диагностики РМЖ со всеми вытекающими последствиями. Таких больных мы лечим сами, если они согласны на прерывание беременности, и заручаемся поддержкой наших коллег из федеральных онкологических центров

Окончание на с. 2 ►

НОВОСТИ

Колоректальный рак молодеет

На недавно завершившейся в США Неделе болезней пищеварения–2024 было объявлено, что в последние 20 лет в стране значительно возросла заболеваемость колоректальным раком (КРР) среди подростков и молодежи, так что КРР в Америке больше не является проблемой пожилых людей. Результаты соответствующего исследования, представленные его ведущим автором Мохаммедом Исламом из Университета Миссури (Канзас-Сити), были опубликованы в журнале Gastroenterology — официальном издании Института американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA).

Колоректальный рак занимает третье место в мире по распространенности среди онкологических заболеваний и второе — по значимости среди причин смертности от злокачественных новообразований (ЗНО). Встречается КРР с частотой 1,3–2 случая на 1 млн населения, составляя около 10 % всех ЗНО у взрослых пациентов

и 2 % у подростков. Ожидается, что к 2040 г. бремя КРР возрастет до 3,2 млн новых диагнозов в год (увеличение на 63 %) и 1,6 млн случаев летальных исходов ежегодно (рост на 73 %). Причем авторы данного прогноза изначально предполагали, что новые больные будут в основном принадлежать к возрастной кате-

гории от 45 до 75 лет — наибольшего риска по развитию КРР, на которую и нацелены скрининговые исследования. Однако доктор медицинских наук Мохаммед Ислам утверждает, что КРР больше нельзя считать заболеванием только пожилых людей, а в программы скрининга в ближайшем будущем, возможно,

придется включать подростков и молодежь.

В своей работе доктор Ислам и его соавторы использовали информацию из базы данных Wonder Центров по контролю и профилактике заболеваний в США, чтобы выявить

Окончание на с. 3 ►

Гормональная и таргетная терапия рака молочной железы: насколько они доступны российской пациентке?

◀ Окончание, начало на с. 1

4-го уровня по отношению к решившим сохранить ребенка.

— Верно ли, что в последние годы смертность от РМЖ в России снижается? Есть ли такая же динамика в вашем регионе?

— Действительно, в последние годы в России наметилась тенденция к снижению смертности от РМЖ, и наш регион — не исключение. Правда, в 2021 году мы наблюдали небольшое увеличение смертности, обусловленное негативным влиянием пандемии на раннюю диагностику, по сравнению как с нашими, так и со всероссийскими цифрами за 2020 год. Но в 2022 году смертность от РМЖ в ЯО вновь приблизилась ко всероссийскому показателю, составив 27 случаев на 100 тыс. населения. В нашем регионе растет и 5-летняя выживаемость таких пациенток. В первую очередь это обусловлено успехами моих коллег в выявлении ранних стадий РМЖ. Так, в 2022 году 72 % случаев заболевания было выявлено на I и II стадиях, как и в среднем по РФ.

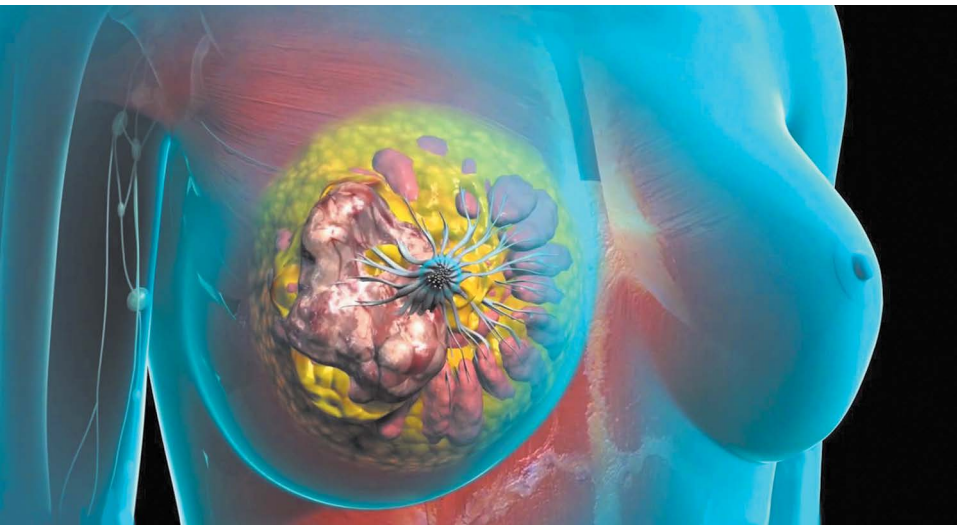
— Поскольку выявляемость РМЖ на ранних стадиях растет, снижается смертность и увеличивается 5-летняя выживаемость женщин, остро стоит вопрос рационального использования государственного бюджета, выделяемого на необходимые диагностические процедуры и терапию таких пациенток. Как эта проблема решается сегодня?

— Бюджетные проблемы с лечением пациенток с РМЖ в нашем регионе есть, и они стоят очень остро. Но возникают такие проблемы не потому, что наблюдается быстрый рост заболеваемости этой опухолью. И не из-за того, что идет накопление нуждающихся в лечении, так как снижается смертность и растет 5-летняя выживаемость. Кстати, последний из этих процессов действительно имеет место, но он отнюдь не носит лавинообразный характер. Дело в другом.

Появляются новые и более дорогостоящие методы лечения, я говорю сейчас прежде всего о современных таргетных препаратах, которые позволяют вылечить все больше женщин и существенно продлить жизнь пациенткам с метастатическими формами заболевания, требующими пожизненной терапии. В целом, более чем 95 % женщин с РМЖ, в том числе получившим радикальное лечение, требуется медикаментозная терапия. Напомню, что основными ее видами при РМЖ остаются химио-, гормоно- и таргетная терапия в различных сочетаниях.

Так вот, главным образом из-за того, что дорожает лечение РМЖ, и в заметно меньшей степени из-за накопления больных этой разновидностью ЗНО растет стоимость терапии. В то же время нынешний уровень финансирования в рамках федеральной программы «Борьба с онкологическими заболеваниями», запланированной с января 2019 года до декабря 2024 года, позволяет обеспечить выполнение клинических рекомендаций не более чем на четверть от должного — как в отношении диагностики, так и противоопухолевого

лечения. Без увеличения выделяемых средств решить бюджетную проблему рака молочной железы невозможно. В XXI веке онкология стала одной из наиболее быстро развивающихся областей мировой медицины не потому, что мы как-то по-новому можем прослушать легкие, собрать анамнез или расшифровать анализ крови, а за счет внедрения все более высоких технологий в диагностику и лечение. Их стоимость неизбежно будет возрастать по мере того, как они будут становиться все более инновационными, а значит, результативными.



Рак молочной железы

— Каков типичный портрет пациентки, получающей гормонотерапию, и много ли таких больных в вашем регионе?

— Сегодня гормонотерапия требуется в опциях как радикальных методов, так и в борьбе с метастатическими формами РМЖ. Примерно 80 % пациенток с РМЖ нуждаются в таком лечении. В ЯО, например, в 2022 году речь шла примерно о 600 женщинах с этим заболеванием.

Подобное лечение назначается пациенткам с молекулярно-генетическим подтипом — люминальным А РМЖ, для которых характерны эстроген-зависимые сравнительно малоагрессивные опухоли, без гиперэкспрессии *HER2neu*, то есть с наилучшим прогнозом. Также гормонотерапия применяется у пациенток с люминальным В-подтипом опухоли. Это тоже эстроген-позитивные, но более агрессивные ЗНО, их прогноз хуже, чем при подтипе А.

Для лечения женщин с гормонопозитивными опухолями используются лекарственные средства различных классов, в том числе ингибиторы ароматазы, тамоксифен, антагонисты рецепторов эстрогенов (SERD), селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (SERM) и аналоги гонадотропин-рилизинг гормона.

— Ряд препаратов названных вами классов относятся к жизненно необходимым, часто применяются и нужны в больших количествах. Поскольку страна столкнулась с санкциями, многие иностранные компании перестали поставлять препараты в Россию. Не страдают ли наши пациентки от дефицита этих лекарств?

— Мы давно уже привыкли к применению дженерических препаратов как отечественного, так и зарубежного производства. Дефицита этих препаратов нет, цены низкие.

— Можете ли вы сравнить их эффективность и безопасность с оригинальными версиями?

— Не могу этого сделать, потому что мне незнакомы данные сравнительных клинических исследований, которые позволили бы ответить на ваш вопрос. Да и, как правило, сравнительные исследования эффективно-

сти и безопасности оригинальных препаратов и дженериков не проводятся. Могу лишь сказать, что на фоне использования российских дженериков тамоксифена, анастрозола, бусерилина ухудшения онкологической статистики не наблюдается.

— С какими серьезными проблемами сталкивается онколог, назначив пациентке с РМЖ гормональные препараты?

— При назначении таких средств мы не сталкиваемся со сколько-нибудь серьезными проблемами. Все побочные эффекты хорошо изучены и нам знакомы. Как правило, они относятся к нежелательным явлениям легкой степени тяжести, и принципы управления ими с помощью корректирующей терапии нам известны.

— Опишите типичный портрет пациентки вашего региона, которой нужна таргетная терапия?

— Таргетная терапия РМЖ с гиперэкспрессией белка *HER2*, включающая так называемую двойную *HER2*-блокаду трастузумабом и пертузумабом, является стандартом современного лечения. В ней нуждаются примерно 25 % женщин с этим заболеванием. В 2022 году у нас было около двухсот таких пациенток.

Женщинам с метастатическими формами гормонозависимого и *HER2*-негативного РМЖ необходимо применение ингибиторов циклин-зависимых киназ 4 и 6 (CDK 4/6). Это палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб.

Из числа вышеназванных инновационных препаратов пациентки ЯО получают в достаточном количестве только трастузумаб,

дженерики которого уже производят российские компании. К сожалению, с обеспечением пертузумабом и ингибиторами CDK 4/6 есть сложности.

— Как сегодня решается проблема производства отечественных таргетных препаратов?

— В нашей стране уже появилось несколько компаний, которые производят таргетные препараты, в том числе для лечения метастатического РМЖ. Пока же из-за многих сложностей с обеспечением наших пациенток таргетными препаратами для лечения РМЖ (за исключением трастузумаба) в России, как и в ЯО, имеет место серьезное несоответствие правильных с точки зрения медицинского наполнения клинических рекомендаций (КР) финансовым возможностям системы здравоохранения. Чтобы лечить больную в соответствии с КР, нам как региону с высокой онкологической заболеваемостью нужно примерно в 4 раза больше средств, чем мы имеем сейчас. Заложниками этого несоответствия являются и врачи, и пациенты.

С одной стороны, мы обязаны лечить наших больных как можно лучше. С другой, если мы превысим согласованные объемы или стоимость оказанной помощи, страховая медицинская организация не возместит ни копейки из таких дополнительных объемов. По моим подсчетам, для лечения согласно КР только пациенток с метастатическим *HER2+* РМЖ в ЯО необходима половина всего финансового плана дневного стационара Областной клинической онкологической больницы, головного регионального учреждения 3-го уровня по оказанию онкологической помощи. В результате нам приходится буквально размазывать тонким слоем по всем случаям лечения больных со ЗНО те крайне недостаточные возможности, которые мы имеем.

Льготное лекарственное обеспечение лишь частично спасает это бедственное положение. Итак, приходится констатировать, что пациентки ЯО, страдающие РМЖ, недостаточно обеспечены большинством современных таргетных препаратов. Наша надежда заключается в том, что эти лекарства начнут выпускаться российскими фармкомпаниями.

— Насколько сегодня пациенткам вашего региона доступны иммуногистохимические и генетические исследования для определения необходимости гормонотерапии и таргетной терапии?

— В КР содержатся требования обязательного выполнения иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований пациенткам с РМЖ для назначения таргетных и иммуноонкологических препаратов. Возможность проведения иммуногистохимических исследований у нас есть. Вообще сегодня в ЯО выполняются все виды диагностики опухолей, есть только два исключения. У нас нет лаборатории молекулярно-генетической диагностики. Но такие анализы (в частности, определение мутаций генов *BRCA 1* и *2* у женщин с наследственными формами РМЖ и мутации *PIK3CA*) мы выполняем с помощью федеральных онкоцентров. Отправляем туда материал для анализа и получаем результаты примерно через 3 недели.

Таким образом, в нашем регионе молекулярно-генетическое типирование опухолей молочной железы не является проблемой: есть клинические рекомендации, тарифы ОМС и фактические возможности. Гораздо более важной проблемой остается обеспечение таких пациенток необходимой терапией.

Александр Рылов, к.м.н.

Детали интерпретации лабораторных показателей, или Читая Тица...

Во времена моей онкологической молодости доступ к информации был достаточно сильно ограничен в силу отсутствия Интернета как такового, поэтому я благодарен судьбе за книжки, которые смог найти на полке отделения комбинированных методов лечения РОНЦ им. Н.Н. Блохина, где проходил ординатуру.

Николай Владимирович Жуков
Д.м.н., профессор, руководитель
отдела междисциплинарной
онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава
России, доцент кафедры онкологии,
гематологии и лучевой терапии
РНИМУ им. Н.И. Пирогова, член
правления RUSSCO, Москвашколы РФ



КНИГИ НА ПОЛКЕ
Были среди них просто «онкологические буквари», которые я до сих пор искренне рекомендую всем молодым и не очень молодым специалистам, желающим получить системное образование в данной области: DeVita, Hellman and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology и Holland-Frei Cancer Medicine, так как эти книги стали моими проводниками в увлекательный мир онкологии.

Но была и такая книжка (вроде бы прямого отношения к онкологии не имевшая) — «Клиническая оценка лабораторных тестов» под редакцией Н.У. Тица (правда, это был перевод Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests, а не оригинал). Как и любая книга по профессии, прочитанная в «детстве», она надолго закрепились в моей памяти, ибо открыла мне как будущему врачу-клиницисту то, что я должен был бы

произшло с пациентом и почему вдруг лабораторные показатели ведут себя неожиданно... А лабораторные тесты могут повлиять на судьбу больного не меньше, чем лечение, ведь оно-то как раз на этих тестах и основывается.

ЛАБОРАТОРНЫЕ СЮРПРИЗЫ
Относительно недавно проблема настигла целую группу пациентов. Точнее, пациенток. Речь идет о больных, получающих терапию с использованием абемациклиба по поводу распространенного рака молочной железы. Мы все знаем, что данная терапия у пременопаузальных пациенток требует выключения функции яичников, и если она проводится медикаментозным путем (с использованием агонистов релизинг-гормона лютеинизирующего гормона — ЛГРГ), то необходим контроль уровня эстрадиола для подтверждения достижения менопаузального статуса. Но вдруг оказалось, что по какой-то причине в этой группе больных стало часто отмечаться неудовлетворительное снижение уровня эстрадиола (по сравнению с тем, что мы видели раньше при лекарственном выключении функции). Это влияло на тактику лечения: пациенткам проводили хирургическое удаление яичников. Но — вот сюрприз! — оказывалось, что и после этого

ол» привел меня к статье, в которой было дано простое и логичное объяснение происходящего: абемациклиб может «обманывать» некоторые варианты определения уровня эстрогенов в крови. То есть речь шла не об истинном повышении уровня эстрогенов, а об ошибке метода. Системной ошибке.

К счастью, при метастатической болезни это не транслировалось в клинически значимые действия — да, пациентке проводилась овариэктомия, но на фоне очевидного клинического эффекта никто не отменял эффективную терапию, несмотря на сохраняющийся повышенный уровень эстрадиола. Тем более, честно признаюсь, при распространенном заболевании, с моей точки зрения, хирургическое выключение функции яичников даже более предпочтительный метод по многим причинам.

Однако при адъювантном использовании, которое уже не за горами, последствия могли бы быть гораздо более серьезными: мы ведь не видим проявлений болезни, а значит, сохраняющийся повышенный уровень эстрадиола может привести к отмене терапии и замене абемациклиба и ингибиторов ароматазы на тамоксифен как единственный препарат, который может быть назначен при сохраненной функции яичников. Хотя, очевидно, и гораздо менее эффективный. Такая замена из-за «интерференции» лабораторного теста, увы, может дорого стоить пациентке в отношении шансов на излечение.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ПРИЧИНЫ
Данная заметка, разумеется, не призывает контролировать уровень эстрадиола у пременопаузальных пациенток, получающих эндокринотерапию и абемациклиб, и тем более игнорировать сохраняющийся высокий уровень эстрадиола. Это призывает искать альтернативные причины, если поведение лабораторного показателя входит в конфликт с ожидаемым. Ну, и кому интересно: книга, которая дала мне посыл для поиска «интерференции», в 2006 году была заново переиздана (Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests — Elsevier eBook on VitalSource, 4th Edition by Alan H.B. Wu, PhD, DABCC, FACB. ISBN: 9781455757190. Publication Date: 06–08–2006. Page Count: 1856. Imprint: Saunders). Из нее можно узнать немало интересного по поводу многих других лабораторных тестов, которые тоже способны вести себя неожиданно по разным причинам. Хотя и переводное русское издание ранней версии тоже вряд ли будет бесполезным в силу того, что большинство лабораторных методов, описанных в нем, используются до сих пор (Энциклопедия клинических лабораторных тестов под редакцией Н. Тица. Перевод с англ. под редакцией В.В. Меньшикова. М.: Издательство «Лабинформ», 1997. 960 с. ISBN 5–89429–004–X).

Материал опубликован с разрешения редакции сайта Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) RosOncoWeb, где вышел в рубрике «А вот был у меня случай...», или «Охотничьи записки» онкологов», 28.11.2023 (<https://rosoncoweb.ru/news/oncology/2023/11/28-1/>)

Колоректальный рак молодеет

◀ Окончание, начало на с. 1

тенденции заболеваемости КРР в возрастной когорте от 10 до 44 лет с 1999 по 2020 год.

Выяснилось, что за 20 лет частота КРР увеличилась на 500 % среди детей и подростков в возрасте от 10 до 14 лет, на 333 % — среди тинейджеров от 15 до 19 лет и на 185 % — среди молодых пациентов от 20 до 24 лет. В 2020 году КРР был диагностирован у 0,6 на 100 000 детей и подростков от 10 до 14 лет по сравнению с 0,1 на 100 000 в 1999 году. С 1999 по 2020 год число диагнозов КРР возросло с 0,3 до 1,3 на 100 000 человек среди пациентов от 15 до 19 лет и с 0,7 до 2,0 на 100 000 — от 20 до 24 лет.

Эскалация также была обнаружена и в более старших возрастных группах: показатели выросли на 71 % (до 6,5 на 100 000) среди пациентов от 30 до 34 лет и на 58 % (до 11,7 на 100 000) — от 35 до 39 лет. При этом у людей от 40 до 44 лет процентный прирост заболеваемости оказался ниже — 37 %, однако ее абсолютный уровень был самым высоким (20 случаев на 100 000 человек в 2020 году).

Исследователи сообщают, что к наиболее распространенным симптомам КРР у пациентов с ранним началом заболевания относились нарушения перистальтики кишечника (запор или диарея), боли в животе, ректальное кровотечение и признаки железодефицитной анемии — повышенная утомляемость, слабость и бледность, обусловленные хроническими кровотечениями.

Хотя число случаев КРР у детей и подростков от 10 до 19 лет было недостаточно высоким, чтобы настаивать на широком проведении колоноскопического скрининга в этой возрастной группе, авторы исследования считают, что к ее представителям могут потребоваться более индивидуальные диагностические подходы, которые еще только предстоит выработать. «Важно, чтобы широкая общественность, включая родительское сообщество, была осведомлена о признаках и симптомах КРР, а также о факторах риска его развития, которых необходимо избегать», — подчеркнул доктор Мохаммед Ислам.

Факторы риска КРР включают семейный анамнез колоректального рака, воспалительных заболеваний кишечника или некоторых генетических состояний, таких как синдром Линча и семейный аденоматозный полипоз (САП). Личный анамнез также имеет значение: более высокому риску КРР подвержены лица, у которых он уже был ранее выявлен (и пролечен), а также те, у которых имеются определенные типы полипоза кишечника.

Очень важно по возможности устранить модифицируемые факторы риска КРР, связанные с образом жизни: нездоровые пищевые привычки (высокое содержание в рационе переработанного мяса и низкое — фруктов, овощей и растительной клетчатки в целом, пристрастие к сладким напиткам, использование некоторых пищевых добавок и антибиотиков), малоподвижный образ жизни, ожирение, курение (особенно когда речь идет о подростках), чрезмерное употребление алкоголя, пренебрежение кисломолочными продуктами и дисбактериоз кишечника, который может послужить патологическим фоном для развития КРР.

Данная заметка — это призыв помнить о возможности «интерференции» лабораторного теста и необходимости всегда искать альтернативные причины, если поведение лабораторного показателя входит в конфликт с ожидаемым



Результаты лабораторных исследований могут быть ложноположительными и ложноотрицательными

знать благодаря обучению на ранних курсах института. Должен был бы — но не знал.

А именно — что даже привычные, а не только «мудреные онкологические» лабораторные тесты могут быть ложноположительными и ложноотрицательными. Что, оказывается, есть такое понятие, как «интерференция» — когда какое-то вещество может ложно распознаваться тестом как позитивный результат. Иногда эти знания оказываются очень даже нелишними, когда ты пытаешься понять, что же

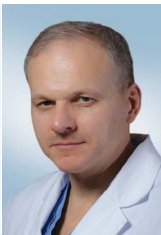
у некоторых из них продолжал сохраняться пременопаузальный уровень эстрогенов.

Что же делать в такой ситуации? Вопрос долго оставался без ответа... Потому что правильный ответ — поискать причину за пределами привычного спектра решений. А именно — в особенностях лабораторных тестов, той самой интерференции. В общем, спасибо за эти тайные знания профессору Тицу и его книге! Поиск по литературе с ключевыми словами «абемациклиб» и «эстради-

Химиотерапия без тошноты и рвоты: такое возможно?

Ничто (за исключением разве что выраженного болевого синдрома) так сильно не снижает качество жизни онкологического больного, как тошнота и рвота, притом что это самые распространенные побочные эффекты химиотерапии (ХТ). Они тяжело переносятся пациентами на субъективном уровне, но, к счастью, могут быть предотвращены или купированы при персонализированном назначении адекватной комбинации современных антиэметических препаратов. И выбор тут за теми из них, которые наиболее эффективны и удобны в применении.

Денис Владимирович КОВАЛЕВ
Д.м.н., профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», заведующий лабораторией онкоэндокринологии НМИЦ эндокринологии Минздрава России, Москва



ИЗНУРИТЕЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ

Тошнота и рвота, вызванные химиотерапией (ТРВХ), являются одними из наиболее тяжелых побочных эффектов данного вида лечения. Жалобы на ТРВХ предъявляют до 80 % пациентов. Тошнота и рвота (ТиР), занимавшие еще в 1980-х (когда проводились первые опросы пациентов на эту тему) первое и второе место среди нежелательных явлений (НЯ) цитостатического лечения, и сегодня доставляют беспокойство онкологическим больным в процессе противоопухолевой терапии. Более того, примерно каждый десятый пациент выступает против ее проведения или прерывает уже начатую ХТ из-за изнуряющих тошноты и рвоты, что фактически равносильно самоубийству. Больной сознательно принимает решение отказаться от терапии, которая как минимум продлила бы ему жизнь, а возможно, и помогла бы излечиться от злокачественного новообразования (ЗНО), лишь бы не испытывать мучительных явлений, сопутствующих такому лечению. Понять его можно: так, например, после цисплатин-содержащей ХТ до появления эффективной антиэметической терапии (АЭТ) пациент в среднем переносил 12 эпизодов рвоты на протяжении нескольких дней.

ТРВХ не просто делают жизнь больного невыносимой, но и ведут к обезвоживанию с развитием дисбаланса электролитов, создают проблемы с приемом пероральных препаратов и энтеральным питанием, провоцируют анорексию, все это способствует потере массы тела, в том числе саркопении, что негативно отражается на состоянии больного и результатах противоопухолевого лечения. Кроме того, повышается риск разрыва пищевода и желудочных кровотечений, развития мышечных поражений и психических нарушений, не говоря уже о нарастающей слабости, снижении работоспособности и повседневной активности больного.

К счастью, благодаря расширению знаний о механизмах развития ТРВХ, совершенствованию препаратов антиэметической терапии, ее оптимизации и разработке соответствующих стандартов современные онкологи имеют возможность свести к минимуму данные НЯ, существенно повысив качество жизни больного.

ПОЧЕМУ ОНИ ВОЗНИКАЮТ

Тошнота и рвота — это выработанные в процессе эволюции физиологические реакции,

направленные на защиту желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) от попавших в него раздражающих и токсичных веществ. Физиологический смысл данных безусловных рефлексов, которые осуществляются на уровне рвотного центра в продолговатом мозге (представленного ядрами солитарного тракта и двигательным ядром блуждающего нерва), заключается в попытке вывести опасные агенты (например, микробы, вызывающие кишечные и токсикоинфекции, и их токсины, ядовитые вещества и т.п.), оградив организм от вредных воздействий. Однако ТиР, возникающие в процессе противоопухолевой терапии, не приводят к элиминации вредных для организма веществ, а становятся опасным побочным эффектом.

Существует следующая классификация ТРВХ.

- Острая рвота**, появляющаяся в первые сутки после начала ХТ. Бывает очень сильной и не всегда сопровождается тошнотой.
- Поздняя (отсроченная) рвота** — развивается со вторых по пятые сутки от начала ХТ. Отличается меньшей интенсивностью по сравнению с острой рвотой, но зато ей сопутствует постоянная тошнота.
- Рвота ожидания** (условно-рефлекторная) — результат выработки условного рефлекса на ХТ, если таковая проводилась ранее и сопровождалась соответствующими НЯ. В этом случае интенсивные приступы ТиР могут возникать при входе пациента в отделение химиотерапии как реакция на окружающую обстановку и даже просто на запах процедурного кабинета, а также при одном только воспоминании о прошлой ХТ, то есть без всякого введения противоопухолевых препаратов. Каждый новый курс ХТ повышает вероятность формирования условного рефлекса, который угасает очень долго и вполне может сохраниться на всю жизнь.

Результаты ранних исследований свидетельствовали о том, что до 20 % больных к четвертому и более циклам ХТ сталкивались с рвотой ожидания, а в более современных работах эта цифра существенно снизилась (менее 10 % для тошноты и менее 2 % для рвоты), что объясняется использованием более эффективных режимов профилактики острой и отсроченной ТиР. Соответственно уменьшилась и распространенность рвоты ожидания.

Однажды развившись, условно-рефлекторные ТиР трудно поддаются лечению медикаментозными средствами, поэтому лучшей профилактикой тут действительно будет наиболее эффективный контроль острой и отсроченной рвоты с самого начала ХТ. Поведенческая психотерапия, включающая десенситизацию, может с успехом применяться для лече-

ния данного осложнения, равно как и назначение больному бензодиазепинов, однако их эффективность уменьшается по мере продолжения ХТ.

- Рефрактерная рвота** возникает при неэффективности противорвотной профилактики в ходе предшествующего лечения и возобновлении этого симптома на новом этапе химиотерапии.
- Прорывные (неконтролируемые) ТиР** развиваются на фоне адекватной АЭТ и требуют дополнительной коррекции.

КЛЮЧЕВЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Передача информации в рвотный центр по периферическим путям осуществляется с помощью нейромедиаторов серотонина и нейрокина (НК), а от коры головного мозга — с помощью дофамина и гистамина. Причем именно с серотином (5-гидрокситриптамином) и 5-НТЗ-рецепторами к нему

ТАБЛИЦА 1. Эметогенность химиопрепаратов

Степень эметогенности	Примеры препаратов
Высокая — более 90 %	Циклофосамид, кармустин, стрептозоцин, цисплатин, карбоплатин, доксорубин, блеомицин и др.
Умеренная — от 30 до 90 %	Алемтузумаб, иринотекан, винорельбин, ленватиниб, олапариб, метотрексат и др.
Низкая — от 10 до 30%	Гемцитабин, дабрафениб, капецитабин, митоксантрон, митомицин, паклитаксел, сунитиниб, эверолимус, 5-фторурацил и др.
Минимальная — менее 10 %	Бевацизумаб, пембролизумаб, кладрибин, ритуксимаб, сорафениб и др.

ассоциирован механизм развития острой тошноты и рвоты. Серотонин высвобождается из enteroхромаффинных клеток слизистой оболочки ЖКТ под действием цитостатиков и их метаболитов, продуктов тканевого распада и других эметогенных субстанций. Соединяясь с 5-НТЗ-рецепторами, серотонин возбуждает рвотный центр в продолговатом мозге, в результате чего возникает соответствующая реакция.

Помимо рецепторов к серотонину в развитии ТиР участвуют 5-НТ4-дофаминовые и тахикиновые НК-рецепторы 1-го типа (NK1), которые расположены на мембранах клеток ретикулярной формации и активируются нейрокином (субстанция Р). Последний отвечает главным образом за развитие поздней рвоты. В ее возникновении играет роль и значительно возрастающий у пациентов уровень аргинин-вазопрессина. Считается, что его снижают глюкокортикостероиды (ГКС), чем, по всей видимости, и объясняется их антиэметический эффект. Не стоит забывать и о том, что цитостатики способны влиять на восприятие вкуса и запахов, а это тоже может провоцировать ТиР у онкологических пациентов.

СТЕПЕНЬ ЭМЕТОГЕННОСТИ

В зависимости от риска возникновения ТРВХ и степени их выраженности в отсутствие адекватной противорвотной терапии химиопрепараты подразделяют на имеющие минимальную (менее 10 %), низкую (от 10 до 30 %), умеренную (от 30 до 90 %) и высокую (более 90 %) эметогенность (табл. 1). Высокая степень эметогенности означает, что 9 из 10 больных, которых лечат данным препаратом, пожалуются на ТиР, если им не будет назначена эффективная противорвотная терапия. Эметогенность комбинированного режима химиотерапии зависит от препарата с максимальным эметогенным потенциалом. При этом каждый умеренно эметогенный препарат (с вероятностью развития ТиР 30–90 %) повышает общую эметогенность ХТ на один уровень. Эметогенный потенциал возрастает по мере увеличения дозы препарата. Например, для доксорубина в дозировке до 60 мг/м² он будет умеренным,

а при эскалации дозы до указанной цифры и сверх того — высоким.

Определение эметогенности химиопрепаратов позволяет систематизировать рекомендации по АЭТ для различных видов цитостатиков и более рационально организовывать последующие исследования противорвотной терапии. Hesketh и соавт. предложили определять степень эметогенности исходя из риска развития острой рвоты после использования цитостатиков в монотерапии (с учетом дозы препаратов и пути их введения). Следует также иметь в виду, что степень эметогенности и, соответственно, противорвотные режимы для пероральных цитостатиков, рассчитанных на длительный прием, могут отличаться от таковых для препаратов, рекомендованных для однократного внутривенного использования.

9 ПРАВИЛ АНТИЭМЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Согласно международным и российским клиническим рекомендациям:

- Антиэметическую терапию (АЭТ) необходимо назначать одновременно с первым курсом химио- или лучевой терапии (ЛТ).

- 2. Пациент должен получить антиэметик перед введением первой дозы цитостатика.
- 3. АЭТ начинают с наиболее эффективных стандартных противорвотных комбинаций, соответствующих уровню эметогенности цитостатика или применяемой ЛТ.
- 4. Каждый препарат в составе комбинированной АЭТ должен назначаться в адекватных дозах.
- 5. АЭТ должна иметь адекватную длительность.
- 6. Необходимо соблюдать интервалы между использованием антиэметиков, необходимые для поддержания эффективной концентрации активных веществ.
- 7. При назначении высокоэметогенной ХТ для профилактики острых ТиР применяется трехкомпонентная схема: блокаторы 5-НТ3-рецепторов + ГКС + антагонисты NK1-рецепторов.
- 8. При умеренно эметогенной ХТ используют двухкомпонентную схему (без блокаторов NK1-рецепторов).
- 9. При низкоэметогенной ХТ назначают лишь один препарат — блокатор 5-НТ3-рецепторов или дексаметазон.

ТАБЛИЦА 2. Современные препараты для противорвотной терапии

Класс антиэметиков	Препараты	Механизм действия
Антагонисты 5-НТ3-серотониновых рецепторов	Палоносетрон, ондансетрон и др.	Блокируют активацию вагусной афферентации со стороны желудка и тонкого кишечника, а также непосредственную стимуляцию центральной хеморецепторной зоны рвотного центра
ГКС	Дексаметазон и др.	Не вполне ясен, хотя ГКС давно и успешно используются для профилактики острых и отсроченных эметических реакций
Антагонисты NK1-рецепторов	Нетупитант и др.	Тормозят активацию рвотного центра, опосредованную нейрокинином через соответствующие рецепторы
Антагонисты D2-дофаминовых рецепторов	Метоклопрамид и др.	Угнетают хеморецепторы триггерной зоны ствола головного мозга, ослабляют чувствительность висцеральных нервов, передающих импульсы от привратника желудка и двенадцатиперстной кишки к рвотному центру

висит качество жизни пациента. Так каким же должен быть идеальный антиэметик или комбинация противорвотных препаратов? Во-первых, эффективным, а во-вторых, удобным в применении, чтобы больной сохранил комплаентность к его приему.

нированную терапию нетупитантом/палоносетроном (NEPA, Акинзео) для профилактики как острых, так и отсроченных TPBX, обусловленных использованием высоко- и умеренно эметогенных режимов противоопухолевой терапии. Высокоселективный антагонист NK1-рецепторов нетупитант (300 мг) и антагонист 5-НТ3-рецепторов палоносетрон (0,5 мг) в составе Акинзео блокируют оба основных пути развития ТиР, что обеспечивает эффективную защиту от данных НЯ уже в первом цикле лечения и хорошую переносимость последующих курсов ХТ.

Рекомендованная схема применения NEPA — внутрь однократно за 1 час до начала химиотерапии (с учетом пероральной формы препарата и 24-часовой длительности эффекта) — очень удобна, особенно когда больному приходится принимать антиэметиче-

ские средства в домашних условиях. Применявшиеся ранее схемы АЭТ были гораздо более сложными и плохо подходили для домашнего использования пациентами, нередко допускавшими ошибки в лечении. Вот почему появление фиксированной комбинации NEPA для перорального приема в капсулах (Акинзео) стало настоящим прорывом в решении вопроса об удобной, эффективной и безопасной профилактике TPBX.

Эффективность, благоприятный профиль безопасности, хорошая переносимость, простота и удобство применения АЭТ на основе NEPA подтверждены многочисленными клиническими исследованиями и данными реальной клинической практики. Так, например, многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование II и III фазы с двумя плацебо в параллельных группах выявило более высокую эффективность NEPA по сравнению с монотерапией палоносетроном и с комбинацией альтернативных препаратов (апрепитант + ондансетрон) в связи с отсутствием рвоты и выраженной тошноты как в острой, так и в отсроченной фазе. Частота НЯ, связанных с терапией NEPA, была низкой, и большинство из них были легкими, поэтому отменять комбинированную терапию нетупитантом/палоносетроном не пришлось ни у одного участника исследования.

Таким образом, благодаря эффективности и удобству применения Акинзео у пациентов, получающих высоко- и умеренно эметогенную химиотерапию, сегодня онкологи имеют возможность обеспечить надежную профилактику TPBX, повысив приверженность больных к противоопухолевому лечению и качество их жизни.

Список литературы находится в редакции

Противорвотную терапию можно считать успешной при достижении полного антиэметогенного контроля (отсутствие ТиР на протяжении всего противоопухолевого лечения)

Классы антиэметиков представлены в табл. 2.

УДОБСТВО И ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Персонализированное назначение эффективной и удобной в применении противорвотной терапии — важная часть любого цитостатического лечения, от которой за-

В качестве современной фиксированной комбинации противорвотных средств с различными механизмами действия, в полной мере отвечающей данным требованиям, клинические рекомендации Российской ассоциации по поддерживающей терапии в онкологии (RASSC) рассматривают комби-

ПЕРВАЯ и ЕДИНСТВЕННАЯ

ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ АНТИЭМЕТИКОВ

ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТОШНОТЫ И РВОТЫ,

ИНДУЦИРУЕМЫХ ХИМИОТЕРАПИЕЙ,

ИМЕЮЩАЯ ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

В ОДНОЙ КАПСУЛЕ 1,2,*

Комбинация палоносетрона – мощного антагониста 5-НТ₃ рецепторов, и нетупитанта – высокоселективного длительно действующего антагониста NK₁ рецепторов^{1,3,4,6}

Полный ответ** на применение **Акинзео**® наблюдался у ~90%*** пациентов, получающих ВЭХТ с цисплатином⁵

Ознакомьтесь с полной информацией о лекарственном препарате Акинзео®, используя QR-код.

Акинзео®
нетупитант/палоносетрон

Акинзео®
Капсулы
Нетупитант + Палоносетрон
300 мг + 0,5 мг

1 капсула · Для приема внутрь

Каждая капсула содержит:
Нетупитант 300 мг
Палоносетрона гидрохлорид 0,56 мг
в пересчете на палоносетрон (0,50 мг),
содержит сахарозу и сорбитол.

Способ применения: см. инструкцию.
Хранить в недоступном для детей месте!
Хранить при температуре не выше 25°С.
Отпускают по рецепту.

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Рег. удостоверение №:

Показания к применению препарата Акинзео®
– профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением высокоэметогенной химиотерапии на основе цисплатина;
– профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением умеренной химиотерапии.

Способ применения и дозы
Для приема внутрь. Капсулу необходимо проглатывать целиком и не вскрывать, поскольку она содержит 4 отдельных фармацевтических компонента, которые следует принимать одновременно. Препарат можно принимать независимо от приема пищи. Одну капсулу принять примерно за один час до начала каждого цикла химиотерапии¹.

****Полный ответ: отсутствие рвоты и отсутствие потребности в применении резервной терапии (rescue medication)⁵**
*****Полный ответ наблюдался у 89,6% пациентов в течение обеих фаз ТРХТ в острую фазу – у 98,5%; в отсроченную фазу – у 90,4%⁶**

Международное рандомизированное двойное слепое исследование фазы III в параллельных группах с участием 1455 пациентов, ранее не получавших химиотерапию и находившихся на умеренно эметогенной (антрациклин-циклофосфамид) химиотерапии. Оценивалась эффективность и безопасность однократной пероральной дозы комбинации нетупитанта 300 мг и палоносетрона 0,5 мг по сравнению с однократной пероральной дозой (0,5 мг) палоносетрона. Все пациенты также получали пероральный дексаметазон только в первый день (12 мг в группе «нетупитант+палоносетрон» и 20 мг в группе палоносетрона). Первичной конечной точкой эффективности был полный ответ (ПО: отсутствие рвоты, отсутствие потребности в применении резервной терапии) в течение отсроченной (25–120 ч) фазы в цикле 1⁵.

Список литературы:
1. Ознакомиться с полной информацией о лекарственном препарате Акинзео®, используя QR-код.
2. Aapro M, et al. Future Oncol. 2019;15(10):1067-1084
3. Aapro M, et al. Ann Oncol. 2014;25(7):1328-33
4. Price K.L., et al. ACS Chem Neurosci. 2016 Dec 21;7(12):1641-1646.
5. Hesketh P.J., et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1340-1346.
6. Gralla et al. 2014 pivotal trial as reference

Распространяется по лицензии Хелсинг Хелска СА, Швейцария. Для специалистов здравоохранения.
Отпускается по рецепту. RU-AKY-07-2023-v01-print. Дата одобрения: 17.11.2023. РЕКЛАМА
ООО «Берлин-Хемия/Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б, Тел.: (495)-785-01-00, доб. 158; факс: (495)-785-01-01

Реклама

www.medvedomosti.media/oncology

5

Нутритивная поддержка в онкологии: место парентерального питания

«Успех противоопухолевого лечения и качество последующей жизни онкологического больного во многом зависят от его нутритивного статуса и адекватной нутритивной поддержки», — считает Игорь Николаевич Пасечник, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ.

— **Сколько онкологических больных страдают нутритивной недостаточностью (НН)?**

— В многочисленных исследованиях показано, что НН характерна для злокачественных новообразований (ЗНО). Признаки НН обнаруживаются у 15–40 % пациентов при выявлении онкологического заболевания и у 80–90 % — при его прогрессировании.

— **Связана ли частота возникновения НН с типом опухоли?**

— Конечно! Наиболее часто НН выявляется при ЗНО поджелудочной железы (у 86 % больных), при некоторых лимфомах и колоректальном раке (у 48–61 %), при локализации опухоли в легких, мочеполовом тракте (у 46 %), при раке молочной железы (у 30–40 % пациентов).

— **Как НН влияет на состояние больного и на лечебный процесс?**

— Безусловно, НН оказывает негативное влияние на клинические исходы у онкологических пациентов, увеличивая число послеоперационных осложнений, длительность госпитализации, показатели летальности, стоимость лечения, а также снижая переносимость противоопухолевой терапии и качество жизни. Тяжелая НН — независимый предиктор уменьшения общей выживаемости. Потеря более чем 5 % веса на момент установления диагноза ЗНО и начала лечения — предиктор ранней смертности независимо от стадии, данных гистологического исследования и общего состояния пациента.

— **По каким причинам наступает НН?**

— НН у онкологического пациента — результат сочетания нарушений обмена веществ и анорексии, вызванных как самой опухолью, так и ее лечением. Ухудшение пищевого статуса больного связывают с двумя характерными синдромами: анорексии-кахексии и гиперметаболизма-гиперкатаболизма, то есть существенно повышенного расхода углеводов, жиров и аминокислот в качестве источников энергии. Уменьшение доставки энергетических и пластических субстратов сопровождается снижением массы тела больного, развитием саркопении и кахексии. В прогрессировании кахексии задействовано множество механизмов, включая анорексию, снижение физической активности, уменьшение секреции анаболических гормонов и измененную метаболическую реакцию пациента с нарушениями белкового, липидного и углеводного обмена.

Среди непосредственных причин недоедания онкологических больных выделяют шесть факторов.

- 1) Опухоль может механически препятствовать прохождению пищи, особенно при поражении ротоглотки и органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).



- 2) Происходит избыточная продукция каталитических гормонов и цитокинов, способствующих развитию гиперметаболизма и кахексии.
- 3) Имеют значение и состояние пациента, его пищевые привычки, развитие анорексии и психологические изменения на фоне ЗНО (например, депрессия, связанная с осознанием онкологического диагноза, угнетает аппетит).
- 4) Необходимо учитывать и влияние лечебных мероприятий на питание больного (последствия хирургического вмешательства, а также такие побочные эффекты лучевой, химио- и иммунотерапии, как тошнота и рвота).
- 5) Прогрессирование НН может быть связано с действиями медицинского персонала: невыполнение скрининга пищевого статуса, несвоевременное или неадекватное клиническое питание.
- 6) Системные ошибки могут присутствовать и на уровне организации здравоохранения, в том числе в виде дефицита диетологов или средств для проведения нутритивной поддержки.

Много публикаций свидетельствует о неадекватном назначении питания в клиниках. Более того, после выписки из стационара только около 30 % больных получают необходимую нутритивную поддержку.

— **А что бы вы сказали о приверженности клиницистов к лечению НН у онкобольных?**

— Приверженность клиницистов к скринингу НН крайне низка. При этом в ходе опроса 83 % хирургов-онкологов отметили уменьшение частоты послеоперационных осложнений у больных, получавших нутритивную поддержку до вмешательства. К сожалению, скрининг НН проводится лишь в одной из пяти зарубежных клиник в развитых странах, и всего 20 % пациентов получают там дополнительное питание до опера-

ции. Обращает на себя внимание низкий уровень доверия к нутритивной поддержке и среди зарубежных онкологов, что даже нашло отражение в рекомендациях Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (ESPEN).

— **Какие методы оценки нутритивного статуса существуют сегодня?**

— Для раннего выявления НН необходимо уже в момент диагностики ЗНО провести оценку количественного и качественного состава рациона питания и изменений массы тела пациента, а также скрининг НН или оценку риска ее возникновения. На догоспитальном этапе для этих целей обычно используется шкала MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) — универсальная методика скрининга недостаточности питания, разработанная Британской ассоциацией парентерального и энтерального питания. В стационаре чаще всего применяется шкала скрининга нутритивного риска NRS-2002 (Nutritional Risk Screening), которая предложена ESPEN для оценки наличия или угрозы развития НН у взрослых пациентов.

В последнее время для диагностики недоедания стали широко использоваться критерии Глобальной инициативы лидеров в области борьбы с этой проблемой (Global Leadership Initiative on Malnutrition — GLIM) — самой простой из трех названных мной шкал. Здесь используются как минимум лишь один фенотипический и один этиологический критерий.

— **Как проводится нутритивная поддержка (НП) онкологических больных?**

— Пищевой статус таких пациентов корректируют как в периоперационном периоде, так и во время химио- или радиотерапии. При установлении показаний к НП предпочтение отдается пероральному дополнительному питанию (сипинг). Парентеральное питание (ПП) проводится при невозможности выполнения или неадекватности энтерального питания.

Для определения потребности в энергии онкологических больных обычно используют расчетные показатели, так как методы непрямой калориметрии в большинстве клиник недоступны. Ориентируемся на 25–30 ккал/кг в сутки. Доза белка, необходимая пациенту в процессе противоопухолевого лечения, составляет 1,0–1,5 г/кг в сутки. Количество микронутриентов соответствует стандартной суточной норме.

В зависимости от способа доставки пластических веществ и энергии принято выделять следующие виды НП:

- пероральное дополнительное питание — добавление специальных напитков к обычному или диетическому питанию, обычно проводится методом сипинга;

- энтеральное зондовое питание — питательные вещества в виде специальных энтеральных смесей вводятся в различные отделы ЖКТ;
- парентеральное питание — нутриенты вводятся непосредственно в кровь (обычно внутривенно), минуя ЖКТ.

При проведении НП мы прежде всего ориентируемся на сипинг или энтеральное питание как наиболее физиологичные методы. Однако есть множество клинических ситуаций, при которых энтеральное питание неэффективно или невозможно. Тогда методом выбора становится ПП.

— **А какой вид нутритивной поддержки наилучший?**

— Вопрос некорректен. Необходимо вести речь о показаниях к тому или иному виду доставки энергии и белка пациентам. Сейчас преобладает мнение, что ПП назначается как основное или дополнительное только при невозможности обеспечить доставку энергии и нутриентов через пищеварительный тракт при опухолях ЖКТ, перфорациях, наличии высоких свищей с большими потерями всего, что вводится в ЖКТ, кишечной непроходимости, кровотечениях из пищеварительного тракта, уменьшении всасывающей поверхности тонкой кишки при синдроме короткой кишки или радиационно-индуцированных энтерите и колите. Обычно, если с помощью энтерального питания не удастся обеспечить не менее 60 % потребностей организма больного в энергии и нутриентах в течение 3–7 дней, необходимо назначать ПП.

В зависимости от полноты доставки пациенту всех необходимых компонентов выделяют:

- полное ПП — обеспечение организма больного всеми необходимыми нутриентами (водой, электролитами, энергетическими и пластическими веществами, микроэлементами и витаминами);
- неполное ПП — частичное обеспечение организма необходимыми нутриентами;
- частичное ПП — введение только отдельных нутриентов (например, глюкозы и витаминов).

Существуют следующие виды ПП:

- периферическое — через канюлю, введенную в периферическую вену;
- центральное, которое требует катетеризации верхней полой вены; используются также устройства для длительного венозного доступа, установленные в центральных венах (туннелированные катетеры или специальные имплантируемые порты);
- интрадиализное ПП — через артериовенозный шунт, применяемый для внепочечного очищения крови.

Изначально ПП являлось «многофлаконным» методом, при котором отдельные компоненты (аминокислоты, жиры, углеводы, многоатомные спирты) вводились параллельно через специальные «тройники». Сегодня ПП осуществляется по принципу «всё в одном», когда необходимые компоненты содержатся в пластиковом контейнере, разделенном на секции. Перед началом ПП после механического воздействия на контейнер перегородки разрушаются и содержимое отдельных секций (аминокислоты, жиры и углеводы) перемешивается. Полученная смесь имеет оптимальное соотношение ингредиентов и вводится с заданной скоростью. В зависимости от потребностей дополнительно назначается комплекс жиров, водорастворимых витаминов и микроэлементов.

— **Что бы вы могли сказать о принципах применения ПП?**

— Чаще всего ПП проводят анестезиологи-реаниматологи, что обусловлено интенсивностью лечения, наличием знаний в области нутрициологии и умением обеспечить венозный доступ. ПП используется для подготовки больных к плановым хирургическим вмешательствам, в послеоперационном периоде (тем более при развитии осложнений), во время химиотерапии, при синдроме короткой кишки.

Отношение клиницистов к нутритивной поддержке в последние три десятилетия претерпело существенные изменения. В 1990-х годах упор делался на ПП на основе «многофлаконных» методик, а с 2000-х развивается тенденция к использованию энтеральных смесей, вводимых через зонд. В клинических рекомендациях ESPEN (2006 и 2009 г.) по вопросам энтерального и парентерального питания делался упор на преимущества первого, что привело к появлению у врачей мнения, что ПП имеет ограниченные показания и чревато осложнениями.

— **А как обстоят дела на самом деле?**

— Противники ПП часто ссылаются на публикации о росте инфекционных осложнений при его применении, зачастую неправильно трактуя полученные результаты. Это показали систематический обзор и метаанализ, выполненные G. Elke и соавторами (2016), установившими, что число инфекционных осложнений зависит от калорийности питания, а не от способа нутритивной поддержки — энтерального питания или ПП. В группах с сопоставимой доставкой энергии число выявленных инфекций также оказалось сопоставимым. Это исследование убедило многих противников ПП в его безопасности при назначении по показаниям.

При обсуждении ПП особое внимание уделяется выбору вида жировой эмульсии как источника энергии и незаменимых жирных кислот. В недавно опубликованных клинических рекомендациях ESPEN о нутритивной поддержке хирургических больных говорится о необходимости при проведении ПП использовать препараты «всё в одном», в том числе жировые эмульсии на основе рыбьего жира с ω -3-кислотами, которые обладают иммуномодулирующим действием. Эйкозапентаеновая и докозагексаеновая жирные кислоты в составе ПП способствуют снижению выраженности воспалительной реакции. Подтверждение важности применения ω -3-жирных кислот в составе смесей для ПП нашло отражение в недавно опубликованных систематическом обзоре и метаанализе. Проанализировав 49 рандомизированных клинических исследований (3641 пациент), авторы пришли к выводу, что включение в состав ПП ω -3-жирных кислот

приводит к уменьшению (по сравнению со стандартным ПП) частоты развития инфекционных осложнений на 40 %, длительности пребывания в ОРИТ — на 1,95 дня, а в стационаре — на 2,14 дня. Кроме того, на 56 % снижался риск развития сепсиса.

— **Какова же практика применения ПП у онкологических больных?**

— В рекомендациях по их ведению говорится об оказании плановой хирургической помощи по канонам Fast-track surgery (быстрый путь в хирургии) или Enhanced recovery after surgery (ускоренное восстановление после хирургических операций). Один из главных компонентов этой программы — НП пациентов как до хирургического вмешательства, так и в послеоперационном периоде. По данным метаанализа, нутритивная поддержка больных с НН до операции ведет к снижению числа инфекционных и неинфекционных осложнений и длительности госпитализации.

Наиболее полно применение ПП у онкологических больных изложено в последних рекомендациях ESPEN по клиническому питанию в хирургии и у онкологических больных (2021), в которых подчеркивается приоритет энтерального питания. И только при его неэффективности используют ПП. Таким обра-

женной белково-энергетической недостаточностью сопровождалось достоверным снижением числа инфекционных осложнений и показателей летальности по сравнению с энтеральным питанием.

— **Какие проблемы, связанные с применением ПП, обсуждаются сегодня экспертами?**

— Таких проблем немало. Например, остается целый ряд спорных вопросов, касающихся проведения нутритивной поддержки при опухолях различной локализации. Приведу лишь один пример. Рекомендации по коррекции пищевого статуса больных после операции по поводу рака поджелудочной железы во многом аналогичны рекомендациям при других типах хирургических вмешательств на этом органе. Питание в послеоперационном периоде необходимо проводить в соответствии с его переносимостью, предпочитая энтеральный путь, НП должна быть индивидуальной — с учетом особенностей пациента и оценки состояния питания.

Однако при реализации этих принципов на практике возникает ряд трудностей и противоречий, которые нашли свое отражение в публикациях, вышедших как до, так и после создания рекомендаций. Авторы статей, посвященных НП после панкреатодуоденаль-

ного питания. В результате предполагается выработать новые рекомендации по НП больных после операций на поджелудочной железе. У онкологических больных на химио- и лучевой терапии предпочтение отдается энтеральному питанию. Однако при его неадекватности или развитии осложнений (мукозиты, энтериты) назначается ПП.

— **Возможно ли проведение ПП в домашних условиях?**

— В последнее десятилетие растет число пациентов, которым проводится домашнее ПП. Это связано с несколькими причинами. Во-первых, становится все больше больных с заболеваниями ЖКТ, проявляющимися нарушением всасывания нутриентов. Во-вторых, не все пациенты с НН должны находиться в стационаре из-за повышенного риска нозокомиальной инфекции. В-третьих, хотя и медленно, но из года в год повышается качество паллиативной помощи.

Домашним считается ПП, проводимое вне стен медицинского учреждения. Такое питание показано при невозможности обеспечить организм больного необходимыми нутриентами через ЖКТ, если при этом тяжесть состояния и социальные условия позволяют человеку находиться дома. Наиболее частая причина таких состояний — формирование хронической кишечной недостаточности. Согласно рекомендациям ESPEN, домашнее ПП показано пациентам с хронической кишечной недостаточностью, связанной со ЗНО, а также при проведении паллиативной терапии при инкурабельных формах новообразований.

При домашнем ПП улучшается эмоциональное состояние онкологических больных, а также показатели их нутритивного статуса, повышается качество жизни. Домашнее ПП относится к стационар-замещающим технологиям. Для его реализации необходима мультидисциплинарная команда (лечащий врач, клинический фармаколог, патронажная медицинская сестра).

Наиболее труден начальный этап — обучение больного и его родственников или сиделки правилам проведения ПП, уходу за катетером, профилактике и выявлению осложнений. Важно предотвратить развитие инфекционных осложнений, что достигается путем тщательного ухода за венозным доступом (туннелированный катетер или специальный порт) и назначением препаратов «всё в одном».

Публикации последних двух десятилетий показали, что клиническое питание — важная составляющая лечения онкологических заболеваний. Развитие НП, впрочем, как и многих других направлений в медицине, происходит по спирали, что подтверждает пример эволюции отношения к ПП. Постепенно исчезает негатив 2000-х годов по отношению к парентеральному введению белка и энергии. При выборе вида клинического питания врачу необходимо учитывать множество факторов, определяющих состояние больного. Безусловно, необходим персонализированный подход к лечению, в том числе и при проведении ПП.

Таким образом, ПП у онкологических больных позволяет обеспечивать потребности пациента во всех видах нутриентов. Сроки начала ПП и его объем во многом зависят от клинической ситуации: тяжести состояния, степени НН, характера патологии, функционирования ЖКТ, вида противоопухолевой терапии.

Роман Кириллов, к.м.н.



Пероральное дополнительное питание онкологических больных (сипинг)

зом, ПП рассматривается как один из компонентов подготовки больного к операции при невозможности или неэффективности энтерального пути доставки нутриентов.

В Кокрановском систематическом обзоре сообщается, что парентеральное питание больных с НН до хирургического вмешательства на ЖКТ ведет к уменьшению числа послеоперационных осложнений на 36 %. ПП перед операцией назначают в том случае, если пациенту в течение 7 дней не удастся доставить более 50 % расчетных значений белка и энергии. В таких ситуациях проводятся ПП или смешанная нутритивная поддержка.

Также было доказано, что адекватная нутритивная поддержка онкологических больных (в том числе и ПП) в течение 10 дней до операции приводит к достоверному снижению частоты раневой инфекции по сравнению с больными, у которых доставка белка и энергии не достигает референтных значений. Вопрос о назначении ПП в послеоперационном периоде рассматривается при невозможности обеспечить более 50 % должного количества белка и энергии энтеральным путем. При этом ПП проводят, пока не будет достигнуто покрытие энтеральным путем не менее 60 % потребностей больного в белке и энергии. По данным метаанализа, послеоперационное ПП пациентов с выра-

ных резекций, констатируют, что вопросы доставки нутриентов и энергии таким пациентам до конца не разработаны — отсюда и множество осложнений (гастропарез, формирование свищей), делающих энтеральное питание не всегда возможным и адекватным. Вид нутритивной поддержки (энтеральное или парентеральное питание) во многом определяется клинической ситуацией.

В 2016 г. группой авторов из Франции опубликована работа по изучению эффективности нутритивной поддержки у 204 больных после панкреатодуоденальной резекции. Пациентам первой группы после операции проводили зондовое питание, а второй — полное ПП. Частота осложнений оказалась выше в первой группе (77,5 %) по сравнению со второй (64,4 %). Также у больных первой группы чаще регистрировали образование послеоперационных свищей (48,1 и 27,7 % соответственно). При этом у пациентов на ПП достоверно чаще достигались целевые значения доставки энергии и быстрее восстанавливалось пероральное кормление. Результаты этого исследования не согласовываются с ранее полученными данными.

Для внесения ясности в вопросы НП в 2022 г. начато крупное многоцентровое исследование, которое должно разрешить спор о преимуществах энтерального или парентераль-

Репродуктивный потенциал онкологических больных

О важности сохранения репродуктивного потенциала после перенесенных онкологических заболеваний академик Л.В. Адамян говорила на прошедшей в январе XVIII научно-практической конференции «Репродуктивная медицина XXI века. Взгляд экспертов».

Лейла Владимировна Адамян
Д.м.н., академик РАН, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова», главный внештатный специалист по гинекологии Минздрава России, заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ФГБУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва



БОЛЬШЕ НЕ ПРОБЛЕМА

Из 19 млн новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО), выявленных в мире в 2020 году, 950 тыс. обнаружены у пациентов младше 40 лет. Чаще всего диагностируют рак молочной железы (РМЖ), шейки матки (РМШ), меланому, лейкозы, в процессе терапии которых встает вопрос о сохранении фертильности. ЗНО больше не являются драматическим фактором для пациентов, которые мечтают стать родителями. Достижения современной медицины позволяют больным сохранить репродуктивные возможности и обзавестись детьми после достижения ремиссии. Важно не только объяснять это всем онкологическим пациентам репродуктивного возраста, но и проводить консилиумы с участием химиотерапевта, репродуктолога, онкогинеколога (при ЗНО репродуктивных органов) или профильного онколога-хирурга, лучевого терапевта.

Если вовремя диагностировать ЗНО и правильно применить соответствующие новые методы терапии, можно предотвратить бесплодие у больных с различными опухолями. Один из таких методов — блокада функции яичников с помощью агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Ее применение на фоне химиотерапии (ХТ) позволяет сохранить овариальный резерв путем временной приостановки овуляций и тем самым снизить гонадотоксичность.

Это подтверждают результаты исследования при участии 873 пациенток с РМЖ, разделенных на две группы: неoadъювантной ХТ с агонистом ГнРГ и контрольную — одной только ХТ. В группе исследования частота преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) была ниже (14,1 % по сравнению с 30,9 % в группе контроля, $p < 0,05$), а доля забеременевших выше (10,3 % по сравнению с 5,5 %, $p < 0,05$). Пятилетняя безрецидивная выживаемость (79,5 % против 80 %, $p < 0,05$) и общая выживаемость (90,2 % против 86,3 %, $p < 0,05$) между группами практически не отличались.

Авторы пришли к выводу, что оптимальное время для начала терапии агонистом ГнРГ — период за две недели до первого цикла химиотерапии, причем последняя доза препарата вводится после последнего цикла ХТ.

СНИЖЕНИЕ АГРЕССИВНОСТИ

Л.В. Адамян отметила тренд в сторону снижения агрессивности подходов к хирургическому лечению РШМ. Средний возраст выявления инвазивного РШМ составляет

35–44 года. Если раньше этот диагноз был приговором в плане деторождения, то с появлением возможности проводить органосохраняющие операции шансы пациенток стать мамами возросли, но только при небольших опухолях (до 2 см).

Об этом говорят результаты проспективного исследования ConCerv, в котором участвовали 100 пациенток с РШМ в стадии 1A2–1B1 с образованиями до 2 см в диаметре, инвазией менее 10 мм и без признаков отдаленного распространения. Полученные данные четко свидетельствуют о безопасности органосохраняющих операций при условии соблюдения критериев размера опухоли до 2 см и отсутствия лимфоваскулярной инвазии.

До начала химиолучевой терапии (ХЛТ) производится транспозиция яичников — их отделяют от матки и маточных труб путем лигирования маточно-яичниковых сосудов и мезосальпингсов (участков широкой связки матки, прилежащих к фаллопиевой трубе) и перемещают из зоны предстоящего облучения (таза) в верхние этажи брюшной полости (в латеральные каналы под печенью справа и под селезенку слева) на сосудистой ножке из яичниковых артерии и вены.

Данная процедура обеспечивает сохранение функции яичников после ХЛТ лишь в 61 % случаев. К проблемам, которые могут возникнуть в ходе ее выполнения, относятся недостаточное кровоснабжение по яичниковой артерии, перегиб сосудистого пучка, ишемия яичника, а также соскальзывание яичников обратно в таз, из-за чего они могут попасть в зону облучения. Для снижения этих рисков рекомендовано обсуждать транспозицию только одного яичника, второй же может быть удален для экстракции эмбриологом примордиальных фолликулов.

КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Занимая ведущие позиции среди ЗНО женских половых органов, атипическая гиперплазия (АГЭ) и рак эндометрия (РЭ) остаются одними из самых актуальных проблем в онкогинекологии. Органосохраняющее лечение в данном случае возможно у пациенток младше 40 лет с АГЭ и эндометриодной аденокарциномой матки Гр.1 или Гр.2 при отсутствии инвазии миометрия по данным магнитно-резонансной томографии органов таза с контрастированием.

Консервативная гормонотерапия проводится только женщинам, действительно планирующих беременность в будущем. Основным критерий эффективности такой терапии — исчезновение атипии по результатам гистологического исследования эндометрия. По данным Gallos и соавторов, полный ответ на гормонотерапию при АГЭ был 86 %, а при РЭ — 76 %. Риск рецидива после излечения составлял 40 %.

Ранее при консервативном лечении применялись высокие дозы таблетированных про-

гестинов, которые имели умеренную эффективность и выраженные побочные эффекты: отеки, значительные нарушения менструального цикла, большой набор веса. Nilsson и соавт. одними из первых представили данные о терапевтическом применении левоноргестрел-содержащей внутриматочной системы (ВМС-ЛНГ). При ее использовании в полости матки создаются локальные концентрации данного гормона, многократно превышающие таковые при системном применении, при этом системные побочные эффекты прогестинов были минимальными.

В проведенном в 2021 г. исследовании приняли участие 228 пациенток с АГЭ и 190 с РЭ высокой и умеренной дифференцировки и без инвазии в миометрий. 68 % предприняли попытки забеременеть, из которых частота родов составила 42 %. После окончания терапии вероятность рецидива для больных АГЭ равнялась 26 %, РЭ — 36 %, в большинстве случаев это произошло в первые полтора года после окончания лечения. Вероятность рецидива снижается, если женщины продолжают использовать ВМС-ЛНГ в поддерживающем режиме или если они забеременели и родили ребенка (ни одного рецидива в этой группе).

ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИЕ ОПЕРАЦИИ

Десятилетняя выживаемость пациенток со ЗНО яичников статистически достоверно не отличалась в группах консервативной (80,5 %) и радикальной (83,4 %) хирургии. Органосохраняющая операция допустима при высокодифференцированной аденокарциноме яичника стадии 1А или 1С при условии полного стадирования (смывы, односторонняя аднексэктомия с пораженной стороны, оментэктомия, регионарная лимфаденэктомия и множественные биопсии брюшины). Думать о зачатии имеет смысл не ранее достижения стойкой ремиссии в течение 2 лет с применением эстроген-подавляющей терапии в течение этого времени.

После проведения органосохраняющих операций возникают такие вопросы, как онкологическая безопасность беременности, возможность без риска приступить к ее планированию, необходимость проведения радикальной операции после реализации детородной функции, выбор естественного зачатия или вспомогательных репродуктивных технологий.

У большинства пациенток необходимости в радикальной хирургии после деторождения нет (кроме пограничных опухолей яичников). Беременность не повышает вероятность рецидивов онкологических заболеваний, в том числе эстроген-зависимых. «Никто не может понять этот феномен. Рак яичников, химиотерапия, представляете, а ребенок не страдает. Плацента — великий орган, недооцениваемый в плане возможностей», — заявила академик Л.В. Адамян. По ее словам, вертикальная передача опухолевых клеток матери плоду встречается ка-

зуистически редко, но это всегда сопряжено с крайне негативным прогнозом для обоих. Планировать беременность не рекомендуется в первые 6 месяцев после последнего введения химиопрепаратов ввиду возможных остаточных токсических влияний на эмбрион и в течение 3 месяцев после последнего приема тамоксифена.

Естественное зачатие более безопасно, но его эффективность у онкологических больных ниже, чем при стимуляции яичников. Попытка естественного зачатия, искусственная инсеминация и экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) в нестимулированном цикле пациенток позднего репродуктивного возраста после аднексэктомии имеют исключительно низкую результативность и частично приводят к еще большему снижению овариального резерва за счет временного фактора. При эстроген-позитивных опухолях яичников в анамнезе (после стойкой ремиссии) или активных ЗНО (РМЖ перед неoadъювантной ХТ) предпочтение должно отдаваться протоколам стимуляции с летрозолом с лабораторным мониторингом уровней эстрадиола во время стимуляции. При остальных гинекологических (РЭ, РШМ) и негинекологических ЗНО возможно применение стандартных протоколов стимуляции.

НОВЫЕ ТЕНДЕНЦИИ

В последние годы все больше внимания уделяется развитию технологий получения и замораживания не яйцеклеток, а ткани яичника. Это совершенно новая тактика — заморозить и пересадить ткань яичника с перспективой дальнейшего зачатия без стимуляции. Если врачи не имеют возможности стимулировать яичниковую ткань, можно провести аднексэктомию, выделить незрелые ооциты, помочь им созреть, оплодотворить с помощью интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ). При этом одиночный сперматозоид вводится непосредственно в цитоплазму яйцеклетки.

Если пациентке проведена резекция яичников, можно приготовить фрагменты коркового слоя, провести скрининг, исключить колонизацию раковыми клетками, заморозить эти фрагменты, а в нужное время трансплантировать, стимулировать и получить спонтанную беременность. «Это все новейшие разработки по онкофертильности, а не сказки братьев Гримм. Это не будущее, а уже настоящее», — сказала Лейла Владимировна.

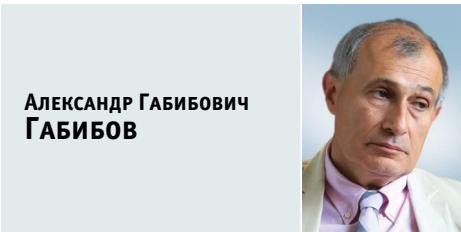
К новым тенденциям в области сохранения репродуктивной функции онкологических больных относятся забор овариальной ткани с последующей криоконсервацией и возможными вариантами дальнейших аутоотрансплантаций, а также стимуляция овуляции — забор зрелых ооцитов, их витрификация с возможностью дальнейшего оплодотворения. Такие решения принимаются мультидисциплинарной командой гинеколога и онколога.

«Медицина сегодня действительно прогрессивная, профилактическая, превентивная», — говорит академик Л.В. Адамян. — Нельзя “кошмарить” пациентов, нельзя говорить им, что все плохо и если не лечить, то будет хуже. Наоборот, нужно убедить пройти обследование и объяснить, что после своевременно сделанной операции, химио- или гормональной терапии все будет хорошо. Тогда сам организм, избегая стресса, депрессии и связанного с этим снижения иммунитета, помогает в реализации программы терапии».

Римма Шевченко

Инновации в терапии онкологических заболеваний

Предлагаем вниманию читателей продолжение обзора симпозиума «Инновации в терапии онкологических заболеваний», начало которого опубликовано на стр. 10 декабрьского номера нашей газеты за прошлый год.



КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ

О развитии иммунобиологических технологий в онкологии рассказал директор Института биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, президент Российского общества биохимиков и молекулярных биологов Александр Габирович Габиров. Разработана универсальная модульная система на основе высокоаффинного взаимодействия рибонуклеазы барназы с ее ингибитором барстаром, позволяющим контролировать активность CAR-T клеток в зависимости от концентрации молекулы-посредника дарпин-барназы *in vitro* и *in vivo*. На основе каталитического антитела 38C2, формирующего ковалентную связь с 1,3-дикетоном, создан регулируемый CAR, актив-

ность которого можно контролировать с помощью низкомолекулярных соединений.

Затем слово взял академик РАН, президент ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, главный детский онколог-гематолог России, член Комитета по охране здоровья Госдумы и главный редактор газеты «Педиатрия Сегодня» А.Г. Румянцев. В начале доклада «Иммунотерапия и клеточные технологии в онкологии» Александр Григорьевич заявил: «Хотя иммунотерапия является важнейшей частью комбинированного лечения, самостоятельного значения она иметь не будет, поскольку ей всегда предшествует основная составляющая противоопухолевой терапии — уничтожение опухолевых клеток разными другими способами».

Далее академик Румянцев рассказал об опыте проведения гаплогенотипной трансплантации костного мозга в НМИЦ ДГОИ. Данная методика не требует привлечения банков доноров (это дорогое удовольствие, а кроме того, система донорских банков в стране еще только формируется). «Мы привлекаем родственников и обрабатываем взятый у них материал *in vitro*, убирая Т-клетки, вызывающие реакцию «трансплантат против хозяина», с блестящим результатом. Сегодня гаплогенотипные трансплантации более эффективны, чем родственные», — заявил Александр Григорьевич.

Кроме того, в центре в течение 5 лет проводится госпитальная CAR-T-клеточная терапия, основанная на использовании собственных клеток пациента (всего ее получили 120 больных). Правда, поделиться этой технологией с другими учреждениями пока не было возможности. Все должно измениться с введением в строй Центра ядерной медицины для детей и специализированной лаборатории, то есть с появлением первого в России центра клеточных технологий. Спикер вновь напомнил слушателям, что и CAR-T-клеточная терапия не панацея, она требует комбинированного лечения: «Пациенты, получившие CAR-T-клеточную терапию, часто сохраняют короткий ответ на лечение. Наши предположения о том, что CAR-T-клетки могут размножаться и действовать очень долго, оказались не совсем верными».

Самым перспективным направлением Александр Григорьевич считает исследования группы герпетических вирусов, в частности вируса Эпштейна — Барр, который сопутствует человеку на протяжении всей жизни и провоцирует развитие восьмью ЗНО: «Хотя у нас в системе РАН, к сожалению, этим никто не занимается, я считаю, что это научное направление с гигантскими возможностями. Хотелось бы получить ряд инструментов, в частности вакцины, которые позволяли бы заблокировать этот вирус».



ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА

«В нашей стране накоплен колоссальный опыт в области ядерной физики, радиохимии и радиобиологии, а многие отечественные разработки и технологии в этой области остаются приоритетными и признаны во всем мире», — сообщил директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала НМИЦ радиологии, главный внештатный специалист-онколог ЦФО Сергей Анатольевич Иванов, выступивший с докладом «Современные научные достижения и перспективы радионуклидной терапии в онкологии». Спикер отметил, что востребованность этих технологий колоссальная. По прогнозам, до конца 2023 года в России будет проведено 15 000 процедур с использованием радиофармпрепаратов, а через 7 лет, к 2030 году, эта цифра удвоится и составит, по самым скромным подсчетам, 30 000 процедур.

«Особая гордость нашего центра — препарат собственного производства Лютапрост-МРНЦ на основе радионуклида ¹⁷⁷Lu с ПСМА, применяемый для лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы», — продолжил докладчик. — С 2021 года центр ведет клинические испытания, завершены первая и вторая фазы, приступили к третьей. Первые две фазы показали стабильность препарата и малое количество побочных эффектов, а его качество оказалось идентичным и даже во многом лучшим, чем у западных образцов».

Сегодня в мире активно создаются новые радиофармпрепараты на основе галлия, технеция, актиния, лютеция. Сформировалась даже некая рениевая платформа — целый спектр радиофармпрепаратов, в основе которых лежит изотоп рения-187. Всего в разработке сейчас находится 20 радиофармпрепаратов. Их синтез в России особенно активно развивается с 2020 года, когда Минздрав и правительство предприняли шаги по либерализации регуляторной политики в этой области и было регламентировано создание ядерных аптек.

Такая аптека появилась и в МРНЦ им. А.Ф. Цыба. «Это очень упростило для нас работу, сделало возможным синтез новых радиофармпрепаратов и их производство для пациентов. В этом мы видим шаг к масштабированию радионуклидных технологий в нашей стране, что позволяет сделать их более доступными для наших больных», — сказал С.А. Иванов.

Римма Шевченко



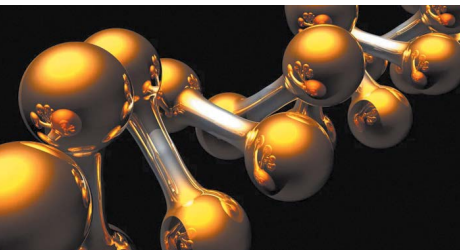
ИЗБИРАТЕЛЬНОЕ УНИЧТОЖЕНИЕ

В докладе «Инновационные направления в терапии онкологических заболеваний» заместитель директора по научной и инновационной работе, заведующий урологическим отделением НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Всеволод Борисович Матвеев рассказал о реализации в рамках поручения правительства РФ прорывного проекта «Разработка и внедрение бор-нейтронзахватной терапии (БНЗТ)». Он пояснил, что этот высокоселективный метод бинарной лучевой терапии ЗНО основан на использовании специальных борсодержащих туморотропных препаратов и дистанционном облучении эпителиальными нейтронами. БНЗТ применяется при лечении радиорезистентных, неоперабельных и рецидивирующих опухолей (глиомы головного мозга, опухоли головы и шеи, меланома кожи, ангиосаркомы, нерезектабельные опухоли легкого, плевральные мезотелиомы).

Уже проведены доклинические исследования препарата для БНЗТ — борфенилаланина. Разработан радиофармацевтический препарат ¹⁸F-БФА для персонализированной прогностической оценки эффективности БНЗТ и отбора пациентов для ее проведения. В 2025–2026 гг. планируется начать I/II фазы клинических исследований БНЗТ в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Также ведутся разработки новых борсодержащих препаратов для БНЗТ.

Всеволод Борисович сообщил, что в стадии разработки находится метод применения в терапии ЗНО наночастиц металлов, способных долго циркулировать в кровотоке и накапливаться в опухолях. В зависимости от состава наночастицы могут выступать как КТ- или МРТ-контрастные средства, а также как опухоль-специфические радиосенсибилизаторы при лучевой терапии ЗНО.

Совместно с НИЯУ «МИФИ» разработана лекарственная форма наночастиц золота для внутривенного введения. Проведено доклиническое исследование их фармакологических свойств на лабораторных животных и показана функциональная пригодность в качестве рентгеноконтрастного средства. Кроме того, получены результаты противоопухолевой эффективности наночастиц золота при лучевой терапии ЗНО головного мозга у крыс.



Наночастицы золота низкотоксичны и биологически совместимы, но для их синтеза обычно используют борогидриды натрия и другие вещества, попадание которых в организм недопустимо. Непрореагировавшие агенты и побочные вредные продукты приходится удалять, что требует специальных технологий

Осложнения лучевой терапии: механизмы возникновения, профилактика и лечение

В лучевой терапии (ЛТ) — важнейшем методе лечения злокачественных новообразований (ЗНО) — сегодня нуждаются около 70 % онкологических больных. К сожалению, у части из них при этом развиваются лучевые повреждения органов. О диагностике, профилактике и лечении осложнений ЛТ рассказывает Даяна Арсеновна Балаева, ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», сотрудник радиотерапевтического отделения ЧУЗ «ЦКБ “РЖД-Медицина”».

— Насколько часто встречаются лучевые повреждения (ЛП)?

— Несмотря на то что усовершенствование технологии ЛТ (которую, кстати, применяют уже более 125 лет) способствовало сокращению числа побочных эффектов, многие пациенты по-прежнему сталкиваются с ними. Изменения органов и тканей в ходе проведения ЛТ или после нее обычно носят локальный характер, то есть проявляются только в зоне облучения. Хотя у ряда больных могут возникать и симптомы, связанные с интоксикацией всего организма продуктами распада опухоли.



ЛП подразделяют на ранние, развивающиеся в процессе ЛТ или в ближайшие 3 месяца после нее, и поздние, наблюдающиеся в зоне полей облучения спустя 3 и более месяца после ЛТ. Данное разграничение установлено в соответствии с результатами радиобиологического исследования, показавшего, что 90 дней — это крайний срок восстановления сублетально поврежденных клеток.

Для определения степени выраженности ЛП применяют классификацию, разработанную радиотерапевтической онкологической группой совместно с Европейской организацией по исследованию и лечению онкологических заболеваний (RTOG/EORTC), и критерии токсичности NCI CTCAE V5.0.

Для минимизации воздействия на органы риска при планировании программ ЛТ радиотерапевты ориентируются на международные рекомендации «Количественный анализ воздействия на нормальные ткани в клинике» (QUANTEC). Повреждающее действие ЛТ на каждый конкретный орган и организм в целом уже достаточно хорошо изучено: эти знания крайне важны для выбора наиболее безопасной тактики лечения каждого пациента.

Кстати, помимо радиотерапевтов в лечении пациентов с ЛП принимают участие врачи других профильных специальностей: терапевты, гастроэнтерологи, дерматологи, урологи, колопроктологи, пульмонологи.

— Расскажите подробнее о проявлениях общей лучевой реакции (ОЛР) организма.

— Такая реакция связана не только с прямым действием излучения, но и с интоксикацией продуктами распада опухоли, неизбежно попадающими в общий кровоток, а также с непосредственным повреждением клеточных структур здоровых органов.

Выраженность общей реакции зависит от области и ритма облучения, интегральной поглощенной дозы. Клинические проявления ОЛР прежде всего отражают нарушение функции центральной нервной системы (эмоциональная лабильность, головная боль, головокружение, бессонница). Но, поскольку эти

расстройства не всегда ярко выражены, большее значение для оценки ОЛР имеют изменения показателей крови. Даже при небольших поглощенных дозах наблюдается снижение числа нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов, иногда — небольшая эозинофилия и тромбоцитопения. Клинический анализ крови при проведении ЛТ рекомендуется повторять раз в 5–7 дней. Полного восстановления организма по окончании ЛТ следует ожидать только через 3–8 месяцев.

Даже при небольших поглощенных дозах снижается число нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов. Анализ крови при лучевой терапии повторяют раз в 5–7 дней. Полностью организм восстановится после нее через 3–8 месяцев

Для предупреждения и лечения ОЛР необходимо придерживаться сбалансированного рациона с достаточным содержанием белков, жиров, углеводов и витаминов, а также соблюдать питьевой режим. В некоторых случаях применяют стимуляторы лейкопоэза, антигистаминные и противовоспалительные препараты.

— Перейдем теперь к лучевым повреждениям отдельных органов.

— Начну с радиационно-индуцированных эзофагита и энтерита. Первый обычно является побочным эффектом ЛТ пациентов с опухолями пищевода, легких, средостения, головы и шеи, молочной железы. Свой вклад в развитие эзофагита вносит и химиотерапия (ХТ), ведь многим онкологическим больным проводится химиолучевое лечение или же этап ЛТ осуществляется после нескольких циклов лекарственной терапии.

Симптомы лучевого эзофагита (ЛЭ) обычно возникают через 2–3 недели после начала ЛТ. Чаще всего это боль в горле или за грудиной, а также при прохождении пищи по пищеводу, дисфагия, затруднения при глотании. На фоне повреждения слизистой оболочки пищевода нередко развиваются бактериальные и грибковые поражения.

Подведенная к пищеводу доза, при которой повышается риск острого ЛЭ, составляет 35 Гр и более. В некоторых клиниках до начала химиолучевой терапии при опухолях пищевода больному накладывают превентивную гастростому для исключения прохождения пищи по пищеводу.

ЛЭ может сопровождаться изъязвлением слизистой, перфорацией и образованием трахеопищеводного свища. Так бывает у очень ослабленных пациентов и при одновременном химиолучевом лечении доксорубицином, блеомицином, циклофосфамидом, винкристином, актиномицином. Профилактику развития ЛЭ обеспечивают с помощью механически и химически щадящей диеты и приема ингибиторов протонной помпы. При лечении острого эзофагита используют гели для восстановления слизистой и анальгетики.

В некоторых исследованиях сообщалось об осложнениях со стороны слизистой пищевода, возникающих через 10 лет после завершения ЛТ. Наиболее распространенным поздним ЛП со стороны пищевода явля-

ющиеся хирургические вмешательства на органах брюшной полости повышают вероятность возникновения лучевого энтерита из-за развития спаечного процесса и возможного фиксированного положения кишечника в области облучения. К другим факторам риска, связанным с пациентом, относятся гипертоническая болезнь и сахарный диабет, лечение которых должно быть оптимизировано еще до начала ЛТ.

Основа лечения лучевого энтерита — симптоматическая терапия: прием спазмолитиков, противорвотных и противодиарейных средств, снижающих тонус и моторику гладкой мускулатуры кишечника, таких как лоперамид и другие препараты. При острой диарее у взрослых первая доза лоперамида составляет 4 мг, затем — по 2 мг после каждого акта дефекации при наличии жидкого стула. Максимальная суточная доза для взрослых составляет 12 мг. Кроме того, нужно соблюдать питьевой режим во избежание обезвоживания. Пациентам с лучевым энтеритом нередко назначают опиоидные анальгетики, которые выполняют двойную функцию: замедляют моторику кишечника и обеспечивают анальгезию. Резистентные к подобному лечению больные с обильной диареей или сильной мальабсорбцией могут нуждаться в госпитализации для обеспечения инфузионной терапии электролитами и парентеральным питанием.

Метаанализ шести рандомизированных исследований показал, что пероральные пробиотики могут оказывать благоприятное воздействие, снижая частоту возникновения диареи, обусловленной лучевым энтеритом. Однако для того, чтобы уверенно рекомендовать пробиотики при лучевом энтерите в качестве профилактического или терапевтического средства, нужны дополнительные клинические исследования.

— А какие еще ЛП часто встречаются?

— Лучевое поражение легких, например. Ранние ЛП легких имеют признаки пневмонитов и могут сопровождаться клиническими симптомами или протекать без них. Напомню, что пневмонитом называется интерстициальное воспаление сосудистой стенки альвеол, сопровождающееся их рубцеванием. В патогенезе пневмонита основную роль играют иммунопатологические механизмы клеточного типа.

Пневмониты обычно проявляются острым воспалением легочного сегмента или доли легкого, объем которых часто превышает размеры поля облучения. Остаточные стабильные лучевые изменения в легких называются пневмофиброзом. Лучевые пневмофиброзы всегда топографически

Окончание на с. 12 ►

Осложнения лучевой терапии: механизмы возникновения, профилактика и лечение

◀ Окончание, начало на с. 10

соответствуют применявшимся полям облучения и характеризуются хроническим течением.

Точная толерантная доза для нормальной легочной ткани окончательно не установлена, но по данным многих исследований она составляет около 20–30 Гр. При планировании программ лучевого воздействия радиотерапевты сегодня ориентируются на данные QUANTEC, согласно которым объем легких, получивший дозу 20 Гр, не должен превышать 30 %. Тогда вероятность развития пневмонита с клиническими симптомами составит менее 20 %.

С появлением новых видов ЛТ, таких как стереотаксическая лучевая терапия или ЛТ с модулированием интенсивности, доставка дозы облучения к опухоли стала более точной, а лечение более конформным. Это позволило снизить частоту развития легочной токсичности. Тем не менее лучевые пневмониты у больных с неоперабельным немелкоклеточным раком легкого I степени встречаются в 19 % случаев. При этом ЛП тяжелой степени наблюдаются относительно редко и зафиксированы лишь в некоторых исследованиях. Согласно последним данным, частота клинически значимого радиационно-индуцированного поражения легких наиболее высока у больных раком этого органа (5–25 %), лимфомой с поражением лимфатических узлов средостения (5–10 %) и раком молочной железы.

Наличие определенных факторов риска (ФР) может значительно повлиять на выраженность явлений лучевой токсичности. К внешним ФР относят неравномерное и критическое распределение дозы на объем легкого, локализацию опухоли в нижней его доле, большой ее объем, комбинацию ЛТ с химиотерапией, повторное облучение. Внутренние ФР, связанные с самим больным,— это возраст старше 50 лет, аутоиммунные заболевания, интерстициальная или хроническая обструктивная болезнь легких. Данные о влиянии курения на частоту возникновения ЛР противоречивы.

— **Как проводится терапия пневмонита?**
— Пневмонит без клинических симптомов, визуализирующийся только в виде сгущения легочного рисунка на рентгеновских снимках, обычно не требует лечения. Возможно назначение пентоксифилина — по 400 мг 2 раза в день в течение 1–2 месяцев. Целесообразны контрольная рентгенография легких и контроль показателей крови. Лечение пневмонита с симптомами в виде кашля, одышки, затруднения дыхания требует высоких доз преднизолона (1 мг на кг веса в день с распределением дозы на 2–3 приема длительностью не менее 10 дней,

но не более 6 недель). Дозу препарата постепенно снижают в зависимости от состояния больного. При присоединении инфекции назначают антибиотики, еженедельную контрольную рентгенографию легких и общий анализ крови, тестирование диффузионной способности легких.

При ухудшении состояния пациента необходимо рассмотреть целесообразность госпитализации, увеличить суточную дозу метилпреднизолона до 2–4 мг/кг в сутки, назначить антибиотикотерапию, а при необходимости и оксигенотерапию. Для больных с более легкой клинической симптоматикой существует возможность применения НПВП или ингаляционных стероидов, а также других иммуносупрессивных препаратов, например азатиоприна или циклоспорина.

Перспективным вариантом терапии лучевого фиброза считается пероральное применение пирфенидона, обладающего антифибротическим, антиоксидантным и противовоспалительным действиями.

” Лучевая токсичность зависит от возраста (старше 50 лет), аутоиммунных заболеваний, обструктивной болезни легких

— **Знаю, что частыми осложнениями ЛТ становятся потеря волос и воспаление кожи...**

— Согласно классификации RTOG/EORTC, радиационно-индуцированные повреждения кожи подразделяют на 5 степеней выраженности — от 0 до 4.

- При первой степени наблюдаются фолликулярная, слабая или неотчетливая эритема, потеря волос, сухая десквамация кожи, сниженное потоотделение.
- При второй степени — яркое покраснение кожи, ее легкое травмирование, очаговый влажный эпидермит с десквамацией, умеренный отек.
- Для третьей степени характерны сливной влажный эпидермит за пределами кожных складок, отек кожи, оставляющий ямку после надавливания.
- При четвертой степени возникают изъязвление, кровотечение и некроз кожи.

Итак, кожные побочные эффекты включают острый и хронический радиодерматит и алопецию. Подобные кожные реакции могут значительно снизить качество жизни онкологического пациента, привести к задержкам в лечении и существенно ухудшить эстетическую привлекательность, что особенно критично для женщин. Дерматологические реакции, вызванные облучением, часто характеризуются отеком, покраснением, пигментацией, фиброзом и изъязвлением кожи,

представляя собой обратимые, излечивающиеся консервативными методами поражения. Но иногда они бывают крайне тяжелыми и поддаются только хирургическому лечению. Кожная лучевая реакция, как правило, развивается через 2–3 недели после начала ЛТ и может сохраняться до 4 недель после ее окончания.

Профилактические стратегии в борьбе с лучевым дерматитом предполагают минимизацию раздражения облучаемого участка и применение средств, превентивно воздействующих на кожу в зоне облучения. Уменьшение раздражения достигается минимизацией трения, уменьшением частоты мытья кожи химическими средствами, а также сокращением времени пребывания под прямыми и непрямыми ультрафиолетовыми лучами.

— **Как лечат лучевые поражения кожи?**

— С помощью активного воздействия местными средствами на любые участки покраснения кожи, сухого или влажного шелуше-

ния и различных изъязвлений. Для лечения кожных ран применяют гидрогелевые или гидроколлоидные повязки. При нанесении гидроколлоида на участки лучевых поражений кожи, особенно с влажной десквамацией, в области контакта образуется мягкий гель, поддерживающий влажность раневой поверхности.

В клиническом исследовании F. Farhan и соавторов (2003 г.) при участии 76 больных сравнивали бетаметазоновую мазь с плацебо в эффективности предотвращения острого радиотерапевтического дерматита. Результаты показали, что бетаметазоновая мазь способствует уменьшению кожных осложнений ЛТ.

Тритерпены, обнаруженные во многих видах растений, обычно присутствуют в некоторых растительных маслах. Тритерпены способствуют пролиферации и миграции клеток, а также отложению коллагена, активно участвуя в репарации тканей. Богато терпенами масло ши, использующееся в косметических продуктах по уходу за кожей.

Доказано, что амид никотиновой кислоты (витаминное средство никотинамид) предотвращает чрезмерный синтез меланина, а значит, и тяжело устранимую гиперпигментацию кожи, возникающую при лучевых поражениях. Никотинамид входит в состав

липидорастворяющих кремов, а также липидовосполняющего бальзама с противозудным и увлажняющим действием.

Фермент супероксиддисмутаза (СОД) играет ключевую роль в защите клеток от окислительного стресса, который развивается при ЛТ в компонентах кожи и ее придатках. СОД кожи находится в цитоплазме кератиноцитов, где вырабатывается значительное количество активных форм кислорода (АФК). Активность СОД увеличивается после облучения, представляя собой мощную антиоксидантную реакцию на вызванный ЛТ окислительный стресс. Учитывая доказанную антиоксидантную роль данного фермента, рекомендуется широкое применение топических средств для ежедневного ухода за кожей, в состав которых входят микроэлементы медь и цинк. Без них активность СОД невозможна.

— **А потеря волос, которая нередко случается на фоне ЛТ, восполнима?**

— Действительно, у онкологических больных алопеция становится одним из наиболее частых осложнений лечения. У получающих ЛТ на область головного мозга и костей черепа может развиваться временная алопеция, длящаяся несколько месяцев. Границы участков выпадения волос обычно четко очерчены полями облучения. Кожа головы человека содержит примерно 100–150 тыс. волосных фолликулов, расположенных в среднем на глубине 4 мм, с индивидуальным циклом для каждого. Изменение любой части этого цикла может привести к аномальному росту волос или его отсутствию.

Временная алопеция чаще всего возникает в течение 2–3 недель после начала радиационного воздействия и обычно проходит в течение 2–3 месяцев после завершения ЛТ. Считается, что дозы, вызывающие необратимое выпадение волос, находятся в пределах от более 5 Гр за одну фракцию до суммарных доз более 50–60 Гр с разовой дозой 1,8 или 2 Гр.

Опробовано несколько подходов к лечению радиационно-индуцированной алопеции, однако лишь некоторые из них продемонстрировали клиническую пользу. В частности, иммуномодулирующие соединения теллура уменьшают степень алопеции, но не предотвращают выпадение волос. С профилактической целью наиболее широко используется охлаждение кожи головы. Существует несколько таких методик — в частности, применяются шлемы или шапочки, наполненные охлаждающей жидкостью. Такие шлемы бывают двух видов: неавтоматические (требующие предварительной подготовки и периодической замены устройства медицинским персоналом) и автоматизированные, то есть оснащенные термостатом, который позволяет сохранять определенную температуру жидкости. Для получения профилактического эффекта необходимо достичь подкожной температуры ниже 22 °С, что эквивалентно кожной температуре 19 °С.

Роман Кириллов, к.м.н.

Онкология Сегодня

№ 2 (58) 2024

УЧРЕДИТЕЛЬ

ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»

Генеральный директор: Наумов Леонид Маркович

РЕДАКЦИЯ

Главный редактор: Жуков Николай Владимирович

Шеф-редактор: Камолов Б. Ш.

Руководитель проекта:

Строковская О. А.

Выпускающий редактор:

Ковалева И. В.

Корректор: Бурд И. Г.

Дизайн и верстка: Крашенинникова С. С.

Директор по рекламе: Петренко К. Ю.

petrenko@abvpress.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ И УЧРЕДИТЕЛЯ

115478, Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15.

Тел.: +7 (499) 929-96-19

e-mail: abv@abvpress.ru

www.abvpress.ru

ПЕЧАТЬ

Типография ООО «Юнион Принт»

Нижний Новгород, Окский съезд, 2К1

Тираж 5000 экз. Заказ № 241539

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

По подписке. Бесплатно.

Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций, связи и охране культурного наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-52892 от 20.02.2013.

Категорически запрещается полная или частичная перепечатка материалов без официального согласия редакции. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Ответственность за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели.