

ISSN 3034-2473 (Print)
ISSN 3034-3178 (Online)

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

THE SUPPORTIVE
THERAPY
IN ONCOLOGY

Volume 2 | Issue 3 | 2025

3 Том 2
2025



ЧИТАЙТЕ В НОМЕРЕ:

Прогностические факторы, влияющие на показатели выживаемости при выполнении циторедуктивной резекции почки у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком

Осложнения карциноидного синдрома: диагностика и лечение

Кардиоваскулярная токсичность антиGD2-специфичных моноклональных антител у пациента с остеосаркомой

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Поддерживающая терапия в онкологии» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

Для рассмотрения рукописи редакции требуется письменное согласие каждого автора на обработку и распространение персональных данных в печатном и цифровом виде. Скан подписанного согласия необходимо загрузить как дополнительный файл в разделе «описание» при подаче статьи. Печатный подписанный вариант согласия необходимо отправить на адрес редакции.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подписными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, рак предстательной железы (РПЖ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу redactor@abvpress.ru с обязательным указанием названия журнала.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Главная задача журнала – представлять на страницах журнала оригинальные исследования, новые методики, научные статьи и аналитические обзоры в области поддерживающей терапии в онкологии.

Цель журнала – объединить знания врачей различных специализаций (хирургия, лекарственная терапия, медицинская радиология) в области профилактики и коррекции осложнений противоопухолевого лечения, а также нежелательных проявлений самого онкологического заболевания с целью улучшения качества жизни пациентов.

Основан в 2024 г.

3
ТОМ 2
2025

Учредитель:

ООО «ИД «АБВ-пресс»

Издатель:

ООО «ИД «АБВ-пресс»

115478 Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15

Адрес редакции:

115478 Москва, Каширское
шоссе, 24, стр. 15,
НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел.: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Редактор В.Ю. Шегай

Корректор Н.А. Виленкина

Дизайн: Е.В. Степанова

Верстка: Е.В. Степанова

Служба подписки и распространения
info@abvpress.ru

Руководитель проекта А.В. Донских
a.donskih@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных

технологий и массовых
коммуникаций ПИ № ФС ПИ
№ ФС77-86325 от 11 декабря 2023 г.

**Условия использования статей
в соответствии с лицензией
CC BY 4.0.**

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

ISSN 3034-2473 (Print)

ISSN 3034-3178 (Online)

Поддерживающая терапия
в онкологии. 2025.

Том 2. № 3. 1–84

Периодичность: 4 выпуска в год

© Оформление, верстка.

ООО «ИД «АБВ-пресс», 2025

Отпечатано в типографии
«Лайдер Принт». 142104,
Подольск, ст. Свердлова, 26.

Тираж 3000 экз. Бесплатно.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Орлова Рашида Вахидовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», главный специалист по клинической онкологии и реабилитации СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (Санкт-Петербург, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Когония Лали Михайловна, д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Глузман Марк Игоревич, к.м.н., доцент, выполняющий лечебную работу, кафедры онкологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», заведующий онкологическим отделением № 12 СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (Санкт-Петербург, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Аванесов Анатолий Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической стоматологии им. В.С. Дмитриевой медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (Москва, Россия)

Агинова Виктория Викторовна, к.б.н., заведующая учебной частью, кафедра последипломного образования врачей департамента профессионального образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Адлейба Сария Темуровна, к.м.н., доцент кафедры экспериментальной биологии и медицины Абхазского государственного университета, врач-химиотерапевт ГУ МЗ РА «Национальный онкологический центр» (Сухум, Абхазия)

Алиев Вячеслав Афандиевич, д.м.н., профессор кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», ведущий научный сотрудник отделения колопроктологии ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

Алиева Севил Багатуровна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник радиологического отделения Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Анненко Анна Дмитриевна, юрист-аналитик АНО «Национальный аналитико-экспертный центр здравоохранения» (Москва, Россия)

Багирова Наталия Сергеевна, д.м.н., профессор кафедры медицинской микробиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, старший научный сотрудник бактериологической лаборатории централизованного научно-клинического лабораторного отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Бельцевич Дмитрий Германович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Булычкин Петр Владиславович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения радиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Владимирова Любовь Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая отделом лекарственного лечения опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Габай Полина Георгиевна, к.ю.н., адвокат, вице-президент Фонда поддержки противораковых организаций «Вместе против рака», доцент кафедры инновационного медицинского менеджмента и общественного здравоохранения Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» (Москва, Россия)

Гладков Олег Александрович, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, директор клиники «ЭВИМЕД», член правления Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) (Челябинск, Россия)

Голанов Андрей Владимирович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, радиолог, заведующий отделением радиотерапии ФГАОУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (Москва, Россия)

Гречухина Катерина Сергеевна, к.м.н., старший научный сотрудник, заведующая отделением химиотерапии Центра амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы», ассистент кафедры клинической онкологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)

Громова Елена Георгиевна, д.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Даренков Сергей Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, руководитель Центра урологии ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)

Диникина Юлия Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии с клиникой Института медицинского образования, заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Епифанова Наталья Юрьевна, д.м.н., врач — клинический фармаколог, заведующая отделением клинической фармакологии, профессор кафедры последипломного образования врачей департамента профессионального образования по направлению «детская онкология» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Жабина Разифа Мидхатовна, д.м.н., профессор, врач-радиотерапевт, радиотерапевтическое отделение № 1 ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России (Москва, Россия)

Жукова Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии Клиники высоких технологий «Белоостров» (Санкт-Петербург, Россия)

Иванова Анастасия Константиновна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапевтического) № 11, заведующая отделом организации клинических исследований СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (Санкт-Петербург, Россия)

Измаилов Тимур Раисович, д.м.н., профессор кафедры онкологии Института усовершенствования врачей, заведующий отделением радиотерапии ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Калашникова Ирина Анатольевна, к.м.н., руководитель отдела реабилитации пациентов колопроктологического профиля ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

Камолов Баходур Шарифович, к.м.н., президент Фонда поддержки противораковых организаций «Вместе против рака», исполнительный директор Российского общества онкоурологов (Москва, Россия)

Королева Ирина Альбертовна, д.м.н., профессор кафедры клинической медицины последипломного образования Медицинского университета «Реавиз» (Самара, Россия)

Кукош Марина Юрьевна, к.м.н., врач-онколог, доцент кафедры онкологии и гематологии факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (Москва, Россия)

Кулева Светлана Александровна, д.м.н., профессор методического отдела, заведующая детским онкологическим отделением, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Н.Н. Петрова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист-онколог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга (Санкт-Петербург, Россия)

Кутукова Светлана Игоревна, д.м.н., профессор кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, доцент кафедры онкологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Ларионова Вера Борисовна, д.м.н., профессор, член Многонациональной ассоциации поддерживающей помощи при раке (MASCC), заместитель председателя ассоциации по научному и перспективному развитию региональной общественной организации «Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии» (RASSC) (Москва, Россия)

Лейдерман Илья Наумович, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Максимов Сергей Янович, д.м.н., профессор кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, заведующий онкогинекологическим (хирургических методов лечения) отделением ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи им. Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

Маркарова Екатерина Васильевна, к.м.н., доцент кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва, Россия)

Михайлов Алексей Валерьевич, к.м.н., врач-радиотерапевт, заведующий отделением радиотерапии Онкологической клиники ООО «Лечебно-диагностический центр «Медицинский институт им. Березина Сергея», ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Молчанов Сергей Валерьевич, к.м.н., заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения № 3 (онкогинекологии) СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (Санкт-Петербург, Россия)

Мусаев Эльмар Расимович, член-корр. РАН, д.м.н., врач-хирург, онколог, травматолог-ортопед, руководитель Научно-практического центра опухолей костей и мягких тканей ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

Обухова Ольга Аркадиевна, к.м.н., врач физической и реабилитационной медицины, заведующая отделением медицинской реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Петухова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор кафедры последипломного образования врачей, ведущий научный сотрудник бактериологической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Рева Сергей Александрович, д.м.н., заведующий онкологическим отделением № 6 (андрологии и онкоурологии) ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Романов Илья Станиславович, д.м.н., врач-онколог отделения опухолей головы и шеи, старший научный сотрудник отделения онкоэндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Рык Алла Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии, ответственный специалист по энтеральному и парентеральному питанию ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

Рябов Андрей Борисович, д.м.н., доцент, заместитель генерального директора по хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, профессор кафедры хирургии и онкологии факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (Москва, Россия)

Рязанкина Алла Алексеевна, к.м.н., доцент, научный сотрудник, врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Сакаева Дина Дамировна, д.м.н., профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, заместитель главного врача по онкологии Клинического госпиталя «Мать и дитя» (Уфа, Россия)

Семенов Дмитрий Владимирович, к.м.н., доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», врач-онкоуролог онкологического отделения хирургических методов лечения № 5 (онкоурологии) СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (Санкт-Петербург, Россия)

Семиглазова Татьяна Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая научным отделом — ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии, профессор отдела ординатуры и аспирантуры, врач-онколог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Спасова Арина Павловна, д.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом критической и респираторной медицины, заведующая курсом критической и респираторной медицины кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом критической и респираторной медицины, доцент Центра постдипломного образования медицинского института ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», главный анестезиолог-реаниматолог Министерства здравоохранения и социального развития Республики Карелия (Петрозаводск, Россия)

Степанова Александра Михайловна, к.м.н., заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Федеральный научный клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства» (Москва, Россия)

Сыгов Александр Викторович, к.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Топузов Рустем Эльдарович, к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии им. В.А. Опделя ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Трякин Алексей Александрович, д.м.н., доцент, заместитель директора по научной работе, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственной терапии Научно-исследовательского института клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трубецкова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Хаджимба Анжелла Славиковна, д.м.н., профессор кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, врач-онколог онкогинекологического (хирургических методов лечения) отделения ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи им. Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

Хохлова Светлана Викторовна, д.м.н., профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва, Россия)

Чжао Алексей Владимирович, академик РИА, РАЕН, МТА, ISC, д.м.н., профессор, руководитель хирургической клиники Европейского медицинского центра, профессор кафедры неотложной и общей хирургии им. профессора А.С. Ермолова ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, главный научный сотрудник отдела торакоабдоминальной онкохирургии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Беляев Алексей Михайлович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, главный внештатный онколог Северо-Западного федерального округа, президент Ассоциации онкологов Северо-Запада (Санкт-Петербург, Россия)

Есентаева Сурия Ертугировна, д.м.н., заведующая кафедрой онкологии Казахстано-Российского медицинского университета, председатель ОО «Научно-медицинское общество» (Алма-Ата, Казахстан)

Жуков Николай Владимирович, д.м.н., профессор, руководитель отдела междисциплинарной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член правления Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) (Москва, Россия)

Зейналова Первин Айдыновна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заместитель директора онкологического центра, заведующая отделением онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя», член Многонациональной ассоциации поддерживающей помощи при раке (MASCC), член правления региональной общественной организации «Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии» (RASSC) (Москва, Россия)

Матвеев Всеволод Борисович, академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и инновационной работе аппарата управления, заведующий урологическим отделением НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, президент Российского общества онкоурологов (Москва, Россия)

Мудунов Али Мурадович, профессор РАН, д.м.н., врач онколог, нейрохирург, хирург-онколог, профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заведующий отделением опухолей головы и шеи Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя» (Москва, Россия)

Носов Дмитрий Александрович, профессор РАН, д.м.н., заведующий онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия)

Румянцев Александр Григорьевич, академик РАН, д.м.н., профессор, президент ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, президент Национального общества детских гематологов и онкологов, главный внештатный детский специалист-гематолог Минздрава России (Москва, Россия)

Рахимов Нодир Махамматкулович, д.м.н., профессор кафедры онкологии Самаркандского медицинского университета, директор Самаркандского областного хосписа (Самарканд, Узбекистан)

THE SUPPORTIVE THERAPY IN ONCOLOGY

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

The primary objective of the journal is to present original research, new methodologies, scientific articles, and analytical reviews in the field of supportive therapy in oncology.

The publication aim of the journal is to consolidate the knowledge of doctors of various specializations (surgery, drug therapy, medical radiology) in the area of prevention and correction of complications arising from antitumor treatment, as well as adverse manifestations of oncological disease itself, in order to improve the quality of life of patients.

Founded in 2024

3
VOL. 2
2025

Founder:

PH "ABV-press"

Publisher:

PH "ABV-Press", 24 Kashirskoe
Shosse, Bld. 15, Moscow 115478

Editorial Office:

Research Institute of Carcinogenesis, Floor 3, 24 Kashirskoye
Shosse, Bld. 15, Moscow 115478.
Tel.: +7 (499) 929-96-19
E-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Editor V.Yu. Shegay

Proofreader N.A. Vilenkina

Designer E.V. Stepanova

Maker-up E.V. Stepanova

Subscription & Distribution Service
info@abvpress.ru

Project Manager A.V. Donskih
a.donskih@abvpress.ru

The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information

Technologies, and Mass Media
(ПИ No. ФС77-86325
dated 11 December 2023).

**Terms of use of articles
in accordance
with CC BY 4.0 license.**

The editorial board is not
responsible for advertising
content. The authors, point
of view given in the articles may
not coincide with the opinion
of the editorial board.

ISSN 3034-2473 (Print)
ISSN 3034-3178 (Online)

The supportive therapy
in oncology. 2025.
Volume 2, No. 3. 1–84.
Periodicity: 4 issues per year.

© Design, layout PH "ABV-Press", 2025

Printed at the printing house
"LIDER PRINT" 142104, Russia, Moscow
region, Podolsk, st. Sverdlova, 26.

3,000 copies. Free distribution.

EDITOR-IN-CHIEF

Orlova, Rashida V., MD, DSc, Professor, Head of the Oncology Department of the Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Chief Specialist in Clinical Oncology and Rehabilitation, City Clinical Oncological Dispensary (Saint Petersburg, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Kogoniya, Lali M., MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Oncology and Thoracic Surgery of the Faculty of Doctors Improvement, M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Gluzman, Mark I., MD, PhD, Associate Professor performing medical treatments of the Oncology Department of the Medical Faculty, Saint Petersburg State University; Head of the Oncology Division No. 12, City Clinical Oncological Dispensary (Saint Petersburg, Russia)

EDITORIAL BOARD

Ananesov, Anatoly M., MD, PhD, Professor, Head of the Department of General and Clinical Dentistry named after V.S. Dmitrieva at the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba

Aginova, Viktoria V., MD, PhD, Head of the Administrative Unit, Department of Doctors' Postgraduate Education of the Department of Professional Education, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Adleyba, Saria T., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Experimental Biology and Medicine at the Abkhaz State University, chemotherapist at the National Oncology Center (Sokhumi, Abkhazia)

Aliev, Vyacheslav A., MD, PhD, Professor of the Department of Endoscopic Urology and Ultrasound Diagnostics, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; Lead Researcher at the Coloproctology Division, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Alieva, Sevil B., MD, PhD, Professor, Leading Researcher at the Radiology Division of the Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Annenko, Anna D., lawyer analyst, National Analytical Expert Center for Healthcare (Moscow, Russia)

Bagirova, Natalia S., MD, PhD, Professor of the Department of Medical Microbiology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Senior Researcher of the Bacteriological Laboratory of the Centralized Scientific Clinical Laboratory Division, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Beltsevich, Dmitry G., MD, PhD, Professor, Lead Researcher of the Surgery Division, National Medical Research Center for Endocrinology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Bulychkin, Petr V., MD, PhD, Senior Researcher at the Radiotherapy Division, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vladimirova, Lubov Yu., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Tumor Drug Treatment at the National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia)

Gabay, Polina G., PhD, lawyer, Vice President of the Foundation for Anticancer Organization Support "Together Against Cancer", Associate Professor at the Department of Innovation Medical Management and Public Healthcare of the Academy of Postgraduate Education, Federal Research Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency (Moscow, Russia)

Gladkov, Oleg A., MD, PhD, Professor, Honored Physician of the Russian Federation, Director of the EVIMED Clinic, Member of the Board of the Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO) (Chelyabinsk, Russia)

Golanov, Andrey V., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Radiologist, Head of the Radiotherapy Division, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Grechukhina, Katerina S., MD, PhD, Senior Researcher, Head of the Chemotherapy Division of the Center for Outpatient Oncological Care, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow Healthcare Department; Teaching Assistant at the Department of Clinical Oncology, Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Gromova, Elena G., MD, PhD, Anesthesiologist-Resuscitator of the Resuscitation and Intensive Care Unit, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Darenkov, Sergey P., MD, PhD, Professor, Head of the Urology Department, Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation; Head of the Urology Center, Clinical Hospital of the Administration of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Dinikina, Yulia V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Faculty Surgery with a Clinic of the Institute of Medical Education, Head of the Division of Oncohematological Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation for Children, V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Epifanova, Natalia Yu., MD, PhD, Clinical Pharmacologist, Head of the Clinical Pharmacology Division, Professor for children's oncology sector of the Department of Doctors' Postgraduate Education of the Department of Professional Education, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Zhabina, Razifa M., MD, PhD, Professor, Radiotherapist at Radiotherapy Division No. 1, A.M. Granov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Zhukova, Natalia V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology, Saint Petersburg State University; Head of the Division of Antitumor Drug Therapy of the High Technology Clinic "Beloostrov" (Saint Petersburg, Russia)

Ivanova, Anastasia K., MD, PhD, Oncologist at the Division of Antitumor Drug Therapy (chemotherapy) No. 11, Head of the Division for Clinical Trial Management, City Clinical Oncological Dispensary (Saint Petersburg, Russia)

Izmailov, Timur R., MD, PhD, Professor of the Department of Oncology of the Institute for Doctors Improvement, Head of the Radiotherapy Division, Pirogov National Medical and Surgical Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

- Kalashnikova, Irina A.**, MD, PhD, Head of the Division of Rehabilitation of Patients of Coloproctological Profile, A.N. Ryzhikh National Medical Research Center for Coloproctology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- Kamolov, Bakhodur Sh.**, MD, PhD, President of the Foundation for Anticancer Organization Support "Together Against Cancer", Executive Director of the Russian Association of Oncological Urology (Moscow, Russia)
- Koroleva, Irina A.**, MD, PhD, Professor of the Department of Clinical Medicine of Postgraduate Education, Reaviz Medical University (Samara, Russia)
- Kukosh, Marina Yu.**, MD, PhD, Oncologist, Associate Professor of the Department of Oncology and Hematology of the Faculty of Continuous Medical Education, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (Moscow, Russia)
- Kulyova, Svetlana A.**, MD, PhD, Professor of the Methodology Division, Head of the Children's Oncological Division, Lead Researcher of the Scientific Division for Innovative Methods in Therapeutic Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia; Head Non-Staff Pediatric Specialist Oncologist of the Saint Petersburg Committee on Health (Saint Petersburg, Russia)
- Kutukova, Svetlana I.**, MD, PhD, Professor of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Associate Professor of the Department of Oncology of the Faculty of Postgraduate Education, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)
- Larionova, Vera B.**, MD, PhD, Professor, Member of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC), Deputy Chairman for Scientific and Prospective Development of the Regional Public Organization of the Association Russian Society of Supportive care in Oncology (RASSC) (Moscow, Russia)
- Leyderman, Ilya N.**, MD, PhD, Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation of the Institute of Medical Education, V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)
- Maksimov, Sergey Ya.**, MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, Childrens Oncology and Radiotherapy, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; Head of the Oncological Gynecology (surgical treatment methods) Division, Saint Petersburg N.P. Napalkov Clinical Research and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Saint Petersburg, Russia)
- Markarova, Ekaterina V.**, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology and Thoracic Surgery of the Faculty of Doctors Improvement, M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute (Moscow, Russia)
- Mikhaylov, Alexey V.**, MD, PhD, Radiotherapist, Head of the Radiotherapy Division of the Oncological Clinic at the Treatment and Diagnosis Center "Dr. Sergey Berezin Medical Institute"; Teaching Assistant at the Department of Diagnostic Radiology and Radiotherapy, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)
- Molchanov, Sergey V.**, MD, PhD, Head of the Oncology Division of Surgical Treatment Methods No. 3 (oncological gynecology), City Clinical Oncological Dispensary (Saint Petersburg, Russia)
- Musaev, Elmar R.**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Surgeon, Oncologist, Trauma Orthopedist, Head of the Scientific and Practical Center for Bone and Soft Tissue Tumors, Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)
- Obukhova, Olga A.**, MD, PhD, Doctor of Physical and Rehabilitation Medicine, Head of the Medical Rehabilitation Division, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- Petukhova, Irina N.**, MD, PhD, Professor of the Department of Postgraduate Doctors Education, Lead Researcher of the Bacteriological Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- Reva, Sergey A.**, MD, PhD, Head of the Oncology Division No. 6 (andrology and oncological urology), I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)
- Romanov, Ilya S.**, MD, PhD, Oncologist of the Division of Head and Neck Tumors, Senior Researcher of the Oncological Endocrinology Division, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- Ryk, Alla A.**, MD, PhD, Senior Researcher of the Division of Surgery, Endoscopy and Intensive Care, responsible clinical officer for enteral and parenteral nutrition, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)
- Ryabov, Andrey B.**, MD, PhD, Associate Professor, General Director for Surgery, National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Professor of the Department of Surgery and Oncology of the Faculty of Continuous Medical Education, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (Moscow, Russia)
- Ryazankina, Alla A.**, MD, PhD, Researcher, Anesthesiologist-Resuscitator, N.N. Petrov National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)
- Sakaeva, Dina D.**, MD, PhD, Professor of the Department of Pharmacology with a Course on Clinical Pharmacology, Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; Deputy Head Doctor for Oncology, Clinical Hospital "Mother and Child" (Ufa, Russia)
- Semenov, Dmitry V.**, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology, Saint Petersburg State University; Oncological Urologist of the Oncological Division of Surgical Treatment Methods No. 5 (oncological urology), City Clinical Oncological Dispensary (Saint Petersburg, Russia)
- Semiglazova, Tatiana Yu.**, MD, PhD, Professor, Head of the Research Division – Lead Researcher of the Research Division of Innovative Methods in Therapeutic Oncology, Professor of the Division of Residency and PhD Programs, Oncologist, N.N. Petrov National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)
- Spasova, Arina P.**, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Diagnostic Radiology and Radiotherapy with a course on Critical and Respiratory Medicine, Head of the course on Critical and Respiratory Medicine at the Department of Diagnostic Radiology and Radiotherapy with a course on Critical and Respiratory Medicine, Associate Professor of the Center for Postgraduate Education of the Medical Institute, Petrozavodsk State University; Head Anesthesiologist-Resuscitator of the Ministry of Health and Social Development of the Republic of Karelia (Petrozavodsk, Russia)
- Stepanova, Aleksandra M.**, MD, PhD, Deputy Director of Science, Federal Scientific and Clinical Center for Medical Rehabilitation and Balneology, Federal Medical and Biological Agency (Moscow, Russia)
- Sytov, Aleksandr V.**, MD, PhD, Head of the Resuscitation and Intensive Care Division, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- Topuzov, Rustem E.**, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery named after V.A. Oppel, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Tryakin, Aleksey A., MD, PhD, Associate Professor, Deputy Director of Science, Head of the Antitumor Drug Therapy Division No. 2 of the N.N. Trapeznikov Scientific Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Khadzhimba, Anzhella S., MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, Children's Oncology and Radiotherapy, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; Oncologist at the Oncological Gynecology (surgical treatment methods) Division, Saint Petersburg N.P. Napalkov Clinical Research and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Saint Petersburg, Russia)

Khokhlova, Svetlana V., MD, PhD, Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine named after A.I. Savitsky, Head of the Antitumor Drug Therapy Division, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Chzhao, Aleksey V., Academician of the RAE, RANS, MTA, ISC, MD, PhD, Professor, Head of the Surgical Clinic of the European Medical Center, Professor of the Department of Emergency and General Surgery named after Professor A.S. Ermolov, Russian Medical Academy of Continuous Education, Ministry of Health of Russia; Lead Researcher at the Thoracic and Abdominal Oncological Surgery Division, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Belyaev, Aleksey M., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Director, N.N. Petrov National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; Head Non-Staff Oncologist of the North-Western Federal District, President of the Association of North-Western Oncologists (Saint Petersburg, Russia)

Esentaeva, Suria E., MD, PhD, Head of the Department of Oncology at the Kazakhstan-Russian Medical University, Chairwoman of the Scientific Medical Society (Almaty, Kazakhstan)

Zhukov, Nikolay V., MD, PhD, Professor, Head of the Interdisciplinary Oncology Division, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; Associate Professor of the Department of Oncology, Hematology and Radiotherapy, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; Member of the Board of the Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO) (Moscow, Russia)

Zeynalova, Pervin A., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenovskiy University); Deputy Director of the Oncological Center, Head of Oncohematology Department, Clinical Hospital "Lapino 2" of the "Mother and Child" Group of companies; Member of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC); Member of the Board of the Regional Public Organization Russian Society of Supportive care in Oncology (RASSC) (Moscow, Russia)

Matveev, Vsevolod B., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Deputy Director for Science and Innovation of the Executive Office, Head of the Urology Department of the Research Institute of Clinical Oncology N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; President of the Russian Association of Oncological Urology (Moscow, Russia)

Mudunov, Ali M., MD, PhD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Oncologist, Neurosurgeon, Oncological Surgeon, Professor of the Department of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenovskiy University); Head of the Head and Neck Tumors Division, Clinical Hospital "Lapino 2" of the "Mother and Child" Group of companies (Moscow, Russia)

Nosov, Dmitry A., Professor of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Head of the Oncological Division of Antitumor Drug Therapy, Central Clinical Hospital with a Polyclinic of the Administration of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Rumyantsev, Aleksandr G., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, President of the Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, President of the National Society of Children's Hematologists and Oncologists, Chief Children's Specialist Hematologist of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Rakhimov, Nodir M., MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, Samarkand Medical University, Director of the Samarkand Regional Hospice (Samarkand, Uzbekistan)

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Д.В. Семенов, Р.В. Орлова, В.И. Широкопад, С.В. Кострицкий

**Прогностические факторы, влияющие на показатели выживаемости при выполнении
циторедуктивной резекции почки у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком 13**

Е.Ф. Сатирова

**Профилактика полинейропатии, вызванной химиотерапией: мировой опыт и собственные
наблюдения практического онколога 20**

Г.Д. Маргевич, Т.С. Камаева

**Парадокс качества оказания медицинской помощи в системе обязательного медицинского
страхования в рамках современных закупок 32**

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

А.К. Иванова, М.С. Диникин, Р.В. Орлова

Осложнения карциноидного синдрома: диагностика и лечение 40

И.А. Королева, А.М. Королева

**Современные возможности профилактики тошноты и рвоты, индуцированных
противоопухолевой терапией 48**

А.П. Спасова, А.М. Дороженко, А.А. Рязанкина, О.Ю. Барышева, Е.Н. Базарова

Опиоидиндуцированная гипералгезия 65

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*А.А. Кулева, С.А. Кулева, Р.И. Хабарова, Е.М. Сенчуров, Е.А. Михайлова, К.М. Борокшинова,
В.С. Игнатова, Е.А. Просекина, Т.Л. Вершинина*

**Кардиоваскулярная токсичность антиGD2-специфичных моноклональных антител у пациента
с остеосаркомой. Описание клинического случая 76**

CONTENTS

ORIGINAL REPORTS

Dmitry V. Semenov, Rashida V. Orlova, Valery I. Shirokorad, Stanislav V. Kostitsky

Prognostic factors affecting survival rates for cytoreductive renal resection in patients with metastatic renal cell cancer 13

Elena F. Satirova

Prevention of chemotherapy-induced polyneuropathy: world experience and personal observations of a practical oncologist. 20

Galina D. Margevich, Tatyana S. Kamaeva

The paradox of the quality of medical care in the system of compulsory medical insurance within the framework of modern purchases 32

REVIEWS

Anastasiya K. Ivanova, Mikhayl S. Dinikin, Rashida V. Orlova

Complications of carcinoid syndrome: diagnosis and treatment 40

Irina A. Koroleva, Aleksandra M. Koroleva

Current possibilities of prevention of nausea and vomiting induced by antitumor therapy 48

Arina P. Spasova, Andrei M. Dorozhenko, Alla A. Ryazankina, Olga Yu. Barysheva, Ekaterina N. Bazarova

Opioid-induced hyperalgesia 65

CLINICAL CASE

Alika A. Kulyova, Svetlana A. Kulyova, Rina I. Khabarova, Evgeniy M. Senchurov, Elena A. Mikhailova, Ksenia M. Borokshinova, Valeria S. Ignatova, Elizaveta A. Prosekina, Tatiana L. Vershinina

Cardiovascular toxicity of antiGD2-specific monoclonal antibodies in a patient with osteosarcoma. A clinical case report 76

Прогностические факторы, влияющие на показатели выживаемости при выполнении циторедуктивной резекции почки у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком

Д.В. Семенов^{1,2}, Р.В. Орлова^{1,2}, В.И. Широкоград³, С.В. Кострицкий³

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9;

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, пр-кт Ветеранов, 56;

³ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62»; Россия, 143423 Московская область, п. Истра, 27

Контакты: Дмитрий Владимирович Семенов sema.69@mail.ru

Введение. Циторедуктивная резекция почки (ЦРП) при метастатическом почечно-клеточном раке (мПКР) в настоящее время используется нечасто, и в данный момент не определены прогностические факторы, влияющие на показатели выживаемости при данном циторедуктивном хирургическом вмешательстве.

Цель исследования – определение факторов прогноза, влияющих на показатели выживаемости больных мПКР при выполнении ЦРП в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 32 пациента, которым была выполнена ЦРП на базе Городской онкологической больницы № 62 г. Москвы и в Городском онкологическом диспансере г. Санкт-Петербурга за период с 2014 по 2022 г. Клинические данные из медицинских карт были получены и проанализированы ретроспективно, всем пациентам были проведены клиничко-лабораторное, патоморфологическое исследования. Показатели выживаемости пациентов оценивали с помощью статистического метода анализа времени жизни (Survival analysis) с расчетом описательных характеристик времени жизни в форме таблицы жизни и построения кривых Каплана–Мейера.

Результаты. Светлоклеточный вариант ПКР встречался у 84,4 % исследуемых, низкодифференцированные опухоли – у 21,9 %, синхронные метастазы – у 21,9 % и множественные метастазы – у 59,4 %. Благоприятный прогноз по IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) отмечен у 34,4 % больных. Наиболее часто были выявлены метастазы в легких (53,1 %), преобладающему числу пациентов (96,9 %) проводилась системная терапия таргетными препаратами. Продолжительность пребывания в стационаре составила $3,8 \pm 6,2$ дня, 30-дневная смертность достигла 3,1 %. Показатели 3- и 5-летней общей выживаемости составили 74 и 62 % соответственно.

Заключение. На данный момент не определена тактика проведения ЦРП при мПКР. В многофакторном анализе выявлено независимое негативное влияние на показатели общей выживаемости пола ($p = 0,041$), метастазов в кости ($p = 0,003$) и легкие ($p = 0,022$), а также статуса ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ($p = 0,03$).

Ключевые слова: метастатический рак почки, прогностический фактор, циторедуктивная резекция почки

Для цитирования: Семенов Д.В., Орлова Р.В., Широкоград В.И., Кострицкий С.В. Прогностические факторы, влияющие на показатели выживаемости при выполнении циторедуктивной резекции почки у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком. Поддерживающая терапия в онкологии 2025;2(3):13–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-3-13-19>

Prognostic factors affecting survival rates for cytoreductive renal resection in patients with metastatic renal cell cancer

Dmitry V. Semenov^{1,2}, Rashida V. Orlova^{1,2}, Valery I. Shirokorad³, Stanislav V. Kostitsky³

¹Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

²Saint Petersburg City Clinical Oncological Dispensary; 56 Veteranov Prospekt, Saint Petersburg 198255, Russia;

³Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra Village, Moscow Region 143423, Russia

Contacts: Dmitry Vladimirovich Semyonov sema.69@mail.ru

Background. Cytoreductive partial nephrectomy (CPN) for metastatic renal cell cancer (mRCC) is currently used infrequently and prognostic factors affecting survival rates for this cytoreductive surgery are currently undefined.

Aim. To determine the prognostic factors influencing the survival rates in mRCC patients when performing CPN in real clinical practice.

Materials and methods. The retrospective study included 32 patients who underwent CPN at the Municipal Oncologic Hospital No. 62 in Moscow and the Municipal Oncologic Dispensary in St. Petersburg from 2014 to 2022. Clinical data from medical records were obtained and analyzed retrospectively, all patients underwent clinical, laboratory, and pathomorphological examination. Patients' survival rates were evaluated using the statistical method of Survival Analysis with calculation of descriptive characteristics of life time in the form of a life table and construction of Kaplan–Meier curves.

Results. In the present study, clear-cell variant of CPN occurred in 84.4 %, low-differentiated tumors – 21.9 %; synchronous metastases – 21.9 % and multiple metastases 59.4 %. A favorable prognosis according to IMDC was noted in 34.4 % of patients. Lung metastases were detected most often (53.1 %), the predominant number of patients (96.9 %) were treated with systemic therapy with targeted drugs. The length of hospital stay was 3.8 ± 6.2 % days, 30-day mortality – 3.1 %. The 3- and 5-year overall survival rates were 74 % and 62 %, respectively.

Conclusion. The tactics for cytoreductive partial nephrectomy in mRCC are currently undefined. Multivariate analysis revealed an independent negative effect of gender ($p = 0.041$), bone ($p = 0.003$) and lung ($p = 0.022$) metastases, and ECOG status ($p = 0.03$) on overall survival rates.

Keywords: metastatic renal cancer, predictive factor, cytoreductive renal resection

For citation: Semenov D.V., Orlova R.V., Shirokorad V.I., Kostritsky S.V. Prognostic factors affecting survival rates for cytoreductive renal resection in patients with metastatic renal cell cancer. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2025;2(3):13–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-3-13-19>

Введение

В настоящее время на долю почечно-клеточного рака (ПКР) приходится около 5 % всех новых случаев рака у мужчин и 3 % у женщин во всем мире, заболевание также входит в первую десятку наиболее распространенных новообразований в США [1]. Хотя большинство опухолей обнаруживаются на ранних стадиях развития и локализируются в почке, до 17 % впервые выявленных опухолей являются метастатическими. По данным ВОЗ, в мире ежегодно умирает более 140 тыс. человек от ПКР, и данная патология – 3-я по частоте смертности от рака [2]. При этом 2- и 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет 29,3 и 15,5 % соответственно [3]. Пациентам, которые считаются оптимальными кандидатами для циторедуктивной нефрэктомии (ЦНЭ), может быть проведена немедленная или отсроченная операция и системная терапия для достижения наилучших показателей ОВ [4]. Согласно рекомендациям [5, 6], таргетная терапия (ингибиторы тирозинкиназы) стала основным методом системного лечения метастатического ПКР (мПКР), однако ЦНЭ по-прежнему остается важным компонентом терапии на поздних стадиях заболевания [7]. Решение о циторедукции зависит от множества переменных, включая группы прогноза по IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium), сопутствующие заболевания, статус по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) и гистологические подтипы опухоли [5, 8].

Исторически сложилось так, что циторедуктивным хирургическим вмешательством у пациентов группы благоприятного прогноза мПКР была ЦНЭ [9]; однако в редких случаях для циторедукции используется циторедуктивная резекция почки (ЦРП). Современные руководства не рекомендуют и не обсуждают ЦРП у пациентов с мПКР [10]. Несмотря на то что общие показатели выживаемости больных мПКР остаются низкими, предыдущие исследования продемонстрировали увеличение частоты проведения ЦРП [11]. Роль ЦРП в литературе остается неоднозначной, некоторые исследования носят исторический характер или ограничены по размеру выборки, а проспективных рандомизированных контролируемых исследований нет. Тем не менее предыдущие исследования показали, что ЦРП дает схожие онкологические результаты по сравнению с ЦНЭ у пациентов с мПКР [10, 12–14].

Учитывая изменение последних практических тенденций в отношении выбора циторедуктивного хирургического вмешательства, важно проанализировать прогностические факторы, влияющие на показатели выживаемости у больных, перенесших ЦРП.

Материалы и методы

Характеристики пациентов, перенесших ЦРП, представлены в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что в исследовании преобладали мужчины (87,5 %), светлоклеточный вариант опухоли (84,4 %), а также умеренно-дифференцированные опухоли (53,1 %). Данные пациентов были консолидиро-

Таблица 1. Характеристика больных (n = 32)

Table 1. Characteristics of patients (n = 32)

Характеристика Characteristic	Число пациентов (%) Number of patients (%)	Характеристика Characteristic	Число пациентов (%) Number of patients (%)
Пол: Gender:		Количество метастазов: Number of metastases:	
мужской male	28 (87,5)	солитарные solitary	2 (6,2)
женский female	4 (12,5)	единичные single	11 (34,4)
Возраст: Age:		множественные multiple	19 (59,4)
18–44 года 18–44 years	2 (6,25)	Прогноз по IMDC: IMDC prognosis:	
45–59 лет 45–59 years	10 (31,25)	благоприятный favorable	5 (15,6)
60–74 года 60–74 years	18 (56,25)	промежуточный intermediate	16 (50)
>75 лет >75 years	2 (6,25)	неблагоприятный poor	11 (34,4)
Статус по шкале ECOG: ECOG status:		Локализация метастазов: Metastatic site:	
0	1 (3,1)	в легких lungs	17 (53,1)
1	19 (59,4)	костях bones	11 (34,4)
2	8 (25,0)	печени liver	2 (6,2)
3	4 (12,5)	лимфатических узлах lymph nodes	10 (31,7)
Гистологический вариант: Histological type:		головном мозгу brain	3 (9,4)
светлоклеточный рак clear-cell carcinoma	27 (84,4)	Терапия: Therapy:	
несветлоклеточный рак non-clear-cell carcinoma	5 (15,6)	ингибиторами тирозинкиназы tyrosine kinase inhibitors	31 (96,9)
Категория T: Category T:		ингибиторами контрольных точек иммунного ответа immune response checkpoint inhibitors	1 (3,1)
T1	27 (84,4)	Метастазэктомия Metastasectomy	6 (18,7)
T2	2 (6,2)	Лучевая терапия Radiation therapy	2 (6,2)
T3	3 (9,4)		
T4	0		
Степень дифференцировки: Differentiation grade:			
G ₁	8 (25,0)		
G ₂	17 (53,1)		
G ₃	7 (21,9)		
Тип метастазов: Metastasis type:			
метакронные metachronous	25 (78,1)		
синхронные synchronous	7 (21,9)		

ваны в виде электронных таблиц и анализировались с помощью программы Statistica 12 для Windows. Продолжительность жизни рассчитывали от даты постановки диагноза до даты последнего наблюдения или смерти. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера, различия выживаемости определяли с помощью *log-rank*-теста; для исключения факторов, не имеющих самостоятельной прогностической значимости, использовали регрессионный анализ Cox.

Результаты

Из 32 больных, включенных в исследование, светлоклеточный ПКР выявлен у 27 (84,4 %). Благоприятный, промежуточный и неблагоприятный прогноз по IMDC у 5 (15,6 %), 16 (50 %) и 11 (34,4 %) пациентов соответственно. Синхронные метастазы установлены у 7 (21,9 %) пациентов, солитарные, единичные и множественные метастазы — у 2 (6,2 %), 11 (34,4 %) и 19 (59,4 %) больных соответственно. Метастазы в лег-

кие выявлены у 53,1 %, в кости — у 34,4 %, в лимфатические узлы — у 31,7 % соответственно.

Показатели 3- и 5-летней ОВ составили 74 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 60–93,0) и 62 % (ДИ 44–87,5) соответственно, при этом медиана ОВ составила 81,1 мес (95 % ДИ 57,2 – не достигнут) соответственно (рис. 1).

Показатели 3- и 5-летней ОВ у мужчин составили 80,4 % (95 % ДИ 66,3–97,4) и 66,7 % (95 % ДИ 47,9–92,7) соответственно. У женщин показатель 1-летней выживаемости был равен 75,0 % (95 % ДИ 42,6–100,0). Медиана ОВ составила 81,1 мес (95 % ДИ 57,2 – не достигнут) и 24,7 мес (95 % ДИ 1 – не достигнут) у мужчин и женщин соответственно ($p = 0,023$) (рис. 2).

Показатели 3- и 5-летней ОВ при ECOG 0, 1, 2 составили 100,0 % (95 % ДИ 100,0–100,00) и 100,0 % (95 % ДИ 100,0–100,00); 75,1 % (95 % ДИ 56,6–99,7) и 47,8 % (95 % ДИ 28,2–81,1); 40,0 % (95 % ДИ 13,7–100,0) и 20,0 % (95 % ДИ 3,5–100,0) соответственно. При ECOG 3 показатели 3-летней ОВ составили 25,0 % (95 % ДИ 4,6–100,0). Медиана ОВ — 97,9; 50,6; 27,2 и 7,5 мес соответственно ($p = 0,012$) (рис. 3).

Из табл. 2 видно, что средний койко-день составил $3,8 \pm 6,2$, а показатели 30- и 90-дневной смертности — 3,1 и 9,3 % соответственно.

Однофакторный анализ показал, что у больных в группе ЦРП неблагоприятное влияние на прогноз ОВ

Таблица 2. Хирургические исходы ($n = 32$)

Table 2. Surgical outcomes ($n = 32$)

Показатель Indicator	Значение Meaning
Медиана наблюдения, лет Median of observation, year	$6,8 \pm 3,7$
Койко-день Length of Stay	$3,8 \pm 6,2$
Повторная госпитализация, n (%) Readmission, n (%)	2 (6,2)
Смертность, n (%) Mortality, n (%)	24 (75)
30-дневная, n (%) 30-day, n (%)	1 (3,1)
90-дневная, n (%) 90-day, n (%)	3 (9,3)

оказывали пол ($p = 0,043$) и ECOG-статус ($p = 0,023$). В многофакторном анализе выявлено независимое негативное влияние на показатели ОВ пола ($p = 0,041$), метастазов в кости ($p = 0,003$) и легкие ($p = 0,022$), а также ECOG-статуса ($p = 0,03$) (табл. 3).

Таблица 3. Одно- и многофакторный анализ показателей выживаемости у больных метастатическим почечно-клеточным раком при выполнении циторедуктивной резекции почки

Table 3. Single and multivariate analysis of survival rates in metastatic renal cell cancer patients when cytoreductive partial nephrectomy was performed

Фактор Factor	Число пациентов (%) Number of patients (%)	Отношение рисков (однофакторный анализ) Hazard ratio (single-factor analysis)	Отношение рисков (многофакторный анализ) Hazard ratio (multifactorial analysis)
Пол: Gender:			
мужчины male	28 (87,5)	—	—
женщины female	4 (12,5)	5,62 (1,05–29,26, $p = 0,043$)	49,95 (0,9883–2999,59, $p = 0,041$)
Метастазы: Metastases:			
в кости(–) bone(–)	21 (65,6)	—	—
в кости(+) bone(+)	11 (34,4)	1,68 (0,65–4,35, $p = 0,288$)	26,16 (3,00–227,90, $p = 0,003$)
в легкие(–) lungs(–)	15 (46,9)	—	—
в легкие(+) lungs(+)	17 (53,1)	2,61 (0,89–7,66, $p = 0,080$)	8,00 (1,35–47,57, $p = 0,022$)
ECOG-статус: ECOG status:			
0	1 (3,1)	—	—
1	19 (59,4)	2,35 (0,28–19,72, $p = 0,430$)	2,23 (0,19–25,57, $p = 0,520$)
2	8 (25,0)	4,87 (0,44–53,61, $p = 0,196$)	3,11 (0,21–45,53, $p = 0,407$)
3	4 (12,5)	18,68 (1,49–234,89, $p = 0,023$)	30,30 (1,33–689,30, $p = 0,032$)

Примечание. В таблице приведены только факторы, продемонстрировавшие прогностическую значимость.

Note. The table only presents factors with prognostic significance.

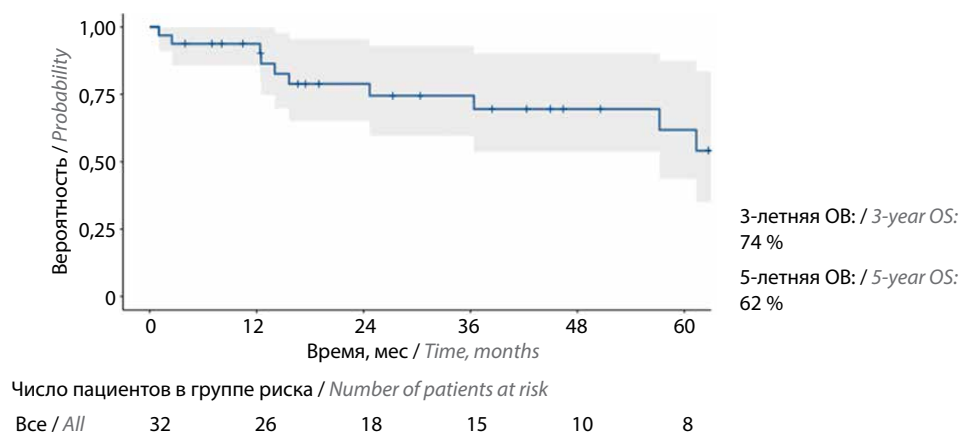


Рис. 1. Общая выживаемость (ОВ) больных в группе циторедуктивной резекции почки (n = 32)

Fig. 1. Overall survival (OS) of patients in the cytoreductive renal resection group (n = 32)

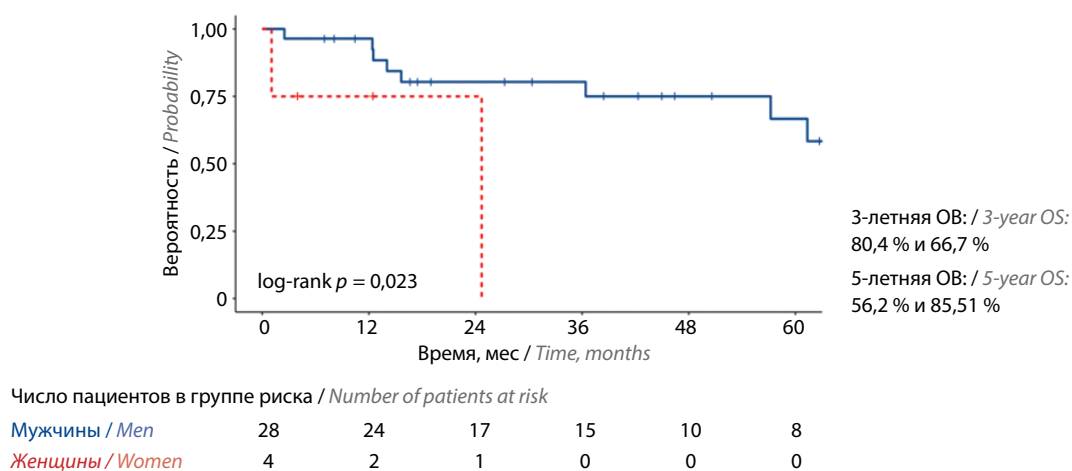


Рис. 2. Общая выживаемость (ОВ) больных в зависимости от пола (n = 32)

Fig. 2. Overall survival (OS) of patients depending on gender (n = 32)

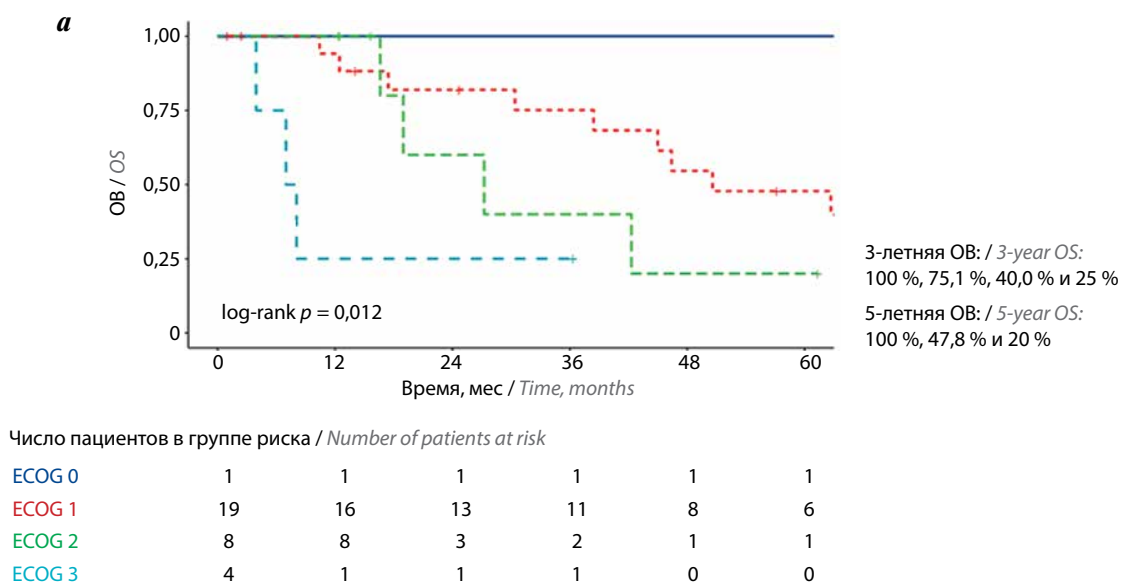


Рис. 3. Общая выживаемость (ОВ) больных в зависимости от статуса ECOG (n = 32)

Fig. 3. Overall survival (OS) of patients depending on ECOG status (n = 32)

Обсуждение

На современном этапе ЦРП при мПКР применяется редко, и важно оценить эффективность данного хирургического метода лечения. Решение о проведении ЦРП при метастатическом процессе, по-видимому, определялось категорией Т [13]. J. Chen и соавт. обнаружили, что риск смерти у пациентов с мПКР при выполнении ЦРП с N1 был в 5,48 раза выше, чем у пациентов с N0, что говорит о том, что более высокая стадия и статус N1 имеют худшие исходы [15]. В нашей работе только у 2 (6,2 %) пациентов была выявлена категория N1. У пациентов с изолированным отдаленным метастазированием в нашем исследовании отмечены более высокие показатели 5-летней ОВ (56,2 %), что также подтверждено в работе А. Kutikov и соавт. [16]. Но в многофакторном анализе нет статистически значимых данных влияния количества метастазов на показатели выживаемости ($p = 0,060$).

У 11 (34,4 %) больных группы неблагоприятного прогноза по IMDC выполнена ЦРП. В мировой литературе нет данных о целесообразности выполнения данной циторедуктивной операции у такой сложной категории пациентов с мПКР. На наш взгляд, нужны дальнейшие исследования в реальной клинической практике. В предыдущих работах было высказано предположение, что при местно-распространенных больших опухолях риск снижения функции почек и смертности выше, по-

этому необходимо прилагать усилия для сохранения функции почек, если это возможно [17]. В нашей работе только 5 больным из 32 с категорией Т2–3 были выполнены ЦРП. В исследовании, посвященном влиянию нефронсохраняющих операций на показатели выживаемости пациентов с мПКР, было выявлено, что только 1 % пациентов с размером первичной опухоли ≥ 7 см подверглись ЦРП [18]. А в нашем исследовании 10,7 % пациентов со стадией Т2–3 были подвергнуты ЦРП. J. Tian и соавт. обнаружили, что средний размер опухоли был больше у пациентов, которым проводилась ЦНЭ, по сравнению с ЦРП (7,50 см против 4,95 см, $p < 0,001$ соответственно) [8, 19]. Учитывая преимущество ЦРП в отношении показателей выживаемости, отмеченное в литературе, светлоклеточный ПКР может быть положительным предиктором показателей ОВ у пациентов мПКР, что отличается от наших данных. Было показано, что коморбидность снижает показатели выживаемости пациентов с мПКР при выполнении ЦРП [20], что также подтверждается данными нашего исследования.

Заключение

На данный момент не определена тактика проведения ЦРП при мПКР. В многофакторном анализе выявлено независимое негативное влияние на показатели ОВ пола ($p = 0,041$), метастазов в кости ($p = 0,003$) и легкие ($p = 0,022$), а также статуса ECOG ($p = 0,03$).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Padala S.A., Barsouk A., Thandra K.C. et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. *World J Oncol* 2020;11:79–87. DOI: 10.14740/wjon1279
2. Capitanio U., Bensalah K., Bex A. et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2019;75:74–84. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.08.036
3. SEER Cancer Stat Facts: Kidney and Renal Pelvis Cancer; National Cancer Institute: Bethesda, MD, USA, 2024. DOI: 10.5152/dir.2019.19125
4. Studentova H., Spisarova M., Kopova A. et al. The evolving landscape of cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. *Cancers* 2023;15:3855. DOI: 10.3390/cancers15153855
5. Motzer R.J., Jonasch E., Agarwal N. et al. Kidney Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(1):71–90. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0001
6. Kale H.P., Mays D.P., Nadpara P.A. et al. Economic burden of renal cell carcinoma among older adults in the targeted therapy era. *Urol Oncol* 2019;37:356.e19–e28. DOI: 10.1016/j.urolonc.2019.01.016
7. Flanagan R.C., Campbell S.C., Clark J.I., Picken M.M. Metastatic renal cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 2003;4:385–90. DOI: 10.1007/s11864-003-0039-2
8. Tian J., Zeng X., Zhu J. et al. Cytoreductive partial and radical nephrectomies provide equivalent oncologic outcomes in T1–2M1 renal cell carcinoma. *Transl Cancer Res* 2023;12:301–9. DOI: 10.21037/tcr-22-1389
9. Bhat S. Role of surgery in advanced/metastatic renal cell carcinoma. *Indian J Urol* 2010;26:167–76. DOI: 10.4103/0970-1591.65381
10. Shahait M., Mukherji D., El-Hout Y. Partial nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma: where do we stand? *Indian J Urol* 2015;31:102–5. DOI: 10.4103/0970-1591.154300
11. Lenis A.T., Salmasi A.H., Donin N.M. et al. Trends in usage of cytoreductive partial nephrectomy and effect on overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2018;36:78.e21–e28. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.09.030
12. Karam J.A., Babaian K.N., Tannir N.M. et al. Role of partial nephrectomy as cytoreduction in the management of metastatic renal cell carcinoma. *Minerva Urol Nephrol* 2015;67:149–56. DOI: 10.1200/jco.2013.31.6_suppl.440
13. Hauser N., Giakas J., Robinson H. et al. Utilization of partial cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Med* 2024;13(19):5767. DOI: 10.3390/jcm13195767
14. Chen J., He Q., Liu W. et al. The effect of cytoreductive partial nephrectomy in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Interv Aging* 2020;15:431–9. DOI: 10.2147/cia.s243902
15. Kutikov A., Uzzo R.G. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol* 2009;182:844–53. DOI: 10.1016/j.juro.2009.05.035
16. Dey S., Hamilton Z., Noyes S.L. et al. Chronic kidney disease is more common in locally advanced renal cell carcinoma. *Urology* 2017;105:101–7. DOI: 10.1016/j.urology.2017.03.033

18. HELLenthal N.J., Mansour A.M., Hayn M.H., Schwaab T. Is there a role for partial nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma? Urol Oncol 2013;31:36–41. DOI: 10.1016/j.urolonc.2010.08.026
19. Capitanio U., Zini L., Perrotte P. et al. Cytoreductive partial nephrectomy does not undermine cancer control in metastatic renal cell carcinoma: a population-based study. Urology 2008;72:1090–5. DOI: 10.1016/j.urology.2008.06.059
20. Horsbøl T.A., Dalton S.O., Christensen J. et al. Impact of comorbidity on renal cell carcinoma prognosis: a nationwide cohort study. Acta Oncol 2022;61:58–63. DOI: 10.1080/0284186x.2021.2005255

Вклад авторов

Д.В. Семенов: разработка концепции научной работы, разработка дизайна исследования, обзор литературы, написание текста рукописи, редактирование.

Р.В. Орлова: анализ полученных данных, научное редактирование текста рукописи.

В.И. Широкоград: редактирование текста рукописи.

С.В. Кострицкий: обзор литературы.

Authors' contribution

D.V. Semenov: development of the concept of scientific work, development of research design, literature review, manuscript writing, editing.

R.V. Orlova: data analysis, scientific editing of the manuscript text.

V.I. Shirokorad: editing of the manuscript text.

S.V. Kostritsky: literature review.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.В. Семенов / D.V. Semenov: <https://orcid.org/0000-0002-4335-8446>

Р.В. Орлова / R.V. Orlova: <https://orcid.org/0000-0002-9368-5517>

В.И. Широкоград / V.I. Shirokorad: <https://orcid.org/0000-0003-4109-6451>

С.В. Кострицкий / S.V. Kostritsky: <https://orcid.org/0000-0003-4494-1489>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-3-20-31>

Профилактика полинейропатии, вызванной химиотерапией: мировой опыт и собственные наблюдения практического онколога

Е.Ф. Сатирова*Neuromed AI, КМ-Клиник; Россия, 117292 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 6, корп. 1***Контакты:** Елена Федоровна Сатирова lena.satirova@mail.ru

Периферическая полинейропатия, вызванная химиотерапией (Chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN), является основным потенциально ограничивающим дозу нежелательным явлением некоторых противоопухолевых препаратов. Различают хроническую и острую полинейропатии в зависимости от клинических проявлений. Купируются они по-разному. Основные виновники острой CIPN – паклитаксел и оксалиплатин, острая CIPN может перейти в хроническую, которая зависит от дозы цитостатика и носит кумулятивный характер. Часто CIPN протекает с постепенным уменьшением симптоматики после прекращения лечения, но иногда продолжает усугубляться в течение нескольких месяцев и после завершения терапии, и в этом случае называется «феномен движения по инерции». До сих пор не доказана эффективность лекарственных препаратов, которые бы достоверно снижали проявление симптомов CIPN. Это положение отражается в рекомендациях Американского общества клинической онкологии (ASCO) по профилактике и лечению CIPN 2020 г., а также в совместных рекомендациях ESMO/EONS/EANO. Учитывая то, что уже имеющаяся CIPN не лечится (остается только возможность купировать боли с помощью селективных ингибиторов обратного захвата серотонина), а может усугубляться и стать необратимой, клиницисты тщательно оценивают эффективность цитостатиков, которые вызывают нейропатию, особенно у пациентов с уже существующей полинейропатией средней степени. В связи с этим вопрос профилактики CIPN стоит давно, и работы в данном направлении ведутся с 2000-х годов. На настоящий момент достоверно известно, что физические упражнения, криотерапия или компрессия конечностей или оба метода вместе могут частично предотвратить развитие симптомов CIPN и кажутся достаточно безопасными. С 2022 по 2025 г. автором было проведено собственное наблюдательное исследование с применением различных методик профилактики CIPN. Данное исследование показало их эффективность и безопасность, а также легкость в применении на базе любого лечебно-профилактического учреждения. Внедрение в России этого метода профилактики (бинтование эластичными бинтами и криовоздействие при лечении таксанами и только бинтование при лечении оксалиплатином) помогает пациентам избежать тяжелых проявлений CIPN, что позволяет сохранить приемлемое качество жизни, при этом не уменьшая эффективности химиотерапии за счет оптимально подобранных доз и полноценных схем, и это также положительно влияет на выживаемость.

Ключевые слова: полинейропатия, нейропатия, нейротоксичность, цитостатик, химиотерапия, поддерживающая терапия, побочный эффект

Для цитирования: Сатирова Е.Ф. Профилактика полинейропатии, вызванной химиотерапией: мировой опыт и собственные наблюдения практического онколога. Поддерживающая терапия в онкологии 2025;2(3):20–31.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-3-20-31>

Prevention of chemotherapy-induced polyneuropathy: world experience and personal observations of a practical oncologist

Elena F. Satirova*Neuromed AI, KM-Klinik; Bldg. 1, 6 Dmitriya Ulyanova St., Moscow 117292, Russia***Contacts:** Elena Fyodorovna Satirova lena.satirova@mail.ru

Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is a major potentially dose-limiting adverse event of certain anticancer drugs. There are chronic and acute polyneuropathies depending on the clinical manifestations. They are stopped in different ways. The main factors of acute CIPN are paclitaxel and oxaliplatin, acute CIPN can turn into chronic, which

depends on the dose of cytostatic and could produce cumulative effect. Often, CIPN occurs with a gradual decrease in symptoms after discontinuation of treatment, but sometimes it continues to worsen for several months and after completion of therapy, in that case it is called the «inertia movement phenomenon». Until now, the effectiveness of drugs that would significantly reduce the manifestation of CIPN symptoms has not been proven. The situation is reflected in the 2020 American Society of Clinical Oncology (ASCO) guidelines for the prevention and treatment of CIPN, as well as in the ESMO/EONS/EANO collaborative guidelines. Given that already existing CIPN cannot be treated (the only option that remains is to relieve pain with selective serotonin reuptake inhibitors), but it can be aggravated and become irreversible, so clinicians carefully evaluate the effectiveness of cytostatics that cause neuropathy, especially in patients with existing moderate polyneuropathy. In this regard, the issue of CIPN prevention has been standing for a long time and work in this direction has been ongoing since the 2000s. At the moment, it is reliably known that exercise, cryotherapy or compression of the limbs or both methods together can partially prevent development of CIPN symptoms and seem to be quite safe. From 2022 to 2025, the author conducted his own observational study using various methods for prevention of CIPN. This study has shown its effectiveness and safety, as well as ease of use on the basis of any medical and preventive institution. The introduction in Russia of this method of prevention (bandaging with elastic bandages and cryoexposure in the treatment of taxanes and only bandaging in the treatment of oxaliplatin) helps patients to avoid severe manifestations of CIPN, which allows you to maintain an acceptable quality of life, without reducing the effectiveness of chemotherapy due to optimally selected doses and full-fledged regimens and it also positively affects survival.

Keywords: polyneuropathy, neuropathy, neurotoxicity, cytostatic, chemotherapy, maintenance therapy, side effect

For citation: Satirova E.F. Prevention of chemotherapy-induced polyneuropathy: world experience and personal observations of a practical oncologist. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2025;2(3):20–31 (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-3-20-31>

Введение

Периферическая полинейропатия, вызванная химиотерапией (Chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN), — основное потенциально ограничивающее дозу нежелательное явление широкого спектра противоопухолевых препаратов [1–3]. До сих пор воздействие CIPN на пациентов, получающих определенные цитостатики, является нерешенной проблемой, которая оказывает серьезное влияние на качество жизни и выживаемость. CIPN может быть длительной и только частично обратимой, иногда же ее влияние на жизнь пациента настолько выражено, что может повлечь даже инвалидизацию. Симптоматическое лечение, как мы знаем по реальной клинической практике и данным литературы, неэффективно, так как предлагаются нейропротекторы, которые лишь облегчают некоторые симптомы CIPN (например, боль). Однако практикующему врачу хотелось бы иметь возможность предотвратить CIPN простым, достоверным, легко воспроизводимым в клинике способом, не конфликтующим с известными международными рекомендациями [4–8]. Также мне, клиническому онкологу, хотелось бы избежать негативного влияния симптоматики, вызванной полинейропатией, на результаты лечения онкологического заболевания, чтобы не вынуждать специалиста менять дозы и/или преждевременно прекращать лечение из-за побочных явлений.

Эти вопросы остаются нерешенными во всем мире, и CIPN по-прежнему представляет собой сложную клиническую задачу [1, 9–14].

Виды и клинические проявления полинейропатии

Существуют хроническая и острая полинейропатии. Они различаются как по клиническим проявлениям, так и по способам купирования.

Хроническая полинейропатия, вызванная химиопрепаратами. Проявления полинейропатии, которая носит кумулятивный характер, как правило, зависят от дозы цитостатика. При приеме большинства химиотерапевтических препаратов CIPN обычно имеет симметричную дистальную симптоматику в виде онемения, чувства жжения, покалывания по типу «чулок и перчаток».

CIPN преимущественно проявляется не двигательными, а сенсорными симптомами, и функция двигательных нервов обычно остается неизменной во время лечения. Исключением является талидомид, с которым связаны слабость и тремор у 30–40 % пациентов. Паклитаксел иногда связан с двигательной нейропатией (в основном проксимальной), 14 % пациентов жалуются на боли в мышцах и судороги через несколько дней после химиотерапии (ХТ). Автономная нейропатия встречается редко, например при лечении винкакаллоидами, особенно винкристином, и может проявляться запором.

Во многих случаях после прекращения ХТ симптоматика CIPN сама постепенно уменьшается. Но бывает, что продолжается ухудшение в течение нескольких месяцев после завершения терапии (например, при приеме цисплатина и оксалиплатина) и только через 6–12 мес могут отмечаться постепенные незначи-

тельные улучшения. Такое изменение называется феноменом движения по инерции [15].

При приеме паклитаксела после завершения лечения примерно половина пациентов чувствуют улучшение в течение 4–6 мес [16]. Однако тяжелая нейропатия может сохраняться довольно длительно. В 1 исследовании до 80 % пациентов отмечали нейропатические симптомы CIPN в течение 2 лет после завершения лечения; примерно 25 % сообщили о тяжелых симптомах: боли, онемении и/или дискомфорте в руках и ногах [17]. Некоторые пациенты отмечают, что CIPN усугубляется на некоторое время после прекращения приема паклитаксела, в среднем улучшение начинается в первые 2–3 мес после его прекращения в отличие от нарастания симптоматики на фоне оксалиплатина.

«Винкристиновая» нейропатия обычно обратима, но улучшение происходит постепенно и может занять до нескольких месяцев.

Интенсивность симптомов нейропатии после лечения бортезомибом обычно начинает сразу снижаться и полностью исчезает через 3–4 мес после прекращения лечения. В 1 исследовании 64 % пациентов с нейропатией II степени отметили улучшение или раз-

решение симптомов по сравнению с исходным уровнем в среднем через 110 дней [18].

Достаточно редко можно встретить сообщения о CIPN, связанной с иммунотерапией. Некоторые новые методы лечения, включая конъюгаты антител, такие как энфортумаб ведотин, вызывают симптомы сенсорной периферической нейропатии. Заболеваемость сенсорной нейропатией всех степеней составила 42,3 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 38,5–46,2 %), при этом частота сенсорной нейропатии высокой степени составила всего 3,1 % (95 % ДИ 1,9–4,9 %) [19].

Постоянная форма сенсорной и двигательной нейропатии является значительной клинической проблемой у лиц, переживших рак, которая может привести к хронической боли, ограниченной подвижности, нарушению мелкой моторики, проприоцепции (ощущение положения собственного тела в пространстве и относительно других тел) и равновесия, а также может способствовать функциональным ограничениям [20, 21]. Воздействие на проприоцепцию, в частности, может значительно изменить стабильность осанки, равновесие и походку, увеличивая риск падений.

Доступны диагностические критерии периферической нейропатической боли, вызванной ХТ (табл. 1).

Таблица 1. Симптоматика периферической полинейропатии, вызванной химиотерапией (CIPN)

Table 1. Symptoms of chemotherapy-induced peripheral polyneuropathy (CIPN)

Препарат Medical drug	Чувствительность Sensitivity	Движения Movements	Рефлексы Reflexes	Автоматизм Automatism	Восстановление Recovery
Цисплатин Cisplatin	Дистальная, симметричная потеря чувствительности рук и ног; болезненные парестезии или онемение Distal, symmetrical loss of the arms and legs sensitivity; painful paresthesias or numbness	Нормальные Normal	Меняются пропорционально потере сенсорной чувствительности Change in proportion to loss of sensory sensitivity	Нарушается редко It is rarely impaired	Частичное; может прогрессировать в течение нескольких месяцев после прекращения приема препарата Partial; may progress within a few months after stopping the drug treatment
Карбоплатин Carboplatin	Аналогичны цисплатину, но менее серьезны Similar to that after cisplatin but less severe	Нормальные Normal	Нормальные Normal	Нарушается редко It is rarely impaired	Так же, как при применении цисплатина Same as after cisplatin
Оксалиплатин (острая CIPN) Oxaliplatin (acute CIPN)	Холодиндуцированные дизестезии во рту, горле и конечностях Cold-induced dysesthesia in the mouth, throat and extremities	Судороги и/или мышечный спазм в горле Cramps and/or muscle spasm in the throat	Нарушаются редко Are rarely impaired	Нет No	Становится лучше в течение одной недели, но сохраняется между циклами; улучшается после завершения химиотерапии Gets better within one week but persists between cycles; improves after completion of chemotherapy

Окончание табл. 1

End of table 1

Препарат Medical drug	Чувствительность Sensitivity	Движения Movements	Рефлексы Reflexes	Автоматизм Automatism	Восстановление Recovery
Оксалиплатин (хроническая CIPN) Oxaliplatin (chronic CIPN)	Аналогично цисплатину; симптомы усиливаются в верхних конечностях во время терапии, но CIPN верхних конечностей ослабевает быстрее, чем нижних, в которых сохраняется через год после завершения лечения Is similar to cisplatin; symptoms worsen in the upper limbs during therapy, but upper limb CIPN wanes faster than the lower limbs, in which it persists one year after completion of treatment	Нормальные Normal	Нормальные Normal	Нарушается редко It is rarely impaired	Как правило, начинает улучшаться примерно через 3 мес после завершения ХТ; может быть хронической проблемой для некоторых пациентов Usually begins to improve about 3 months after the completion of CT; can be a chronic problem for some patients
Винкаалкалоиды Vinca alcaloids	Дистальная сенсорная потеря нижних конечностей, редко — верхних; винбластин и винорельбин менее нейротоксичны; на фоне винкристина — редкие мононейропатии Distal sensory loss of the lower extremities, rarely — of upper; vinblastine and vinorelbine are less neurotoxic; on the vincristine background — there are rare mononeuropathies	Нарушаются редко; дистальная симметричная слабость в нижних конечностях, прогрессирует до опускания стопы Are rarely impaired; there is distal symmetrical weakness in the lower extremities, that progresses until the foot is lowered	Не нарушены Are not impaired	Запор, ортостатическая гипотензия Constipation, orthostatic hypotension	Обычно проходит в течение 3 мес; может сохраняться дольше от винкристина Usually resolves within 3 months; may persist longer after vincristine
Таксаны Taxanes	Легкая дистальная потеря чувствительности, в ногах больше, чем в руках, болезненные парестезии по телу Mild distal loss of sensation that in the legs is more than in the hands, painful paresthesias in the body	Слабость в мышцах стопы; миалгия, миопатия Weakness in the foot muscles; myalgia, myopathy	Ослабление рефлексов лодыжек Weakening of ankle reflexes	Нарушается редко It is rarely impaired	Обычно улучшается после окончания лечения, но постоянные симптомы остаются у 50 % пациентов и через год Usually is improved after the treatment end, but persistent symptoms remain in 50 % of patients even after a year
Бортезомиб Bortezomib	Легкая и умеренная симметричная потеря чувствительности в дистальных конечностях; болезненные парестезии Mild and moderate symmetrical loss of sensation in distal extremities; painful paresthesias	Иногда легкая дистальная слабость в нижних конечностях; редко тяжелая дистальная слабость; мышечные судороги Sometimes there is mild distal weakness in the lower extremities; rarely severe distal weakness; muscle cramps	Пропорционально потере сенсорной чувствительности Is proportional to loss of sensory sensitivity	Нарушается иногда, возможны ортостатическая гипотензия, диарея и запор Sometimes is impaired, orthostatic hypotension, diarrhea and constipation are possible	Обычно разрешается в течение 3 мес; может сохраняться Usually is resolved within three months; may persist
Иксабепелон Ixabepilone	Болезненные парестезии; дистальная потеря чувствительности Painful paresthesias; distal loss of sensation	У 10–16 % наблюдается слабость 10-16 % have weakness	Нарушаются редко Rarely disturbed	Нарушаются редко It is rarely impaired	Обычно состояние улучшается после прекращения лечения Usually improves after stopping treatment

Острая нейротоксичность

Некоторые химиопрепараты, в частности оксалиплатин и паклитаксел, могут спровоцировать острый синдром нейротоксичности, который клинически отличается от CIPN. Он не обязательно периферический, как хроническая полинейропатия, не носит кумулятивный характер, и обычно улучшение наступает в течение нескольких дней после ХТ, повторяясь от курса к курсу и усугубляясь, что может привести даже к отказу от использования данного цитостатика.

Острая нейротоксичность, вызванная оксалиплатином, характеризуется уникальными двигательными [22] и сенсорными симптомами: чувствительность к холоду, дискомфорт в горле и мышечные спазмы, онемение кончика носа, языка и перiorальной области, которые возникают в течение нескольких часов или дней после введения препарата. Обычно подобный симптомокомплекс менее заметен после первой дозы и разворачивается при последующих введениях. Считается, что эта острая нейропатия полностью проходит через несколько дней; данные исследований подтверждают, что она не полностью разрешается в междокурсовый период (например, при введении каждые 2 нед по схеме FOLFOX). Пациенты с наиболее тяжелыми симптомами острой нейротоксичности подвержены более высокому риску развития тяжелой хронической полинейропатии.

У пациентов, получающих паклитаксел, также может развиваться острый болевой синдром. Сроки аналогичны тем, которые наблюдаются при острой нейропатии, вызванной оксалиплатином. Этот синдром в прошлом называли классической миалгией, связанной с паклитакселом, но данные, впервые опубликованные в 2012 г., подтверждают, что это именно острая нейротоксичность, а не патология суставов и/или мышц [23–25]. Указанная проблема гораздо более заметна у пациентов, получающих высокие дозы паклитаксела по 3-недельному графику, чем на фоне еженедельных доз. Это явление также встречается на фоне применения доцетаксела, хотя и реже. Для лечения пациентам обычно назначают нестероидные противовоспалительные средства, хотя селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и антиконвульсанты лучше справляются с подобными нейропатическими болями.

Профилактика CIPN

До сих пор не разработаны лекарственные агенты, которые можно было бы рекомендовать для профилактики CIPN. И это отражается в рекомендациях Американского общества клинической онкологии (ASCO) 2020 г. по профилактике и лечению CIPN [26], а также в совместных рекомендациях ESMO/EONS/EANO [27]. Для пациентов, получающих оксалиплатин, с развившейся полинейропатией, предлагалось чередовать схемы паллиативной ХТ без оксалиплатина со схемами с оксалиплатином, когда это допускают клинические

условия. Для пациентов, получающих бортезомиб, предпочтительнее разовое еженедельное введение, а не 2 раза в неделю и подкожное введение по сравнению с внутривенным, так как в первом случае наблюдается менее частая и менее тяжелая нейротоксичность.

В проспективном исследовании ECOG-ACRIN EAZ171 нейропатия II–IV степени была значительно выше на фоне паклитаксела 1 раз в неделю по сравнению с доцетакселом 1 раз в 3 нед как по критериям CTCAE (Common Terminology Criteries for Adversial Events — Общие критерии терминологии для неблагоприятных событий) с рейтингом клиницистов (45 % против 29 %; $p = 0,02$), так и PRO-CTCAE (40 % против 24 %; $p = 0,03$). Пациенты, получающие паклитаксел 1 раз в неделю, требовали большего снижения доз из-за нейропатии (28 % против 9 %; $p < 0,001$) или от любой причины (39 % против 25 %; $p = 0,02$). Эти результаты должны обсуждаться с пациентами в рамках информированного согласия. Однако замена доцетаксела на паклитаксел в схемах, где он обычно не используется, не является стандартом.

С учетом того, что CIPN не лечится, только можно купировать боли дулоксетином, клиницисты должны тщательно оценивать преимущества агентов, которые вызывают нейропатию, принимая во внимание риски усугубления долгосрочной необратимой CIPN, особенно у пациентов с уже существующей полинейропатией средней степени и состояниями, предрасполагающими к нейропатии (например, сахарный диабет и/или семейный анамнез с наследственными нейропатиями). Изменения дозы могут рассматриваться в каждом конкретном случае для пациентов с более высоким риском развития нейропатии или у которых уже установлено наличие полинейропатии II степени и выше.

Профилактические подходы с потенциальной пользой

Имеются данные о том, что физические упражнения [28], криотерапия/компрессия и компрессия вместе с криотерапией могут частично предотвратить развитие симптомов CIPN и представляются достаточно безопасными [29].

В марте 2025 г. опубликованные в журнале JAMA данные исследования POLAR показали: криотерапия и/или компрессионная терапия для пациентов, получающих еженедельную терапию на основе таксанов, во время введения могут быть эффективны для профилактики появления и для контроля интенсивности объективных и субъективных симптомов CIPN [30].

Авторы проспективного рандомизированного исследования POLAR предложили вариант ограничения подобного вида токсичности с помощью охлаждения кистей рук и/или их компрессии [31]. Исследование проведено в Национальном центре по изучению опухолевых заболеваний Гейдельберга с ноября 2019 г.

по январь 2022 г. В исследование были включены больные раком молочной железы (РМЖ), которые ежедневно получали неоадъювантную или адъювантную ХТ на основе паб-паклитаксела или паклитаксела. Пациенты с предшествующей ХТ, уже существующей нейропатией или сопутствующими заболеваниями, связанными с нейропатией, не включались в исследование. Все пациенты ($n = 122$) были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу охлаждения или компрессии доминирующей руки (на другой руке никакого воздействия не оказывали). Охлаждение осуществляли посредством замороженной перчатки, а компрессию создавали с помощью 2 хирургических перчаток (на 1 размер меньше, чем плотно прилегающие перчатки). Вмешательство осуществляли за 30 мин до начала лечения, во время непосредственной ХТ и прекращали через 15–30 мин после процедуры.

Первичной конечной точкой была эффективность предотвращения сенсорной нейропатии II степени или выше, оцененная по СТСАЕ, версия 5.0. Дальнейшая оценка включала клиническую версию СТСАЕ и EORTC QLQ CIPN20 (Опросник качества жизни — периферическая нейропатия, вызванная химиотерапией, по 20-балльной шкале). Показатели, характеризующие степень нейропатии, сравнивались между группами. Оценивали токсические эффекты на ногти (онихолизис), качество жизни, снижение дозы препарата, связанное с CIPN, прекращение лечения и факторы риска. Последующие обследования проводили через 1 нед, 1 мес и 6–8 мес после последней дозы таксанов.

Включенные в исследование пациентки с первичным РМЖ (средний возраст 50 лет) были рандомизированы в группу охлаждения ($n = 61$) или компрессии доминирующей руки ($n = 61$). Из исследования выбыла 21 пациентка, 101 пациентка включена в окончательный анализ (52 и 49 в группе охлаждения и компрессии соответственно).

Основной конечной точкой было любое снижение тактильных ощущений, оцененных моноволоконным тестом Семмеса–Вайнштейна, который обычно используется при диабетической нейропатии, при совокупной дозе 960 мг/м²; вторичные показатели исхода включали термосенсорный дефицит с клинической оценкой с помощью термического стимулятора при 3 и 48 °C, восприятие вибрации с помощью камертона 128 Гц, скорость производительности, аномальные электрофизиологические признаки, оцениваемые электрофизиологическим тестированием срединного нерва, и пороги восприятия тока с помощью нейрометра. Также изучали субъективные симптомы с помощью анкеты, в которой отражали пункты: А (без нейропатии), В (умеренная нейропатия), С (умеренная нейропатия, не мешающая повседневной деятельности (ADL)), D (умеренная нейропатия, которая мешает

повседневной деятельности), Е (тяжелая нейропатия). D и Е оценены как тяжелая нейропатия.

Оба способа профилактики значительно снизили частоту возникновения CIPN II степени (охлаждение: 15 vs 26 участников, перенесших CIPN высокой степени в группе охлаждения по сравнению с контрольной группой (29 % vs 50 %, $p = 0,002$; объем эффекта 21,15 % (95 % ДИ 5,98–35,55)); компрессия: 12 vs 19 участников, перенесших CIPN в группе компрессии (24 % vs 38 %, $p = 0,008$; объем эффекта 14,29 % (95 % ДИ 2,02–27,24)). При этом значимых различий между группами не было отмечено. CIPN была основной причиной прекращения лечения у 16 (67 %) из 24 участников. Преобладающими факторами риска были кумулятивная доза препарата и сам нейротоксический агент. У участников с CIPN II степени или выше наблюдалось ухудшение общего качества жизни во время лечения и в течение 6 мес после терапии. На контрольной (недоминантной) стороне у пациентов наблюдалось снижение чувствительности (онемение, покалывания) в руках (81 %) и ногах (64 %), в то время как на исследуемой (доминантной) стороне снижение тактильной чувствительности отмечалось в руках у 28 % и ногах у 25 %. Пациенты сообщали о менее тяжелой нейропатии на интервенционной стороне по сравнению с контрольной (для руки 3 % vs 42 %, для стопы 3 % vs 36 %), также отмечались различия в восприятии тепла и скорости реакции, но не было различий в пороге вибрации и электрофизиологическом тестировании [32].

Только криотерапия

Ряд исследователей предполагали потенциальную полезность охлаждающих перчаток/носок, которые пациенты использовали во время вливания лекарств, для предотвращения/уменьшения полинейропатии, связанной с еженедельным применением паклитаксела у женщин с РМЖ [33].

Результаты некоторых исследований были смешанными. В наиболее крупном исследовании ($n = 180$) оценивали эффективность защиты верхних конечностей у пациентов, получающих паклитаксел. В группе криотерапии отмечено меньше случаев с симптомами нейропатии рук [34].

В исследование включались пациенты с различными типами рака, начавшие первичное лечение оксалиплатином, доцетакселом или паклитакселом в период с февраля 2013 г. по май 2016 г. в онкологическом отделении клиники в Голландии. Пациенты были рандомизированы в группы с криозащитой рук и без таковой. Проявления CIPN и качество жизни были измерены с помощью шкал Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC QLQ) CIPN20 и QLQ-C30 в определенные сроки: исходный (t0), после 3 циклов (t1), конец ХТ (t2) и через 6 мес (t3).

В этом исследовании приняли участие 180 пациентов, по 90 в каждом рукаве, лечившиеся от колоректального рака или РМЖ. 31 (34 %) пациент прекратил использование криоперчаток, в основном из-за дискомфорта (на фоне оксалиплатина). Первичный анализ не показал значительных различий в оценках по подшкалам EORTC QLQ CIPN20 между группой криотерапии и контрольной группой; однако при более детальном изучении выяснилось, что пациенты в группе криозащиты отмечали снижение проявлений нейропатии в пальцах рук ($\beta = 10,20$; 95 % ДИ 3,94–3,14, $p = 0,005$) и меньше проблем с открытием банок или бутылок из-за потери силы в руках ($\beta = 6,97$; 95 % ДИ 13,53–0,40, $p = 0,04$) по сравнению с контрольной группой. Последующий анализ показал аналогичные результаты: невыраженная боль или жгучая боль в пальцах рук ($\beta = 4,37$; 95 % ДИ 7,90–0,83, $p = 0,02$) и судороги в руках ($\beta = 3,76$; 95 % ДИ 7,38–0,14, $p = 0,04$). Различия в выраженности покалываний в пальцах рук на этапе t1 были клинически значимыми. Кроме того, те, кто лечился с применением криозащиты, сообщили о лучшем качестве жизни: QoL ($\beta = 4,79$; 95 % ДИ 0,37–9,22, $p = 0,03$) и физическом функционировании ($\beta = 5,66$; 95 % ДИ 1,59–9,73, $p = 0,007$), чем в контрольной группе. Не отмечено различий в группах по снижению доз.

Таким образом, сделан вывод: использование криозащиты может уменьшить некоторые симптомы нейропатии в руках, что потенциально ведет к улучшению качества жизни по шкале QoL; однако 1/3 группы прекратила участие в исследовании до окончания лечения (из-за некорректного дизайна: включение в исследование пациентов, получавших оксалиплатин). Будущие исследования должны быть сосредоточены на методе охлаждения конечностей для предотвращения CIPN на фоне применения различных цитостатиков, кроме оксалиплатина.

Еще в 1 рандомизированном исследовании криотерапии конечностей с участием 42 пациентов, получающих паклитаксел, по сравнению с группой контроля сделан вывод, согласно которому криотерапия может быть полезным подходом, но требует дальнейшей оценки [35].

В другом исследовании 79 пациентов с онкогинекологическими диагнозами, получающих ХТ на основе паклитаксела, были случайным образом распределены в группу криозащиты (замороженные перчатки/носки с хладоэлементами внутри, которые носили на обеих руках и обеих ногах, надевая за 15 мин до капельницы, и снимали через 15 мин после каждой инфузии паклитаксела) и группу контроля — без криозащиты. Появление симптомов и выраженность CIPN оценивали с помощью шкалы FACT/GOG-Ntx в каждом цикле ХТ и через 1 мес после завершения ХТ [36]. Существовала значительная разница в выраженности CIPN, начиная

с первого цикла терапии с криозащитой, и преимущества нарастали с каждым последующим циклом ХТ по сравнению с контрольной группой: 48,7 % против 100 %. Через 1 мес после завершения ХТ общая выраженность CIPN любой степени снизилась в группе лечения, но осталась прежней в группе контроля (26 % против 100 %). Во все моменты времени баллы FACT/GOG-Ntx были значительно лучше в группе криозащиты. Четыре пациента прекратили холодовую терапию из-за болей, но других значительных побочных эффектов криотерапии не отмечено.

В отличие от приведенных выше сообщений, свидетельствовавших о том, что криотерапия была многообещающим подходом и достаточно хорошо переносилась, в двух других пилотных исследованиях отмечено, что криотерапия не очень хорошо переносилась значительным числом пациентов и, по-видимому, не была достаточно эффективной для снижения CIPN [37, 38].

Компрессионная терапия

В нескольких испытаниях изучалась компрессионная терапия с криотерапией или без последней.

В небольшом исследовании II фазы для компрессии использовали хирургические перчатки на 1 размер меньше необходимого пациенту (по 2 перчатки на руку) на 1 руку в течение 90 мин в период с октября 2016 г. по июнь 2017 г. Было обследовано 58 пациентов, получавших пав-паклитаксел, у которых старались уменьшить кровотоки в верхних конечностях во время ХТ: отмечена менее выраженная нейропатия (измерялось качество жизни и субъективные ощущения при помощи опросника нейротоксичности) в руке с двумя перчатками по сравнению с другой (не защищенной компрессией) рукой [39]. CIPN II степени или выше составляла всего 13,8 % после ХТ с компрессией. Тест на пригодность показал, что общая распространенность CIPN 13,8 % II степени или выше в этом исследовании была сопоставима с предсказанным значением гипотезы (13 %). Никаких побочных эффектов, включая непереносимость компрессии или кожные заболевания, вызванные использованием перчаток, не наблюдалось [40]. Компрессия значительно снизила температуру каждого кончика пальца на 1,3–2,3 °C по сравнению с уровнем температуры до ХТ.

Это исследование показало безопасность и эффективность компрессионной защиты для снижения выраженности CIPN [41].

Компрессия + криотерапия

Криотерапия и компрессионная терапия напрямую сравнивались в исследовании с включением 38 пациентов, получавших пав-паклитаксел; пациенты использовали криотерапию с одной стороны и компрессионную терапию — с другой [42]. Результаты были практически одинаковыми в каждой группе.

Также в исследовании CONTRoL 100 пациентов, получающих паклитаксел, были рандомизированы в группу криотерапии конечностей, компрессионной терапии или криотерапии компрессионной защиты вместе. В предварительном отчете, представленном на симпозиуме по РМЖ в Сан-Антонио в 2021 г., группа криотерапии проявила себя не так хорошо, как 2 другие группы, как с точки зрения дискомфорта от подхода к профилактике, так и с точки зрения выраженности CIPN [35].

В однорукавном исследовании I–II фазы в Сингапуре оценивали безопасность и эффективность носимого криокомпрессионного устройства конечностей для профилактики CIPN. Результаты были доложены на ежегодной конференции MASCC/AFSOS/ISOO 2024 [43]. Выводы: подход двойной профилактики CIPN безопасен и хорошо переносим пациентами, получающими ХТ на основе таксанов, может безопасно вводиться в практику наряду с охлаждающей терапией кожи головы.

Весной 2022 г. Национальный институт онкологии США одобрил клиническое исследование III фазы Alliance/SWOG, в котором рандомизировали пациентов, получающих таксаны, в одну из 3 групп: компрессионной терапии, комбинированной компрессии и криотерапии и контрольную (испытание STOP CIPN, SWOG 2205) [44]. Исследование продолжается. Ожидаем результатов.

Интересное по своей идее исследование Alliance A221805 было проведено в Бирмингеме, США [45]. Профилактику CIPN решили оценить в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом, многоцентровом исследовании II фазы двух доз ежедневно дулоксетина для предотвращения сенсорной CIPN. Набор проводился в период с 1 мая 2020 г. по 24 марта 2023 г. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 по группам: 30 и 60 мг ежедневно дулоксетина и плацебо. Пациенты, соответствующие критериям отбора, имели диагноз рака толстой кишки II–III стадии и не имели исходной нейропатии, были в возрасте ≥ 25 лет и должны были получать оксалиплатин по одному из следующих графиков: 85 мг/м² каждые 2 нед (6 или 12 курсов) или 130 мг/м² каждые 3 нед (4 курса). Дулоксетин/плацебо принимали 1 раз в день, начиная с 1-го дня цикла 1 и продолжая в течение 17 нед. Ослепление достигалось путем инкапсуляции препарата. Первичный результат измерялся на 19–21-й неделе с использованием анкетирования: 6 сенсорных пунктов по шкале EORTC QLQ-CIPN20. Респондентами считались пациенты, которые сообщили о незначительной или отсутствующей CIPN; их наивысший балл ≤ 2 (т. е. 1 – «совсем нет»; 2 – «немного») по любому из 6 пунктов.

Было набрано 199 пациентов ($n = 66$, группа «30 мг дулоксетина»; $n = 66$, группа 60 мг дулоксе-

тина»; $n = 67$, группа плацебо); на основании модифицированных критериев 46, 47 и 50 пациентов ($n = 143$; 71,8 %) соответственно были оценены для первичного конечного анализа. Средний возраст пациентов составил 55,1 года ($SD = 10,43$). Большинство из них были представителями европеоидной расы ($n = 113$; 80,7 %) и мужчинами ($n = 82$; 58,6 %). Не было никакой разницы в доле пациентов, ответивших на лечение, при сравнении тех, кто получал дулоксетин 30 мг (65,2 %), 60 мг (66,0 %) или плацебо (68,0 %). Усталость (51,9 %) и тошнота (46,5 %) были наиболее частыми ожидаемыми нежелательными явлениями. Показатели соблюдения режима приема дулоксетина, измеренные путем подсчета таблеток, в группах, принимавших 30 мг (44,44 %), 60 мг (50,92 %) и плацебо (65,57 %), были низкими (< 75 %).

Выводы: исследование не смогло показать, что какая-либо доза дулоксетина была более эффективной, чем плацебо, возможно, из-за неожиданно высокого уровня ответа на плацебо. Низкая приверженность приему лекарств могла поставить под угрозу эффективность исследования. Ответ на плацебо предстоит оценивать в будущих клинических испытаниях CIPN совместно с психотерапевтами. Тем более, что, кроме компрессии, для защиты от CIPN на фоне оксалиплатина предложить пока нечего.

Предикторы CIPN и стратификация терапии

Некоторые исследователи сосредоточились на изучении предикторов и закономерностей возникновения CIPN. В онкологической клинике в Джакарте (Индонезия) в период с июля 2018 г. по март 2022 г. провели исследование, в котором приняли участие 170 пациенток с РМЖ старше 18 лет, получавшие неоадьювантную, адьювантную или паллиативную ХТ 1-й линии [46].

Была разработана модель прогнозирования возникновения CIPN с использованием алгоритма классификации и регрессии (CART).

Для оценки возникновения CIPN использовалась адаптация STCAE версии 4.0, информацию получали от пациентов. Многофакторный анализ с помощью модели CART был настроен с использованием 10-кратной перекрестной проверки для определения исходных предикторов CIPN на протяжении всей ХТ.

Распространенность CIPN составила 64,7 % ($n = 110$). Наиболее решающим предиктором возникновения CIPN в модели CART был уровень С-реактивного белка (СРБ) субъекта. Уровень СРБ $> 3,91$ мг/дл, индекс массы тела (ИМТ) $> 21,85$ кг/м² и семейное положение «не замужем» предсказывали вероятность возникновения CIPN 100 %. Модель CART показала точность 65,9 %, чувствительность 51,7 %, специфичность 73,2 % и площадь под кривой 0,705. Уровень СРБ $> 3,91$ мг/дл и соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) $> 2,82$ в значительной степени связаны с возникновением

CIPN (отношение шансов (ОШ) 2,01 (95 % ДИ 1,01–4,01), $p = 5,046$; ОШ 2,09 (95 % ДИ 1,02–4,24), $p = 5,042$ соответственно).

Исходный уровень СРБ, ИМТ и семейное положение являются значимыми предикторами возникновения CIPN во время ХТ. Модель CART может дать представление о будущем развитии индивидуальных стратегий ухода за пациентами и профилактики полинейропатии. Выявление предикторов и стратификация пациентов с высоким риском полинейропатии довольно перспективное направление [47].

Собственные исследования

С июля 2022 г. по апрель 2025 г. проводилось наблюдательное исследование по использованию компрессии ± охлаждение конечностей для защиты от полинейропатии.

Цель данного исследования — опираясь на данные доступных исследований, изучить методы профилактики CIPN, установить их эффективность, безопасность и воспроизводимость в клинической практике в стандартных лечебно-профилактических учреждениях, а также выбрать наиболее удобный и безопасный метод.

Пациенты и методы:

- Пациенты с выраженной CIPN не включались в исследование.
- Оценивали появление и выраженность CIPN у 256 пациентов.
- Для бинтования использовались эластические бинты, компрессия оказывалась на каждый палец отдельно на руках по типу «перчаток», на ногах применяли тугое бинтование конечностей по типу «носка» за 30 мин до, во время капельницы, снимали бинты и охлаждение через 15–30 мин после введения химиопрепаратов.
- Для охлаждения применяли холодоэлементы, которые подкладывались под забинтованные конечности.
- Паклитаксел еженедельный: 12–18 введений, далее проводилась оценка CIPN (вне зависимости от того, продолжала пациентка лечиться или нет).
- Паклитаксел 1 раз в 3 нед: оценка после 6 введений.
- Доцетаксел: оценка после 4–6 введений.
- Оксалиплатин: оценка после 6–8 введений (вне зависимости от того, продолжал далее пациент терапию или нет).

Пациенты ранжированы на следующие группы (табл. 2):

- 1) паклитаксел: подгруппа 1 — только бинтование ($n = 88$), подгруппа 2 — бинтование + охлаждение ($n = 42$);
- 2) доцетаксел: подгруппа 1 — только бинтование ($n = 46$), подгруппа 2 — бинтование + охлаждение ($n = 20$);

3) оксалиплатин: 1 группа — только бинтование ($n = 60$);

4) прочие схемы: абраксан ($n = 4$), келикс ($n = 2$), винбластин ($n = 1$), эрибулин ($n = 3$);

5) с предшествующей CIPN I–II степени (все препараты) — только бинтование ($n = 52$).

Последние 2 группы (4 и 5) в оценку результатов не были включены.

Дополнительный критерий, который изначально не был включен в оценку и не являлся интересом данного исследования, но обратил на себя внимание в процессе — выраженность онихолизиса (особенно в группе доцетаксела). Также оценивали эмоциональное отношение пациентов к данной профилактической процедуре (бинтованию ± криовоздействию) и отношение медицинского персонала (осведомленность, отношение: критика и запрет или одобрение и интерес).

Результаты

Анкетирование проведено у 221 пациента, с остальными ($n = 35$) не удалось связаться в намеченные отрезки времени — через 3 и через 6 мес.

Итоги

1. Группа «паклитаксел»: пациенты имели следующие нозологии: рак легкого ($n = 14$) (режим 1 раз в 3 нед), рак яичек ($n = 36$) (режим 1 раз в 3 нед), РМЖ ($n = 82$) (всем проводили еженедельные введения), ($n = 8$ — с другими нозологиями); в подгруппе 1 и подгруппе 2 — суммарно 74 % отметили полное отсутствие полинейропатии, у 12 % проявления полинейропатии были слабыми (по субъективной оценке покалывания и онемение по шкале от 1 до 10 — не более 3–5 баллов и по длительности не более 3 дней после капельницы). У 5 % явления CIPN по шкале от 1 до 10 были >5 и сохранялись длительно или не проходили вовсе (проконтролировать, насколько туго пациенты бинтовались, не было возможности), с 9 % ($n = 12$) не удалось связаться, чтобы оценить результат. У пациентов подгруппы 2 (бинтование + криотерапия) результаты были лучше (по количеству и по шкале субъективных ощущений), чем в подгруппе 1 (только бинтование). Из 74 % без CIPN из тех, кто использовал криотерапию с бинтованием ($n = 40$), больше половины ($n = 24$) после 4–5 введений отказывались от криотерапии из-за неприятных ощущений, отмечая, что им оказалось в дальнейшем достаточно только бинтования. У 8 % пациентов (которые вышли на связь по окончании терапии паклитакселем) случились инфузионные реакции средней степени выраженности (одышка, покраснение кожи лица и груди, понижение артериального давления, у 2 пациентов, наоборот, повышение

до 150–160/90 мм рт. ст.), после остановки введения 96 % отметили улучшение самочувствия, после инфузионных дезинтоксикационных мероприятий введение продолжено, 4 % в этот день капельницу не удалось продолжить, и пациенты вернулись к терапии через 1 или 3 нед (из них 2 пациентки на еженедельном приеме паклитаксела по поводу РМЖ и 1 пациентка на приеме паклитаксела 1 раз в 3 нед по поводу рака яичников). Никому не было отменено лечение. Почти все пациенты (98 %) отмечали появление болей в мышцах и костях через 1–3 дня после капельницы, которые успешно купировали нестероидными противовоспалительными средствами.

2. Группа «доцетаксел»: 81 % пациентов в подгруппе 2 отметили отличный результат – CIPN не возникла или была настолько незначительной, что по шкале оценивалась не выше 3 баллов и длилась не более 3–5 дней после введения, 11 % отметили полинейропатию средней степени (по субъективной шкале от 5 до 7 и длительностью от 7–10 дней) – все из группы только бинтования, в группе криотерапии – CIPN средней степени не отмечена; также в подгруппе 2 у пациентов не происходило изменений с ногтями, а в подгруппе 1 (только бинтование) 6 % отмечали изменение цвета и формы ногтей, однако ни у кого не случилось отслоения ногтей. В подгруппе 2 у всех 100 % сохранились цвет и форма ногтей. 12,5 % пациентов ($n = 3$) после 3-го курса отменили криотерапию из-за неприятных ощущений, но они не заметили ухудшения симптомов CIPN по шкале и временной оценке, 6 % ($n = 4$) из обеих подгрупп не вышли на связь. 14 % пациентов отмечали неприятные мышечные

боли в теле, 7 % – боли в животе на фоне введения, в связи с чем приходилось останавливать введение, и 2 % женщин пришлось в тот день остановить введение, после проведения дезинтоксикационных и обезболивающих мероприятий все пациенты вернулись к терапии. У 18 % отмечалась диарея I–II степени.

3. Группа «оксалиплатин»: 11 (7 %) пациентов не вышли на связь после рекомендаций и лечения, 46 (93 %) пациентов отметили CIPN средней степени сразу после введения (до 5 дней сохранялись явления холодовой чувствительности и покалывания, которые проходили через 5–10 дней), 5 (10 %) отмечали очень выраженные реакции на холод после капельницы, у 2 случились ортостатические состояния через 30 мин после окончания терапии при выходе из клиники (в зимнее время), им пришлось вернуться в клинику, и еще 2 ч они находились под наблюдением. У 3 пациентов случились аллергические инфузионные реакции с падением артериального давления <100/60 мм рт. ст., и 1 пациент находился 1 день в реанимации после выраженной реакции, лечение прервали на 1 мес, в дальнейшем сменили терапию (по месту жительства, расценив невозможным проведение десенсибилизирующей программы и пересчета введения оксалиплатина, которые были рекомендованы пациенту). Суммарные данные представлены в табл. 2.
4. Группа «другие препараты»: все 100 % пациентов отмечали низкую выраженность CIPN, по субъективной шкале оценки ощущений до 5 баллов и длительностью до 3 дней, хотя выраженность CIPN на фоне эрибулина была явно сильнее, чем на фоне келикса и винбластина, но в связи с малочисленностью

Таблица 2. Оценка нейротоксичности через 6–8 мес после окончания лечения (результаты авторского наблюдательного исследования)

Table 2. Assessment of neurotoxicity 6–8 months after the treatment end (results of the author's observational study)

Препарат, режим применения Medical drug, treatment regimen	Метод профилактики Method of prevention	Частота проявлений нейротоксичности, % Incidence of neurotoxicity, %		
		0 степень Grade 0	I–II степень Grade I–II	III–IV степень Grade III–IV
Паклитаксел, 1 раз в неделю в течение 3 нед Paclitaxel, 1 time a week for 3 weeks	Бинтование Bandaging	72	18	—
Паклитаксел, 1 раз в неделю в течение 3 нед Paclitaxel, 1 time a week for 3 weeks	Бинтование + охлаждение Bandaging + Cooling	81	12	—
Доцетаксел Docetaxel	Бинтование Bandaging	79	10	—
Доцетаксел Docetaxel	Бинтование + охлаждение Bandaging + Cooling	83	8	—
Оксалиплатин Oxaliplatin	Бинтование Bandaging	19	77	4

группы они оценивались суммарно. Все 100 % проводили бинтование на всех курсах линии.

5. Группа «с CIPN»: после применения разных схем (FOLFOX, XELOX, FLOT, паклитаксел ± карбоплатин, доцетаксел, эрибулин и др.) у 96 % не происходило нарастания CIPN, что было отмечено пациентами, которые достаточно длительно страдали от CIPN.

Заключение

Пациентам, находящимся на еженедельном приеме паклитаксела, может быть достаточно только бинтования. Пациентам на режиме паклитаксел 1 раз в 3 нед желательно использовать и бинтование, и криовоздействие.

Пациентам на фоне терапии доцетакселом важно использовать и криовоздействие, и бинтование, что отражается не только на профилактике CIPN, но и на онхолизисе, которого удавалось избежать в группе с двойной профилактикой.

В группе «оксалиплатин» бинтование очень хорошо защищало от периферической CIPN в конечностях, но CIPN в области лица, языка, во всем теле в виде холодовой реакции была у большинства пациентов, хотя и в незначительной степени. Криовоздействие нежелательно использовать при лечении оксалиплатином.

В группе других препаратов очень хорошие результаты показала компрессия, однако группа была слишком малочисленна, чтобы быть хоть сколько-нибудь показательной.

В группе пациентов с уже существующей полинейропатией эффективность бинтования подтвердили больше половины пациентов, однако результат зависел от количества курсов предварительного лечения и доз цитостатиков, а также от объема проводимого лечения в данный момент. Если можно было отказаться от терапии препаратами, способными усугубить CIPN, конечно, это было бы желательно сделать, но у 1/3 пациентов данная тактика была исключена из-за ограниченного пула возможностей (предлеженность и количество оставшихся в арсенале схем). Однако даже этим пациентам стоит предлагать компрессию ± криотерапию в качестве профилактики.

Пациенты, которые практиковали данный подход профилактики CIPN по месту жительства, часто отмечали негативное отношение врачей и среднего медперсонала, которые либо запрещали им бинтовать конечности, мотивируя неэффективностью, либо высмеивали данные действия, как нечто неважное и несерьезное, при этом не предлагая никакой альтернативы.

Итак, данные исследований и РКИ довольно убедительны в отношении эффективности и безопасности профилактических подходов — компрессионной и криотерапии. Эти меры защиты от CIPN вполне осуществимы в стандартных лечебно-профилактических учреждениях, не требуют ни экономических, ни организационных мер, выполняются самим пациентом под контролем среднего медперсонала, до которого следует донести важность и безопасность данных мер.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cavaletti G., Frigeni B., Lanzani F. et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity assessment: a critical revision of the currently available tools. *Eur J Cancer* 2010;46:479–94.
2. Markman M. Chemotherapy-associated neurotoxicity: an important side effect-impacting on quality, rather than quantity, of life. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996;122:511–2.
3. Wenzel L., Vergote I., Cella D. Quality of life in patients receiving treatment for gynecologic malignancies: special considerations for patient care. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;83(Suppl 1):211–29.
4. Streiner D.L., Norman G.R. Health measurement scales. A practical guide to their development and use. New York: Oxford University Press, 1998.
5. Liang M.H. Evaluating measurement responsiveness. *J Rheumatol* 1995;22:1191–2.
6. Liang M.H., Fossel A.H., Larson M.G. Comparisons of five health status instruments for orthopedic evaluation. *Med Care* 1990;28:632–42.
7. Kazis L.E., Anderson J.J., Meenan R.F. Effect sizes for interpreting changes in health status. *Med Care* 1989;27:178–89.
8. Merckies I.S., Hughes R.A. The measurement of disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:943.
9. Postma T.J., Heimans J.J., Muller M.J. et al. Pitfalls in grading severity of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Oncol* 1998;9:739–44.
10. Postma T.J., Heimans J.J. Grading of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Oncol* 2000;11:509–13.
11. Miller A.B., Hoogstraten B., Staquet M. et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207–14.
12. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649–55.
13. Ajani J.A., Welch S.R., Raber M.N. et al. Comprehensive criteria for assessing therapy-induced toxicity. *Cancer Invest* 1990;8:147–59.
14. Cavaletti G., Alberti P., Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity in the era of pharmacogenomics. *Lancet Oncol* 2011;12(12):1151–61.
15. Pachman D.R., Qin R., Seisler D.K. et al. Clinical course of oxaliplatin-induced neuropathy: results from the randomized phase III trial N08CB (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33(30):3416–22.
16. Hershman D.L., Weimer L.H., Wang A. et al. Association between patient reported outcomes and quantitative sensory tests for measuring long-term neurotoxicity in breast cancer survivors treated with adjuvant paclitaxel chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2011;125(3):767–74.
17. Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M.W. et al. Reversibility of symptomatic peripheral neuropathy with bortezomib in the phase III APEX trial in relapsed multiple myeloma: impact of a dose-modification guideline. *J Br J Haematol* 2009;144(6):895–903.
18. Shah Y., Sher A.F., Wu S. Incidence and risk of peripheral sensory neuropathy with enfortumab vedotin in patients with advanced urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2023;41(S16):e16556.

19. Winters-Stone K.M., Fay Horak F., Jacobs P.G. et al. Falls, functioning, and disability among women with persistent symptoms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Clin Oncol* 2017;35(23):2604.
20. Miaskowski C., Mastick J., Paul S.M. et al. Chemotherapy-induced neuropathy in cancer survivors. *J Pain Symptom Manage* 2017;54(2):204–18.
21. Balayssac D., Kerckhove N., Selvy M. et al. Motor disorders related to oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: long-term severity and impact on quality of life. *Support Care Cancer* 2024;32(7):427.
22. Chen C.S., Smith E.M.L., Stringer K.A., Henry N.L., Hertz D.L. Breast Cancer Res Treat. Author manuscript. 2022 Jun 28;194(3):551–560. doi: 10.1007/s10549-022-06652-x
23. Loprinzi Ch.L., Reeves B.N., Dakhil S.R. et al. Natural history of paclitaxel-associated acute pain syndrome: prospective cohort study NCCTG N08C1. *J Clin Oncol* 2011;29(11):1472–8.
24. Reeves B.N., Dakhil S.R., Sloan J.A. et al. Further data supporting that paclitaxel-associated acute pain syndrome is associated with development of peripheral neuropathy: North Central Cancer Treatment Group trial N08C1. *Cancer* 2012;118(20):5171–8.
25. Loprinzi C.L., Lacchetti C., Bleeker J. et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38(28):3325.
26. Jordan B., Margulies A., Cardoso F. et al. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO-EONS-EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(10):1306.
27. Nuñez de Arenas-Arroyo S., Cavero-Redondo I., Torres-Costoso A. et al. Effects of exercise interventions to reduce chemotherapy-induced peripheral neuropathy severity: A meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports* 2023;33(7):1040–53.
28. Timmins H.C., David Mizrahi D., Li T. et al. Metabolic and lifestyle risk factors for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in taxane and platinum-treated patients: a systematic review. *J Cancer Surviv* 2023;17(1):222–36.
29. Michel L.L., Schwarz D., Romar P. et al. Efficacy of Hand Cooling and Compression in Preventing Taxane-Induced Neuropathy: The POLAR Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2025;11(4):408–15.
30. <https://rosoncoveb.ru/news/oncology/2025/03/11/>
31. Hershman D.L. Working hand in glove to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Natl Cancer Inst* 2018;110:125. DOI: 10.1093/jnci/djx180
32. Bandla A., Tan S., Kumarakulasinghe N.B. et al. Safety and tolerability of cryocompression as a method of enhanced limb hypothermia to reduce taxane-induced peripheral neuropathy. *Support for cancer care* 2020;28(8):3691–9.
33. Rosenbaek F., Holm H.S., Hjelmborg J.V.B. et al. Effect of cryotherapy on dose of adjuvant paclitaxel in early-stage breast cancer. *Support for cancer care* 2020;28(8):3763.
34. Bandla A., Raghav Sundar R., Liao L.-D. et al. Hypothermia for preventing chemotherapy-induced neuropathy — a pilot study on safety and tolerability in healthy controls. *Acta Oncol* 2016;55(4):430–6.
35. Jordan B., Jahn F., Sauer S. Prevention and management of chemotherapy-induced polyneuropathy. *Breast Care (Basel)* 2019;14(2):79–84. DOI: 10.1159/000499599
36. Beijers A.J.M., Bonhof C.S., Mols F. et al. Multicenter randomized controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of frozen gloves for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Oncol* 2020;31(1):131.
37. Ruddy K.J., Le-Rademacher J., Lacouture M.E. et al. Randomized controlled trial of cryotherapy to prevent paclitaxel-induced peripheral neuropathy (RU221511); an ACCRU trial. *Breast* 2019;48:89–97.
38. Chitkumarn P., Rahong T., Achariyapota V. Efficacy of Siriraj, in-house-developed, frozen gloves for cold therapy reduction of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in gynecological cancer patients: randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 2022;30(6):4835.
39. McCarthy A.L., Shaban R.Z., Gillespie K., Vick J. Cryotherapy for docetaxel-induced hand and nail toxicity: randomised control trial. *Support Care Cancer* 2014;22(5):1375–83.
40. Griffiths C., Kwon N., Beaumont J.L., Paice J.A. Cold therapy to prevent paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer* 2018;26(10):3461–9.
41. Wiranata J.A., Astari Y.K., Ucche M. et al. Predictive factors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in breast cancer: A Decision Tree Model Approach. *JCO Global Oncol* 2024;10:e2400160.
42. Accordino M.K., Lee S., Leu C.-S. et al. A randomized adaptive sequential selection trial of cryotherapy, compression therapy, and placebo to prevent taxane-induced peripheral neuropathy in patients with breast cancer (abstr. P4-11-04). 2021.
43. Lao C., Ma V., Moon J. et al. Melanoma. *Cancer Jan* 2025;131(1):e35587.
44. Ellen M., Lavoie Smith. 12010 Rapid Oral Abstract Session Alliance A221805: Duloxetine to prevent oxaliplatin-induced chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) — A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study. University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL. *JCO Global Oncol*. 2020.
45. Hu F., Fang Wang F., Ming Y., Fang Long F. Meta-analysis of compression therapy for prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer* 2025;33:549.
46. Febriani A., Pujiastuti F., Teodhora T. Characteristics of chemotherapy treatments for breast cancer patients at Bhayangkara Tk.1 Pudsokkes Polri Hospital, Jakarta, Department of Pharmacy, National Institute of Science and Technology, Jakarta, Indonesia 08/11/2023.
47. Wiranata J.A., Astari Y.K., Ucche M. et al. Predictive factors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in breast cancer: a decision Tree Model Approach. *JCO Glob Oncol* 2024;10:e2400160. DOI: 10.1200/GO.24.00160

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 22.04.2025. **Принята к публикации:** 26.05.2025. **Опубликована онлайн:** 25.12.2025.
Article submitted: 22.04.2025. **Accepted for publication:** 26.05.2025. **Published online:** 25.12.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-3-32-39>

Парадокс качества оказания медицинской помощи в системе обязательного медицинского страхования в рамках современных закупок

Г.Д. Маргевич, Т.С. Камаева*Межрегиональное общественное движение «Движение против рака», Общественный совет при Минздраве России; Россия, 119019 Москва, ул. Александра Солженицына 31, стр. 1***Контакты:** Галина Дмитриевна Маргевич promo@rakpobedim2008.ru, Татьяна Сергеевна Камаева territoria.zed@gmail.com

Цель исследования – оценка влияния ограничений закупок лекарственных препаратов вне перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) на доступность и качество медицинской помощи онкологическим пациентам в системе обязательного медицинского страхования (ОМС).

Материалы и методы. Проведено социологическое исследование в 2024–2025 гг. с использованием телефонного и онлайн-опроса 502 пациентов с онкологическими заболеваниями из различных регионов РФ. Дополнительно проанализированы обращения на горячую линию Межрегионального общественного движения «Движение против рака» и закупки препаратов, не входящих в перечень ЖНВЛП, за 2024 и 2025 гг.

Результаты. У 34,5 % пациентов возникали проблемы с получением противоопухолевой терапии, у 24,1 % – с получением препаратов в стационаре. У 70 % респондентов возникла необходимость приобретать лекарства за свой счет. Среди пациентов, которым была назначена терапия препаратами вне перечня ЖНВЛП ($n = 73$), проблемы с ее получением испытали 80 %. За 9 мес 2025 г. количество обращений по препаратам вне перечня ЖНВЛП выросло на 5 % по сравнению с аналогичным периодом 2024 г. Установлено, что индивидуальные закупки сопряжены с длительными сроками согласования (от нескольких недель до месяцев), что критично для онкологических больных. Применение инновационных анальгетиков вне перечня ЖНВЛП (например, тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амида) может повысить эффективность лечения и снизить расходы ОМС.

Заключение. Текущий механизм закупок препаратов вне перечня ЖНВЛП не обеспечивает своевременного доступа пациентов к необходимой терапии. Рекомендуются внедрение системы прогнозируемого обеспечения такими препаратами для повышения качества и доступности онкологической помощи.

Ключевые слова: перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, закупки лекарственных средств, онкологические пациенты, индивидуальная терапия, доступность лекарств, поддерживающая терапия, обязательное медицинское страхование

Для цитирования: Маргевич Г.Д., Камаева Т.С. Парадокс качества оказания медицинской помощи в системе обязательного медицинского страхования в рамках современных закупок. Поддерживающая терапия в онкологии 2025;2(3):32–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-3-32-39>

The paradox of the quality of medical care in the system of compulsory medical insurance within the framework of modern purchases

Galina D. Margevich, Tatyana S. Kamaeva*Interregional social movement “Movement against cancer”, Public Council of the Ministry of Health of Russia; Bldg. 1, 31 Alexandera Solzhenitsyna St., Moscow 119019, Russia***Contacts:** Galina Dmitrievna Margevich promo@rakpobedim2008.ru, Tatyana Sergeevna Kamaeva territoria.zed@gmail.com

The study aims to assess the impact of restrictions on the purchases of pharmaceuticals that are outside the list of vital and essential drugs (VED) on the availability and quality of medical care for cancer patients in the system of compulsory medical insurance (CMI).

Materials and methods. A sociological study was conducted in 2024–2025 using a telephone and online survey of 502 patients with cancer from various regions of the Russian Federation. In addition, it analyzed appeals to the hotline of the Interregional public movement (IPM) “Movement against cancer” and the purchase of drugs that are not included in the VED list for 2024 and 2025.

Results. 34.5 % of patients had problems with receiving anticancer therapy, 24.1% - with receiving drugs in the hospital. 70 % of respondents had a need to purchase drugs at their own expense. Among patients who were prescribed therapy with drugs outside the VED list ($n = 73$), 80 % experienced problems receiving it. During 9 months of 2025, the number of requests for drugs outside the VED list increased by 5 % as compared with the same period in 2024. It was established that individual purchases are associated with long approval periods (from several weeks to months), which is critical for cancer patients. The use of innovative analgesics outside the VED list (for example, tyrosyl-D-arginyl-phenylalanyl-glycine amide) can increase the effectiveness of treatment and reduce the costs of CMI.

Conclusion. The current mechanism for purchasing drugs outside the VED list does not provide timely access for patients to the necessary therapy. It is recommended to develop a system of predicted provision of such drugs to improve the quality and accessibility of cancer care.

Keywords: list of vital and essential drugs, purchases of pharmaceuticals, oncological patients, individual therapy, availability of drugs, maintenance therapy, compulsory medical insurance

For citation: Margevich G.D., Kamaeva T.S. The paradox of the quality of medical care in the system of compulsory medical insurance within the framework of modern purchases. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2025;2(3):32–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-3-32-39>

Введение

В современном лечебном процессе достаточно часто возникают ситуации, когда стандартные лекарства из перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (ЖНВЛП) не подходят конкретному пациенту. Это может происходить из-за индивидуальной непереносимости, тяжелых побочных эффектов или особенностей течения заболевания, при которых эффективность стандартного лечения будет недостаточной. Возможность приобретения лекарственных средств, не включенных в перечень ЖНВЛП, подтверждается нормой части 7 статьи 35 Федерального закона от 29.11.2010 № 326-ФЗ (ред. от 25.12.2023) «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации». Согласно закону структура тарифа на оплату медицинской помощи включает расходы на лекарственные средства, в том числе стоимостью до 400 тыс. рублей, и исключений для препаратов вне перечня ЖНВЛП не делается.

По данным единой информационной системы в сфере закупок zakupki.gov.ru, произошло снижение закупок препаратов вне перечня ЖНВЛП как в 2024 г., так и в 2025. Отказ от использования препаратов вне перечня ЖНВЛП по немедицинским причинам неблагоприятно сказывается на исходах заболевания.

Приведем несколько примеров. Амфотерицин В липидный комплекс, ключевой препарат для лечения тяжелых системных грибковых инфекций, часто встречающихся у пациентов в критическом состоянии, снижается в закупках на 33 % в течение 2025 г. по сравнению с предыдущим периодом. Данная ситуация создает высокий риск невозможности стартовать или продолжить экстренную терапию. Снижаются закупки лекарственного препарата орнитин на 36 % в те-

чение 2025 г. по сравнению с предыдущим периодом. Препарат в комплексной терапии вводится внутривенно капельно для предотвращения или купирования симптомов печеночной энцефалопатии. Снижение закупок антибактериального препарата цефтриаксон + сульбактам приводит к риску недостаточно эффективного лечения критических состояний, таких как бактериальный менингит, сепсис, интраабдоминальные инфекции (перитонит), тяжелые инфекции кожи, костей и суставов. Препарат обладает доказанной клинической эффективностью и рекомендован международными и национальными руководствами как антибиотик первой линии при определенных видах инфекций (например, при внебольничной пневмонии у госпитализированных пациентов). Флумазенил является специфическим антидотом и необходим в экстренных ситуациях, связанных с действием бензодиазепинов. Его закупки стационарами показали динамику –63 %. Препарат используется для полного или частичного устранения выраженного седативного эффекта, угнетения дыхания и комы, вызванных преднамеренной или случайной передозировкой снотворных и седативных препаратов (например, диазепама, мидазолама). В отделениях неотложной помощи флумазенил может использоваться для диагностики, чтобы определить, не вызвана ли потеря сознания или кома действием бензодиазепинов.

Более серьезные проблемы проявляются в системе обеспечения онкологических пациентов препаратами вне перечня ЖНВЛП. Они объясняются значительными бюрократическими сложностями. Процесс индивидуальной закупки требует прохождения многоуровневых согласований: от врачебной комиссии до регионального

министерства здравоохранения, что занимает недели, а иногда и месяцы. Для пациентов с онкологическими заболеваниями доступность инновационной терапии не просто сложный процесс, а возможность жить. В наши дни большое внимание уделяется не только лечению онкологических пациентов, но и качеству их жизни, и сопроводительная терапия в данном случае идет рука об руку с основным лечением. Для онкологических пациентов задержки доступа к терапии становятся невосполнимой потерей времени. Межрегиональное общественное движение (МОД) «Движение против рака» не раз поднимало вопрос о доступности инновационной терапии. Назначение препаратов, не входящих в перечень ЖНВЛП, возможно по медицинским показаниям, а именно из-за индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям (правовое обоснование: ст. 80 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»). Механизм для таких назначений существует, но работает ли он должным образом и по каким объективным критериям можно оценить его работу? Мы попытались ответить на этот вопрос.

Материалы и методы

В 2024–2025 гг. МОД «Движение против рака» провело социологическое исследование на тему «Доступность и качество медицинской помощи для онкологических и онкогематологических пациентов». С совокупность данных исследования и анализ обращений пациентов, касающихся лекарственного обеспечения, поступающих на горячую линию нашей организации, на наш взгляд, говорит о необходимости внедрения изменений в механизме обеспечения препаратами, не входящими в перечень ЖНВЛП.

Наша цель — не просто показать ограничительные барьеры доступа пациентов к инновационной терапии, не входящей в перечень ЖНВЛП, а привлечь внимание к результатам данных ограничений и, как следствие, выработке системных решений для оперативной и бесперебойной работы системы лекарственного обеспечения.

Целью исследования «Доступность и качество медицинской помощи для онкологических и онкогематологических пациентов» была оценка доступности диагностических и лечебных мероприятий и качества жизни онкологических пациентов на фоне проводимого специализированного лечения.

Реализация цели предполагала оценку объективных и субъективных факторов доступности диагностических и лечебных процедур для пациентов, а также предметную оценку качества жизни посредством специализированной методики.

В контексте реализации цели исследования решались следующие задачи.

- Сравнительная оценка численности онкологических пациентов, проживающих на территориях, объективно различающихся социально-экономическими

и организационно-медицинскими условиями (республиканский, краевой или областной центр, город областного подчинения, рабочий поселок или сельское поселение).

- Определение степени доступности специализированного лечения (противоопухолевой терапии в своем регионе, в специализированном медицинском учреждении другого региона, в специализированном федеральном медицинском учреждении, при получении лекарственных препаратов в стационаре).

- Определение способов компенсации нарушенного алгоритма лечения (приобретение необходимых лекарственных препаратов за свой счет, замена назначенного лекарственного препарата его аналогом).

- Оценка качества жизни респондентов на фоне специализированного лечения.

Методом исследования являлся опрос российских пациентов с онкозаболеваниями в разных стадиях болезни. Опрос проходил с помощью телефонного и онлайн-интервьюирования. Минимально репрезентативная величина выборочной совокупности рассчитывалась по формуле П.А. Чебышева. По данной формуле при коэффициенте кратности ошибки, равном 1,98, численность респондентов, превышающая число 251, свидетельствует о достоверности полученных результатов. Нами было опрошено 502 пациента.

Результаты

Мы не будем приводить все данные исследования, обратим внимание на ключевые вопросы, связанные с получением лекарственной терапии. В отношении медикаментозной терапии у 1/3 пациентов, проживавших как в городах, так и в сельских поселениях, отмечались серьезные проблемы (табл. 1, 2).

Обсуждение

Как мы видим из результатов исследования (табл. 3), у 70 % пациентов возникала необходимость приобретения за свой счет препаратов для лекарственной терапии, в том числе и обезболивающей, причем у 24 % из них это было связано с отсутствием препаратов. Проблемы с обеспечением препаратами, не включенными в перечень ЖНВЛП, возникали у 11,8 % пациентов (табл. 4). Такой невысокий показатель объясняется просто: 85,4 % пациентов такая терапия не назначалась вовсе. Если же оценивать только пул пациентов, которым препараты из перечня ЖНВЛП были назначены ($n = 73$), то с проблемой столкнулось 80 % из них. Необходимо отметить, что это крайне высокий показатель для людей, жизнь которых зависит от своевременного получения терапии, а возможность не испытывать боль обуславливается сроками закупки препарата по индивидуальным показаниям.

Лишь 24 % пациентов не испытывают сильную боль, связанную с заболеванием, а 76 % испытывали боль разной степени тяжести (рис. 1). При этом, по дан-

Таблица 1. Статистика ответов на вопрос «Возникали ли у Вас проблемы с получением противоопухолевой терапии в регионе?»

Table 1. Statistics of answers to the question "Have you had problems with receiving antitumor therapy in the region?"

Место жительства Place of residence	Количество ответов, n (%) Number of responses, n (%)		Всего, n (100 %) Total, n (100 %)
	Да Yes	Нет No	
Областной (республиканский, краевой) центр Regional (republican, regional) center	70 (32,6)	145 (67,4)	215
Город областного подчинения City of regional subordination	76 (34,9)	142 (65,1)	218
Сельское поселение Rural settlement	27 (39,1)	42 (60,9)	69
<i>Всего</i> <i>In total</i>	<i>173 (34,5)</i>	<i>329 (65,5)</i>	<i>502</i>

Таблица 2. Статистика ответов на вопрос «Возникали ли у Вас проблемы с получением лекарственных препаратов в стационаре?»

Table 2. Statistics of answers to the question "Have you had problems with receiving antitumor therapy in the hospital?"

Место жительства Place of residence	Количество ответов, n (%) Number of responses, n (%)		Всего, n (100 %) Total, n (100 %)
	Да Yes	Нет No	
Областной (республиканский, краевой) центр Regional (republican, regional) center	50 (23,3)	165 (76,7)	215
Город областного подчинения City of regional subordination	46 (21,1)	172 (78,9)	218
Сельское поселение Rural settlement	25 (36,2)	44 (63,8)	69
<i>Всего</i> <i>In total</i>	<i>121 (24,1)</i>	<i>381 (75,9)</i>	<i>502</i>

Таблица 3. Статистика ответов на вопрос «Возникла ли у Вас потребность приобретать за свой счет лекарственные средства, необходимые для лечения, в том числе обезболивающие?»

Table 3. Statistics of responses to the question "Have you ever had a need to purchase medicines necessary for treatment, including painkillers, at your own expense?"

Место жительства Place of residence	Количество ответов, n (%) Number of responses, n (%)			Всего, n (100 %) Total, n (100 %)
	Да — в качестве альтернативы лечения бесплатными медикаментами Yes — as an alternative to treatment with free drugs	Да, так как нужных медикаментов не было в наличии Yes, since the necessary drugs were not available	Нет, все необходимые лекарства предоставлялись бесплатно No, all necessary drugs were provided free of charge	
Областной (республиканский, краевой) центр Regional (republican, regional) center	101 (47,0)	40 (18,6)	74 (34,4)	215
Город областного подчинения City of regional subordination	93 (42,7)	57 (26,1)	68 (31,2)	218
Сельское поселение Rural settlement	32 (46,4)	24 (34,8)	13 (18,8)	69
<i>Всего</i> <i>In total</i>	<i>226 (45,0)</i>	<i>121 (24,1)</i>	<i>155 (30,9)</i>	<i>502</i>

Таблица 4. Статистика ответов на вопрос «Испытывали ли Вы проблемы с получением препаратов, не входящих в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения?»

Table 4. Statistics of answers to the question “Have you experienced problems with obtaining drugs that are not included in the list of vital and essential drugs for medical use?”

Место жительства Place of residence	Количество ответов, n (%) Number of responses, n (%)			Всего, n (100 %) Total, n (100 %)
	Да, испытывал(-а) Yes, I have experienced it	Нет, не испытывал(-а) No, have not experience it	Мне не назначались такие препараты / я не знаю I have not been prescribed such drugs / I do not know	
Областной (республиканский, краевой) центр Regional (republican, regional) center	23 (10,7)	7 (3,3)	185 (86)	215
Город областного подчинения City of regional subordination	24 (11)	5 (2,3)	189 (84,9)	218
Сельское поселение Rural settlement	12 (17,4)	2 (2,9)	55 (79,7)	69
<i>Всего</i> <i>In total</i>	<i>59 (11,8)</i>	<i>14 (2,8)</i>	<i>429 (85,4)</i>	<i>502</i>

ным нашего исследования, у 23 из 377 пациентов, вынужденных приобретать лекарственные препараты за свой счет, было зафиксировано отсутствие снижения болевого синдрома при применении традиционных опиоидов. Важно отметить, что закупка обезболивающих препаратов, не входящих в перечень ЖНВЛП, происходит либо после назначения врачебной комиссии, либо ложится на плечи пациента и его семьи. Более сложным для фиксирования трудностей обеспечения необходимыми препаратами является послеоперационный период. Только врачи отделений реанимации или хирургии могут зафиксировать, что при обезболивании введены субмаксимальные дозы опиоидных наркотических препаратов и очень велик риск угнетения дыхательного центра в центральной нервной системе такими препаратами, как морфин и тримеперидин. Пациенту в такой ситуации с целью обезбоживания показан инновационный анальгетик тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амида. Высокая селективность препарата к $\mu 1$ -опиоидным рецепторам обеспечивает высокую обезболивающую активность его при минимальном влиянии на сердечно-сосудистую и дыхательную системы (см. инструкцию по применению лекарственного препарата Тафалгин. ЛП-№(001039)-(РГ-RU) от 19.07.2022).

Тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амида позволяет не только облегчить боль, но и повлиять на продолжительность жизни. Экспертиза АльфаСтрахование-ОМС позволила сформировать вывод о целесообразности применения у больных с морбидным ожирением тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амида вместо морфина и тримеперидина. При применении тирозил-D-аргинил- фенилаланил-глицин амида разные вари-

анты неблагоприятных исходов формируются реже, чем в случае применения препаратов сравнения [1]:

- в 30-дневный период в 3,4–3,5 раза;
- в 6-месячный период в 2,9–3,0 раза.

Подтверждаются данные проведенного нами исследования и обращениями онкологических и онкогематологических пациентов, полученными на горячую линию МОД «Движение против рака» за 9 мес 2025 г. Горячая линия включает номер телефона, звонки на который осуществляются по всей России бесплатно, а также электронную платформу, сайт и электронную почту. В год горячая линия обрабатывает около 8 тыс. обращений, основная часть запросов носит юридический характер, и почти треть обращений связана с лекарственным обеспечением.

Как видно из табл. 5, за 9 мес 2025 г. зафиксирован рост обращений по препаратам, не входящим в перечень ЖНВЛП, на 5 % по отношению к аналогичному периоду 2024 г.

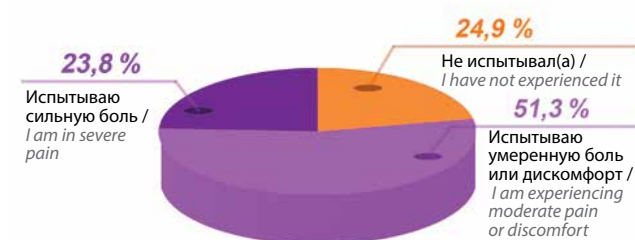


Рис. 1. Процентное соотношение пациентов, испытывающих болевые ощущения, связанные с заболеванием

Fig. 1. Percentage of patients experiencing disease-related pain

Таблица 5. Обобщенная статистика работы горячей линии

Table 5. Summary of the hotline statistics

Обращения Appeals	Количество обращений, n (%) Number of cases, n (%)		
	2024 г. (9 мес) 2024 (9 months)	2025 г. (9 мес) 2025 (9 months)	Динамика Dynamics
Всего обращений на горячую линию Total calls to the hotline	4 592	5 292	+700
Обращения по лекарственному обеспечению Drug Supply Requests	1 332 (29*)	1 641 (31*)	309 (+3*)
Обращения по лекарственному обеспечению препаратами, не входящими в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения Requests for the provision of drugs not included in the list of vital and essential drugs for medical use	107 (8**)	213 (13**)	+106 (+5**)

* Процент от количества всех обращений на горячую линию.
 ** Процент от количества обращений по лекарственному обеспечению.
 * Percentage of all calls to the hotline.
 ** Percentage of number of requests for drug supply.

Возвращаясь к вопросу механизма получения пациентом препарата, не входящего в перечень, обращаем внимание, что решение в данном случае оформляется протоколом врачебной комиссии и вносится в медицинскую документацию пациента.

Отсутствие в карте пациента протокола врачебной комиссии рассматривается как основание для неоплаты или неполной оплаты затрат медицинской органи-

зации на оказание медицинской помощи. Если решения врачебной комиссии нет, то и обеспечение не предусматривается. Как результат, мы видим, что длительные сроки согласования (рис. 2), бюрократические барьеры и отсутствие возможности прогнозирования потребности в препаратах приводят к неоправданным страданиям пациентов и снижению эффективности лечения. Закупить препараты согласно



Рис. 2. Сроки обеспечения препаратом, не входящим в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, на основе анализа обращений в МОД «Движение против рака»

Fig. 2. Terms of provision with a drug that is not included in the list of vital and essential drugs for medical use, based on the analysis of appeals to the IPM "Movement against cancer"

прогнозируемой потребности, т. е. впрок, в данном случае не представляется возможным из-за административных барьеров. Данные о росте обращений за препаратами, не входящими в перечень ЖНВЛП (+106 случаев за 9 мес, см. табл. 5), демонстрируют, что индивидуальный подход к закупкам неэффективен. Закупка впрок на основе прогнозирования потребностей позволила бы сократить административные издержки и ускорить доступ пациентов к необходимым препаратам. Применение препарата вне перечня ЖНВЛП может обеспечить финансовую выгоду. Экономия регионального бюджета ОМС от применения тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амида у пациентов с морбидным ожирением за 6 мес составит на 1 застрахованное лицо:

- по сравнению с тримеперидином 11 877 руб.;
- по сравнению с морфином 11 435 руб.

Расчет выполнен с учетом среднезакупочной стоимости тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амида на уровне 12 000 руб. с налогом на добавленную стоимость за 6 преднаполненных шприцев [1].

Заключение

Доступные инновации — это значимый вклад в достижение национального и федерального проектов. Ключевые показатели к 2030 г., согласно Национальному проекту «Продолжительная и активная жизнь», ожидаемая продолжительность жизни 78 лет, согласно Федеральному проекту «Борьба с онкологическими заболеваниями», доля лиц, живущих 5 и более лет с момента установления диагноза злокачественного ново-

образования, — 67 % [2], и по целевым показателям Минздрава России доля пациентов со злокачественными новообразованиями, умерших в течение первого года с момента постановки диагноза, должна снизиться до 16 %. Для онкологического пациента терапия не должна затягиваться, каждый день ожидания в этом случае отдалает больного от возможности выхода в ремиссию, заставляя его жить в боли и страхе. Сократить это ожидание можно только одним способом — иметь рассчитанный запас препаратов, в том числе и не входящих в перечень ЖНВЛП. Создать такой запас в настоящее время — крайне сложная задача. Но предлагаем не забывать, что «отсутствие закупок лекарственного препарата, необходимого пациенту по медицинским показаниям, не является основанием для отказа в лекарственном обеспечении». Тем не менее право пациента в данной ситуации сложно реализуется на практике из-за отсутствия отработанного механизма оперативной и массовой закупки впрок. Вместо этого пациенты вынуждены проходить многоступенчатую процедуру индивидуального согласования, что противоречит принципам доступности, непрерывности и своевременности медицинской помощи. Решением вопроса может стать реализация механизма закупки лекарственных препаратов сверх перечня ЖНВЛП на опережение потребности, до реальной госпитализации пациентов и проведения врачебной комиссии. Соблюдение механизма назначения препаратов не из перечня ЖНВЛП может обеспечить проведение врачебной комиссии непосредственно перед назначением препарата.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Березников А.В., Шкитин С.О. и др. Лекарственные препараты сверх перечня ЖНВЛП: персонализированная медицина по ОМС. Управление качеством в здравоохранении 2025;4:26–31. Bereznikov A.V., Shkitin S.O. et al. Medicines beyond the list of VED: personalized medicine according to compulsory medical insurance. Quality management in healthcare 2025;4:26–31.
2. Правительство России. Национальный проект «Продолжительная и активная жизнь». Доступно по: <http://government.ru/rugovclassifier/917/about/> The Russian government. The national project “Long and active life”. Available by: <http://government.ru/rugovclassifier/917/about/>

Благодарности

Авторы выражают благодарность экспертам МОД «Движение против рака» за содействие в проведении социологического исследования и анализе обращений на горячую линию.

Thanks

The authors express their gratitude to the experts of the Interregional social movement “Movement against Cancer” for their assistance in conducting a sociological study and analyzing calls to the hotline.

Вклад авторов

Г.Д. Маргевич: разработка концепции статьи, написание текста, интерпретация результатов.

Т.С. Камаева: разработка сценария социологического исследования, анализ данных социологического исследования.

Authors' contributions

G.D. Margevich: developing the concept of the article, writing the text, interpreting the results.

T.S. Kamaeva: development of a scenario for sociological research, analysis of sociological research data.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was conducted without sponsorship.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен этическим МОД «Движение против рака». Все пациенты, участвовавшие в опросе, дали информированное согласие на использование анонимизированных данных в исследовательских целях. Личные данные респондентов не раскрываются.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The research protocol was approved by the ethical of the Interregional social movement "Movement against Cancer". All the patients who participated in the survey gave informed consent to the use of anonymized data for research purposes. Personal data of the respondents are not disclosed.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-3-40-47>

Осложнения карциноидного синдрома: диагностика и лечение

А.К. Иванова¹, М.С. Диникин¹, Р.В. Орлова^{1,2}¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, пр-кт Ветеранов, 56;²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9**Контакты:** Анастасия Константиновна Иванова oncolog.ivanova@yandex.ru

Нейроэндокринные новообразования имеют гетерогенные морфологические особенности, различные клинические проявления, что влияет на терапевтический подход к ним. С гистологической точки зрения на основании морфологии клеток их можно разделить на нейроэндокринные опухоли и нейроэндокринные карциномы. С клинической точки зрения они подразделяются на функционирующие (при наличии специфического опухолевого синдрома) и нефункционирующие (в случаях, когда наблюдаются только общие, неспецифические симптомы). Одно из наиболее часто встречающихся клинических проявлений функционирующих нейроэндокринных опухолей – карциноидный синдром, вызванный секрецией опухолью множества гормональных аминов и пептидов, в основном серотонина. В большинстве случаев эти опухоли развиваются достаточно индолентно, однако по мере медленного прогрессирования заболевания у пациентов могут возникать отсроченные осложнения, такие как карциноидная болезнь сердца, мезентериальный фиброз, недостаточность питания и дефицит витаминов, а также течение карциноидного синдрома может резко ухудшиться до опасного для жизни осложнения, известного как карциноидный криз. С учетом многогранности и коварства течения карциноидного синдрома для эффективного его лечения необходима междисциплинарная команда, состоящая из гастроэнтерологов, эндокринологов, рентгенологов, онкологов, врачей ядерной медицины, хирургов, кардиологов и нутрициологов.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль, карциноидный синдром, карциноидный криз, недостаточность питания, карциноидная болезнь сердца, мезентериальный фиброз

Для цитирования: Иванова А.К., Диникин М.С., Орлова Р.В. Осложнения карциноидного синдрома: диагностика и лечение. Поддерживающая терапия в онкологии 2025;2(3):40–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-3-40-47>

Complications of carcinoid syndrome: diagnosis and treatment

Anastasiya K. Ivanova¹, Mikhayl S. Dinikin¹, Rashida V. Orlova^{1,2}¹Saint Petersburg City Clinical Oncology Dispensary; 56 Veteranov Prospekt, Saint Petersburg 198255, Russia;²Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Emb., Saint Petersburg 199034, Russia**Contacts:** Anastasiya Konstantinovna Ivanova oncolog.ivanova@yandex.ru

Neuroendocrine neoplasms have heterogeneous morphological features and varying clinical manifestations, which in turn influences their therapeutic approach. Histologically, based on cell morphology, they can be divided into neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas. Clinically, they are subdivided into functioning (in the presence of a specific tumor syndrome) and nonfunctioning (in cases where only general, nonspecific symptoms are observed). One of the most common clinical manifestations of functioning neuroendocrine tumors is carcinoid syndrome, caused by the tumor's secretion of multiple hormonal amines and peptides, primarily serotonin. In most cases, these tumors are relatively indolent. However, as the disease slowly progresses, patients may experience delayed complications such as carcinoid heart disease, mesenteric fibrosis, malnutrition, and vitamin deficiencies. Carcinoid syndrome can also rapidly worsen to a life-threatening complication known as a carcinoid crisis. Given the multifaceted and insidious nature of carcinoid syndrome, effective treatment relies on the indispensable role of a multidisciplinary team consisting of gastroenterologists, endocrinologists, radiologists, oncologists, nuclear medicine physicians, surgeons, cardiologists, and nutritionists.

Keywords: neuroendocrine tumor, carcinoid syndrome, carcinoid crisis, malnutrition, carcinoid heart disease, mesenteric fibrosis

For citation: Ivanova A.K., Dinikin M.S., Orlova R.V. Complications of carcinoid syndrome: diagnosis and treatment. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2025;2(3):40–7. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-3-40-47>

Введение

Нейроэндокринные новообразования имеют гетерогенные морфологические особенности, различные клинические проявления, что в свою очередь влияет на терапевтический подход к ним. С гистологической точки зрения, на основании морфологии клеток, их можно разделить на нейроэндокринные опухоли (НЭО) и нейроэндокринные карциномы. С клинической точки зрения они подразделяются на функционирующие (при наличии специфического опухолевого синдрома) и нефункционирующие (в случаях, когда наблюдаются только общие, неспецифические симптомы). Одно из наиболее часто встречающихся клинических проявлений функционирующих НЭО — карциноидный синдром (КС), вызванный секрецией опухолью множества гормональных аминов и пептидов, в основном серотонина [1].

Карциноидный синдром

Карциноидный синдром описывается примерно у 20 % пациентов с НЭО тонкой кишки, что составляет 50 % всех гастроэнтеропанкреатических НЭО [2, 3]. Чаще всего КС встречается у пациентов в 50–60-летнем возрасте, у женщин с более высокой частотой [4]. Как правило, КС развивается у пациентов с метастазами в печени, однако у небольшой части пациентов может диагностироваться и без них. У пациентов с КС общая выживаемость составляет 4,7 года, а у пациентов без КС — 7,1 года, и опухолевая нагрузка описывается как один из наиболее значимых факторов, влияющих на смертность, связанную с КС [2, 5].

Карциноидный синдром может протекать с разнообразным и неспецифическим спектром симптоматики, представленным в основном диареей и приливами из-за выброса серотонина [1]. Более того, КС у пациентов с НЭО ассоциируется с ухудшением качества жизни [6]. В большинстве случаев НЭО протекают достаточно индолентно, однако по мере медленного прогрессирования заболевания у пациентов могут возникать отсроченные осложнения, такие как карциноидная болезнь сердца (КБС), мезентериальный фиброз (МФ), недостаточность питания и дефицит витаминов. Течение КС также может резко ухудшиться до опасного для жизни осложнения, известного как карциноидный криз (КК), который характеризуется бронхоспазмом, приливами и нестабильной гемодинамикой (систолическое артериальное давление <80 или >180 мм рт. ст., частота сердечных сокращений >120 уд/мин) [4, 7].

Осложнения КС возникают в основном прямым путем из-за длительного и чрезмерного выброса гормональных аминов и пептидов, в основном серотонина, в кровь, что влияет на многие системы организма, а также косвенным путем во время хирургических манипуляций или приема лекарств.

Карциноидный криз

Наиболее серьезное осложнение КС — КК, потенциально опасное для жизни состояние, при котором внезапный выброс вазоактивных гормонов может привести к гемодинамической нестабильности и шоку [5].

Симптомы бывают драматичными, с быстрым началом резкого прилива крови к лицу, колебаниями артериального давления, профузной диареей и выраженным бронхоспазмом с хрипами. Точная частота КК неизвестна в связи с отсутствием установленных стандартов диагностики и лечения [8]. Диагноз ставится преимущественно клинически, на основании внезапного появления вышеупомянутых симптомов у пациентов с подтвержденной или предполагаемой НЭО. Хотя считается, что патофизиология КК связана с внезапным, массивным высвобождением вазоактивных гормонов, в проспективном исследовании М.Е. Condron и соавт. не обнаружили статистически значимого повышения уровня серотонина, гистамина, калликрейна или брадикинина во время КК, что позволяет предположить, что КК может быть совершенно отдельной патофизиологической единицей, а не крайней формой течения КС [9]. Распространенными провоцирующими факторами КК являются проведение общей анестезии, а также процедуры, направленные на манипуляции с опухолью, такие как хирургическое вмешательство, пептид-рецепторная терапия, биопсия опухоли или химиоэмболизация печеночной артерии [10]. Систематический обзор и метаанализ, проведенные А. Хи и соавт. у пациентов с НЭО средней кишки и/или метастазами в печени, которым было выполнено хирургическое лечение, показали, что КК встречается относительно часто (у 1 из 5 пациентов (частота 19 %)) [11]. В этом обзоре риск возникновения КК увеличивался у пациентов с метастазами в печени и снижался у мужчин. Интересно, что другие характеристики, традиционно считающиеся факторами риска у пациентов с НЭО, включая КС и КБС, не были достоверно связаны с повышенным риском развития КК.

С учетом риска возникновения осложнений на фоне КК, которые могут потребовать и реанимационных

действий, важно предотвращать КК, а не лечить его после того, как он развился. Международные рекомендации предлагают назначать октреотид короткого действия пациентам с функциональными НЭО в качестве периоперационной подготовки с целью профилактики КК [5, 12]. В частности, последние рекомендации Европейского общества нейроэндокринных опухолей (European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS) предлагают профилактическое введение октреотида по точной схеме дозирования, а именно 100–500 мкг подкожно каждые 6–8 ч или инфузионно в начальной дозе 50 мкг/ч, при необходимости увеличивая до 100–200 мкг/ч, за 12 ч до операции и перед анестезией, непрерывно в течение всей процедуры и после операции до достижения клинической стабильности пациента [5].

Однако КК невозможно полностью предотвратить, поэтому быстрое его выявление имеет решающее значение, поскольку он может привести к серьезным послеоперационным осложнениям и в конечном итоге к смерти больного. Если у пациента развился КК, необходимо начать агрессивное лечение, включающее внутривенное введение жидкостей, кортикостероидов и вазопрессоров [5]. Несмотря на то что сообщество специалистов по лечению НЭО настоятельно рекомендует использование октреотида с целью профилактики КК, некоторые данные литературы отражают противоположную точку зрения. Так, в исследовании, проведенном S.M. Wonn и соавт., изучалась эффективность периоперационного октреотида в профилактике КК во время операций по поводу диагноза НЭО [13]. В проспективном исследовании были проанализированы данные 171 больного, которым выполнено 195 операций без периоперационного применения октреотида в период с 2017 по 2020 г., и было обнаружено, что исключение октреотида не приводило к увеличению частоты или продолжительности кризов по сравнению с более ранними исследованиями, в которых использовался этот препарат. Был сделан вывод о том, что периоперационное применение октреотида может быть прекращено из-за его неэффективности, что подчеркивает необходимость в надежной альтернативе для лечения и снижения рисков, связанных с КК. Это требует дальнейшего изучения механизмов, вызывающих КК, и продолжения сбора данных в проспективном многоцентровом исследовании для более точного определения оптимальной стратегии ведения пациентов с КС, перенесших хирургическое вмешательство.

Мезентериальный фиброз

Мезентериальный фиброз — еще одно серьезное и достаточно распространенное осложнение у пациентов с КС, возникающее вследствие длительного высвобождения серотонина и других биоактивных веществ.

Серотонин традиционно считается основным медиатором МФ, поскольку он оказывает как митогенное, так и фиброгенное действие на фибробласты, гладкомышечные и эндотелиальные клетки. Помимо серотонина, многие другие медиаторы были изучены как потенциально ответственные за развитие МФ, такие как трансформирующий фактор роста α (TGF- α) и β (TGF- β), фактор роста соединительной ткани (CTGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), инсулиноподобный фактор роста 1-го типа (IGF-1) и эпидермальный фактор роста (EGF) [14]. МФ вызывает сокращение и сужение прилегающей петли кишечника, что может привести к острым осложнениям, таким как кишечная непроходимость, инвагинация и/или ишемия кишечника из-за нарушения кровоснабжения. Кроме острых ситуаций, МФ может вызывать и хронические состояния, такие как постпрандиальная боль в животе (боль после еды), что отрицательно влияет на потребление пищи пациентами из-за страха возникновения боли и приводит к недоеданию, потере массы тела. Другое редкое осложнение МФ — диффузный ретроперитонеальный фиброз, который возникает вследствие попадания секреторных продуктов опухоли непосредственно в системный кровоток через ретроперитонеальную лимфатическую систему. Это приводит к обструкции мочевыводящих путей и почечной недостаточности на поздних стадиях заболевания [15].

Мезентериальный фиброз можно рентгенологически идентифицировать по кальцинированной брыжечной массе, фиброзным расходящимся тяжам, имеющим звездчатую форму, и утолщению прилегающей стенки кишечника [16]. В результате проведенного ретроспективного исследования L. Pantograg-Brown и соавт. была предложена классификация рентгенологического распространения МФ, основанная на количестве и толщине расходящихся тяжей на компьютерных томограммах, однако эта классификация не выявила корреляции с какими-либо клиническими аспектами, такими как имеющиеся симптомы у пациента или прогноз [17].

Лечение МФ в основном хирургическое и направлено на симптоматическое облегчение течения КС. Однако циторедуктивная операция должна быть тщательно продумана, поскольку она технически сложна и сопряжена с рисками из-за поражения сосудов и обширного фиброза; рекомендуется данную операцию выполнять только в референсных центрах по лечению НЭО.

На рис. 1, 2 представлена ишемия тонкой кишки вследствие МФ, выявленного во время циторедуктивной операции, проводимой в нашем референсном центре (СПбГБУЗ ГКОД). Пациента беспокоили боли в животе после каждого приема пищи, потеря массы тела, диарея; после выполнения циторедуктивной операции данные проявления купированы.



Рис. 1. Петли тонкой кишки после лапаротомии, выраженные ишемические изменения стенки тонкой кишки на протяжении 100 см

Fig. 1. Loops of the small intestine after laparotomy, pronounced ischemic changes in the wall of the small intestine over a length of 100 cm

Недостаточность питания

Недостаточность питания — распространенное патологическое состояние у пациентов с онкологическими заболеваниями, оно связано с более худшим ответом на лечение, повышенной частотой осложнений и снижением качества жизни. S. Maasberg и соавт. продемонстрировали наличие и потенциальную распространенность недостаточности питания у пациентов с гастроэнтеропанкреатическими НЭО, показав, что недостаточность питания была диагностирована у 25 % пациентов. Выявляемость недостаточности питания среди пациентов с III стадией заболевания была значительно выше, чем у пациентов с I или II стадией (57,9 и 22,1 % соответственно; $p = 0,002$). Было также продемонстрировано, что у больных с недостаточностью питания общая выживаемость значительно меньше (19,94 мес против 31,17 мес, $p < 0,001$) [18].

У пациентов с гастроэнтеропанкреатическими НЭО, особенно с имеющимся КС, нередко наблюдаются нарушения питания и метаболизма, вызванные следующими причинами: избыточным выбросом гормонов и пептидов, признаками и симптомами, связанными с дальнейшим прогрессированием заболевания, дефицитом витаминов и проводимым противоопухолевым лечением. Однако информация и клинические знания о трудностях с питанием у этих пациентов ограничены. Хроническая диарея является самой обременительной



Рис. 2. Удаленная часть ишемизированной тонкой кишки, стрелкой указана первичная опухоль

Fig. 2. The removed part of the ischemic small intestine, the arrow indicates the primary tumor

проблемой, которая характеризует клиническую картину КС и влияет на качество жизни пациентов с НЭО, особенно у пациентов с 4 и более дефекациями в день [19]. Хроническая диарея приводит к потере аппетита, электролитному дисбалансу, обезвоживанию и синдрому короткого кишечника или избыточному бактериальному росту в случае хирургической резекции кишечника [20].

Основной терапевтический подход при КС заключается в применении аналогов соматостатина. Поскольку они оказывают подавляющее действие на экзокринную функцию поджелудочной железы, длительное их применение может привести к снижению секреции пищеварительных ферментов, вызывая такие симптомы, как стеаторея, потеря массы тела и мальабсорбция липидов и жирорастворимых витаминов (A, D, E и K). Данная патология является экзокринной недостаточностью поджелудочной железы (ЭНПЖ) с частотой встречаемости примерно 20–24 % пациентов, получающих длительную терапию аналогами соматостатина [21, 22]. Определение фекальной эластазы (анализ уровня панкреатической эластазы в кале) представляет собой один из косвенных тестов, неинвазивный и обладающий высокой чувствительностью и специфичностью для выявления ЭНПЖ [23]. Лечение ЭНПЖ включает заместительную терапию панкреатическими ферментами в минимальной дозе — не менее 40 000 МЕ липазы во время каждого приема пищи. Показателями успешного лечения ЭНПЖ служат уменьшение стеатореи и связанных с ней желудочно-кишечных симптомов, увеличение массы тела, мышечной массы, а также повышение уровня в крови жирорастворимых

витаминов [24]. Резекция поджелудочной железы — еще одна возможная причина ЭНПЖ. Это зависит от типа и объема резекции: 56–98 % после панкреатодуоденальной резекции и 12–80 % после дистальной и центральной панкреатэктомии [25].

Другая причина возникновения недостаточности питания у пациентов с НЭО и КС заключается в повышенном уровне серотонина или его предшественника 5-гидрокситриптофана. В нормальных условиях лишь небольшая часть метаболизма триптофана направляется на выработку серотонина, а большая часть идет по пути, который частично преобразует его в ниацин (витамин В₃). Однако повышенное смещение триптофана в сторону синтеза серотонина у пациентов с КС способно привести к дефициту ниацина различной степени [26]. Распространенность биохимического или субклинического дефицита ниацина достигает 30–45 % [22]. Наиболее надежным и чувствительным тестом для определения уровня ниацина у пациентов с КС является экскреция с мочой N1-метилникотинамида и его производного N1-метил-2-пиридон-5-карбоксиамида [26, 27]. Восполнение дефицита ниацина играет важную клиническую роль в лечении пациентов с КС в связи с риском развития пеллагры на фоне его нехватки. Клинические проявления пеллагры — шелушение кожи, глоссит, стоматит и спутанность сознания; агрессивное поведение пациентов и нарушения речи также связаны с дефицитом ниацина. В отдельных случаях данное состояние может привести к смерти [4]. По этой причине выявление субклинического дефицита ниацина и назначение добавок, содержащих ниацин, становятся важной клинической целью. В настоящее время рекомендуется назначать проактивный прием добавок ниацина в дозе не менее 40 мг в день для пациентов с КС и не менее 100 мг в день (200–250 мг) для пациентов с подтвержденным дефицитом ниацина [5, 20].

Таким образом, у пациентов с КС врач должен оценивать клинические симптомы (частоту стула, массу тела, состояние кожи), нутритивные и метаболические показатели (жирорастворимые витамины, ниацин, витамин В₁₂, уровень гемоглобина, глюкозы, холестерина, альбумина в крови) и экзокринную функцию поджелудочной железы (фекальную эластазу), а также рекомендовать консультацию нутрициолога.

Карциноидная болезнь сердца

Это тяжелое кардиальное осложнение, в основном вовлекает правые отделы сердца и в конечном итоге приводит к правожелудочковой сердечной недостаточности.

Карциноидная болезнь сердца присутствует примерно у 20–50 % пациентов с КС и значительно влияет на прогноз заболевания, при этом общая выживаемость пациентов с КБС снижается на 31 % в течение

3 лет по сравнению с 69 % у пациентов без КБС [5, 28]. Правые отделы сердца поражаются в основном из-за прямого контакта с кровотоком, с гормонами и биоактивными веществами, продуцируемыми НЭО. КБС характеризуется бляшковидным отложением фиброзной ткани на створках клапанов, сосочковых мышцах, хордах, стенках желудочков и иногда на интима легочных артерий [29]. Фиброз вызывает утолщение клапанов, ограничение их подвижности и приводит к регургитации и стенозу. Наиболее часто поражается трехстворчатый клапан. Клапаны левого сердца обычно не повреждаются, поскольку вазоактивные вещества, ответственные за возникновение КБС, ферментативно инактивируются в легочной сосудистой системе, что предотвращает транспорт к левым отделам сердца. Однако поражение левых отделов сердца может наблюдаться у менее чем 10 % пациентов при наличии открытого овального окна (что вызывает шунт для тока крови из правого предсердия в левое), при наличии функционирующей НЭО легкого или при рефрактерном КС [30].

У пациентов с КС следует обратить внимание на такие жалобы, как усталость, одышка, периферические отеки и/или асцит, чтобы вовремя дообследовать их на наличие КБС. Недавний систематический обзор и метаанализ 36 статей показали, что уровни N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP) в крови и 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в моче были выше у пациентов с КБС в сравнении с пациентами без КБС [31]. В связи с этим ENETS рекомендует оценку NT-proBNP в качестве надежного скринингового инструмента у пациентов с высоким риском развития КБС [5]. Поскольку трансторакальная эхокардиография является ключевым исследованием для диагностики и мониторинга КБС, данное исследование рекомендовано проводить каждые 6–12 мес всем пациентам с КС и/или высоким уровнем 5-ГИУК в моче и/или NT-proBNP >260 пг/мл. В идеале трансторакальная эхокардиография должна проводиться опытным специалистом по диагностике КБС. Североамериканское общество нейроэндокринных опухолей (North American Neuroendocrine Tumor Society, NANETS) рекомендует пациентам со значительным повышением уровня серотонина или 5-ГИУК (например, более чем в 5 раз выше верхней границы нормы) проходить ежегодную эхокардиографию. Скрининг также может быть рассмотрен для пациентов с менее выраженным повышением уровня серотонина [32]. Хирургическое вмешательство следует рассматривать на ранней стадии, до того, как заболевание достигнет стадии, когда операция станет слишком рискованной, и с ожидаемой послеоперационной выживаемостью при НЭО не менее 12 мес [5].

Основные осложнения КС, их диагностика и лечение кратко отражены в табл. 1.

Таблица 1. Лечение осложнений у пациентов с карциноидным синдромом

Table 1. Treatment of complications in patients with carcinoid syndrome

Осложнение (частота встречаемости, %) Complication (frequency of occurrence, %)	Причины возникновения Causes of occurrence	Симптомы Symptoms	Лечение Treatment
Карциноидный криз (19) Carcinoid crisis (19)	Общая анестезия, хирургия, пептид-рецепторная терапия, биопсия опухоли, химиоэмболизация печеночной артерии General anesthesia, surgery, peptide receptor therapy, tumor biopsy, hepatic artery chemoembolization	Резкая гиперемия кожных покровов, нестабильность гемодинамики, обильная диарея, бронхоспазм и хрипы Severe hyperemia of the skin, hemodynamic instability, profuse diarrhea, bronchospasm and wheezing	Октреотид внутривенно (болюсно и непрерывно), реанимация, кортикостероиды, вазопрессоры. Профилактическое введение октреотида: 100–500 мкг подкожно каждые 6–8 ч или внутривенно в начальной дозе 50 мкг/ч, с увеличением до 100–200 мкг/ч при необходимости, за 12 ч до операции и анестезии, непрерывно во время и после процедуры Octreotide intravenously (bolus and continuously), Intensive care, Corticosteroids, vasopressors. Prophylactic administration of octreotide: 100–500 mcg subcutaneously every 6–8 hours or intravenously at an initial dose of 50 mcg/h, increasing to 100–200 mcg/h if necessary, 12 hours before the operation and before anesthesia, continuously during and after the procedure
Мезентериальный фиброз (50) Mesenteric fibrosis (50)	Пролонгированное высвобождение серотонина, факторов роста TGF- α , TGF- β , PDGF, IGF-1 Prolonged release of serotonin, growth factors TGF- α , TGF- β , PDGF, IGF-1	Боль в животе, кишечная непроходимость, инвагинация, ишемия кишечника Abdominal pain, intestinal obstruction, invagination, intestinal ischemia	Хирургическое вмешательство Surgery
Недостаточность питания (25) Malnutrition (25)	Хроническая диарея, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, дефицит ниацина, саркопения Chronic diarrhea, exocrine pancreatic insufficiency, niacin deficiency, sarcopenia	Потеря аппетита, электролитный дисбаланс, синдром короткого кишечника, избыточный бактериальный рост, дефицит кобаламина, стеаторея, дефицит жирорастворимых витаминов, потеря массы тела, пеллагра (шелушение кожи, глоссит, стоматит и спутанность сознания), потеря мышечной массы и силы, снижение физической активности Loss of appetite, electrolyte imbalance, short bowel syndrome, excess bacterial growth, cobalamin deficiency, steatorrhea, deficiency of fat-soluble vitamins, weight loss, pellagra (peeling of the skin, glossitis, stomatitis and confusion), loss of muscle mass and strength, reduced physical activities	Лоперамид + гидратация, заместительная терапия панкреатическими ферментами (минимум 40 000 МЕ), никотинамид 200–250 мг, биохимический и рентгенологический мониторинг Loperamide + hydration, pancreatic enzyme replacement therapy (minimum 40,000 IU), nicotinamide 200–250 mg, biochemical and radiological monitoring
Карциноидная болезнь сердца (20–50) Carcinoid heart disease (20–50)	Гормоны и биоактивные вещества, циркулирующие в венозной крови Hormones and bioactive substances circulating in venous blood	Утолщение клапана, ограничение его проходимости, регургитация с нарушением подвижности, стеноз (трикуспидального клапана) Valve thickening, restriction of valve patency, regurgitation with impaired mobility, stenosis (tricuspid valve)	Контроль с помощью трансторакальной эхокардиографии и оценки кардиомаркера NT-proBNP каждые 6–12 мес, хирургическая замена клапана в тяжелых случаях Control by transthoracic echocardiography and evaluation of the NT-proBNP cardiomarker every 6–12 months, surgical valve replacement in severe cases

Заключение

С учетом многогранности и коварства течения КС для его эффективного лечения необходима междисциплинарная команда [33]. В идеале команда должна включать гастроэнтерологов, эндокринологов, рентгенологов, онкологов, врачей ядерной медицины, хирургов, кардиологов и нутрициологов. Каждый из этих специали-

стов участвует в обеспечении целостного подхода к лечению пациентов с НЭО. Такое междисциплинарное сотрудничество жизненно важно для рассмотрения всех патологических аспектов заболевания, разработки наиболее подходящей терапевтической стратегии, адаптированной к пациенту, и проведения ранних вмешательств для улучшения качества жизни больного.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Clement D., Ramage J., Srirajaskanthan R. Update on pathophysiology, treatment, and complications of carcinoid syndrome. *J Oncol* 2020;2020:8341426. DOI: 10.1155/2020/8341426
2. Halperin D.M., Shen C., Dasari A. et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: A population-based study. *Lancet Oncol* 2017;18:525–34. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30110-9
3. Pavel M., Öberg K., Falconi M. et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31:844–60. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.304
4. Magi L., Rinzivillo M., Panzuto F. What Gastroenterologists Should Know about Carcinoid Syndrome. *Gastroenterol. Insights* 2022;13:127–38. DOI: 10.3390/gastroent13010014
5. Grozinsky-Glasberg S., Davar J., Hofland J. et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2022 Guidance paper for carcinoid syndrome and carcinoid heart disease. *J Neuroendocrinol* 2022;34:13146. DOI: 10.1111/jne.13146
6. Beaumont J.L., Cella D., Phan A.T. et al. Comparison of health-related quality of life in patients with neuroendocrine tumors with quality of life in the general US population. *Pancreas* 2012;41:461–6. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182328045
7. Condrón M.E., Pommier S.J., Pommier R.F. Continuous infusion of octreotide combined with perioperative octreotide bolus does not prevent intraoperative carcinoid crisis. *Surgery* 2016;159:358–65. DOI: 10.1016/j.surg.2015.05.036
8. Maxwell J.E., Naraev B., Halperin D.M. et al. Shifting Paradigms in the Pathophysiology and Treatment of Carcinoid Crisis. *Ann Surg Oncol* 2022;29:3072–84.
9. Condrón M.E., Jameson N.E., Limbach K.E. et al. A prospective study of the pathophysiology of carcinoid crisis. *Surgery* 2019;165:158–65.
10. Kwon D.H., Paciork A., Mulvey C.K. et al. Perioperative management of patients undergoing liver resection or embolotherapy for neuroendocrine tumor metastases. *Pancreas* 2019;48:496–503. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001271
11. Xu A., Suz P., Reljic T. et al. Perioperative carcinoid crisis: a systematic review and meta-analysis. *Cancers* 2022;14:2966. DOI: 10.3390/cancers14122966
12. Howe J.R., Merchant N.B., Conrad C. et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Paper on the surgical management of pancreatic neuroendocrine Tumors. *Pancreas* 2020;49:1–33. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001454
13. Wonn S.M., Ratzlaff A.N., Pommier S.J. et al. A prospective study of carcinoid crisis with no perioperative octreotide. *Surgery* 2022;171:88–93. DOI: 10.1016/j.surg.2021.03.063
14. Koumariou A., Alexandraki K.I., Wallin G. et al. Pathogenesis and clinical management of mesenteric fibrosis in small intestinal neuroendocrine neoplasms: a systematic review. *J Clin Med* 2020;9:1777.
15. Druce M., Rockall A., Grossman A.B. Fibrosis and carcinoid syndrome: From causation to future therapy. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5:276–83. DOI: 10.1038/nrendo.2009.51
16. Sundin A., Arnold R., Baudin E. et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: radiological, nuclear medicine & hybrid imaging. *Neuroendocrinology* 2017;105:212–44. DOI: 10.1159/000471879
17. Pantongrag-Brown L., Buetow P.C., Carr N.J. et al. Calcification and fibrosis in mesenteric carcinoid tumor: CT findings and pathologic correlation. *Am J Roentgenol* 1995;164:387–91. DOI: 10.2214/ajr.164.2.7839976
18. Maasberg S., Knappe-Drzikova B., Vonderbeck D. et al. Malnutrition predicts clinical outcome in patients with neuroendocrine neoplasia. *Neuroendocrinology* 2017;104:11–25. DOI: 10.1159/000442983
19. Pearman T.P., Beaumont J.L., Cella D. et al. Health-related quality of life in patients with neuroendocrine tumors: an investigation of treatment type, disease status, and symptom burden. *Support Care Cancer* 2016;24:3695–703. DOI: 10.1007/s00520-016-3189-z
20. Laing E., Kiss N., Michael M. et al. Nutritional complications and the management of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2020;110:430–42. DOI: 10.1159/000503634
21. Marasco M., Dell'Unto E., Laviano A. et al. Gastrointestinal side effects of somatostatin analogs in neuroendocrine tumors: a focused review. *J Gastroenterol Hepatol* 2024;39:1737–44. DOI: 10.1111/jgh.16638
22. Rinzivillo M., De Felice I., Magi L. et al. Occurrence of exocrine pancreatic insufficiency in patients with advanced neuroendocrine tumors treated with somatostatin analogs. *Pancreatol* 2020;20:875–9. DOI: 10.1016/j.pan.2020.06.007
23. Vanga R.R., Tansel A., Sidiq S. et al. Diagnostic performance of measurement of fecal elastase-1 in detection of exocrine pancreatic insufficiency: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1220–8.
24. Whitcomb D.C., Buchner A.M., Forsmark C.E. AGA clinical practice update on the epidemiology, evaluation, and management of exocrine pancreatic insufficiency: expert review. *Gastroenterology* 2023;165:1292–301. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.07.007
25. Phillips M.E. Pancreatic exocrine insufficiency following pancreatic resection. *Pancreatol* 2015;15:449–55. DOI: 10.1016/j.pan.2015.06.003
26. Shah G.M., Shah R.G., Veillette H. et al. Biochemical assessment of niacin deficiency among carcinoid cancer patients. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2307–14. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.00268.x
27. Bouma G., Van Faassen M., Kats-Ugurlu G. et al. Niacin (vitamin B₃) supplementation in patients with serotonin-producing neuroendocrine tumor. *Neuroendocrinology* 2016;103:489–94. DOI: 10.1159/000440621
28. Davar J., Connolly H.M., Caplin M.E. et al. Diagnosing and managing carcinoid heart disease in patients with neuroendocrine tumors: an expert statement. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1288–304. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.12.030
29. Jin C., Sharma A.N., Thevakumar B. et al. Carcinoid heart disease: pathophysiology, pathology, clinical manifestations, and management. *Cardiology* 2021;146:65–73. DOI: 10.1159/000507847
30. Connolly H.M., Schaff H.V., Mullany C.J. et al. Surgical management of left-sided carcinoid heart disease. *Circulation* 2001;104 (Suppl. S1):I36–40. DOI: 10.1161/hc37t1.094898

31. Namkoong J., Andraweera P.H., Pathirana M. et al. A systematic review and meta-analysis of the diagnosis and surgical management of carcinoid heart disease. *Front Cardiovasc Med* 2024;11:1353612. DOI: 10.3389/fcvm.2024.1353612
32. Strosberg J.R., Halfdanarson T.R., Bellizzi A.M. et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guidelines for surveillance and medical management of midgut neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2017;46:707–14. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000850
33. Magi, L., Mazzuca F., Rinzivillo M. et al. Multidisciplinary management of neuroendocrine neoplasia: a real-world experience from a referral center. *J Clin Med* 2019;8:910. DOI: 10.3390/jcm8060910

Вклад авторов

А.К. Иванова: сбор и обработка данных по теме статьи, обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста статьи;

М.С. Диникин: анализ данных литературы, редактирование статьи;

Р.В. Орлова: разработка концепции, утверждение окончательного варианта.

Authors' contribution

A.K. Ivanova: collection and processing of data on the topic of the article, review of publications on the topic of the article, analysis and interpretation of the obtained data, writing the text of the article;

M.S. Dinikin: analysis of literary data, editing of the article;

R.V. Orlova: development of the concept, approval of the final version.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.К. Иванова / A.K. Ivanova: <https://orcid.org/0000-0003-0211-9809>

М.С. Диникин / M.S. Dinikin: <https://orcid.org/0000-0003-0272-4240>

Р.В. Орлова / R.V. Orlova: <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 25.08.2025. **Принята к публикации:** 29.09.2025. **Опубликована онлайн:** 25.12.2025.

Article submitted: 25.08.2025. **Accepted for publication:** 29.09.2025. **Published online:** 25.12.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-3-48-64>

Современные возможности профилактики тошноты и рвоты, индуцированных противоопухолевой терапией

И.А. Королева, А.М. Королева*Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз»;
Россия, 443001 Самара, ул. Чапаевская, 227***Контакты:** Александра Михайловна Королева alexthelynx-uni@yandex.ru

Индуцированные химиотерапией тошнота и рвота (ТиР) являются наиболее частым осложнением противоопухолевого лечения. Неконтролируемые ТиР приводят к значительному снижению качества жизни больных, нутритивной недостаточности, нарушению режима химиотерапии. В клинических исследованиях противорвотных препаратов в качестве первичной конечной точки используется показатель полного ответа. Полный ответ – это отсутствие ТиР и потребности в дополнительных противорвотных препаратах. Для профилактики ТиР при проведении химиотерапии применяют комбинации кортикостероидов, антагонистов 5-HT₃-рецепторов, антагонист NK1-рецепторов согласно клиническим рекомендациям. Также для профилактики ТиР при высокоэметогенной химиотерапии может быть использован нейролептик оланзапин. Пероральная комбинация нетупитанта и палоносетрона (Акинзео) – современный препарат для профилактики ТиР, индуцированных химиотерапией. Пероральная комбинация нетупитанта и палоносетрона показала высокую эффективность в рандомизированных исследованиях и реальной клинической практике. Терапия «прорывной» и рефрактерной ТиР остается значимой проблемой. Оланзапин продемонстрировал высокую эффективность для терапии «прорывной» и рефрактерной ТиР. Продолжается изучение таких дополнительных опций профилактики ТиР, как препараты имбиря и музыкотерапия.

Ключевые слова: антагонисты 5-HT₃-рецепторов, антагонисты NK-1-рецепторов, нетупитант/палоносетрон, оланзапин, неконтролируемая («прорывная») тошнота и рвота, высокоэметогенная химиотерапия, поддерживающая терапия

Для цитирования: Королева И.А., Королева А.М. Современные возможности профилактики тошноты и рвоты, индуцированных противоопухолевой терапией. Поддерживающая терапия в онкологии 2025;2(3):48–64.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-3-48-64>

Current possibilities of prevention of nausea and vomiting induced by antitumor therapy

Irina A. Koroleva, Aleksandra M. Koroleva*Medical University “Reaviz”; 227 Chapayevskaya St., Samara 443001, Russia***Contacts:** Aleksandra Mikhailovna Koroleva alexthelynx-uni@yandex.ru

Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) are the most frequent adverse events of antitumor therapy. Uncontrolled CINV lead to a significant decrease in the quality of life of patients, nutritional insufficiency, breaking of the chemotherapy regimen. In clinical trials of antiemetic drugs, the “complete response” is used as the primary endpoint. A complete response is the absence of nausea and vomiting and the need for additional antiemetic drugs. To prevent CINV during chemotherapy, combinations of corticosteroids, 5-HT₃ receptor antagonists, and NK1 receptor antagonists are used according to clinical guidelines. Additionally, the neuroleptic olanzapine can be used to prevent CINV during highly emetogenic chemotherapy. The oral combination of netupitant and palonosetron (Akynzeo) is a modern drug for the prevention of CINV. The oral combination of netupitant and palonosetron has shown high efficacy in randomized trials and real-world clinical practice. Therapy for breakthrough and refractory CINV remains a significant challenge. Olanzapine has shown high efficacy for the treatment of breakthrough and refractory CINV. Additional options for the prevention of CINV, such as ginger preparations and music therapy, are being studied.

Keywords: 5-HT₃ receptor antagonists, NK-1 receptor antagonists, netupitant/palonosetron, olanzapine, breakthrough CINV, highly emetogenic chemotherapy, supportive therapy

For citation: Koroleva I.A., Koroleva A.M. Current possibilities of prevention of nausea and vomiting induced by antitumor therapy. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2025;2(3):48–64. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-3-48-64>

Введение

Противоопухолевое лечение включает 3 основных метода: хирургический, лучевой, лекарственный. Годом рождения химиотерапии (ХТ) считают 1946-й, когда в журнале Американской медицинской ассоциации (JAMA) была опубликована работа, в которой сообщалось о первом применении мустаргена (азотистого аналога иприта) при лечении болезни Ходжкина, лимфосарком и лейкозов [1]. Классическая противоопухолевая ХТ заключается в использовании лекарственных препаратов, которые уничтожают быстроделяющиеся клетки, в том числе и опухолевые, путем нарушения их деления и роста. За счет того, что в злокачественной опухоли значимо большее число активно делящихся клеток по сравнению с здоровыми тканями человека, существует терапевтический коридор эффективности и токсичности, т. е. диапазон доз препарата, при котором достигается желаемый противоопухолевый эффект при минимальных побочных эффектах. Тем не менее очевидно, что токсическое действие противоопухолевой терапии на здоровые ткани — неизбежное нежелательное явление.

Противоопухолевая лекарственная терапия — наиболее динамично развивающаяся область современной онкологии. При этом целью лекарственной терапии злокачественных опухолей является не только достижение максимального противоопухолевого ответа, но и сохранение качества жизни пациента на фоне лечения. Поддерживающая терапия — раздел противоопухолевой терапии, позволяющий уменьшить нежелательные явления цитостатической терапии.

Рвота является эволюционно выработанной физиологической реакцией, направленной на защиту желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) от попавших в него или образовавшихся в нем раздражающих и токсичных веществ. Это рефлекторное извержение содержимого желудка, которое происходит за счет сокращения мышц брюшного пресса, при этом пилорическая часть желудка сокращается, тело и кардиальный отдел желудка расслабляются. Тошнота — неприятное субъективное ощущение в верхней части живота, часто предшествующее рвоте. В то время как рвота является ответом на раздражение (инфекционные агенты, токсины), тошнота относится к абстрактным ощущениям внутреннего недомогания, она часто, но не обязательно прогрессирует до рвоты.

Тошнота и рвота как осложнение противоопухолевой химиотерапии

Тошнота и рвота (ТиР) при ХТ (Chemotherapy induced nausea and vomiting, CINV) оцениваются пациентами как одно из наиболее значимых осложнений ХТ. Несмотря на значительные успехи онкологии за последние 20 лет, ТиР остаются наиболее частым осложнением ХТ. Развитие неконтролируемой ТиР приводит к значительному снижению качества жизни больных, нарушениям электролитного баланса, обезвоживанию, нутритивной недостаточности. В ряде случаев ТиР вынуждают откладывать начало очередного цикла ХТ, что в итоге ухудшает и результат противоопухолевой терапии, и прогноз течения болезни в целом. Обеспечение полного контроля ТиР — важная задача эффективного лечения онкологических больных.

Поскольку большинство режимов ХТ являются однодневными, т. е. все цитостатические агенты вводятся в 1-й день 21-дневного или 14-дневного цикла, то именно в отношении к однодневным циклам терапии различают острую и отсроченную ТиР (табл. 1). Острая рвота развивается в первые 24 ч (0–24 ч) после ХТ, отличается высокой интенсивностью, редко сопровождается тошнотой. Отсроченная рвота возникает на 2–5-е сутки (24–120 ч) после начала ХТ, менее интенсивна, но сопровождается постоянной тошнотой. Общей фазой при однодневном режиме ХТ называют период, включающий острую и отсроченную фазы (0–120 ч). Неконтролируемая (breakthrough — «прорывная») ТиР развивается на фоне адекватной антиэметической профилактики и требует дополнительной коррекции. Рефрактерная ТиР возникает на последующих циклах ХТ при неэффективности противорвотной профилактики и/или препаратов резерва на предыдущих курсах лечения. Условно-рефлекторная ТиР представляет собой классический условный рефлекс на ХТ и/или сопутствующие ей манипуляции и окружающую обстановку (запах, вид процедурного кабинета, персонала). Условно-рефлекторная ТиР формируется в тех случаях, когда противоопухолевая терапия сопровождается рефрактерной ТиР. Риск ее развития увеличивается пропорционально числу проведенных курсов и может сохраняться в течение длительного времени после окончания ХТ. Лучшим методом профилактики данного типа ТиР является адекватная антиэметическая защита, начиная уже с первого курса ХТ [2, 3].

Таблица 1. Типы тошноты и рвоты при однодневной химиотерапии

Table 1. Types of nausea and vomiting with one-day chemotherapy

Тошнота и рвота Nausea and vomiting	Период времени Time period	Интенсивность Intensity	Профилактика и терапия Prevention and therapy
Острая Acute	0–24 ч 0–24 h	Высокая, часто рвота High, often vomiting	Профилактика согласно уровню эметогенности по клиническим рекомендациям Prevention according to level of emetogenicity according to clinical recommendations
Отсроченная Delayed	24–120 ч 24–120 h	Умеренная, преобладает тошнота Moderate, nausea predominates	Профилактика согласно уровню эметогенности по клиническим рекомендациям. Обязателен прием кортикостероидов согласно клиническим рекомендациям Prevention according to level of emetogenicity according to clinical recommendations. Corticosteroids are required according to clinical guidelines
Неконтролируемая («прорывная») Uncontrollable (breaking through)	0–120 ч, возможно дольше 0–120 h, possibly longer	Различная, преобладает рвота Various, vomiting predominates	Показана дополнительная терапия. На следующем цикле: повысить уровень режима профилактики согласно клиническим рекомендациям Additional therapy is indicated. On the next cycle: increase the level of prevention regimen according to clinical recommendations
Рефрактерная Refractory	0–120 ч, возможно дольше 0–120 h, possibly longer	Различная Various	Показана дополнительная терапия. На следующем цикле: – повысить уровень режима профилактики согласно клиническим рекомендациям; – использовать препараты для профилактики тошноты и рвоты с большим периодом полувыведения Additional therapy is indicated. On the next cycle: – increase the level of prevention according to clinical recommendations; – use drugs to prevent nausea and vomiting with a long half-life
Условно-рефлекторная Conditioned reflex	До начала терапии Prior to initiation of therapy	Преобладает тошнота Nausea predominates	Профилактика согласно уровню эметогенности по клиническим рекомендациям. Показана дополнительная профилактика до начала последующих циклов терапии Prevention according to the level of emetogenicity according to clinical recommendations. Additional prophylaxis is indicated before the start of subsequent cycles of therapy

У больных с распространенными опухолями нередко наблюдается хроническая ТиР, не связанная с ХТ, вероятно обусловленная интоксикацией за счет опухолевого процесса [3].

При проведении противоопухолевой лекарственной терапии под уровнем эметогенности понимается риск развития ТиР у больных, получающих тот или иной цитостатик в монорежиме без противорвотной терапии. По способности противоопухолевого агента в виде монотерапии вызывать ТиР препараты разделены на 4 уровня эметогенности (высоко-, умеренно-, низко- и минимально эметогенные) (табл. 2). Высокоэметогенными считают режимы ХТ, при которых частота развития рвоты более 90 %, умеренно-эметогенными – 30–90 %, низкоэметогенными – 10–30 %, минимально эметогенными – <10 % [3–6]. Эметогенный потенциал препаратов для внутривенного введения (в/в)

определяется, как правило, для режима однодневного введения, т. е. определяют эметогенность разовой дозы. Эметогенность комбинированного режима ХТ в большинстве случаев устанавливается препаратом, обладающим наибольшим эметогенным потенциалом. Это положение является абсолютно верным для режимов, включающих высокоэметогенные цитостатики. Наиболее эметогенным препаратом считается цисплатин.

Комбинация умеренно-эметогенных противоопухолевых препаратов может значимо повышать эметогенность режима в целом. Так, режим АС (доксорубин + циклофосфамид), который используется при раке молочной железы с 1970 г., формально является умеренно-эметогенным (по наиболее эметогенному препарату), но в настоящее время отнесен к высокоэметогенным режимам [3–6]. Могут увеличивать риск развития ТиР следующие факторы: женский пол,

Таблица 2. Эметогенный потенциал противоопухолевых препаратов (в монотерапии), схем и режимов [3]

Table 2. Emetogenic potential of antitumor drugs (in monotherapy), regimens and regimens [3]

Уровень эметогенности The level of emetogenicity	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения Antitumor drugs for intravenous administration	Противоопухолевые препараты для приема внутрь Antitumor drugs for oral administration
Высокий (рвота у ≥90 % больных) High (vomiting in ≥90 % of patients)	• Антрациклин/циклофосфамид Anthracycline/cyclophosphamide • Дакарбазин Dakarbazine • Кармустин >250 мг/м² Carmustine >250 mg/m² • Стрептозоцин Streptozocin • Циклофосфамид >1500 мг/м² Cyclophosphamide >1500 mg/m² • Цисплатин Cisplatin • Карбоплатин AUC ≥4 Carboplatin AUC ≥4	• Доксорубин ≥60 мг/м² Doxorubicin ≥60 mg/m² • Ифосфамид ≥2000 мг/м² (1 доза) Ifosfamide ≥2000 mg/m² (1 dose) • Эпирубицин >90 мг/м² Epirubicin >90 mg/m² • Мехлоретамин Mechlorethamine • Трастузумаб дерукстекан Trastuzumab deruxtecan • Сатитузумаб говитекан Satsituzumab govitecan • Датопотамаб дерукстекан Datopotamab deruxtecan
Умеренный (рвота у 30–90 % больных) Moderate (vomiting in 30–90 % of patients)	• Азациитидин Azacitidine • Бендамустин Bendamustine • Даунорубин Daunorubicin • Доксорубин <60 мг/м² Doxorubicin <60 mg/m² • Идарубин Idarubicin • Интерферон альфа ≥10 млн МЕ/м² Interferon alpha ≥10 million IU/m² • Иринотекан Irinotecan • Иринотекан (липосомальный) Irinotecan (liposomal) • Ифосфамид <2000 мг/м² (1 доза) Ifosfamide <2000 mg/m² (1 dose) • Карбоплатин AUC <4 Carboplatin AUC <4 • Кармустин <250 мг/м² Carmustine <250 mg/m²	• Клофарабин Clofarabine • Метотрексат ≥250 дозы мг/м² Methotrexate ≥250 mg/m² • Оксалиплатин Oxaliplatin • Темозоломид Temozolomide • Тиотепа Tiotepe • Трабектедин Trabectedin • Циклофосфамид ≤1500 мг/м² Cyclophosphamide ≤1500 mg/m² • Цитарабин >200 мг/м² Cytarabine >200 mg/m² • Эпирубицин ≤90 мг/м² Epirubicin ≤90 mg/m² • Ромидепсин Romidepsin • Дактиномицин Dactinomycin • Мелфалан Melphalan
Низкий (рвота у 10–30 %) Low (10–30 % getout results)	• Афлиберцепт Aflibercept • Блинатумомаб Blinatumomab • Бортезомиб Bortezomib • Брентуксимаб Brentuximab • Винфлунин Vinflunin • Гемцитабин Gemcitabine • Доксорубин пегилированный липосомальный Doxorubicin pegylated liposomal • Доцетаксел Docetaxel • Иксабепилон Ixabepilone • Лорлатиниб Lorlatinib • Кабазитаксел Kabazitaxel • Карфилзомиб Carfilzomib • Катумаксумаб Katumaxumab • Метотрексат >50 мг/м² — <250 мг/м² Methotrexate >50 mg/m² — <250 mg/m²	• Митоксантрон Mitoxantrone • Митоминин Mitomycin • Наб-паклитаксел Nab-paclitaxel • Паклитаксел Paclitaxel • Пеметрексед Pemetrexed • Темсиrolimus Temsirrolimus • Топотекан Topotecan • Трастузумаб-эманзин Trastuzumab-emtanzine • Цитарабин 100–200 мг/м² Cytarabine 100–200 mg/m² • Эрибулин Eribulin • Этопозид Etoposide • 5-фторурацил 5-fluorouracil • Белиностаб Belinostat
		• Гексаметилмеламин Hexamethylmelamine • Прокарбазин Procarbazine
		• Абемасиклиб Abemaciclib • Босутиниб Bosutinib • Винорельбин Vinorelbine • Иматиниб Imatinib • Кризотиниб Crizotinib • Ленватиниб Lenvatinib • Темозоломид Temozolomide • Церитиниб Ceritinib • Циклофосфамид Cyclophosphamide • Олапариб Olaparib • Этопозид Etoposide • Кабозантиниб Cabozantinib
		• Абиратерон Abiraterone • Акситиниб Axitinib • Алпелисиб Alpelisib • Анастразол Anastrozole • Апалутамид Apalutamide • Афатиниб Afinatinib • Бикалутамид Bicalutamide • Вандетаниб Vandetanib • Венетоклакс Venetoclax • Вориностат Vorinostat • Дабрафениб Dabrafenib • Дазатиниб Dasatinib • Ибрутиниб Ibrutinib • Иксазомиб Ixazomib • Капматиниб Kapmatinib • Капецитабин Capecitabine • Кобиметиниб Cobimetinib • Лапатиниб Lapatinib • Леналидомид Lenalidomide • Летрозол Letrozole • Лорлатиниб Lorlatinib • Мегестрол Megestrol • Нилотиниб Nilotinib • Осимертиниб Osimertinib • Пазопаниб Pazopanib • Палбоциклиб Palbociclib • Панобиностаб Panobinostat • Регорафениб Regorafenib • Селперкатиниб Selperkatinib • Соторасиб Sotorasib • Сунитиниб Sunitinib • Тамоксифен Tamoxifen • Тегафур/урацил Tegafur/uracil • Торемифен Toremifen • Траметиниб Trametinib • Флударабин Fludarabine • Флутамид Flutamide • Эверолимус Everolimus • Экземестан Exemestan • Энзалутамид Enzalutamide • Энтректиниб Entrectinib • Иделалисиб Idelalizib • Талидомид Thalidomide • Понатиниб Ponatinib • Капивасертиб Kapivascertiba

Уровень эметогенности The level of emetogenicity	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения Antitumor drugs for intravenous administration			Противоопухолевые препараты для приема внутрь Antitumor drugs for oral administration	
Минимальный (<10 % больных) Minimal (<10 % of vomiting in patients)	- Алемтузумаб Alemtuzumab - Аспарагиназа Asparaginase - Атезолизумаб Atezolizumab - Авелумаб Avelumab - Бевацизумаб Bevacizumab - Блеомицин Bleomycin - Блинатумумаб Blinatumumab - Бортезомиб Bortezomib - Бусульфан Busulfan - Винбластин Vincristine - Винорельбин Vinorelbine - Даратумумаб Daratumumab - Кладрибин Kladribin	- Ниволумаб Nivolumab - Обинутузумаб Obinutuzumab - Офатумумаб Ofatumumab - Пембролизумаб Pembrolizumab - Пиксантрон Pixantron - Рамуцирумаб Ramucirumab - Ритуксимаб Rituximab - Трастузумаб Trastuzumab - Тремелиумаб Tremelimumab - Флударабин Fludarabine 2-Хлордезоксипри-аденозин 2-Chlordeoxy-adenosine - Праларексат pralarexate - Цемиплимаб Cemiplimab	- Цетуксимаб Cetuximab - Цитарабин Cytarabine - Децитабин Decitabine - Достарлимаб Dostarlimab - Дурвалумаб Durvalumab - Элотузумаб Elotuzumab - Ипилимумаб Ipilimumab - Метотрексат Methotrexate - Панитумумаб Panitumumab - Пертузумаб Panitumumab - Камрелизумаб Camrelizumab	- Вемурафениб Vemurafenib - Висмодегиб Vismodegib - Гефитиниб Gefitinib - Гидроксиуреа Hydroxyurea - Гозерелин Goserelin - Ланреотид Lanreotide - Мелфалан Melphalan - Метотрексат Methotrexate - Октреотид Octreotide	- Помалидомид Pomalidomide - Руксолитиниб Ruxolitinib - Сорафениб Sorafenib - Хлорамбуцил Chlorambucil - Эрлотиниб Erlotinib 6-тиогуанин 6-thioguanine - L-фенилаланин мустард L-phenylalanine mustard - Фулвестрант Fulvestrant

возраст пациента моложе 55 лет, ТиР на фоне предшествующего цикла, сочетание в 1 режиме ХТ антрациклинов и препаратов платины [3–6].

Патогенез рвоты изучен достаточно полно, а изучение тошноты затруднено, так как в эксперименте на лабораторных животных и в клинической практике рвоту можно оценить объективно (число эпизодов рвоты), в то время как тошнота является субъективным компонентом эметогенных реакций. ТиР реализуются на 2 уровнях: центральном и периферическом [7]. ТиР при ХТ развиваются с участием 5-НТЗ-рецепторов серотонина, субстанции Р и дофаминовых рецепторов (рис. 1).

Рвота (т.е. насильственное изгнание желудочно-кишечного содержимого через рот) является безусловным рефлексом, высокоорганизованным процессом, координируемым рвотным центром. Рвотный центр находится в продолговатом мозге, он анатомически представлен ядрами солитарного тракта и двигательным ядром блуждающего нерва. Основным афферентным путем рефлекторной дуги служат чувствительные волокна блуждающего нерва. Рвотный центр получает импульсы от различных афферентов, в том числе от периферических структур [8]. Эфферентным путем рвотного рефлекса служат диафрагмальный и блуждающий нервы, принимают участие следующие нейротрансмиттеры: дофамин, гистамин, ацетилхолин, опиаты, серотонин, гамма-аминомасляная кислота, субстанция Р (SP). Рвотный центр не отвечает непосредственно на гумо-

ральную стимуляцию. Н.Л. Borison и S.C. Wang обнаружили 2-ю область, участвующую в акте рвоты — хеморецепторную триггерную зону (chemoreceptor trigger zone, area postrema). Это участок в области дна IV желудочка, при поражении которого возникают в различных комбинациях неукротимая ТиР, икота (синдром area postrema) [9]. Расположенная на дне IV желудочка головного мозга, снаружи гематоэнцефалического барьера, хеморецепторная триггерная зона активируется гуморальными воздействиями, но не отвечает на электрическую стимуляцию. Возбуждение хеморецепторной триггерной зоны не способно вызвать рвотный рефлекс самостоятельно, а только посредством стимуляции рвотного центра [10].

Цитостатики воздействуют на энтерохромаффинные клетки ЖКТ, высвобождающие серотонин, который является нейротрансмиттером, отвечающим за возникновение острой ТиР, и воздействует на 5-НТЗ-рецепторы. 5-НТЗ-рецепторы серотонина экспрессируются в 3 основных зонах: в головном мозге (в миндалевидном теле, гиппокампе, хвостом ядра, вставочных нейронах неокортекса), на афферентных нейронах блуждающего нерва и на энтерохромаффинных клетках ЖКТ. Представляет исторический интерес тот факт, что роль рецепторов серотонина в запуске рвотного рефлекса была выявлена почти случайно. В XX в. были обнаружены противорвотные свойства некоторых антипсихотиков, и уже позже, с развитием молекулярной биологии, стала ясна причина такого действия — прямое

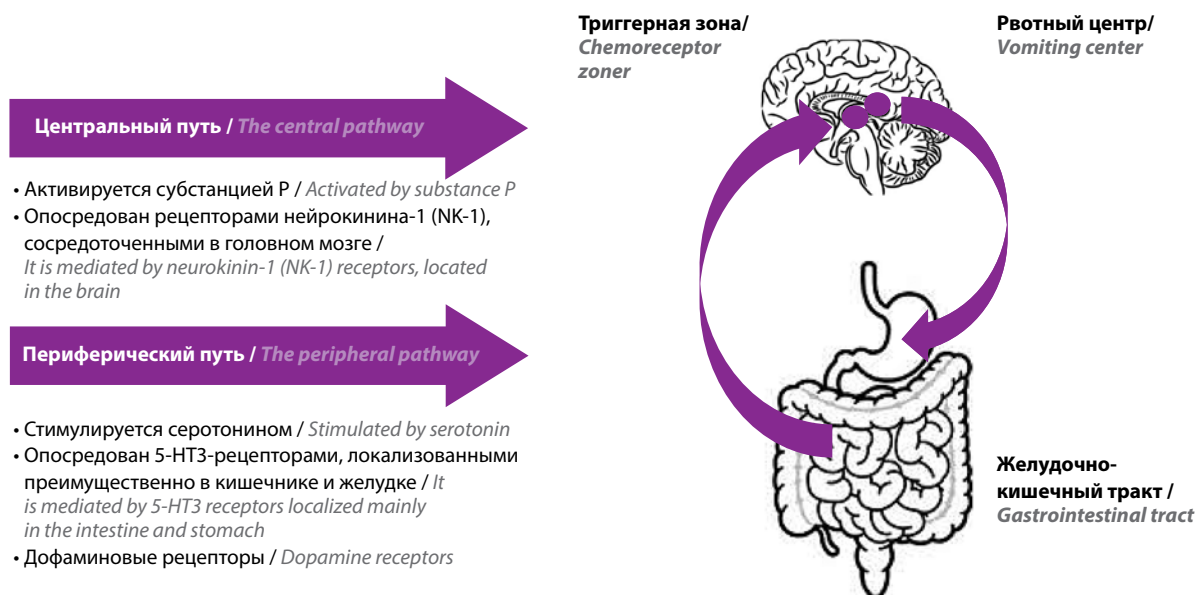


Рис. 1. Ключевые патофизиологические пути индуцированной химиотерапией тошноты и рвоты

Fig. 1. Key pathophysiological pathways of chemotherapy-induced nausea and vomiting

подавление активности соответствующих ядер продолговатого мозга. Серотонин взаимодействует с периферическими и центральными серотониновыми 5HT₃-рецепторами. Высвобождение серотонина из энтерохромаффинных клеток ЖКТ и окончаний чувствительных нервов осуществляется в ответ на механическое раздражение слизистой оболочки или при воздействии токсичных веществ (бактериальные токсины, цитостатические противоопухолевые препараты), или ионизирующего излучения.

Субстанция Р-нейропептид была обнаружена в 1931 г. U.S. von Euler и J. Gaddum. Субстанция Р — вещество, которое вырабатывается преимущественно нейронами, а также другими клетками центральной и периферической нервной системы, макрофагами и тучными клетками. Субстанция Р воздействует на нейрокининовые рецепторы, участвует во многих нормальных и патологических процессах в организме человека: кроветворении, нейрогенном воспалении, микропроницаемости сосудистого русла, миграции лейкоцитов, выживаемости клеток и диссеминации злокачественных опухолей. В семейство тахикининов, кроме субстанции Р, входят нейрокинин А (NKA) и нейрокинин В (NKВ) [11]. В настоящее время выделяют 3 типа нейрокининовых рецепторов — NK1, NK2, NK3, которые экспрессируются в клетках центральной нервной системы и различных органов [12]. NK1-рецепторы и их агонист субстанция Р (SP) являются частью целого ряда патологических процессов, таких как боль, воспаление, депрессия, эмоции, зуд, прогрессирование рака и рвота. Считается, что в развитии отсроченной ТиР главная роль принадлежит именно субстанции Р. NK1-рецепторы обнару-

жены в рвотном центре (в ядре солитарного тракта и дорсальном двигательном ядре блуждающего нерва) [13]. Рецепторы нейротрансмиттеров находятся не только в рвотном центре, но и в хеморецепторной триггерной зоне рвотного центра. Как уже было сказано выше, рецепторы триггерной зоны могут воспринимать гуморальные факторы, циркулирующие в крови, так как эта зона не имеет гематоэнцефалического барьера [10]. Таким образом, стимуляция энтерохромаффинных клеток кишечника химиотерапевтическими препаратами вызывает локальное высвобождение серотонина, который затем связывается с афферентами блуждающего нерва, посылая соответствующий сигнал в рвотный центр, одновременно с этим прямое воздействие циркулирующих токсинов на триггерную зону вызывает инициацию рвотного ответа.

D2-рецепторы дофамина локализуются преимущественно в головном мозге (в полосатом теле, фронтальной коре, лимбических структурах) и также выявляются в ЖКТ. В центральной нервной системе дофамин стимулирует хеморецепторы триггерной зоны и рвотного центра и тем самым принимает участие в осуществлении акта рвоты. Дофамин тормозит перистальтику желудка и кишечника, вызывает расслабление нижнего пищеводного сфинктера и усиливает желудочно-пищеводный и дуоденогастральный желудочный рефлюкс [13].

Разработка методов медикаментозной профилактики ТИР, обусловленной ХТ, началась в 1960-е годы, когда впервые были применены антагонисты D2-рецепторов (метоклопрамид, галоперидол) для профилактики ТиР у онкологических больных при

проведении ХТ. Эффективность данной группы препаратов дозозависима, увеличение дозы может привести к экстрапирамидным расстройствам. Описаны острые дистонические реакции (острые дискинезии) — разновидность экстрапирамидных расстройств, проявляющихся непроизвольными медленными сокращениями и гипертонусом мышц, возникающая остро как побочный эффект приема (обычно в течение 72 ч). В 2013 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) рекомендовало изменить правила применения метоклопрамида для снижения риска неврологических побочных эффектов, таких как кратковременные экстрапирамидные расстройства и поздняя дискинезия. Рекомендовано назначать метоклопрамид кратковременно (до 5 дней) в максимальной дозе 30 мг в сутки [14].

В исследованиях 1980-х годов было выявлено антиэметическое действие кортикостероидов. Наиболее изученным препаратом этого ряда является дексаметазон. Предположительно кортикостероиды уменьшают воздействия на рвотный центр и выработку серотонина за счет снижения активности простагландинов. Рецепторы простагландина частично ответственны за тошноту, связанную с системным воспалением [15]. Кортикостероиды, помимо снижения системного воспаления, также, как полагают, облегчают симптомы тошноты, блокируя биосинтез простагландинов, повышенный уровень которых в сыворотке крови ассоциировался с тошнотой в исследованиях [16]. Было сформулировано несколько гипотез, но единственным достоверно выявленным эффектом кортикостероидов

является усиление действия других противорвотных средств. Монотерапия кортикостероидами применяется только при острой рвоте и для профилактики ТиР при применении цитотоксических препаратов с низким рвотным потенциалом [3]. Эффективность кортикостероидов изучена преимущественно в комбинированной терапии с другими противорвотными средствами [17]. Возможные нежелательные явления кортикостероидов включают бессоницу, повреждение слизистой желудка, возбуждение, повышенный аппетит, увеличение веса и развитие акне, но эти побочные эффекты в основном наблюдаются при длительном применении [18].

Основным критерием эффективности профилактики тошноты в большинстве исследований является частота достижения полного ответа (complete response, CR) на противорвотную терапию, что определяется как отсутствие рвоты и потребности в дополнительных противорвотных препаратах [19]. Для профилактики ТиР используют 2-компонентные (антагонист 5-HT₃-рецепторов + дексаметазон), 3-компонентные (антагонист NK1-рецепторов + антагонист 5-HT₃-рецепторов + дексаметазон или оланзапин + антагонист 5-HT₃-рецепторов + дексаметазон), 4-компонентные (оланзапин + антагонист NK1-рецепторов + антагонист 5-HT₃-рецепторов + дексаметазон) режимы [3] (рис. 2).

Антагонисты 5-HT₃-рецепторов

Значительным продвижением в лечении ТиР стало создание в 1991 г. группы эффективных и хорошо пере-

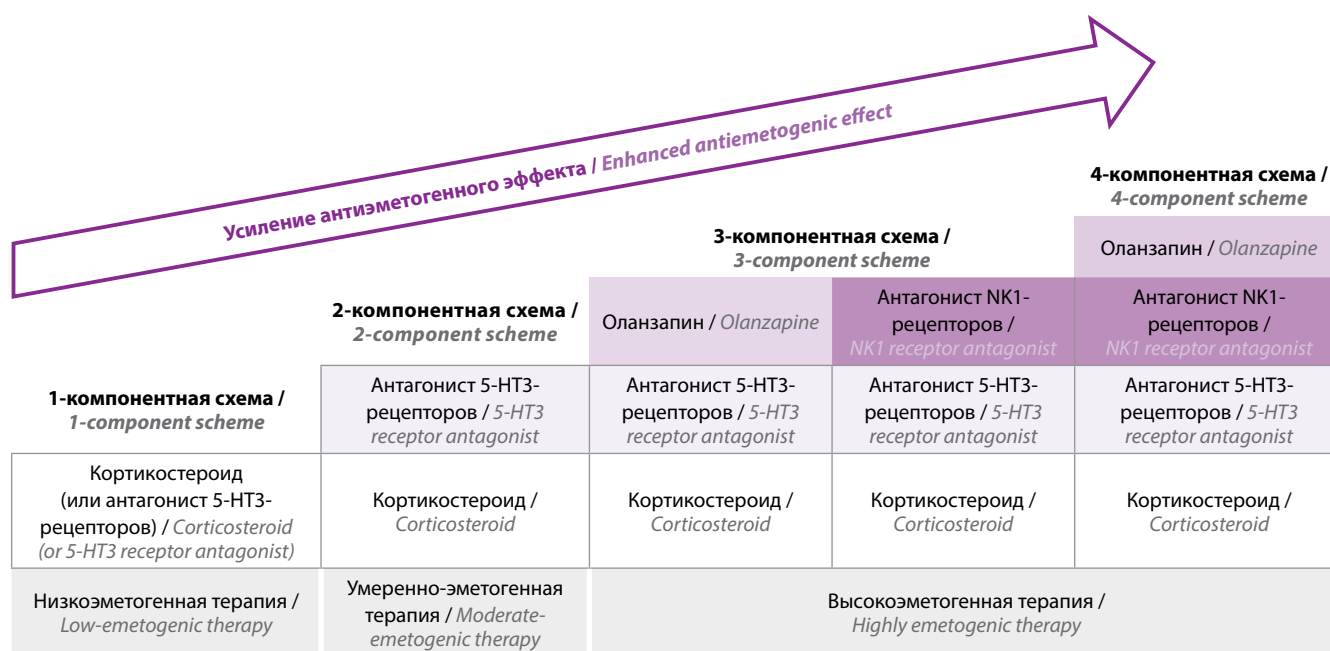


Рис. 2. Схемы пероральной профилактики тошноты и рвоты при однодневной химиотерапии

Fig. 2. Schemes of oral prevention of nausea and vomiting during one-day chemotherapy

носимых препаратов — антагонистов 5-HT₃-рецепторов серотонина. Препараты группы селективных антагонистов 5-HT₃-рецепторов I поколения (ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, доласетрон) и II поколения (палонсетрон) в настоящее время используются в клинической практике. Большинство сравнительных клинических исследований не выявило преимуществ какого-либо из препаратов I поколения (ондансетрон, гранисетрон, трописетрон), и они считаются равноэффективными в эквивалентных дозах [4]. Препараты этой группы обладают низкой токсичностью, не оказывают значимого влияния на функции печени и почек, не вызывают экстрапирамидных расстройств.

Палонсетрон относится ко II поколению, являясь новым, очень мощным селективным антагонистом 5-HT₃-рецепторов, обладает высоким сродством к рецептору [20] и длинным периодом полувыведения (~40 ч) [21]. По данным проведенных исследований палонсетрон обладает меньшей, чем ондансетрон, кардиотоксичностью. Появление антагониста 5-HT₃-рецепторов II поколения палонсетрона позволило усилить контроль как над острой, так и над отсроченной ТиР [22–24] (табл. 3). Антиэметическая эффективность палонсетрона 0,75 мг в сравнении с гранисетроном 40 мкг/кг ($n = 1114$) была изучена при использовании схемы ХТ ЕС (этопозид + цисплатин) или АС (доксорубин + циклофосфамид). Частота полного контроля острой ТиР в группе палонсетрона составила 75,3 %

против 73,3 % в группе гранисетрона ($p > 0,050$), частота полного контроля отсроченной фазы ТиР в группе палонсетрона — 56,8 % против 44,5 % в группе гранисетрона ($p = 0,001$). Полный контроль ТиР в течение 5 сут (общая фаза) был достигнут у 51,5 % больных в группе палонсетрона против 40,4 % в группе гранисетрона ($p = 0,001$) [23]. Представляется важным то, что за счет более длительного периода полувыведения палонсетрон имеет преимущество по контролю отсроченной ТиР.

Метаанализ 8 рандомизированных клинических исследований ($n = 3592$) показал статистически значимые различия в пользу палонсетрона по сравнению с антагонистами 5-HT₃-рецепторов I поколения в профилактике ТиР при ХТ в острой фазе ($p = 0,0003$), отсроченной ($p < 0,00001$) и в течение общей фазы ($p < 0,00001$). Анализ подгрупп продемонстрировал статистически значимые различия в пользу палонсетрона как 0,25 мг, так и 0,75 мг для профилактики всех фаз ТиР [25].

Антагонисты NK1-рецепторов

NK1-рецепторы играют главную роль в патогенезе отсроченной ТиР. Первым препаратом класса ингибиторов NK1-рецепторов стал апрепитант, одобренный FDA в 2003 г. Для клинической практики одобрены апрепитант и его в/в форма фосапрепитант. Фосапрепитант — водорастворимое пролекарство апрепитанта.

Таблица 3. Эффективность режимов антиэметогенной терапии с использованием различных антагонистов 5-HT₃-рецепторов

Table 3. Effectiveness of antiemetic therapy regimens using various 5-HT₃ receptor antagonists

Исследование Study	Препараты Medication	Полный контроль, % Full control, %		
		Острая фаза Acute phase	Отсроченная фаза Delayed phase	Общая фаза General phase
M.S. Aapro и соавт. M.S. Aapro et al. ($n = 667$) [22]	ПАЛО + ДЕКС Palonosetron + dexamethasone	59,2	45,3	40,8
	ОНД + ДЕКС Ondansetron + dexamethasone	57,0	38,9	33,0
M. Saito и соавт. M. Saito et al. ($n = 1143$) [23]	ПАЛО + ДЕКС Palonosetron + dexamethasone	75,3	56,8*	51,5*
	ГРАН + ДЕКС Granisetron + dexamethasone	73,3	44,5	40,4
P. Eisenberg и соавт. P. Eisenberg et al. ($n = 569$) [24]	ПАЛО + ДЕКС Palonosetron + dexamethasone	63,0	54,0*	46,0*
	ДОЛА + ДЕКС Dolasetron + dexamethasone	52,9	38,7	34,0

*Различия статистически значимы.

Примечание. ПАЛО — *palol* палонсетрон, ДЕКС — дексаметазон, ОНД — ондансетрон, ГРАН — гранисетрон, ДОЛА — доласетрон.

*The differences are statistically significant.

При в/в он в течение 30 мин превращается в апрепитант. Доза фосапрепитанта 115 мг оказалась эквивалентной 3-дневному приему апрепитанта [26]. Апрепитант блокирует NK1-рецепторы, тем самым препятствует воздействию субстанции Р на NK1-рецепторы и обрывает патологический путь развития ТиР. В 2 крупных исследованиях III фазы ($n = 520$ и $n = 523$) терапии ондансетроном + дексаметазон 20 мг в 1-й день с последующим назначением дексаметазона по 8 мг 2 раза в сутки во 2–4-й день и терапии ондансетроном + дексаметазон 12 мг + апрепитант 125 мг в 1-й день с последующим назначением дексаметазона 8 мг/сут во 2–4-й день + апрепитант 80 мг/сут во 2–3-й день было показано, что добавление апрепитанта к стан-

дартной антиэметогенной терапии позволяет увеличить показатель полного ответа на антиэметогенную терапию в общем периоде терапии с 43–52 до 63–73 % [27, 28]. Доза дексаметазона в группе апрепитанта была снижена из-за полученных сведений о том, что апрепитант изменяет фармакокинетику дексаметазона, повышая его концентрацию в плазме, удваивая AUC (площадь под фармакокинетической кривой). Опасаясь двоякой интерпретации результатов исследования, связанных с дексаметазоном, было принято решение в группе апрепитанта снизить дозу дексаметазона для приема внутрь на 40–50 %. Наиболее значимым преимуществом апрепитанта явился высокий уровень контроля ТиР в отсроченную фазу [27–32] (табл. 4).

Таблица 4. Эффективность режимов антиэметогенной терапии с использованием антагонистов NK1-рецепторов

Table 4. Effectiveness of antiemetic therapy regimens using NK1 receptor antagonists

Исследование Study	Препараты Medication	Полный контроль, % Full control, %		
		Острая фаза Acute phase	Отсроченная фаза Delayed phase	Общая фаза General phase
P.J. Hesketh и соавт. P.J. Hesketh et al. ($n = 520$) [цисплатин] [27] [cisplatin] [27]	АПР + ОНД + ДЕКС Aprepitant + ondansetron + dexamethasone	89*	75*	73*
	ОНД + ДЕКС Ondansetron + dexamethasone	78	56	52
S. Poli-Bigelli и соавт. S. Poli-Bigelli et al. ($n = 523$) [цисплатин] [28] [cisplatin] [28]	АПР + ОНД + ДЕКС Aprepitant + ondansetron + dexamethasone	83*	68*	63*
	ОНД + ДЕКС Ondansetron + dexamethasone	68	47	43
D.G. Warr и соавт. D.G. Warr et al. ($n = 857$) [АС/Doxorubicin and cyclophosphamide] [29]	АПР + ОНД + ДЕКС Aprepitant + ondansetron + dexamethasone	76*	56*	51*
	ОНД + ДЕКС Ondansetron + dexamethasone	69	49	43
S. Grunberg и соавт. S. Grunberg et al. ($n = 2322$) [цисплатин] [30] [cisplatin] [30]	АПР + ОНД + ДЕКС Aprepitant + ondansetron + dexamethasone	89	74	72
	ФАПР + ОНД + ДЕКС Fosaprepitant + ondansetron + dexamethasone	88	72	72
B.L. Rapoport и соавт. B.L. Rapoport et al. ($n = 1110$) [цисплатин] [31] [cisplatin] [31]	РОЛ + ГРАН/ДЕКС Rolapitant + granisetron/ dexamethasone	84*	71*	69*
	ГРАН/ДЕКС Granisetron/ dexamethasone	77	60	59
K. Suzuki и соавт. K. Suzuki et al. ($n = 827$) [цисплатин] [32] [cisplatin] [32]	ПАЛО + АПР/ДЕКС Palonosetron + aprepitant/ dexamethasone	91,8	67,2*	65,7
	ГРАН + АПР/ДЕКС Granisetron + aprepitant/ dexamethasone	91,8	59,1	59,1

*Различия статистически значимы.

*The differences are statistically significant.

Примечание. ОНД – ондансетрон, ГРАН – гранисетрон, ПАЛО – палонсетрон, АПР – апрепитант, ФАПР – фосапрепитант, РОЛ – ролапиптант, АС – доксорубин и циклофосфамид.

В опубликованном метаанализе эффективности апрепитанта были включены данные 16 рандомизированных клинических исследований (5547 пациентов), апрепитант был изучен при высокоэметогенной ХТ в 11 исследованиях (3314 пациентов) и при умеренно-эметогенной ХТ в 5 исследованиях (2233 пациента). Апрепитант увеличил частоту достижения полного ответа в общей фазе с 47 до 63 % ($p < 0,001$), в острой фазе с 73 до 81 % ($p < 0,01$) и в отсроченной фазе с 51 до 66 % ($p < 0,001$). Значительное увеличение контроля тошноты наблюдалось в отсроченной фазе ($p = 0,03$). Частота различных проявлений токсичности была статистически схожей в обеих группах, за исключением немного более высокой частоты утомляемости ($p = 0,02$) и икоты ($p < 0,001$) в группе апрепитанта [33].

Оланзапин

В практические рекомендации Российского общества клинической онкологии вошел также оланзапин, относящийся к группе нейролептиков, демонстрирующий сродство к серотониновым, дофаминовым, мускариновым адренергическим и гистаминовым рецепторам [3].

В рандомизированном исследовании III фазы добавление оланзапина к палоносетрону и дексаметазону позволило добиться полного ответа у 77 % больных [34].

Палоносетрон/нетупитант (NEPA, Акинзео) – комбинированный антагонист NK1-рецепторов и 5-HT3-рецепторов

В настоящее время для профилактики ТиР при высокоэметогенной ХТ рекомендовано применение 3-компонентной (антагонист NK1-рецепторов, антагонист 5-HT3-рецепторов, дексаметазон) или 4-компонентной (антагонист NK1-рецепторов, антагонист 5-HT3-рецепторов, дексаметазон, оланзапин) схемы терапии [3, 5, 6]. Комплаентность данных схем может быть неполной по различным причинам, при этом часть пациентов получает неоптимальный режим профилактики ТиР [35]. Появление комбинированного препарата, несомненно, воспринято онкологами как новая возможность достижения максимального противоземетического эффекта с высоким уровнем комплаентности [36].

Нетупитант/палоносетрон (Акинзео) стал первым пероральным комплексным препаратом для профилактики ТиР при высокоэметогенной и умеренно-эметогенной ХТ. В состав препарата входит высокоселективный антагонист NK1-рецепторов нетупитант в дозе 300 мг и антагонист 5-HT3-рецепторов палоносетрон в дозе 0,5 мг. Препарат в капсуле принимают за 1 ч до начала ХТ, причем он может быть принят как с пищей, так и натощак. При однократном пероральном приеме капсул максимальная концентрация нетупи-

танта и палоносетрона достигается через 4–5 ч. Для нетупитанта период полувыведения составил 96 ± 59 ч у здоровых людей и 80 ± 29 ч у онкологических больных. Для палоносетрона период полувыведения составил 44 ± 15 ч у здоровых людей и 50 ± 16 ч у онкологических больных [37]. Одновременный продолжительный по времени блок двух основных патологических путей развития ТиР обеспечивает высокий антиэметический эффект нетупитанта/палоносетрона (Акинзео).

В настоящее время опубликованы 2 метаанализа эффективности Акинзео. В метаанализе, проведенном W.T. Luo и соавт., проанализировано 7 рандомизированных клинических исследований, сравнивающих эффективность нетупитанта/палоносетрона (Акинзео) в сочетании с дексаметазоном с тройной комбинацией (апрепитант, антагонист 5-HT3-рецепторов, дексаметазон). Было продемонстрировано преимущество нетупитанта/палоносетрона (Акинзео) в достижении полного ответа в отношении ТиР в общей фазе (отношение рисков (ОР) 1,15, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,02–1,30) и отсроченной (ОР 1,20, 95 % ДИ 1,03–1,41) при высокоэметогенной и умеренно-эметогенной ХТ. Применение нетупитанта/палоносетрона (Акинзео) приводило к более высокому уровню контроля тошноты в общей фазе (ОР 1,20, 95 % ДИ 1,05–1,36) и отсроченной (ОР 1,21, 95 % ДИ 1,05–1,40), уменьшало необходимость использования дополнительной терапии «прорывной» ТиР в общей фазе (ОР 1,45, 95 % ДИ 1,07–1,95) и отсроченной (ОР 1,75, 95 % ДИ 1,10–2,78) [38].

Другой метаанализ включал 4 рандомизированных исследования, всего 2079 больных (в группе нетупитанта/палоносетрон (Акинзео) – 1047, группе апрепитанта – 1032). Первичной точкой служило отсутствие тошноты в общей фазе, вторичной точкой – отсутствие ТиР в острой и отсроченной фазах. Было выявлено значительное снижение риска тошноты в общей фазе в группе нетупитанта/палоносетрон (Акинзео) по сравнению с группой апрепитанта при умеренно-эметогенной или высокоэметогенной терапии (ОР 1,07, 95 % ДИ 1,01–1,13, $p = 0,01$). Имелась тенденция к снижению частоты рвоты в острую и отсроченную фазы в группе апрепитанта, но различия не были статистически значимыми [39].

Эффективность нетупитанта/палоносетрона (Акинзео) была подтверждена данными проспективного неинтервенционного исследования, проведенного в 162 центрах Германии с сентября 2015 г. по март 2018 г. [40]. Первичной конечной точкой служило качество жизни у пациенток с раком молочной железы, получавших режим АС, которым для профилактики ТиР при проведении ХТ назначали комбинацию нетупитанта/палоносетрон (Акинзео) + дексаметазон в повседневной практике. Среди 2173 пациентов, включенных в окончательный анализ, в общей слож-

ности у 1430 (66 %) больных имел место рак молочной железы, из которых 1197 (84 %) получили режим АС. Большинство пациентов были женщинами (99 %), а средний возраст составил 52,5 года (диапазон 26–79 лет), причем 66 % моложе 60 лет. В цикле 1 частота полного ответа составляла 86, 88 и 81 % в острой, отсроченной (24–120 ч) и общей (0–120 ч) фазе соответственно. Частота отсутствия рвоты в острой, отсроченной и общей фазах составила ≥ 93 % в течение 3 циклов. При оценке качества жизни о полном отсутствии рвоты сообщили 84 % пациентов, 53 % пациентов сообщили о полном отсутствии тошноты, у 64 % пациентов были изменения дневной активности из-за ТиР. Основным нежелательным явлением был запор, который выявили у 2,8 % больных в течение 1 цикла ХТ, запоры выявлялись при проведении всех циклов ХТ в 4,3 %. Также наблюдались бессонница при проведении 2,9 % циклов ХТ и головная боль при проведении 1,4 % циклов ХТ. В анализе противорвотная эффективность комбинации нетупитант/палонсетрон (Акинзео) + дексаметазон была оценена в основном как «очень хорошая» как врачами, так и пациентами в 3 проанализированных циклах ХТ, была показана хорошая корреляция между восприятием пациентов и врачей [40, 41].

На рис. 3 представлена эффективность профилактики ТиР при высокоэметогенной ХТ по данным метаанализов [25, 33, 38]. К сожалению, приходится констатировать, что даже комбинация нетупитант/палонсетрон (Акинзео) + дексаметазон не обеспечивает полную защиту всех пациентов при высокоэметогенной ХТ.

Препараты резерва

К препаратам резерва относятся замещенные бензамиды (метоклопрамид), бензодиазепины (диазепам, лоразепам), фенотиазины (хлорпромазин или аминазин, прометазин, метопимазин), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол) [3]. Эти препараты рекомендуется использовать в качестве комплексной терапии при отсроченной ТиР и при неконтролируемой рвоте, в реальной клинической практике обычно используется метоклопрамид.

Дополнительные нефармакологические пути воздействия на тошноту и рвоту

Проводятся исследования эффективности имбиря как добавки к стандартной профилактике ТиР. В двойном слепом многоцентровом исследовании ($n = 744$) онкологические пациенты для профилактики ТиР получали, кроме антагониста 5-НТЗ-рецепторов, либо плацебо, либо 0,5 г, либо 1,0 г, либо 1,5 г имбиря. Пациенты принимали по 3 капсулы имбиря (250 мг) или плацебо 2 раза в день в течение 6 дней за 3 дня до начала ХТ. Больные оценивали выраженность тошноты по 7-балльной шкале (1 – совсем нет тошноты и 7 – очень сильная тошнота) в течение 1–4 дней каждого цикла. Первичными результатами исследования были определение дозы и эффективности имбиря в снижении выраженности ТиР в 1-й день ХТ. Авторы сделали вывод, что все дозы имбиря значительно снижали выраженность острой тошноты по сравнению с плацебо в 1-й день ХТ ($p = 0,003$). Наибольшее снижение интенсивности тошноты наблюдалось при при-

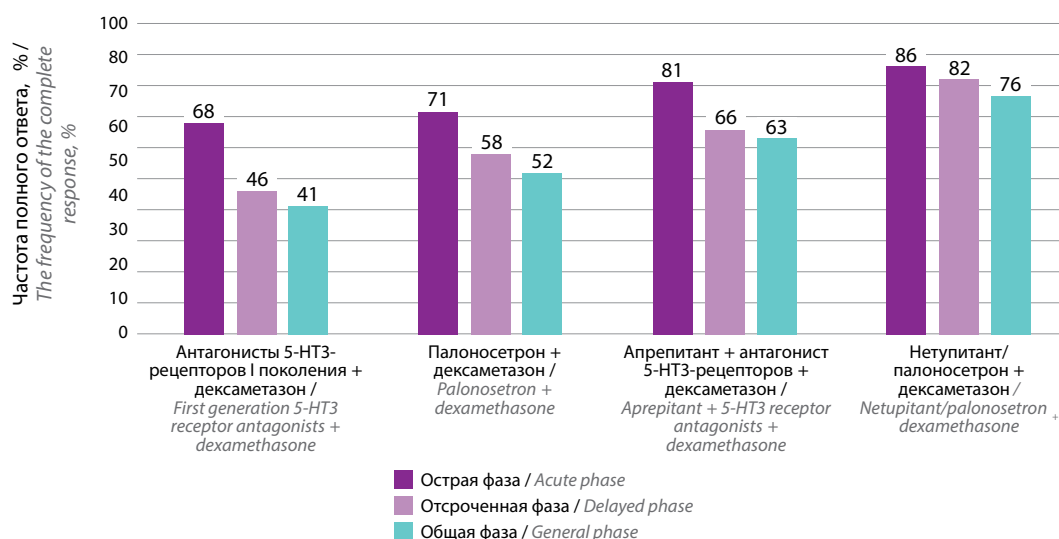


Рис. 3. Частота достижения полного ответа в профилактике тошноты и рвоты при высокоэметогенной химиотерапии по данным метаанализов [25, 33, 38]

Fig. 3. The frequency of achieving a complete response in the prevention of nausea and vomiting with highly emetogenic chemotherapy according to meta-analyses [25, 33, 38]

еме 0,5 и 1,0 г имбиря ($p = 0,017$ и $p = 0,036$ соответственно) [42]. В метаанализе 23 рандомизированных клинических исследований эффективности имбиря для профилактики ТиР частота острой тошноты ($p = 0,53$), отсроченной тошноты ($p = 0,31$), острой рвоты ($p = 0,09$) и отсроченной рвоты ($p = 0,89$) существенно не различалась в группе, принимавшей добавки с имбирем, и в контрольной группе. Однако было обнаружено, что в группе принимавших добавки с имбирем не более 1 г в день в течение более 4 дней острая рвота была значительно реже, чем в контрольной группе (ОР 0,30, 95 % ДИ 0,12–0,79; $p = 0,02$; I² = 36 %). Авторы сделали вывод о необходимости проведения дополнительного исследования [43].

Результаты метаанализа 7 исследований показали, что музыкотерапия в дополнение к медикаментозной профилактике ТиР может снизить частоту ТиР у пациентов после ХТ (ОР 0,38, 95 % ДИ 0,26–0,56, $Z = -4,88$, $p < 0,0001$) [44].

Терапия неконтролируемой («прорывной») и рефрактерной тошноты и рвоты

Как уже было сказано, под термином «неконтролируемая» («прорывная») понимается ТиР, которая развивается на фоне адекватно проведенной профилактической терапии и требует дополнительной коррекции. Назначение адекватной схемы профилактики, начиная с первого цикла терапии, является главным условием достижения полного ответа на профилактику ТиР. Так, для профилактики ТиР при высокоэметогенной терапии должна быть использована 3-компонентная или 4-компонентная схема. При возникновении «прорывной» ТиР, несмотря на плановое назначение стандартной для эметогенности данного режима ХТ антиэметической схемы, рекомендовано исключить причины, не связанные с непосредственным назначением цитостатиков, такие как обструкция или парез кишечника, панкреатит, метастатическое поражение центральной нервной системы, лептоменингеальный канцероматоз, гиперкальциемия, гипонатриемия, гипергликемия, уремия, назначение опиатов, развитие условно-рефлекторной ТиР (на последующих циклах) [3]. При отсутствии подозрений на причины ТиР, не связанные с непосредственным назначением цитостатиков, следует расценить ТиР как неконтролируемую («прорывную») и назначить дополнительную терапию (рис. 4).

В соответствии с современными рекомендациями для лечения неконтролируемой («прорывной») ТиР можно использовать следующие лекарственные препараты:

- оланзапин 10 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 3 дней;
- дексаметазон 12 мг в/в или внутрь;
- метоклопрамид 10–20 мг в/в или внутрь до 3 раз в день, но не более 12 нед;

- использование «дополнительной» дозы антагониста 5-НТ3-рецепторов: ондансетрон 8–16 мг в/в или 16–24 мг внутрь, или гранисетрон 1 мг в/в или 1–2 мг внутрь, или палонсетрон 0,25 мг в/в;
- лоразепам по 0,5–2 мг каждые 4–6 ч;
- аминазин 25 мг внутрь каждые 6 ч или галоперидол 1–2 мг внутрь каждые 4–6 ч.

Оптимальный подход к фармакотерапии неконтролируемой («прорывной») ТиР на фоне ХТ в настоящее время не определен. Исследований терапии неконтролируемой ТиР относительно немного, что, несомненно, связано как с организационными трудностями, так и с ограниченным числом опций терапии. Следует понимать, что неудача одного антагониста 5-НТ3-рецепторов не означает последующую неудачу всех антагонистов 5-НТ3-рецепторов. Возможность замены одного антагониста 5-НТ3-рецепторов на другой была изучена в рандомизированном двойном слепом исследовании [45]. В данное исследование были включены пациенты, которые получали высокоэметогенную ХТ, 2-компонентную профилактику ТиР (ондансетрон 8 мг + дексаметазон 10 мг) и у которых развилась неконтролируемая ТиР в течение первых 24 ч после ХТ. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: гранисетрон 3 мг + дексаметазон 10 мг против продолжения терапии ондансетроном 8 мг + дексаметазон 10 мг. Из 40 пациентов, соответствующих критериям, 21 получал ондансетрон + дексаметазон, а 19 – гранисетрон + дексаметазон. Из 19 пациентов, перешедших на гранисетрон, у 9 наблюдался полный контроль ТиР, в то время как в группе ондансетрон + дексаметазон полный контроль ТиР был достигнут лишь у 1 из 21 пациента ($p = 0,005$). Эти результаты свидетельствуют об отсутствии полной перекрестной резистентности между антагонистами 5-НТ3-рецепторов, и пациентам с неэффективностью защиты при применении одного антагониста 5-НТ3-рецепторов следует предложить переход на другой антагонист 5-НТ3-рецепторов [45]. Кроме того, антагонисты 5-НТ3-рецепторов имеют различный метаболизм в печени, у ряда пациентов с так называемым сверхбыстрым метаболическим фенотипом может наблюдаться ускоренное выведение препаратов из организма (например, трописетрона). В данной ситуации также целесообразна замена 5-НТ3-блокатора на другой представитель данного класса.

В исследовании II фазы ($n = 96$) пациенты получали умеренно-эметогенную или высокоэметогенную ХТ. У 39 (41 %) пациентов развилась «прорывная» ТиР, требующая лечения. Пациенты получали нейролептик прохлорперазин или антагонист 5-НТ3-рецепторов. Медиана снижения тошноты составила 75 % для любого из методов лечения через 4 ч [46].

В исследовании II фазы 33 пациентам с «прорывной» ТиР после умеренно-эметогенной или высокоэметогенной

ХТ наносили трансдермальный гель, состоящий из лоразепама, дифенгидрамина и галоперидола, на ладонную поверхность запястий. Ретроспективно 27 из 33 пациентов сообщили об уменьшении ТиР в течение 4 ч [47].

В проспективном открытом клиническом исследовании II фазы, в котором онкологические пациенты с солидными опухолями были включены в исследование и получили по крайней мере 1 цикл высокоэметогенной ХТ, каждый пациент получал ондансетрон, кортикостероиды и метоклопрамид в качестве про-

филактических противорвотных средств. У 46 пациентов развилась неконтролируемая («прорывная») ТиР. Им был назначен оланзапин 5 мг перорально каждые 12 ч. Оценку проводили каждые 6 ч в течение 24 ч. Полный ответ «прорывной» рвоты, контроль рвоты и контроль тошноты составили 60,9; 71,7 и 50,0 % соответственно. Нежелательные явления включали головокружение, утомляемость и диспепсию [48].

В двойном слепом исследовании III фазы ($n = 276$) был изучен оланзапин в качестве средства лечения не-

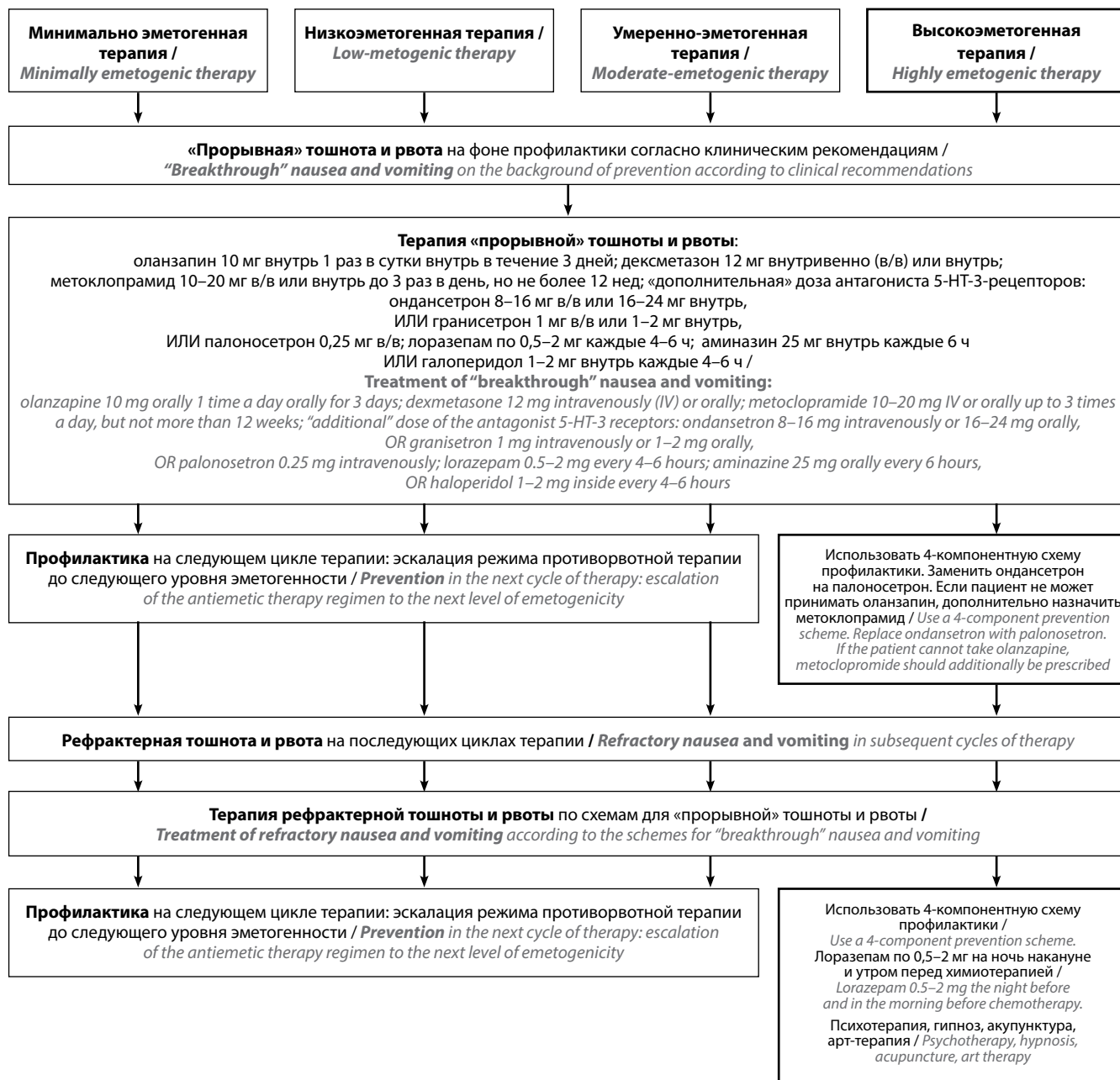


Рис. 4. Алгоритм терапии неконтролируемой («прорывной») и рефрактерной тошноты и рвоты

Fig. 4. Algorithm of treatment of uncontrolled (breakthrough) and refractory nausea and vomiting

контролируемой ТиР [49]. В исследование были включены больные, ранее не получавшие ХТ, получавшие впервые высокоэметогенную ХТ (цисплатин ≥ 70 мг/м² или доксорубин ≥ 50 мг/м² и циклофосфамид ≥ 600 мг/м²), у которых на фоне проведения профилактической 3-компонентной антиэметогенной терапии (дексаметазон 12 мг в/в, палонсетрон 0,25 мг в/в, фосапрепитант 150 мг в/в до ХТ, затем и дексаметазон 8 мг перорально ежедневно во 2, 3, 4-й дни) было проведено прямое сравнение эффективности оланзапина и метоклопрамида для терапии неконтролируемой («прорывной») ТиР. Рандомизация осуществлялась в соотношении 1:1 в группу оланзапина 10 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней или метоклопрамида 10 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней. Включение пациентов в протокол и процедуры рандомизации осуществлялось до проведения ХТ. В исследование было включено 276 пациентов, неконтролируемая («прорывная») ТиР развилась у 108 из них. В течение 72-часового периода наблюдения рвота отсутствовала у 39 (70 %) из 56 пациентов, принимавших оланзапин, по сравнению с 16 (31 %) из 52 пациентов, принимавших метоклопрамид ($p < 0,01$). Тошнота полностью отсутствовала в течение 72-часового периода наблюдения у 38 (68 %) из 56 пациентов, принимавших оланзапин, и у 12 (23 %) из 52 пациентов, принимавших метоклопрамид ($p < 0,01$). Токсичность III или IV степени не наблюдалась.

На основании проведенного исследования был сделан вывод о том, что оланзапин является предпочтительным препаратом в сравнении с метоклопрамидом при лечении ТиР, развившейся на фоне стандартной профилактической антиэметогенной терапии [49].

Метаанализ, включающий 4 исследования эффективности и безопасности оланзапина 10 мг у пациентов с гемобластозами и солидными опухолями, продемонстрировал, что оланзапин эффективен и переносим в качестве экстренного противорвотного средства у пациентов, которые не получали его в рамках первичной противорвотной профилактики [50].

При развитии рефрактерной ТиР следует начать с повторного поиска причин, не связанных с непосредственным назначением цитостатиков. Если такие причины не найдены и врач констатирует рефрактерную ТиР, следует убедиться в том, что схема противорвотной профилактики выполнена. Нарушение ком-

плаентности наиболее возможно в отношении пероральных препаратов, которые пациент должен принимать во 2–4-й дни ХТ (например, априпетант, дексаметазон). Далее возможно увеличить дозу уже получаемого препарата (дексаметазона, оланзапина), добавить дополнительный прием ондансетрона или другого антагониста 5-НТЗ-рецепторов (если пациент не получал палонсетрон в течение последних 48–72 ч). Антагонисты NK1-рецепторов не следует использовать для лечения продолжающейся ТиР, а применять в профилактических целях в последующих циклах ХТ, так как эффективность антагонистов NK1-рецепторов при рефрактерной рвоте не доказана. Если рефрактерная ТиР развилась на фоне приема оланзапина, возможно перевести пациента на другой антагонист дофамина (например, метоклопрамид). Оланзапин не следует сочетать с антагонистами дофамина из-за аналогичного механизма действия. Следует также рассмотреть возможность назначения ингибитора протонной помпы, если у пациента наблюдаются симптомы рефлюкса. При высокоэметогенной терапии на последующих циклах возможно назначение лоразепама по 0,5–2 мг на ночь накануне и утром перед ХТ. Пользу могут принести психотерапия, гипноз, акупунктура, арт-терапия.

Заключение

Основным критерием эффективности профилактики тошноты в большинстве исследований является частота достижения полного ответа на противорвотную терапию. В настоящее время разработаны высокоэффективные режимы профилактики ТиР при проведении высокоэметогенной терапии, включающие ингибитор NK1-рецепторов, антагонист 5-НТЗ-рецепторов и дексаметазон $\pm$ оланзапин. Точное соблюдение клинических рекомендаций по профилактике ТиР, начиная с первого цикла противоопухолевой ХТ, позволяет добиться полного контроля ТиР более чем у 80 % больных. В настоящее время, несмотря на значительные успехи медикаментозной профилактики ТиР при проведении ХТ, полная антиэметическая защита достигается не у всех пациентов. Возможности терапии неконтролируемой («прорывной») и рефрактерной ТиР весьма ограничены. Необходимы дальнейшие исследования в данной области.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Goodman L.S., Wintrobe M.M., Dameshek W. et al. Nitrogen mustard therapy; use of methyl-bis (beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. *J Am Med Assoc* 1946 ;132:126–32. DOI: 10.1001/jama.1946.02870380008004
- Dranitsaris G., Molassiotis A., Clemons M. et al. The development of a prediction tool to identify cancer patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Oncol* 2017;28(6):1260–7. DOI: 10.1093/annonc/mdx100
- Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Королева И.А. и соавт. Тошнота и рвота. Практические рекомендации RUSSCO, ч. 2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):32–47. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-02
- Vladimirova L.Yu., Gladkov O.A., Koroleva I.A. et al. Nausea and vomiting. Practical recommendations of RUSSCO, part 2. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors* 2024;14(3s2):32–47. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-02
- Roila F., Herrstedt J., Aapro M., Gralla R.J. et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy- induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol* 2010;5: v232–43. DOI: 10.1093/annonc/mdq194
- Hesketh P.J., Kris M.G., Basch E. et al. Antiemetics: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38(24):2782–97. DOI: 10.1200/JCO.20.01296
- Herrstedt J., Clark-Snow R., Ruhlmann C.H. et al. MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting. *ESMO Open* 2024;9(2):102195. DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.102195
- Bošnjak S.M., Gralla R.J., Schwartzberg L. Prevention of chemotherapy-induced nausea: the role of neurokinin-1 (NK1) receptor antagonists. *Support Care Cancer* 2017;25:1661–71. DOI: 10.1007/s00520-017-3585-z
- Sandweiss A.J., Vanderah T.W. The pharmacology of neurokinin receptors in addiction: prospects for therapy. *SARD* 2015;(6):93–102. DOI: 10.2147/SAR.S70350
- Borison H.L., Wang S.C. Locus of the central emetic action of cardiac glycosides. *Proc Soc Exp Biol Med* 1951;76(2):335–8. DOI: 10.3181/00379727-76-18482
- Price C.J., Hoyda T.D., Ferguson A.V. The area postrema: a brain monitor and integrator of systemic autonomic state. *Neuroscientist* 2008;14(2):182–94. DOI: 10.1177/1073858407311100
- Saito R., Takano Y., Kamiya H. Roles of substance P and NK1 receptor in brainstem in the development of emesis. *J Pharmacol Sci* 2003;91:87–94. DOI: 10.1254/jphs.91.87
- Demol P., Ruoff H.J., Weihrach T.R. Rational pharmacotherapy of gastrointestinal motility disorders. *Eur J Pediatr* 1989;148:489–95. DOI: 10.1007/BF00441540
- Stoltz R., Cyong J.C., Shah A. et al. Pharmacokinetic and safety evaluation of palonosetron, a 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist, in US and Japanese healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2004;44:520–31. DOI: 10.1177/0091270004264641
- European Medicines Agency Recommends Changes to the use of Metoclopramide. Change aim Mainly to Reduce the Risk of Neurological Side Effects. 26 July 2013, EMA/443003/2013. Available by: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/metoclopramide-containing-medicines>
- Zhong W., Shahbaz O., Teskey G. et al. Mechanisms of nausea and vomiting: current knowledge and recent advances in intracellular emetic signaling systems. *Int J Mol Sci* 2021;22(11):5797. DOI: 10.3390/ijms22115797
- Kan K.K., Jones R.L., Ngan M.P., Rudd J.A. Action of prostanoids on the emetic reflex of *Suncus murinus* (the house musk shrew). *Eur J Pharmacol* 2003 ;477(3):247–51. DOI: 10.1016/j.ejphar.2003.08.020
- Grunberg S.M. Antiemetic activity in corticosteroids in patients receiving cancer chemotherapy: dosing, efficacy, and tolerability analysis. *Ann Oncol* 2007;18:233–40. DOI: 10.1093/annonc/mdl347
- Vardy J., Chiew K.S., Galica J. et al. Side effects associated with the use of dexamethasone for prophylaxis of delayed emesis after moderately emetogenic chemotherapy. *Br J Cancer* 2006;94:1011–5. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603048
- Aapro M., Caprariu Z., Chilingirov P. et al. Assessing the impact of antiemetic guideline compliance on prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Results of the nausea/emesis registry in oncology (NERO). *Eur J Cancer* 2022;166:126–33. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.01.028
- Wong E.H.F., Clark R., Leung E. et al. The interaction of RS 25259–197, a potent and selective antagonist, with 5-HT₃ receptors, in vitro. *Br J Pharmacol* 1995;114:851–9.
- Stoltz R., Cyong J.C., Shah A. et al. Pharmacokinetic and safety evaluation of palonosetron, a 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist, in US and Japanese healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2004;44:520–31. DOI: 10.1177/0091270004264641
- Aapro M.S., Grunberg S.M., Manikhas G.M. et al. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2006;17(9):1441–9. DOI: 10.1093/annonc/mdl137
- Saito M., Aogi K., Sekine I. et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol* 2009;10:115–24. DOI: 10.1016/s1470-2045(08)70313-9
- Eisenberg P., Figueroa-Vadillo J., Zamora R. et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT₃ receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer* 2003;98(11):2473–82. DOI: 10.1002/cncr.11817
- Likun Z., Xiang J., Xin D., Tao Z.L. A systematic review and meta-analysis of intravenous palonosetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adults. *Oncologist* 2011;16:207–16. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0198
- Grunberg S., Chua D., Maru A. et al. single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol – EASE. *J Clin Oncol* 2011;29(11):1495–501. DOI: 10.1200/jco.2010.31.7859
- Hesketh P.J., Grunberg S.M., Gralla R.J. et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin – the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21(22):4112–9. DOI: 10.1200/JCO.2003.01.095
- Poli-Bigelli S., Rodrigues-Pereira J., Carides A.D. et al. Aprepitant Protocol 054 Study Group. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer* 2003;97(12):3090–8. DOI: 10.1002/cncr.11433
- Warr D.G., Hesketh P.J., Gralla R.J. et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2822–30. DOI: 10.1200/JCO.2005.09.050
- Grunberg S., Chua D., Maru A. et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study

- protocol-EASE. *J Clin Oncol* 2011;29(11):1495–501. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.7859
31. Rapoport B.L., Chasen M.R., Gridelli C. et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: two randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1079–89. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00035-2
 32. Suzuki K., Yamanaka T., Hashimoto H. et al. Randomized, double-blind, phase III trial of palonosetron *versus* granisetron in the triplet regimen for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting after highly emetogenic chemotherapy: TRIPLE study. *Ann Oncol* 2016;27(8):1601–6. DOI: 10.1093/annonc/mdw220
 33. Gupta N., Hatoum H., Al Ustwani O. et al. Meta-analysis of aprepitant combination regimens (ACR) for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in adults. *J Clin Oncol* 2014;32(15). DOI: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.e20622
 34. Румянцев А.А., Pokataev И.А., Федянин М.Ю. и др. Оланзапин в профилактике и лечении тошноты и рвоты, связанной с химиотерапией. Злокачественные опухоли 2018;8(3):21–30. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-3-21-30>
Rumyantsev A.A., Pokataev I.A., Fedyanin M.Yu. et al. Olanzapine for the prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumours* 2018;8(3):21–30. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-3-21-30>
 35. Aapro M., Caprariu Z., Chilingirov P. et al. Assessing the impact of antiemetic guideline compliance on prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Results of the nausea/emetis registry in oncology (NERO). *Eur J Cancer* 2022;166:126–33. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.01.028
 36. Когония Л.М. Реальные надежды в антиэметической терапии. Медицинский Совет 2024;(10):117–23. DOI: <https://doi.org/10.21518/ms2024-194>
Kogoniya L.M. Real hopes in antiemetic therapy. *Meditinskiy sovet = Medical Council* 2024;(10):117–23. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.21518/ms2024-194>
 37. Akynzeo® (netupitant and palonosetron) [prescribing information]. Lugano, Switzerland: Helsinn Healthcare SA; 2015. Available by: <https://www.akynzeo.com/assets/pdf/Akynzeo-USPI.pdf>
 38. Luo W.T., Chang C.L., Huang T.W., Gautama M.S.N. Comparative effectiveness of netupitant-palonosetron plus dexamethasone *versus* aprepitant-based regimens in mitigating chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist* 2025;30(2):oyae233. DOI: 10.1093/oncolo/oyae233
 39. Maryam B., Shahzil M., Mukhopadhyay D. et al. A systematic review and meta-analysis on evaluating the efficacy and safety of netupitant/palonosetron compared to aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients undergoing emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2025;43(4):823–3. DOI: 10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.823
 40. Karthaus M., Oskay-Özcelik G., Wülfing P. et al. Real-world evidence of NEPA, netupitant-palonosetron, in chemotherapy-induced nausea and vomiting prevention: effects on quality of life. *Future Oncol* 2020;16(14):939–53. DOI: 10.2217/fon-2020-0187
 41. Schilling J., Kurbacher C.M., Hanusch C. et al. Quality of life effects of an oral fixed combination of netupitant and palonosetron in chemotherapy-induced nausea and vomiting prevention: real-world evidence in patients with breast cancer receiving anthracycline-cyclophosphamide-based chemotherapy. *Breast Care (Basel)* 2022;17(2):130–6. DOI: 10.1159/000514891
 42. Ryan J.L., Heckler C.E., Roscoe J.A. et al. Ginger (*Zingiber officinale*) reduces acute chemotherapy-induced nausea: a URCC CCOP study of 576 patients. *Support Care Cancer* 2012;20(7):1479–89. DOI: 10.1007/s00520-011-1236-3
 43. Choi J., Lee J., Kim K. et al. Effects of ginger intake on chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review of randomized clinical trials. *Nutrients* 2022;23;14(23):4982. DOI: 10.3390/nu14234982
 44. Zhong F.P., Zhong J., Zhong M.Y. Effect of music therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting in gastrointestinal cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastrointest Surg* 2023;15(3):471–9. DOI: 10.4240/wjgs.v15.i3.471
 45. de Wit R., de Boer A., vd Linden G. et al. Effective cross-over to granisetron after failure to ondansetron, a randomized double blind study in patients failing ondansetron plus dexamethasone during the first 24 hours following highly emetogenic chemotherapy. *Br J Cancer* 2001;85:1099–101. DOI: <https://doi.org/10.1054/bjoc.2001.2045>
 46. Jones J.M., Qin R., Bardia A. et al. Antiemetics for chemotherapy-induced nausea and vomiting occurring despite prophylactic antiemetic therapy. *J Palliat Med* 2011;14(7):810–4. DOI: 10.1089/jpm.2011.0058
 47. Bleicher J., Bhaskara A., Huyck T. et al. Lorazepam, diphenhydramine, and haloperidol transdermal gel for rescue from chemotherapy-induced nausea/vomiting: results of two pilot trials. *J Support Oncol* 2008;6(1):27–32. PMID: 18257398.
 48. Chanthawong S., Subongkot S., Sookprasert A. Effectiveness of olanzapine for the treatment of breakthrough chemotherapy induced nausea and vomiting. *J Med Assoc Thai* 2014;97(3):349–55. PMID: 25123016.
 49. Navari R.M., Nagy C.K., Gray S.E. The use of olanzapine *versus* metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2013;21(6):1655–63. DOI: 10.1007/s00520-012-1710-6.
 50. Chow R., Herrstedt J., Aapro M. et al. Olanzapine for the prophylaxis and rescue of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review, meta-analysis, cumulative meta-analysis and fragility assessment of the literature. *Support Care Cancer* 2021;29(7):3439–59. DOI: 10.1007/s00520-020-05935-7

Вклад авторов

И.А. Королева: написание текста статьи;

А.М. Королева: сбор и анализ данных литературы по теме статьи.

Authors' contributions

I.A. Koroleva: article writing;

A.M. Koroleva: data collection and analysis on the article topic.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.А. Королева / I.A. Koroleva: <https://orcid.org/0000-0002-1836-0851>

А.М. Королева / A.M. Koroleva: <https://orcid.org/0009-0001-0280-7778>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 20.08.2025. Принята к публикации: 29.09.2025. Опубликована онлайн: 25.12.2025

Article submitted: 20.08.2025. Accepted for publication: 29.09.2025. Published online: 25.12.2025

Опиоидиндуцированная гипералгезия

А.П. Спасова¹, А.М. Дороженко², А.А. Рязанкина³, О.Ю. Барышева¹, Е.Н. Базарова¹

¹ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»; Россия, 185910 Петрозаводск, пр-кт Ленина, 33;

²ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова»; Россия, 185035 Петрозаводск, ул. Анохина, 29а;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Арина Павловна Спасова arina22@mail.ru

Обзор посвящен проблеме опиоидиндуцированной гипералгезии – парадоксальному эффекту, при котором терапия наркотическими анальгетиками может усиливать уже существующую боль. В обзоре рассматривается эпидемиология, факторы риска, механизмы развития, дифференциальная диагностика, рекомендации по оценке и меры, направленные на купирование феномена опиоид-индуцированной гипералгезии.

Ключевые слова: опиоидная гипералгезия, хроническая онкологическая боль, количественное сенсорное тестирование

Для цитирования: Спасова А.П., Дороженко А.М., Рязанкина А.А. и др. Опиоидиндуцированная гипералгезия. Поддерживающая терапия в онкологии 2025;2(3):65–75.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-3-65-75>

Opioid-induced hyperalgesia

Arina P. Spasova¹, Andrei M. Dorozhenko², Alla A. Ryazankina³, Olga Yu. Barysheva¹, Ekaterina N. Bazarova¹

¹Petrozavodsk State University; 33 Lenina Prospekt, Petrozavodsk 185910, Russia;

²V.A. Baranova Republican Clinical Hospital; 29a Anochina St., Petrozavodsk 185035, Russia;

³N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia

Contacts: Arina Pavlovna Spasova arina22@mail.ru

The review is devoted to the problem of opioid-induced hyperalgesia – a paradoxical effect in which therapy with narcotic analgesics can increase existing pain. The review considers the epidemiology, risk factors, mechanisms of development, differential diagnostics, recommendations for assessment and measures aimed at stopping the phenomenon of opioid-induced hyperalgesia.

Keywords: opioid hyperalgesia, chronic cancer pain, quantitative sensory testing

For citation: Spasova A.P., Dorozhenko A.M., Ryazankina A.A. et al. Opioid-induced hyperalgesia. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2025;2(3):65–75. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-3-65-75>

Введение

Опиоиды являются краеугольным камнем терапии облегчения любого интенсивного болевого синдрома, в особенности хронической онкологической боли. Среди клиницистов распространены опасения по поводу потенциальных побочных эффектов опиоидов, начиная от депрессии дыхания и избыточной седации, заканчивая толерантностью и привыканием. Но существует

еще один феномен, о котором не подозревают многие врачи, речь идет об опиоидиндуцированной гипералгезии (ОИГ). Как это ни парадоксально, пациенты, получающие опиоиды для контроля боли, могут стать более чувствительными к боли в результате самой опиоидной терапии. Более того, это явление может наблюдаться не только у хронических онкологических больных,

но и у пациентов в периоперационном периоде после различных хирургических вмешательств [1, 2].

История изучения

Первые документальные наблюдения феномена ОИГ относятся к XIX в., когда Albutt в 1870 г. и M.J. Rossbach в 1880 г. отметили, что длительное применение опиоидов может привести к повышенной болевой чувствительности, беспокойству и другим побочным эффектам [3]. Эти ранние наблюдения, хотя формально и не назывались ОИГ, заложили основу для последующих исследований. Первое клиническое описание ОИГ именно как снижения болевого порога у пациентов, употреблявших опиоиды, опубликовано в 1943 г. [4]. В 1971 г. S. Kaup впервые описал явление гипералгезии после инъекции морфина крысам [5]. Эта работа привела к возрождению интереса к феномену ОИГ и десяткам публикаций об исследованиях на животных, которые показали, что введение опиоидов парадоксальным образом может повышать чувствительность к боли и потенциально усугублять уже имеющуюся боль. Эта весьма тревожная перспектива положила начало серии контролируемых клинических исследований, изучающих проявления и потенциальное клиническое значение ОИГ. Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что ОИГ действительно развивается у людей и может иметь важные клинические последствия. Данные, подтверждающие это предположение, были собраны в различных экспериментальных условиях: на бывших опиоидных наркоманах, принимающих метадон, на пациентах, перенесших хирургическое вмешательство, на добровольцах, прошедших экспериментальные испытания с использованием болевых парадигм, и, наконец, на пациентах с хронической болью [6, 7].

Эпидемиология

Распространенность ОИГ неизвестна [8]. Большинство исследований эпизодические и выполнены на выборке пациентов с хронической болью, получающих наркотические анальгетики в высоких дозах [9]. Опрос анестезиологов, специалистов по лечению хронической боли и врачей паллиативной помощи, проведенный в 2020 г. в Канаде, показал, что врачи считают ОИГ редким заболеванием с низкой распространенностью среди своих пациентов (0,002 % на пациента за год практики среди врачей, не специализирующихся на боли, 0,01 % среди врачей, специализирующихся на хронической боли) [10]. В другом опросе среди врачей, специализирующихся на лечении боли, менее половины признали, что ОИГ диагностируется менее чем у 5 % пациентов с хронической болью [11]. Из опубликованных исследований не ясно, имеют ли врачи представление об ОИГ или просто ошибочно диагностируют ОИГ как толерантность к опиоидам, реакцию на пери-

операционный стресс, катастрофизацию или даже тревожность. В целом, ОИГ — важная тема, требующая более глубокого понимания.

Механизм развития опиоидиндуцированной гипералгезии

Точный механизм ОИГ не совсем ясен. Однако известно несколько механизмов, о которых кратко изложено ниже.

Центральные механизмы Изменения в работе центральной глутаматергической системы

Считается, что глутамат играет центральную роль в развитии ОИГ. N-метил-D-аспартат-рецепторы (NMDA) расположены как на пресинаптической мембране окончаний первичных афферентных ноцицептивных нейронов, так и на постсинаптической мембране нейронов задних рогов спинного мозга [12]. Введение опиоидов при острой и хронической боли увеличивает активность NMDA-рецепторов. Группа исследователей под руководством J. Мао показали, что длительное введение морфина вызывает снижение количества специальных транспортеров глутамата в спинном мозге, приводя к повышению уровня глутамата, доступного для активации NMDA-рецепторов [13]. Активация последних вызывает сенситизацию спинальных нейронов, способствуя развитию ОИГ.

Спинальные динорфины

Динорфины — это эндогенные опиоидные пептиды, синтезируемые в различных отделах центральной нервной системы, особенно в продолговатом и спинном мозге. Эти соединения являются агонистами κ-опиоидных рецепторов. При длительном приеме опиоидов уровни динорфинов повышаются, что приводит к высвобождению возбуждающих нейропептидов из первичных афферентных нейронов, таких как кальцитонин-ген родственный пептид и холецистокинин. Холецистокинин в рострально-вентромедиальной области продолговатого мозга оказывает «антиопиоидное» действие, активируя проноцицептивные пути, и способствует усилению ноцицептивного входа на уровне спинного мозга [14].

Изменения в работе системы нисходящего контроля боли

Эндогенная нисходящая система модуляции боли состоит из периаквадуктального серого вещества среднего мозга и его нисходящих проекций к рострально-вентромедиальному продолговатому мозгу и заднему рогу спинного мозга. Ростральная вентромедиальная часть продолговатого мозга является бульбоспинальным ядром в нисходящей системе модуляции боли и напрямую влияет на спинальную ноцицептивную передачу через проноцицептивные оп-клетки и антиноцицептивные off-клетки в этой области. При ОИГ

длительное применение опиоидов может нарушить нормальную работу роstralной вентромедиальной части продолговатого мозга. Система может стать менее чувствительной к опиоидам или даже перейти в состояние, при котором оп-клетки становятся более активными, а off-клетки — менее активными [15]. Кроме того, в серии оригинальных экспериментов на мышах японские исследователи убедительно доказали, что опиоиды вмешиваются в работу серотонинергических путей контроля боли, активируют «проноцицептивные» серотонинергические (5-HT₃ и 5-HT₂) рецепторы, что способствовало ОИГ [16]. Исследование показало, что подавление рецептора 5-HT₃ одансетроном эффективно снижает гиперчувствительность к механическим стимулам у мышей, которым хронически вводили морфин.

Периферические механизмы

Изменение чувствительности опиоидных рецепторов

Существует 4 типа опиоидных рецепторов, признанных Международным союзом фармакологии: рецептор MOR (μ -опиоидного пептида), рецептор DOR (δ -опиоидного пептида), рецептор KOR (κ -опиоидного пептида) и рецептор NOP (ноцицепции/орфанина FQ-пептида). Эти рецепторы широко распространены в головном и спинном мозге, периферических афферентных нервных окончаниях и других органах. Роstralно-вентральная часть продолговатого мозга и околосерое вещество ствола мозга также экспрессируют высокие уровни опиоидных рецепторов.

Наркотические анальгетики (морфин, фентанил, бупренорфин и др.), используемые в клинической практике, обладают различной селективностью к подтипам опиоидных рецепторов. Это объясняет явление неполной перекрестной толерантности, которое может быть использовано для преодоления опиоидной толерантности и ОИГ с помощью стратегии ротации опиоидов.

Опиоиды оказывают свое действие посредством взаимодействия с суперсемейством гетеротримерных опиоидных рецепторов, сопряженных с G-белком. Наиболее клинически значимым рецептором для анальгезии являются μ -опиоидные рецепторы (MOR). Именно через данные рецепторы как природные опиаты, так и синтетические опиоиды оказывают анальгезирующее действие и вызывают побочные эффекты. Это подтверждается многочисленными исследованиями на мышах с нокаутированным (выключенным) геном *MOR*, у которых при введении морфина не развивается ни анальгезия, ни побочные эффекты [17]. В отличие от этого у мышей с нокаутированным геном *DOR* сохраняется полная анальгезия на введение морфина [18].

Анальгетические эффекты активности MOR объясняются их гиперполяризующим действием и подавлением нейрональной активности ноцицептивных нейронов. При взаимодействии опиоида или эндоген-

ного лиганда с MOR связанный с рецептором $G_{\alpha\beta\gamma}$ -белок диссоциирует на субъединицы G_{α} и $G_{\beta\gamma}$. Субъединица $G_{\alpha i}$ подавляет продукцию циклического аденозинмонофосфата с последующей активацией сопряженных с G-белком калиевых каналов внутреннего выпрямления (GIRK), что приводит к гиперполяризации мембраны [19], а $G_{\beta\gamma}$ подавляет активность кальциевых каналов L-типа и потенциалзависимых кальциевых каналов [20]. Одновременно с этим MOR фосфорилируется киназой рецептора, которая также сопряжена с G-белком [12], результатом чего является перемещение белка β -аррестина для связи его с рецептором. Далее образуется эндосома, которая перемещает рецептор от мембраны внутрь клетки, т. е. происходит интернализация рецептора. Эти процессы приводят к десенситизации опиоидных рецепторов, что частично объясняет развитие толерантности [20]. Чувствительность рецепторов восстанавливается с течением времени (от нескольких минут до нескольких часов, в зависимости от агониста), и они возвращаются на плазматическую мембрану в активном состоянии.

Исследования показали, что в дополнение к этим ингибирующим эффектам опиоидные рецепторы могут также оказывать возбуждающее действие на клетки. Исследования *in vitro* подтвердили, что возбуждающее действие морфина можно наблюдать при дозах в 1000 раз меньших, чем клинические дозы. Это подтвердило теорию бимодально действующих опиоидов. В клинических условиях данная возбуждающая функция маскируется, поскольку высокие дозы активируют ингибирующие функции. Было высказано предположение, что этот механизм стимуляции включает вторичные сигнальные пути, связанные с G-белком, которые являются возбуждающими по своей функции. Хроническое воздействие опиоидов может изменить активность G-белка, так что системы вторичных мессенджеров G-белка преобразуются из ингибирующего в возбуждающе-связанный режим посредством изменения в специфическом гликолипидном комплексе на мембране нейрональных клеток. Это увеличение возбуждающей активности оказалось возможным фактором, способствующим анальгетической толерантности и ОИГ.

Нейровоспаление

Опиоидиндуцированная гипералгезия также связана с опиоидзависимой продукцией и высвобождением сигнальных молекул из микроглии и астроцитов, таких как провоспалительные цитокины, хемокины, аденозинтрифосфат, оксид азота [21]. Как оказалось, морфин и другие сильные опиоиды, помимо связывания с типичными опиоидными рецепторами, сопряженными с G-белком [22], конкурентно связываются с Toll-подобным рецептором 4 (TLR4), рецептором врожденного иммунитета, распознающим патогенные и повреждающие молекулы, экспрессируемым глия-

ными клетками, в частности с его вспомогательным белком MD-2, как на микроглии, так и на астроцитах. Активация TLR4 инициирует каскад сигнальных событий, приводящих к высвобождению оксида азота и продукции воспалительных цитокинов [23, 24]. В исследовании на грызунах было отмечено, что продолжительность гипералгезии, вызванной 10-дневным ежедневным введением морфина, зависела от реактивности микроглиальных клеток и активации TLR4 [25]. Высвобождение цитокинов приводит к снижению регуляции рецепторов γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), что вызывает усиление функции систем глутаматергических нейронов. Следовательно, повышенная возбудимость ноцицептивных путей противодействует анальгетическому действию опиоидов, что приводит к развитию ОИГ [26].

Влияние опиоидиндуцированной гипералгезии на дальнейшее обезболивание наркотическими анальгетиками

В экспериментах на мышах было показано, что после введения морфина сразу за интенсивным антиноцицептивным действием следовал период механической гипералгезии продолжительностью 2–3 ч [27]. У животных, которым повторно вводили системно или интратекально болюсно опиоиды, в течение нескольких дней развивалась прогрессирующая гипералгезия на термические или механические стимулы [28].

Особый интерес представляет исследование E. Celerier и соавт., где было показано, что животные с нормальной болевой чувствительностью после разрешения ОИГ имели рецидивирующую и выраженную гипералгезию, если им вводили однократный болюс любого препарата, агониста или антагониста опиоидов [27]. Эти результаты имеют два важных следствия. Во-первых, животные, по-видимому, оставались сенситизированными к гипералгезическому эффекту опиоидов. Во-вторых, эта сенситизация, скорее всего, была противодействием эндогенной опиоидергической системы, поскольку инъекция антагониста опиоидов демаскировала гипералгезию.

E. Celerier впервые продемонстрировал «парадоксальную» двухфазную активность опиоидных препаратов (анальгезия—гипералгезия), обеспечив экспериментальную основу для теории оппонентного процесса [29]. Эта теория предполагает, что центральные эффекты экзогенного воздействия опиоидов (антиноцицептивная активность) уравниваются активацией проноцицептивных эндогенных систем.

Согласно этой теории антиноцицептивные и проноцицептивные системы находятся в равновесии при низком уровне нейронной активности до воздействия опиоидов. Пронцицептивные системы активируются в результате воздействия опиоидов, что отражается в развитии ОИГ. Активация антиноцицептивных систем связана с прекращением воздействия опиоидов, что приводит к компенсации ОИГ. Однако восстановление от ОИГ

является результатом нового равновесия между проноцицептивной и антиноцицептивной системами, которое происходит при высоком уровне нейронной активности. Это создает условия для длительной уязвимости к боли.

Факторы риска развития опиоидиндуцированной гипералгезии

Существует выраженная индивидуальная вариабельность чувствительности к побочным эффектам опиоидов, что может быть обусловлено генетическими различиями, возрастом, сопутствующими заболеваниями или взаимодействием с другими лекарственными средствами. Ген *OPRM1* кодирует MOR, ключевую мишень опиоидной анальгезии. Специфические варианты сплайсинга этого гена, такие как MOR-1K, связаны с повышенной восприимчивостью к ОИГ. Исследования показали, что у мышей с более высокой экспрессией MOR-1K наблюдается выраженная гипералгезия после введения опиоидов. MOR-1K, по-видимому, связывается с белками Gs, белками, которые активируют аденилатциклазу, а не с типичными белками Gi в опиоидных рецепторах, что приводит к повышению уровня циклического аденозинмонофосфата и кальция, возбуждая клетки и способствуя возникновению боли [30]. Генетические варианты в гене *ABCB1*, который кодирует ключевой транспортный белок многих соединений через гематоэнцефалический барьер, могут влиять на распределение опиоидов в организме и на их взаимодействие с опиоидными рецепторами, влияя как на толерантность, так и на гипералгезию.

Было показано, что изменения в гене *COMT*, который участвует в расщеплении нейротрансмиттеров, таких как норадреналин, дофамин, влияют на изменения болевой чувствительности после введения опиоидов у людей. И, наконец, депрессия, тревога, катастрофизация боли связаны с повышением риска развития ОИГ [31]. С биологической точки зрения негативные эмоции могут нарушать опиоидопосредованное подавление боли в центральной нервной системе из-за функциональных связей между областями мозга, ответственными за эти биопсихосоциальные симптомы, и средним мозгом, контролирующим опиоидопосредованное подавление боли [32]. Имеются сообщения о том, что высокие дозы опиоидов, препараты с быстрым началом и окончанием действия (ремифентанил, морфин, оксикодон, парентеральный фентанил) [33], длительное их использование также являются факторами, увеличивающими вероятность развития ОИГ.

Пациенты, имеющие в анамнезе злоупотребление лекарственными средствами или наркозависимость, могут быть более уязвимы к ОИГ. Некоторые лекарственные препараты, такие как антибактериальные препараты группы макролидов и противогрибковые препараты, могут ингибировать ферменты, расщепляющие опиоиды, что потенциально увеличивает риск возникновения ОИГ.

Клинические проявления опиоидиндуцированной гипералгезии

Опиоидиндуцированная гипералгезия может клинически проявляться гипералгезией (повышенная реакция на болевые раздражители), аллодинией (болевая реакция на обычно безобидные раздражители) или и тем, и другим. Боль обычно описывается в любой анатомической области и может отличаться по качественным характеристикам от исходной боли. Дилемма, с которой сталкивается врач при постановке диагноза, заключается в дифференциальной диагностике ОИГ и других состояний, связанных с применением опиоидов: толерантность к опиоидам, прогрессирование заболевания, синдром отмены, опиоидная зависимость. В разрешении дилеммы поможет табл. 1.

Опиоидиндуцированная гипералгезия vs толерантность к анальгетическим эффектам

Воздействие опиоидов может привести к необходимости постепенного увеличения дозы для поддержа-

ния желаемого анальгетического эффекта. Обычно это объясняется развитием толерантности. Однако эскалация дозы также возможна в результате ОИГ. С точки зрения механизма развития толерантность отражает десенсибилизацию антиноцицептивных путей к опиоидам, тогда как гипералгезия включает сенсibilизацию проноцицептивных путей. Такое различие не является тривиальным и становится актуальным при попытке преодолеть потерю анальгетического эффекта. Толерантность можно устранить, увеличивая дозу опиоидов, в то время как то же самое вмешательство может привести к усилению боли при ОИГ.

Опиоидиндуцированная гипералгезия vs синдрома отмены (пропуск приема опиоида)

Проявления синдрома отмены, кроме изменений интенсивности болевых ощущений, сопровождаются дополнительными адренергическими симптомами. Обычно стимуляция μ -рецепторов опиоидами приводит к меньшему высвобождению норадреналина голу-

Таблица 1. Дифференциальная диагностика опиоидиндуцированной гипералгезии и других состояний, связанных с применением опиоидов

Table 1. Differential diagnosis of opioid-induced hyperalgesia and other opioid-related conditions

Состояние Condition	Клинические признаки Clinical signs	Начало Onset	Реакция на лечение опиоидами Response to opioid treatment
Опиоидиндуцированная гипералгезия Opioid-induced hyperalgesia	Характеризуется парадоксальным усилением боли, аллодинией и гиперпатией. Боль может возникать в другом месте и быть диффузной и плохо локализуемой It is characterized by paradoxical increase in pain, allodynia and hyperpathy. Pain may occur in a different place and be diffuse and poorly localized	Обычно постепенное начало Usually gradual onset	Боль усиливается Pain is increased
Толерантность к опиоидам Opioid tolerance	Характеризуется постоянной болью и четкой локализацией It is characterized by constant pain and clear localization	Постепенное Gradual	Боль уменьшается Pain is decreased
Прогрессирование заболевания Disease progression	Боль постепенно усиливается, несмотря на прием опиоидов. Боль может быть локализована в другом месте, нежели изначально The pain gradually increases despite taking opioids. Pain can be localized in a different place than initially	Постепенное Gradual	Боль уменьшается Pain is decreased
Опиоидная зависимость Opioid addiction	Характеризуется поведением, которое включает в себя нарушение контроля приема препарата и компульсивное его использование. Боль может присутствовать или отсутствовать It is characterized by behavior that includes impaired control of the drug and its compulsive use. Pain may or may not be present	Постепенное Gradual	Боль может уменьшиться, но аномальное поведение может ухудшиться Pain may decrease, but abnormal behavior may worsen
Опиоидная зависимость Opioid withdrawal	В острой фазе характеризуется адренергическими симптомами, такими как тахикардия, гипертензия и потливость. Также могут наблюдаться гриппоподобные симптомы, боль в животе и диарея. Болевые ощущения усиливаются, и распространение боли может выходить за пределы ранее существовавшей боли In the acute phase, it is characterized by adrenergic symptoms such as tachycardia, hypertension and sweating. Flu-like symptoms, abdominal pain, and diarrhea may also occur. Pain increases, and spread of pain may extend beyond pre-existing pain location	Резкое Acute	Боль уменьшается Pain is decreased

бым пятном и вызывает снижение артериального давления, мышечного тонуса [34]. Однако при повторном воздействии препарата нейроны становятся толерантными и уровни норадреналина нормализуются. Прекращение приема опиоидов приводит к повышению уровня норадреналина и вызывает симптомы опиоидной «абстиненции», включая мышечные спазмы, спазмы в животе, тревогу, учащенное сердцебиение и приливы [35]. Симптомы отмены короткодействующих опиоидов (например, морфина, оксикодона) обычно проявляются в течение 12 ч после прекращения приема, достигают пика через 36–72 ч и постепенно спадают в течение 4–7 дней [36].

Опиоидиндуцированная гипералгезия и зависимость

Зависимость — это состояние, при котором возникает компульсивное (принудительное) стремление употреблять препарат, несмотря на негативные последствия. Она включает психическую и физическую составляющие, проявляющиеся в нарушении контроля над его приемом. Для диагностики зависимости используют критерии, которые включают поведенческие признаки злоупотребления и утрату контроля над приемом препарата.

Научные исследования подтверждают, что толерантность и зависимость имеют различные механизмы на уровне нейрофизиологии: толерантность связана с десенситизацией опиоидных рецепторов и изменениями в сигнальных путях, тогда как зависимость связана с нейропластическими изменениями в системах вознаграждения мозга, включая мезолимбическую систему [37]. Считается, что у онкологических пациентов частота формирования пристрастия к опиоидам крайне низка и составляет, по данным последнего обзора по этой проблеме, около 0,5–2,4 % [38]. Однако с появлением усовершенствованных методов диагностики и лечения онкопатологии, увеличением выживаемости пациентов крайне важно понимать риски, связанные с злоупотреблением опиоидами, и соблюдать рекомендации по выявлению онкологических пациентов с риском развития или страдающих от расстройства, связанного с употреблением опиоидов [39].

Количественное сенсорное тестирование

Количественное сенсорное тестирование (КСТ) — это инструмент оценки боли, который включает применение различных механических и термических стимулов контролируемой интенсивности для измерения болевого порога человека. Тестирование оценивает функцию нервных волокон Аβ, Аδ и С, а также цен-

тральных путей обработки боли. КСТ полезно для количественной оценки и мониторинга наличия и тяжести либо положительных (например, аллодинии и гипералгезии), либо отрицательных сенсорных явлений (например, гипестезии и гипоалгезии). В настоящее время КСТ предложено для диагностики ОИГ.

Накапливаются доказательства того, что использование КСТ может помочь выявить развитие ОИГ. Однако характер результатов теста может отличаться в зависимости от используемого метода тестирования (например, электростимуляция или холодовой тест) и других факторов, таких как концентрация опиоидов в сыворотке. КСТ показало изменения в восприятии боли у пациентов, проходящих длительную опиоидную терапию. Например, у лиц с историей злоупотребления опиоидами, проходящих лечение метадонном, наблюдалось снижение толерантности к боли и повышение чувствительности к холодовым стимулам по сравнению с ответами КСТ в контрольной группе [40].

R. Kawanaka и соавт. оценили влияние интраоперационного введения фентанила и ремифентанила на послеоперационную боль и болевой порог при надавливании, оцениваемый с помощью альгометра. Болевой порог значительно снизился в обеих группах через 3 ч после операции по сравнению с дооперационными значениями и восстановился через 24 ч [41].

Систематический обзор и метаанализ, выполненные группой исследователей под руководством С. Higgins, показали, что различия в результатах исследований могут быть связаны с типами процедур КСТ и модальностями стимуляции [42].

Стратегия управления симптомами при возникновении опиоидиндуцированной гипералгезии

Важным аспектом в лечении ОИГ является правильная постановка диагноза.

Опросник для облегчения диагностики

- Боль усиливается со временем, несмотря на увеличение дозы опиоида >30 % от общей суточной?
- Первоначальная область боли становится более размытой, генерализованной?
- Качественные характеристики боли резко меняются, ее труднее идентифицировать пациенту?
- Развивается диффузная генерализованная аллодиния, не связанная с исходной болью?
- Пациент страдает от тревоги и бессонницы, может быть спутанность сознания?
- Миоклонус (короткие подергивания мышц, длящиеся 1–2 сек)?

Алгоритм действий при ОИГ

- Увеличить дозу опиоида на 30–50 % и оценить эффективность (толерантность).
- Уменьшить дозу опиоида на 50 % и оценить эффект (ОИГ).
- Использовать опиоиды с особыми свойствами, которые могут смягчить ОИГ (бупренорфин).
- Использовать антагонисты NMDA-рецепторов (кетамин).
- Добавить нестероидные противовоспалительные препараты (если нет противопоказаний).
- Использовать габапентиноиды (прегабалин/габапентин).
- Использовать для купирования возбуждения дексметомедин (гипнотик с обезболивающим действием, не вызывает депрессию дыхания).
- Использовать немедикаментозные методы: физиотерапию, психологическую поддержку

Первый шаг, согласно алгоритму, который следует выполнить обязательно, — увеличение дозы опиоидов и оценка эффективности. Если боль уменьшается с увеличением дозы, это говорит о наличии толерантности к опиоидам, а не о ОИГ. Однако если боль усиливается, это может указывать на ОИГ. Пациенты могут испытывать усиление боли с увеличением дозы опиоида, а также снижение порога обнаружения боли — 2 признака, которые отличают толерантность от гипералгезии. Настоятельно рекомендуется провести тщательное клиническое исследование с картированием областей гипералгезии, дизестезии/или аллодинии, если есть возможность, выполнить тест на термическую и механическую аллодинию и временную суммацию. Если нет специального аппарата для количественного сенсорного тестирования, можно использовать прикроватные методы, которые детально описаны в рекомендациях Немецкого общества по нейропатической боли.

Снижение дозы опиоида

Снижение дозы опиоида может уменьшить гипералгезию и снизить интенсивность боли. Хотя это может показаться нелогичным, имеются публикации об успешности применения данной стратегии. Обычно рекомендуют снизить дозу опиоида на 40–50 % [43].

Ротация опиоидов

Переход с одного наркотического анальгетика на другой может восстановить эффективность опиоидной анальгезии у пациента, у которого развилась толерантность к одному конкретному опиоиду. Для расчета доз, которые обеспечат примерно такой же анальгетический ответ на основе эффективности и биодоступности, используется принцип эквивалентности доз.

При переводе пациентов с одного опиоида на другой предлагаемый протокол заключается в снижении дозы нового опиоида на 25–50 % для учета неполной перекрестной толерантности [44]. Дозу нового опиоида можно титровать в сторону увеличения, если боль усиливается или не контролируется должным образом. Для ротации часто используются препараты фентанил и бупренорфин.

Фентанил

Переход от производного фенантрена (морфин) к производному пиперидина фентанилу может быть полезен для пациентов с толерантностью [45]. Физико-химические свойства фентанила делают его идеальным препаратом для доставки через кожу. Он имеет низкую молекулярную массу, высокую липофильность, высокую эффективность, но может быть неэффективен у пациентов с выраженным дефицитом массы тела и подкожно-жировой клетчатки.

Бупренорфин

Бупренорфин считается еще одним возможным вариантом для проведения ротации в основном из-за его высокой липофильности и уникальных свойств, таких как частичный агонизм в отношении μ -рецептора и антагонизм в отношении κ -рецептора. Бупренорфин может быть эффективен при лечении симптомов ОИГ, поскольку он противодействует эффектам спинальных динорфинов (известных агонистов κ -рецептора), синтез которых увеличивается во время приема опиоидов [46]. Он доступен в виде трансдермального пластыря или в сублингвальной форме.

Кетамин

Кетамин оказывает анальгетическое действие в первую очередь за счет неконкурентного антагонизма с NMDA-рецептором. Он эффективен у пациентов с хронической болью, которым требуются большие дозы опиоидов для анальгезии, или у тех, кто проявляет толерантность к опиоидам в периоперационном периоде [47].

На основании многочисленных публикаций об использовании кетамина для лечения хронической боли G. Hocking, M.J. Cousins предложили его эффективную оптимальную дозу при внутривенном и подкожном введении в диапазоне 0,125–0,3 мг/кг/ч [48].

Нестероидные противовоспалительные препараты

Это еще одна группа средств, используемых для облегчения симптомов ОИГ. Было показано, что простагландины модулируют ноцицептивную обработку [49] и стимулируют высвобождение возбуждающей аминокислоты глутамата в задних рогах спинного мозга, активируясь в ответ на периферические стимулы, вызывающие боль. Таким образом, было по-

казано, что нестероидные противовоспалительные препараты подавляют повышенную чувствительность к боли, вызванную активацией NMDA-рецепторов и субстанции Р в спинальных нейронах [50]. Клинических исследований или метаанализов о влиянии ингибиторов циклооксигеназы на ОИГ еще нет, их положительный эффект был доказан на животных моделях и добровольцах [51].

Габапентиноиды

Габапентиноиды (габапентин и прегабалин) — еще одна группа препаратов, которая используется при ОИГ. Изначально они были разработаны как аналоги ГАМК, но не оказывают никакого воздействия на ГАМК-рецепторы. Габапентиноиды связываются с рецепторами $\alpha 2\delta$ с большим сродством к $\alpha 2\delta$ -1-субъединице потенциалзависимых кальциевых каналов. Эта связь нарушает работу потенциалзависимых каналов и снижает высвобождение различных нейротрансмиттеров, включая глутамат, норадреналин и субстанцию Р [52]. При взаимодействии с $\alpha 2\delta$ -1 габапентиноиды в ганглиях задних корешков подавляют процессы, опосредованные тромбоспондином, стимулируют захват глутамата транспортерами возбуждающих аминокислот. Механизмы, не связанные напрямую с высвобождением нейромедиаторов в заднем роге, включают подавление нисходящего серотонинергического облегчения в ноцицептивных путях, стимуляцию нисходящего торможения, противовоспалительное действие за счет снижения уровня провоспалительных медиаторов [53]. Было показано, что прегабалин уменьшает гипералгезию и аллодинию у людей-добровольцев и в опытах на животных моделях [54].

Р. Compton и соавт. оценили ОИГ и эффекты габапентина для облегчения экспериментальной боли у пациентов, получавших метадон. Ежедневно в течение 1 нед пациенты принимали 2400 мг габапентина перорально, а болевые пороги оценивали с помощью стандартизированного холодового теста. Экспериментальная группа показала статистически значимую нормализацию болевого порога и толерантности к холодовой боли по сравнению с контрольной группой. Этот эксперимент предоставил доказательства, подтверждающие эффективность терапии габапентином с минимальными побочными эффектами при лечении ОИГ [40].

Однако N. Stoicea и соавт., проанализировав публикации по назначению габапентиноидов, пришли к выводу о том, что применение габапентина для смягчения симптомов ОИГ все еще требует подтверждения в крупномасштабных стандартизированных исследованиях [55]. Несмотря на недостаток крупномасштабных контролируемых исследований, эксперты все же рекомендуют использовать габапентиноиды при ОИГ [56].

Дексмететомидин — мощный и высокоселективный агонист α -2-адренорецепторов с симпатолитическим,

анксиолитическим и анальгезирующим действием. Препарат может уменьшать боль, снижая активность норадренергических нейронов в голубом пятне (locus coeruleus) — области мозга, участвующей в обработке болевых сигналов. Это снижение активности нейронов подавляет высвобождение норадреналина и снижает активность нисходящего норадренергического пути, который передает болевые сигналы [57]. В спинном мозге дексмететомидин может напрямую ингибировать проведение боли, снижая высвобождение субстанции Р и глутамата из первичных афферентных нервных волокон и гиперполяризуя спинномозговые интернейроны. Это действие опосредовано рецепторами, сопряженными с G-белком и активацией калиевых каналов [58]. Дексмететомидин уменьшает боль, модулируя воспалительную реакцию. Он может подавлять высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 6 и фактор некроза опухоли α . Кроме того, было показано, что дексмететомидин влияет на сигнальный путь Keap1/Nrf2, который играет важную роль в регуляции воспаления [59]. Дексмететомидин также может помочь предотвратить развитие толерантности к опиоидам, что означает, что организму не требуются более высокие дозы опиоида для достижения того же обезболивающего эффекта с течением времени, и снизить тревожность и агитацию [58].

Практические аспекты ведения пациента с хронической болью, принимающего опиоиды

Оценка и лечение пациентов с подозрением на ОИГ с хронической онкологической болью — длительный и сложный процесс. Титрование применяемых доз опиоидов может выявить закономерности улучшения или ухудшения гипералгезии. Для дифференциальной диагностики различных состояний, которые могут развиваться при терапии опиоидами, требуется тщательное документирование изменений доз и реакций пациентов.

Стратегия снижения риска развития опиоидиндуцированной гипералгезии

Снижение общей дозы опиоидов может уменьшить риск ОИГ. Этому способствует использование коанальгетиков и немедикаментозных методов лечения. Исследования показали, что когнитивно-поведенческая терапия — эффективная стратегия лечения у пациентов с хроническими болями. С помощью психологических вмешательств боль может быть уменьшена, что даст возможность снизить дозы опиоидов [60].

Заключение

Опиоидиндуцированная гипералгезия — клинический феномен, который бросает вызов нашим давним убеждениям о пользе опиоидов для лечения боли. Что-

бы отличить, вызвано ли нарастание интенсивности боли прогрессированием заболевания или ОИГ, требуется умелое применение мультимодального, ориенти-

рованного на пациента подхода. На данный момент лучшим способом профилактики ОИГ является разумное использование опиоидов при лечении боли.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kim S.H., Stoicea N., Soghomonyan S., Bergese S. D. Intraoperative use of remifentanyl and opioid induced hyperalgesia/ acute opioid tolerance: systematic review. *Front Pharmacol* 2014;5:108. DOI: 10.3389/fphar.2014.00108
- Ballantyne J.C. Opioids for chronic nonterminal pain. *South Med J* 2006;99:1245–55. DOI:10.1097/01.smj.0000223946.19256.17
- Rossbach M.J. Ueber die Gewöhnung an Gifte. *Pflügers Archiv Gesamte Physiologie des Menschen* 1880;21:213–25.
- Andrews H.L. The effect of opiates on the pain threshold in post-addicts. *J Clin Invest* 1943;22(4):511–6. DOI: 10.1172/JCI101420
- Kayan S., Woods L.A., Mitchell C.L. Morphine-induced hyperalgesia in rats tested on the hot plate. *J Pharmacol Exp Ther* 1971;177(3):509–13.
- Angst M.S., Clark J.D. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2006;104(3):570–87. DOI: 10.1097/00000542-200603000-00025
- Waldron D., Levins K., Murphy D. et al. Reflecting on cancer pain as constant acute pain, not chronic pain. 'Known knowns, known unknowns, unknown unknowns'. *Curr Oncol Rep* 2025;27(5):584–600. DOI: 10.1007/s11912-025-01642-w
- Low Y., Clarke C.F., Huh B.K. Opioid-induced hyperalgesia: a review of epidemiology, mechanisms and management. *Singapore Med J* 2012;53(5):357–60.
- Kaneria A. Opioid-induced hyperalgesia: when pain killers make pain worse. *BMJ Case Rep* 2014;1564. DOI:10.1136/bcr-2014-204551
- Weber L., Yeomans D.C., Tzabazis A. Opioid-induced hyperalgesia in clinical anesthesia practice: what has remained from theoretical concepts and experimental studies? *Curr Opin Anaesthesiol* 2017;30(4):458–65. doi: 10.1097/ACO.0000000000000485
- Kum E., Buckley N., De Leon-Casasola O. et al. Attitudes towards and management of opioid-induced hyperalgesia: a survey of chronic pain practitioners. *Clin J Pain* 2020;36(5):359–64. DOI:10.1097/AJP.0000000000000814
- Roeckel L.A., Le Coz G.M., Gaveriaux-Ruff C., Simonin F. Opioid-induced hyperalgesia: cellular and molecular mechanisms. *Neuroscience* 2016;338:160–82. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.06.029
- Mao J. Opioid-induced hyperalgesia. *Pain Clinical Updates* 2008;16:1–4.
- Vergara F., Sardi N.F., Pescador A.C. et al. Contribution of mesolimbic dopamine and kappa opioid systems to the transition from acute to chronic pain. *Neuropharmacology* 2020;178:108226. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2020.108226
- Peng B., Jiao Y., Zhang Y. et al. Bulbosplinal nociceptive ON and OFF cells related neural circuits and transmitters. *Front Pharmacol* 2023;14:1159753. DOI: 10.3389/fphar.2023.1159753
- Sasaki M., Kamiya Y., Bamba K. et al. Serotonin plays a key role in the development of opioid-induced hyperalgesia in mice. *J Pain* 2021;22(6):715–29. DOI: 10.1016/j.jpain.2020.12.008
- Matthes H.W., Maldonado R., Simonin F. et al. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the mu-opioid-receptor gene. *Nature* 1996;383(6603):819–23. DOI:10.1038/383819a0
- Zhu Y., King M.A., Schuller A.G.P. et al. Retention of supraspinal delta-like analgesia and loss of morphine tolerance in δ -opioid receptor knockout mice. *Neuron* 1999;24(1):243–52. DOI:10.1016/S0896-6273(00)80836-3
- Ikeda K., Kobayashi T., Kumanishi T. et al. Involvement of G-protein-activated inwardly rectifying K⁺ (GIRK) channels in opioid-induced analgesia. *Neurosci Res* 2000;38:113–6. DOI: 10.1016/S0168-0102(00)00144-9
- Bourinet E., Soong T.W., Stea A., Snutch T.P. Determinants of the G protein-dependent opioid modulation of neuronal calcium channels. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:1486–91. DOI: 10.1073/pnas.93.4.1486.
- Porreca F., Cowan A., Raffa R.B., Tal-larida R.J. Estimation *in vivo* of the receptor constants of morphine in naive and morphine-tolerant rats. *Life Sci* 1982;31(20-21):2355–8. DOI: 10.1016/0024-3205(82)90155-2
- Stein C. Opioid Receptors. *Annu Rev Med* 2016;67:433–51. PubMed DOI: 10.1146/annurev-med-062613-093100
- Wang X., Loram L.C., Ramos K. et al. Morphine activates neuroinflammation in a manner parallel to endotoxin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:6325–30. DOI: 10.1073/pnas.1200130109
- Watkins L.R., Hutchinson M.R., Rice K.C., Maier S.F. The "toll" of opioid-induced glial activation: improving the clinical efficacy of opioids by targeting glia. *Trends Pharmacol Sci* 2009;30:581–91. DOI: 10.1016/j.tips.2009.08.002
- Liu Y.-C., Berta T., Liu T. et al. Acute morphine induces matrix metalloproteinase-9 up-regulation in primary sensory neurons to mask opioid-induced analgesia in mice. *Molecular Pain* 2012;8–19. DOI: 10.1186/1744-8069-8-19
- Zhou J., Ma R., Jin Y. et al. Molecular mechanisms of opioid tolerance: from opioid receptors to inflammatory mediators (review). *Exp Ther Med* 2021;22:1–8. DOI:10.3892/etm.2021.10437
- Celerier E., Laulin J.-P., Corcuff J.-B. et al. Progressive enhancement of delayed hyperalgesia induced by repeated heroin administration: A sensitization process. *J Neurosci* 2001;21(11):4074–80. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-11-04074.2001
- Li X., Angst M.S., Clark J.D. Opioid-induced hyperalgesia and incisional pain. *Anesth Analg* 2001;93:204–9. DOI: 10.1097/00000539-200107000-00040
- Célérier E., Rivat C., Jun Y. et al. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. *Anesthesiology* 2000;92:465–72. DOI:10.1097/00000542-200002000-00029
- Sampaio-Cunha T.J., Martins I. Knowing the enemy is halfway towards victory: a scoping review on opioid-induced hyperalgesia. *J Clin Med* 2022;11(20):6161. DOI: 10.3390/jcm11206161
- Wasserman R.A., Brummett C.M., Goesling J. et al. Characteristics of chronic pain patients who take opioids and persistently report high pain intensity. *Reg Anesth Pain Med* 2014;39(1):13–7. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000024
- Martel M.O., Petersen K., Cornelius M. et al. Endogenous pain modulation profiles among individuals with chronic pain: relation to opioid use. *J Pain* 2019;20(4):462–71. DOI: 10.1016/j.jpain.2018.10.004
- Fletcher D., Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2014;112(6):991–1004. DOI: 10.1093/bja/aeu137
- Kosten T.R., George T.P. The neurobiology of opioid dependence: implications for treatment. *Sci Pract Perspect* 2002;1(1):13–20. DOI:10.1151/spp021113
- Rivet C., Ballantyne J. The dark side of opioids in pain management: basic science explains clinical observation. *Pain Rep* 2016;1(2):e570. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000570

36. Kosten T.R., O'Connor P.G. Management of drug and alcohol withdrawal. *N Engl J Med* 2003;348(18):1786–95. DOI: 10.1056/NEJMr020617
37. Volkow N.D., Koob G.F., McLellan A.T. Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *N Engl J Med* 2016; 374(4):363–71. DOI: 10.1056/NEJMr1511480
38. Ako T., Ørnskov M.P., Lykke C. et al. Prevalence of opioid misuse in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2024;131:1014–20. DOI: 10.1038/s41416-024-02802-8
39. Lewis C.E.S., Schutzer-Weissmann J., Farquhar-Smith P. Opioid use disorder in cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care* 2023;17(2):98–103. DOI: 10.1097/SPC.0000000000000640
40. Compton P., Charuvastra V.C., Ling W. Pain intolerance in opioid-maintained former opiate addicts: effect of long-acting maintenance agent. *Drug Alcohol Depend* 2001;63(2):139–46. DOI: 10.1016/S0376-8716(00)00200-3
41. Kawanaka R., Sakuma S., Kokubun H. et al. Effects of Intraoperative opioid administration on postoperative pain and pain threshold: a randomized controlled study *J Clin Med* 2022;11:5587. DOI: 10.3390/jcm11195587
42. Higgins C., Smith B.H., Matthews K. Evidence of opioid-induced hyperalgesia in clinical populations after chronic opioid exposure: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2019;122(6):e114–26. DOI: 10.1016/j.bja.2018.09.019
43. Henry S.G., Paterniti D.A., Feng B. et al. Patients' experience with opioid tapering: a conceptual model with recommendations for clinicians. *J Pain* 2019;20(2):181–91. DOI: 10.1016/j.jpain.2018.09.001
44. Treillet E., Laurent S., Hadjiat Y. Practical management of opioid rotation and equianalgesia. *J Pain Res* 2018;11:2587–601. DOI: 10.2147/JPR.S170269
45. Reddy A., Yennurajalingam S., Reddy S. et al. The opioid rotation ratio from transdermal fentanyl to "Strong" opioids in patients with cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2016;51(6):1040–5.
46. Vanderah T.W., Gardell L.R., Burgess S.E. et al. Dynorphin promotes abnormal pain and spinal opioid antinociceptive tolerance. *J Neurosci* 2000;20(18):7074–9. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-18-07074.2000
47. Forero M., Chan P.S., Restrepo-Garces C.E. Successful reversal of hyperalgesia/myoclonus complex with low-dose ketamine infusion. *Pain Pract* 2012;12(2):154–8. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2011.00475
48. Hocking G., Cousins M.J. Ketamine in chronic pain management: an evidence-based review. *Anesth Analg* 2003;97(6):1730–9.
49. Baba H., Kohno T., Moore K.A., Woolf C.J. Direct activation of rat spinal dorsal horn neurons by prostaglandin E2. *J Neurosci* 2001;21(5):1750–6. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-05-01750.2001
50. Yaksh T.L., Malmberg A.B. Spinal actions of NSAIDs in blocking spinally mediated hyperalgesia: The role of cyclooxygenase products. *Agents Actions Suppl* 1993;41:89–100.
51. Peng Y., Zang T., Zhou L. et al. COX-2 contributed to the remifentanyl-induced hyperalgesia related to ephrinB/EphB signaling. *Neurological Res* 2019;41:519–27. DOI: 10.1080/01616412.2019.1580459
52. Bannister K., Sikandar S., Bauer C.S. et al. Pregabalin suppresses spinal neuronal hyperexcitability and visceral hypersensitivity in the absence of peripheral pathophysiology. *Anesthesiology* 2011;115:144–52. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31821f6545
53. Chincholkar M. Analgesic mechanisms of gabapentinoids and effects in experimental pain models: a narrative review. *Br J Anaesth* 2018;120(6):1315–34. DOI: 10.1016/j.bja.2018.02.066
54. Chizh B.A., Göhring M., Tröster A. et al. Effects of oral pregabalin and aprepitant on pain and central sensitization in the electrical hyperalgesia model in human volunteers. *Br J Anaesth* 2007;98:246–54. DOI: 10.1093/bja/ael344
55. Stoicea N., Russell D., Weidner G. et al. Opioid-induced hyperalgesia in chronic pain patients and the mitigating effects of gabapentin. *Front Pharmacol* 2015;6:104. DOI: 10.3389/fphar.2015.00104
56. Archambault L., Bertrand K., Martel M.O. et al. The current state of knowledge on care for co-occurring chronic pain and opioid use disorder: A scoping review. *J Clin Nurs* 2024;33(8):3056–76. DOI: 10.1111/jocn.17139
57. Pertovaara A. Noradrenergic pain modulation. *Prog Neurobiol* 2006;80(2):53–83. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2006.08.001
58. Al-Hassan A., Weissman B., Chowdhury S. et al. Comparative efficacy of dexmedetomidine and remifentanyl in reducing postoperative pain and opioid use: a systematic review. *Cureus* 2025;17(2):e79759. DOI: 10.7759/cureus.79759
59. Lan J., Zheng J., Feng J., Peng W. Nrf2 mediates the antinociceptive activity of dexmedetomidine in an acute inflammatory visceral pain rat model by activating the NF-κB sensor. *Cell Biochem Funct* 2020;38(1):97–105. DOI: 10.1002/cbf.3456
60. Silverman S.M. Opioid-induced hyperalgesia: clinical implications for the pain practitioner. *Pain Phys* 2009;12(3):679–84.

Декларация о наличии данных. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

Data Availability Statement. Data that support the findings of this study are available from the corresponding author, upon reasonable request.

Вклад авторов

А.П. Спасова: разработка идеи статьи, анализ литературы по теме статьи, написание статьи;

А.М. Дороженко, Е.Н. Базарова: анализ литературы по теме статьи;

А.А. Рязанкина: разработка идеи статьи, анализ литературы по теме статьи;

О.Ю. Барышева: написание статьи.

Authors' contributions

A.P. Spasova: developing the idea of the article, analyzing the literature on the topic of the article, writing the article;

A.M. Dorozhenko, E.N. Bazarova: literature analysis on the topic of the article;

A.A. Ryazankina: development of the idea of the article, analysis of the literature on the topic of the article;

O.Yu. Barysheva: writing an article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.П. Спасова / A.P. Spasova: <https://orcid.org/0000-0002-2797-4740>

А.М. Дороженко / A.M. Dorozhenko: <https://orcid.org/0000-0002-0059-326X>

А.А. Рязанкина / A.A. Ryazankina: <https://orcid.org/0000-0001-7195-6307>

О.Ю. Барышева / O.Yu. Barysheva: <https://orcid.org/0000-0001-6317-1243>

Е.Н. Базарова / E.N. Bazarova: <https://orcid.org/0009-0006-3490-3082>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 22.08.2025. **Принята к публикации:** 29.09.2025. **Опубликована онлайн:** 25.12.2025.
Article submitted: 22.08.2025. **Accepted for publication:** 29.09.2025. **Published online:** 25.12.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-3-76-84>

Кардиоваскулярная токсичность антиGD2-специфичных моноклональных антител у пациента с остеосаркомой Описание клинического случая

А.А. Кулева¹, С.А. Кулева^{1, 2}, Р.И. Хабарова^{1, 2}, Е.М. Сенчуров^{1, 2}, Е.А. Михайлова¹, К.М. Борокшинова¹,
В.С. Игнатова¹, Е.А. Просекина¹, Т.Л. Вершинина³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контакты: Алика Альбертовна Кулева kuleva.alika@mail.ru

Иммуноterapia – один из наиболее эффективных методов лечения онкологических заболеваний. Существует 5 основных классов иммунотерапии, в том числе лечение Т-клетками с химерным антигенным рецептором, ингибиторами контрольных точек, противораковыми вакцинами, таргетная терапия на основе антител и онколитические вирусы. На примере взрослой когорты доказано, что иммуноterapia повышает выживаемость пациентов с онкологическими заболеваниями. В то же время у некоторых больных она может вызвать иммуноопосредованную воспалительную реакцию и способствовать неблагоприятной иммунной модуляции сердца и возникновению сердечной недостаточности. Иммуноterapia может воздействовать на многие компоненты сердечно-сосудистой системы, включая миокард, кровеносные сосуды, электрическую проводящую систему и перикард. Активированные Т-лимфоциты (CD4+ и CD8+-Т-клетки) после применения иммунных препаратов проникают в сердечную ткань и скелетные мышцы, что приводит к локальному воспалению и повреждению. Дополнительные теоретические механизмы развития побочных эффектов включают распознавание аутоантителами собственных антигенов и опосредованное Т-клетками повреждение кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток, находящихся в состоянии стресса. После лечения с привлечением Т-клеток может повышаться уровень провоспалительных цитокинов, что нередко является причиной развития синдрома высвобождения цитокинов, возникновение которого считается «целевым, неопухолевым» эффектом. Провоспалительные цитокины могут оказывать негативное цитотоксическое воздействие на кардиомиоциты, что приводит к снижению сократительной способности миокарда, кардиомиопатии и гипотензии. В этом обзоре представлен клинический случай развития кардиотоксичности, обусловленной использованием антиGD2-моноклональных антител, у ребенка с рефрактерной формой остеосаркомы.

Ключевые слова: дети, остеогенная саркома, иммуноterapia, кардиоваскулярная токсичность, антиGD2-моноклональные антитела

Для цитирования: Кулева А.А., Кулева С.А., Хабарова Р.И. и др. Кардиоваскулярная токсичность антиGD2-специфичных моноклональных антител у пациента с остеосаркомой. Описание клинического случая. Поддерживающая терапия в онкологии 2025;2(3):76–84.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-3-76-84>

Cardiovascular toxicity of antiGD2-specific monoclonal antibodies in a patient with osteosarcoma. A clinical case report

Alika A. Kulyova¹, Svetlana A. Kulyova^{1,2}, Rina I. Khabarova^{1,2}, Evgeniy M. Senchurov^{1,2}, Elena A. Mikhailova¹, Ksenia M. Borokshinova¹, Valeria S. Ignatova¹, Elizaveta A. Prosekina¹, Tatiana L. Vershinina³

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg 197758, Russia;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia;

³Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia

Contacts: Alika Albertovna Kulyova kuleva.alika@mail.ru

Immunotherapy is one of the most effective methods of cancer therapy. There are five main groups of immunotherapy, including treatment with chimeric antigen receptor T cells, checkpoint inhibitors, anticancer vaccines, antibody-based targeted therapies, and oncolytic viruses. On the adult cohort of patients, immunotherapy has been proven to increase the survival rate of patients with cancer. At the same time, in some patients, it can cause an immune-mediated damage and contribute to unfavorable heart immune modulation and heart failure. Immunotherapy can target many components of the cardiovascular system, including the myocardium, blood vessels, electrical wiring, and the pericardium. Activated T lymphocytes (CD4 + and CD8 + T cells) penetrate the heart tissue and skeletal targets, which leads to local inflammation and damage. Additional theoretical mechanisms for side effects include autoantibody recognition of self-antigens and T cell-mediated damage to cardiomyocytes and stressed endothelial cells. After treatment with T cells, the level of proinflammatory cytokines may increase, which is often the cause of cytokine release syndrome, the occurrence of which is considered a “targeted, non-neoplastic” effect. Proinflammatory cytokines can have negative cytotoxic effects on cardiomyocytes, resulting in reduced myocardial contractility, cardiomyopathy, and hypotension. This review presents a clinical case of cardiotoxicity due to the use of antiGD2 monoclonal antibodies in a child with a refractory form of osteosarcoma.

Keywords: children, osteosarcoma, immunotherapy, cardiovascular toxicity, antiGD2 monoclonal antibodies

For citation: Kulyova A.A., Kulyova S.A., Khabarova R.I. et al. Cardiovascular toxicity of antiGD2-specific monoclonal antibodies in a patient with osteosarcoma. A clinical case report. *Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology* 2025;2(3):76–84. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-3-76-84>

Введение

Противоопухолевая иммунотерапия — новая лечебная опция в детской онкологии. В то время как у взрослых она прочно вошла в арсенал средств первой линии противоопухолевого лечения злокачественных опухолей, в детской практике иммунотерапия пока являет собой смелый опыт в комплексных программах лечения рефрактерных и рецидивирующих форм новообразований. Каждый противоопухолевый иммунный препарат — это уникальный ключ, открывающий новые возможности активации иммунной системы, чтобы направить ее мощь против злокачественного процесса.

Стимулируя клеточное звено иммунитета, эти препараты способны вызывать как мощный противоопухолевый ответ, так и провоцировать каскад воспалительных иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ). Возникая, они создают угрозу для стабильности практически всех органов и систем. К счастью, иоНЯ в большинстве случаев обратимы и эффективно купируются кортикостероидной терапией. Однако в редких случаях (0,3–1,3 %) такие побочные эффекты, как иммуноопосредованные гепатит, энце-

фалит, пневмонит и миокардит, могут привести к летальному исходу.

Хотя миокардит встречается лишь в 1 % случаев (по данным литературы, частота заболеваемости составляет 0,27–1,14 %), он имеет самый высокий уровень смертности (39,7 %) по сравнению с другими осложнениями [1]. В большинстве случаев кардиотоксичность, опосредованная активаторами иммунного ответа, возникает в течение первых 3 мес терапии, а средний срок от момента начала противоопухолевого лечения до манифестации осложнения составляет 17–34 дня. Однако описаны и более поздние сроки его появления. Иммуноопосредованный миокардит чаще возникает у пациентов, получающих комбинированную терапию, и с большей вероятностью протекает тяжелее, чем миокардит при монотерапии, что, возможно, связано с избыточной, аддитивной ролью комбинаций в иммунной регуляции.

У пациентов может наблюдаться широкий спектр симптомов: от стенокардии и одышки до молниеносного миокардита и внезапной остановки сердечной деятельности. С клинической точки зрения миокардит

является аритмогенным и связан с миозитом и синдромом, похожим на миастению, возникающими из-за «нацеливания» Т-клеток на общий антиген скелетных и сердечных мышц. Анализ публикаций, посвященных осложнениям у онкологических больных, в лечебной программе которых используются иммуноонкологические препараты, выявил, что риск сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркта миокарда, ишемии) у них в 3 раза выше, чем в популяции, не получающей данные препараты [1].

Выраженность любых нежелательных явлений требует тщательной оценки по 5-балльной шкале (от 1-й до 5-й степени тяжести) в соответствии с критериями NCI–CTC-AE (National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events) версии 4.0 и под-

робной регистрации. Нежелательные явления, не нашедшие отражения в номенклатуре CTC-AE, подлежат классификации согласно представленной в табл. 1.

Легкие и умеренные нежелательные явления проходят или самостоятельно, или корректируются симптоматической терапией. Однако тяжелые случаи требуют медикаментозного вмешательства, вплоть до искусственной вентиляции легких и вазопрессорной поддержки, а также применения иммуномодулирующих препаратов для подавления воспалительной реакции.

Комбинированная терапия с использованием антиGD2-специфических моноклональных антител (MA) в настоящее время является стандартом лечения детей с нейробластомой группы высокого риска рецидива/прогрессирования [2, 3]. Однако на сегодняшний

Таблица 1. Определение степени тяжести нежелательных явлений (НЯ), не перечисленных в номенклатуре NCI–CTC-AE

Table 1. Determination of adverse events (AE) severity not listed in the NCI–CTC-AE nomenclature

Степень тяжести по критериям NCI–CTC-AE The NCI–CTC-AE severity criteria	Эквивалентное значение Equivalent value	Определение Definition
1-я степень 1 st degree	Легкое НЯ Mild AE	Бессимптомное течение или легкие симптомы, клинические или только диагностические наблюдения, вмешательство не показано Asymptomatic or mild symptoms, clinical or diagnostic observations only, intervention not indicated
2-я степень 2 nd degree	НЯ средней степени тяжести Moderate AEs	Показано минимальное местное или неинвазивное вмешательство. Ограничена соответствующая возрасту повседневная активность, в том числе приготовление пищи, покупка продуктов питания или одежды, пользование телефоном и т. д. Minimal local or non-invasive intervention is indicated. Age-appropriate daily activities are restricted, including cooking, buying food or clothing, using the phone, etc.
3-я степень 3 rd degree	Тяжелое НЯ Severe AE	Тяжелые или значимые с медицинской точки зрения явления, однако непосредственно не угрожающие жизни и не требующие госпитализации или продления текущей госпитализации. Ограничение возможностей повседневного самообслуживания, неспособность самостоятельно принимать ванну, одеваться и раздеваться, самостоятельно питаться, пользоваться туалетом, принимать лекарственные препараты; при этом, однако, пациент не прикован к постели Severe or medically significant events, that however are not directly life-threatening and are not requiring hospitalization or prolongation of current hospitalization. Limiting the possibilities of everyday self-care, the inability to independently take a bath, dress and undress, eat on their own, use the toilet, take medications; however, the patient is not bedridden
4-я степень 4 th degree	НЯ угрожает жизни или приводит к инвалидизации AEs are life threatening or disabling	Состояние непосредственно угрожает жизни либо вызывает такие стойкие психические и физические состояния, которые ведут к нетрудоспособности или невозможности выполнять повседневную деятельность The condition directly threatens the life or causes such persistent mental and physical conditions that lead to disability or inability to perform daily activities
5-я степень 5 th degree	Смерть Death	НЯ, приводящее к смерти AEs leading to death

день доказано, что нейробластома — не единственная опухоль, на клетках которой гиперэкспрессированы GD2-молекулы. Этот дисаialogанглиозид встречается в клетках меланомы, ретинобластомы, мягкотканых сарком, саркомы Юинга и остеосаркомы (ОС).

Саркомы костей и мягких тканей — это обширная группа злокачественных мезенхимально-клеточных опухолей, составляющая около 6 % всех детских новообразований. За последние несколько десятилетий достигнут значительный прогресс в исследовании молекулярных особенностей данных злокачественных неоплазий. Поскольку на своей поверхности эти опухоли экспрессируют ганглиозид GD2, инкорпорация в схему лечения антиGD2-направленной терапии у детей с рецидивными и рефрактерными формами солидных злокачественных опухолей потенциально может увеличить показатели выживаемости [4, 5]. Однако использование иммунотерапии у ранее глубоко предлеченных детей, особенно в сочетании с химиотерапией, увеличивает риск возникновения иоНЯ. Механизм развития кардиотоксичности при использовании МА до конца не ясен и остается предметом интенсивных исследований. Известно, что эти препараты могут вызывать обратимую дисфункцию кардиомиоцитов, часто связанную с митохондриальными и белковыми повреждениями. Однако, в отличие от других кардиотоксичных препаратов, воздействие на миокард носит преходящий характер, не зависит от кумулятивной дозы препаратов и не приводит к необратимым структурным изменениям. Именно этим в большинстве случаев и объясняется способность сердечной мышцы к восстановлению после отмены препарата, причем происходит это достаточно быстро — в течение нескольких недель или месяцев [6].

В данной статье описан клинический случай возникновения кардиотоксичности после использования антиGD2-МА у пациента с GD2-положительной ОС.

Цель исследования — описание клинического наблюдения кардиоваскулярной токсичности, развившейся на фоне комбинированного использования антиGD2-МА и химиотерапии у пациента с рецидивирующей GD2-положительной ОС.

Клиническое наблюдение

С 2018 по 2022 г. пациенту П., 16 лет, проводилась противоопухолевая терапия по поводу первично-рефрактерной распространенной формы ОС дистального метадиафиза левой бедренной кости с метастатическим поражением легких, IVA стадии, pT2N0M1a. В 2018 г. он получил комплексное лечение согласно протоколу Euratos-2007 с применением цитостатических препаратов в режиме MAP (цисплатин, доксорубин и высокодозный метотрексат). В 2019 г. был зафиксирован первый рецидив с поражением мягких тканей левой подколенной области. Проведено 3 курса полихимиотерапии по схеме

ССЕ (циклофосфамид, карбоплатин, этопозид), 4 курса по схеме ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид), оперативный этап в объеме широкого иссечения рецидивной опухоли мягких тканей левой подколенной области. Далее проведен еще один курс ССЕ и 8 курсов MAP с последующим переходом на метронульную терапию циклофосфамидом и метотрексатом. В 2021 г. диагностирован 2-й рецидив с поражением правого легкого, правой плевральной полости. Пациент получил полихимиотерапию препаратами винкристин, циклофосфамид, цисплатин с последующим оперативным этапом в объеме метастазэктомии из правого легкого и плевры, резекции IV ребра, пластики правого купола диафрагмы местными тканями. Далее продолжена химиотерапия с использованием циклофосфамида, оксалиплатина, топотекана. Суммарно ребенку проведено 25 курсов полихимиотерапии с включением цитостатических лекарственных средств с различными механизмами действия, в том числе препаратов антрациклинового ряда, с достижением кумулятивной дозы доксорубина 300 мг/м².

На момент обращения в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в марте 2022 г. у пациента выявлен 3-й рецидив заболевания с поражением правого легкого и плевры. На следующем этапе реиндукционной терапии выполнено оперативное вмешательство в объеме реторакотомии справа, удаления метастазов из правой плевральной полости, комбинированной резекции диафрагмы с пластикой, анатомической резекции S6 правого легкого, краевой резекции нижней и средней долей правого легкого, гипертермической химиоперфузии правой плевральной полости цисплатином. Методом проточной цитофлуориметрии выявлена экспрессия GD2 в легочных метастазах, которая составила 9,2 %, что с учетом прогрессирующего течения ОС определило показание к началу химиоиммунотерапии и включение пациента в протокол «Открытое неконтролируемое нерандомизированное многоцентровое исследование III фазы по использованию динутуксимабета без/с химиотерапией по выбору исследователя у пациентов до 18 лет с костными и мягкоткаными саркомами с высоким уровнем экспрессии GD2 и прогрессирующим заболеванием на фоне 1-й линии полихимиотерапии» (руководитель С.А. Кулева) [7, 8]. Протокол одобрен локальным комитетом по этике № 8 от 21.05.2021 г. В рамках протокола пациенту был инициирован курс иммунохимиотерапии, который состоял из 2 этапов: цитостатическая терапия гемцитабином и доцетакселом и последующее введение антиGD2-МА. Первый курс больной перенес удовлетворительно, иоНЯ не было отмечено. После 2-го курса у ребенка, согласно общей терминологии критериев побочных эффектов, были диагностированы осложнения в виде кардиотоксичности 3-й степени. При развитии первых клинических симптомов (одышка, периферические отеки, тахикардия, артериальная гипотензия) пациенту была выполнена эхокардиография: фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) составила

26 %, что на 48 % ниже нормы. Также отмечались признаки перегрузки правых камер сердца, расширение нижней полой вены, резкая диффузная гипокинезия стенок левого желудочка. Результаты электрокардиографии (ЭКГ) были непостоянными и включали подъемы сегмента ST; нарушений ритма и проводимости не было; отмечались нарушения процессов реполяризации нижней (изоэлектрические зубцы T в отведениях II, III, aVF), передней, верхушечной, боковой (изоэлектрические зубцы T в отведениях I, aVL; отрицательные зубцы T в отведениях V3–V6, максимально в отведении V4 до 1/4 глубины зубца S) стенок левого желудочка. Биомаркеры кардиотоксичности (уровни тропонина и креатининкиназы) были повышены на протяжении 2 нед (базовые значения 9,01 нг/мл и 694 Ед/л соответственно).

Инициация комплексной кардиопротективной, симптоматической, патогенетической терапии позволила добиться улучшения соматического статуса пациента и роста сердечного выброса. Схема терапии была представлена следующим образом: верошпирон 2,5 мг/кг/сут в 2 приема (диуретик); карведилол 5,25 мг 2 раза в сутки под контролем артериального давления (альфа- и бета-адреноблокатор); фуросемид 10 мг/кг в течение 24-часовой непрерывной инфузии (диуретик). Спустя 2 мес терапии отмечена уверенная тенденция к восстановлению сердечной функции, вплоть до полной нормализации значений (ФВЛЖ 60 %), что позволило пациенту продолжить получение иммунохимиотерапии в рамках протокола.

Обсуждение

Изучение взаимодействия между МА и сердечно-сосудистой системой на молекулярном уровне может способствовать раннему выявлению и профилактике кардиоваскулярных осложнений. Современная и эффективная коррекция этих осложнений в процессе и после иммунотерапии в значительной степени зависит от внимательного анализа стандартных клинических и лабораторных данных. Такие ведущие профессиональные сообщества, как Американское общество клинической онкологии [9], Ассоциация сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов [10], Европейское общество медицинской онкологии [11], Американское общество эхокардиографии и Европейская ассоциация кардиоваскулярной визуализации [12], разработали комплексные рекомендации по диагностике, объединяющие ЭКГ, эхокардиографию и оценку биомаркеров. Этот интегрированный подход призван обеспечить раннее выявление и прогнозирование сердечной недостаточности, ассоциированной с иммунотерапией онкологических заболеваний [13, 14].

С патологической точки зрения на фоне применения иммуноонкологических препаратов происходит инфильтрация Т-клетками CD4⁺ и CD8⁺ и макрофагами CD68⁺ миокарда и проводящей системы, что при-

водит к гибели миоцитов и является признаком лимфоцитарного миокардита. Других иммунных клеток, например В-клеток, в зонах «пропитывания» мало. Возникает закономерный вопрос: каким образом нарушается клеточная толерантность и что вызывает инфильтрацию миокарда Т-клетками? У одного и того же пациента в сердце, скелетных мышцах и в опухоли могут быть обнаружены идентичные клоны Т-лимфоцитов, и вероятным объяснением этого феномена является перекрестная реактивность опухолевых антигенов с антигенами скелетных и сердечных мышц. Такая иммунная реакция приводит к тому, что активированные Т-клетки, макрофаги и моноциты атакуют не только опухоль, но и здоровые ткани. Точные механизмы, с помощью которых Т-клетки повреждают миокард, до конца не изучены. Сердце может «пострадать» от прямого цитотоксического уничтожения Т-клетками миоцитов, фибробластов, эндотелиальных и мезотелиальных клеток, связанного с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, вырабатываемых активированными иммунными клетками. Действительно, пролиферация активированных Т-клеток прямо и положительно коррелирует с уровнем провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины (interleukin, IL): IL-1a, IL-2, IL-17, а также интерферон $\alpha 2$.

Теоретически могут существовать дополнительные механизмы развития иммуноопосредованных сердечно-сосудистых побочных эффектов. Например, усиление экспрессии уже существующих аутоантител с последующим распознаванием аутоантигенов и иммуноопосредованной атакой на нормальные ткани; повышение системной активации Т-клеток против антигенов, присутствующих как в нормальной сердечной ткани, так и в злокачественных клетках, что приводит к специфическим иммунным реакциям против аутоантигенов; наличие до начала иммунотерапии субклинического или «тлеющего» воспаления, вызванного микроорганизмами, которое может усилиться на ее фоне, что приводит к инфильтрации тканей Т-клетками.

Сердечно-сосудистые осложнения часто встречаются у пациентов со сверхфизиологической иммунной активацией, известной как синдром высвобождения цитокинов, который наблюдается у 59 % пациентов как минимум в легкой степени (≤ 2 -й степени). В таких ситуациях повышение уровня тропонина диагностируется в 54 % случаев, а снижение ФВЛЖ — в 28 % [15].

Пример кардиотоксичности, наблюдаемой при использовании Т-клеток, нацеленных на антиген MAGE-A3, служит убедительным свидетельством существования более глубоких, не до конца изученных механизмов сердечно-сосудистой токсичности, сопутствующих этой терапии. Предполагается, что в основе данных механизмов может лежать неправильное спаривание введенных и эндогенных α/β -цепей Т-клеточного рецептора (T-cell receptor, TCR), что приводит к появ-

лению новых специфичностей. Терапия Т-клетками является аллореактивной по отношению к кардиомиоцитам хозяина, при которой возникает первичный Т-клеточный ответ на аллельные варианты молекул главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС), с которыми наивные клетки не встречались в период созревания в тимусе, что проявляется в виде реакции «трансплантат против хозяина». Эти методы лечения также связаны с проникновением Т-клеток в миокард посредством неясных механизмов [16].

Ранний клинический опыт применения CAR-T-клеточной терапии (chimeric antigen receptors T-cell therapy) выявил IL-6 как ключевой медиатор синдрома высвобождения цитокинов. Этот провоспалительный цитокин, высвобождаемый из активированных лимфоцитов, дендритных клеток, макрофагов и эндотелиальных клеток во время острой фазы иммунного ответа, в нормальных условиях присутствует в организме в следовых количествах (порядка пг/мл), участвуя в снижении рекрутирования нейтрофилов, ангиогенезе, выработке аутоантител и дифференцировке В-клеток [17]. Он является основным индуктором реакции острой фазы в печени, вызывая повышение ферритина, С-реактивного белка, гепсидина и фибриногена. После лечения, опосредованного Т-клетками, уровень IL-6 в крови заметно повышается, отражая гиперовоспалительные состояния.

Передача сигналов IL-6 происходит через мембраносвязанный или растворимый рецептор IL-6 (sIL-6R), также известный как классический или транс-IL-6-рецептор. В классическом сигнальном пути IL-6 связывается с рецептором IL-6 (IL-6R) на поверхности клетки. Затем этот комплекс взаимодействует с мембраносвязанной субъединицей рецептора гликопротеина 130 (gp130). Хотя gp130 экспрессируется повсеместно, экспрессия мембраносвязанного рецептора IL-6 ограничена несколькими типами клеток (например, лейкоцитами, мегакариоцитами, гепатоцитами, клетками барьерного эпителия), что ограничивает классическую передачу сигналов IL-6 этими конкретными типами клеток. Напротив, при передаче сигналов транс-IL-6 циркулирующий sIL-6R и IL-6 связываются, образуя комплекс, который затем соединяется с мембраносвязанным gp130 [18], что вызывает активацию сигнального пути транс-IL-6 во всех клетках. Как классическая, так и транс-IL-6-сигнализация приводит к последующей передаче сигналов с помощью gp130, активируя внутриклеточную сигнализацию через JAK/STAT3, PI3K/Akt и Ras/митогенактивируемые сигнальные пути. Эти пути усиливают высвобождение цитокинов и активируют провоспалительные транскрипционные мишени [18].

Разнообразные цитокины воздействуют через мембраносвязанные рецепторы, которые могут быть пода-

влены таргетными иммуномодулирующими моноклональными антителами. Глюкокортикоиды связываются с внутриклеточным рецептором глюкокортикоидов. Образовавшийся комплекс перемещается в ядро, где в виде гомодимера прикрепляется к глюкокортикоид-чувствительному элементу, регулируя транскрипцию противовоспалительных генов.

Цитокины в высоких дозах обладают противоопухолевыми и проапоптотическими свойствами, они были первыми одобренными «иммунотерапевтическими» препаратами для лечения рака. С ними также связаны побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы. Однократное введение высоких доз IL-2 может вызвать стойкий ответ у некоторых пациентов с меланомой или раком почки, хотя частота ответа, как правило, низкая, а применение часто ограничивается побочными эффектами. Среди них наиболее распространены гемодинамические нарушения, которые, вероятно, являются следствием развившегося синдрома капиллярной утечки, приводящего к системной гипотензии, перегрузке объемом и гипоксической дыхательной недостаточности [19, 20]. Довольно часто встречается отек легких (53 %) [21]. Лечение IL-2 также может вызывать временное острое снижение систолической функции обоих желудочков [22] и повысить риск развития инфаркта миокарда и наджелудочковых аритмий [23, 24]. Редко (в 1,5 %) терапия высокими дозами IL-2 может привести к летальному исходу, обусловленному тяжелой сердечно-легочной недостаточностью, острым инфарктом миокарда с трансмуральным некрозом и миокардитом. В серии случаев, выявленных при вскрытии, у 6 из 8 пациентов был обнаружен диффузный, очаговый миокардит с преимущественно лимфоцитарным воспалительным инфильтратом и некрозом кардиомиоцитов [25]. Для лечения ряда злокачественных опухолей и гепатита С одобрены высокие дозы интерферона α , хотя эта терапия имеет низкую частоту ответа на лечение и относительно неблагоприятный профиль токсичности [26]. Сердечно-сосудистые побочные реакции на интерферон α встречаются редко, обычно зависят от дозы и проявляются в виде системной гипотонии, дилатационной кардиомиопатии, застойной сердечной недостаточности, аритмий (фибрилляции предсердий, неустойчивой желудочковой тахикардии, атриовентрикулярной блокады) и инфаркта миокарда [27]. У пациентов с гепатитом С, получавших интерферон α , сердечно-сосудистые осложнения возникали в 3,2 % случаев, включая аритмии (фибрилляцию предсердий, атриовентрикулярную блокаду), спазм коронарных артерий и преходящую дисфункцию левого желудочка [26]. В целом эти побочные эффекты не представляют угрозы для жизни и проходят после завершения терапии.

Хотя некоторые иммунопрепараты и получили одобрение для применения в педиатрической практике,

опыт анализа побочных эффектов в этой возрастной группе очень скромнен. Одобрение Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) иммунотерапии для лечения детей с меланомой во многом опирается на подходы, используемые у взрослых. Например, в исследовании III фазы KEYNOTE-716, оценивающем применение адъювантной терапии пембролизумабом при меланоме с высоким риском развития рецидива и отсутствием метастазов в лимфатических узлах, приняли участие всего 2 ребенка (в возрасте 12 и 17 лет) [28]. С учетом результатов исследования ML39345 (NCT03141684), где были представлены данные о 3 пациентах детского возраста, атезолизумаб недавно получил одобрение для лечения саркомы мягких тканей у пациентов от 2 лет и старше [29]. Аналогично на основе клинических исследований адъювантного режима ниволумаба у взрослых с меланомой он был одобрен для лечения меланомы у детей [30].

Большая часть имеющихся данных о кардиотоксичности у детей получена в ходе 4 недавних исследований I/II фазы с применением ниволумаба (ADVL1412; NCT0230445848), пембролизумаба (KEYNOTE-051; NCT0233266849), атезолизумаба (iMATRIX; NCT0254160450) и авелумаба (NCT0345182551). Во всех этих исследованиях изучалась иммунотерапия рецидивирующих и рефрактерных опухолей у детей. Описание токсических эффектов осуществлялось в рамках терминологии NCI CTCAE, однако единой педиатрической системы для оценки и характеристики иммуноопосредованных побочных эффектов не существовало. Важно подчеркнуть, что многие физиологические параметры (например, артериальное давление) имеют возрастную специфику, что диктует необходимость использования адаптированной шкалы оценки, отличной от применяемой у взрослых пациентов.

В исследовании ADVL1412 (NCT0230445848) ниволумаб в сочетании с ипилимумабом изучался у детей и молодых взрослых с рецидивирующими/рефрактерными солидными опухолями ($n = 53$). В качестве единственного осложнения были зарегистрированы 2 случая перикардального выпота (2/53) [30]. В текущем исследовании KEYNOTE-051 изучается пембролизумаб (МК-3475), назначаемый детям с солидными опухолями. Опубликованы предварительные результаты I фазы, в которых сообщается о безопасности и противоопухолевой активности при оптимальной дозировке у детей с прогрессирующим злокачественным процессом ($n = 154$) [31]. Кардиотоксичность наблюдалась редко, в том числе только в виде гипертонии (2,1 %). Описан 1 случай смерти из-за отека легких, но он не был напрямую связан с кардиотоксичностью, что подчеркивает необходимость более подробного анализа потенциальных кардиоваскулярных осложнений в клинических испытаниях иммунотерапии у детей.

Работа iMATRIX представляла собой многоцентровое открытое международное исследование атезолизумаба, используемого для лечения пациентов в возрасте до 30 лет с солидными опухолями или лимфомами [32]. Как и в исследовании KEYNOTE-051, побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдались редко, сообщалось только о гипертонии (1,1 %). Наконец, авелумаб изучался в исследовании с участием детей и подростков в возрасте до 18 лет с рецидивирующими/рефрактерными солидными опухолями [33]. В этой работе единственным зарегистрированным нежелательным явлением со стороны сердечно-сосудистой системы была аномалия артериального давления. Интересно, что в данном исследовании были зарегистрированы как гипотензия ($n = 4$), так и гипертония ($n = 2$) [33].

Заключение

Иммунотерапия — многообещающий и быстро развивающийся новый метод лечения различных подтипов опухолей. Как и любое медицинское вмешательство, иммунотерапия не лишена рисков, связанных с серьезными клиническими осложнениями. Кардиоваскулярная токсичность, возникающая после применения иммунотерапии, все более часто встречающееся явление у онкологических пациентов, которое может ухудшить исходную функциональность сердца. Учитывая стремительное развитие иммунотерапии как в научных исследованиях, так и в лечении пациентов, врачам необходимо понимать потенциальные механизмы, лежащие в основе токсичности, факторы риска, связанные с неблагоприятными событиями, и стратегии предотвращения токсичности до ее возникновения. Факторы риска, которые коррелируют с повышенным числом и степенью побочных эффектов, включают фармакологический анамнез, параметры, связанные с лечением, аутоиммунные состояния, сердечно-сосудистые заболевания, детерминанты, обусловленные самой опухолью, социальные, генетические факторы и исходную информацию об иммунном статусе организма. Подавляющее большинство этих факторов риска может быть выявлено с помощью хорошо составленного анамнеза и физического осмотра опытным клиницистом.

В настоящее время наши результаты ограничены тем, что, несмотря на выявленные факторы риска развития иоНЯ, они еще не объединены в эффективный инструмент клинического скрининга. В будущем необходимо разработать национальные рекомендации или числовую шкалу/оценку, которая будет использовать эти факторы риска для анализа общей вероятности развития иоНЯ у онкологических пациентов, возникающих на фоне и после иммунотерапии. Это может служить инструментом скрининга и общей профилактической мерой для выявления пациентов с высоким риском развития иоНЯ.

Перед началом иммунотерапии необходимо тщательно оценить состояние сердечно-сосудистой системы пациента. Первоначальный этап диагностики включает запись ЭКГ и проведение эхокардиографии. Эти исследования позволяют выявить любые признаки существующих нарушений электрической активности

сердца или отклонения фракции выброса, служа надежной точкой отсчета для последующего мониторинга на протяжении всего курса лечения. Своевременное выявление любых острых симптомов позволяет эффективно контролировать прогрессирование и тяжесть возможных токсических эффектов терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Salem J.E., Manouchehri A., Moey M. et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol* 2018;19(12):1579–89.
2. Slatnick L., Jimeno A., Gore L., Macy M. Naxitamab: A humanized anti-glycolipid disialoganglioside (anti-GD2) monoclonal antibody for treatment of neuroblastoma. *Drugs Today* 2021;57:677–88. DOI: 10.1358/dot.2021.57.11.3343691
3. Nazha B., Inal C., Owonikoko T.K. Disialoganglioside GD2 expression in solid tumors and role as a target for cancer therapy. *Front Oncol* 2020;10:1000. DOI: 10.3389/fonc.2020.01000
4. Chang H.R., Cordon-Cardo C., Houghton A.N. et al. Expression of disialogangliosides GD2 and GD3 on human soft tissue sarcomas. *Cancer* 1992;70:633–8. DOI: 10.1002/1097-0142(19920801)70:3<633::aid-cnrcr2820700315>3.0.co;2-f
5. Dobrenkov K., Ostrovskaya I., Gu J. et al. Oncotargets GD2 and GD3 are highly expressed in sarcomas of children, adolescents, and young adults. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(10):1780–5.
6. Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К. Артериальная гипертония как кардиотоксическая реакция на противоопухолевую терапию: что мы знаем о новом виде ятрогенной гипертонии. *Артериальная гипертония* 2018;24(4):384–95. Kobalava J.D., Shavara E.K. Arterial hypertension as a cardiotoxic reaction to anticancer therapy: what do we know about a new type of iatrogenic hypertension. *Arterial' naya gipertenziya = Hypertension* 2018;24(4):384–95.
7. Кулева С.А., Варфоломеева С.Р., Киргизов К.И. и др. Много-центровое открытое исследование III фазы по использованию динутуксимаба бета без/с химиотерапией по выбору исследователя у пациентов до 18 лет с костными и мягкотканными саркомами с положительным уровнем экспрессии GD2 и прогрессированием заболевания на фоне 1-й линии химиотерапии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2024;2:12–20. Kuleva S.A., Varfolomeeva S.R., Kirgizov K.I. et al. A multicenter, open-label, phase III study on the use of dinutuximab beta without/with investigator-selected chemotherapy in patients under 18 years of age with bone and soft-tissue sarcomas with positive GD2 expression and disease progression on the background of 1st-line chemotherapy. *Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2024;2:12–20.
8. Кулева С.А., Варфоломеева С.Р., Киргизов К.И. и др. Результаты использования химиоиммунотерапии при рефрактерных/рецидивирующих формах GD2-позитивных костных и мягкотканых сарком у детей. Первый опыт двух центров. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2024;4:11–9. Kuleva S.A., Varfolomeeva S.R., Kirgizov K.I. et al. Results of the use of chemoimmunotherapy in refractory/recurrent forms of GD2-positive bone and soft tissue sarcomas in children. First experience of two centers. *Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2024;4:11–9.
9. Brahmer J.R., Lacchetti C., Schneider B.J. et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36:1714–68.
10. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J* 2016;37:2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211
11. Curigliano G., Cardinale D., Suter T. et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23:155–166. DOI: 10.1093/annonc/mds293
12. Gilstrap L., Harrison M., Kimmick G.G., Nohria A. Management of chemotherapy-associated cardiomyopathy. In: *Cardio-oncology: the clinical overlap of cancer and heart disease*. Springer: Cham, Switzerland, 2017. Pp. 81–104.
13. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M. et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol* 2020;31:171–90. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.023
14. Teske A.J., Linschoten M., Kamphuis J.A.M. et al. Cardio-oncology: an overview on outpatient management and future developments. *Neth Heart J* 2018;26:521–32. DOI: 10.1007/s12471-018-1148-7
15. Alvi R.M., Frigault M.J., Fradley M.J. et al. Cardiovascular events among adults treated with chimeric antigen receptor T-Cells (CAR-T). *J Am Coll Cardiol* 2019;74(25):3099–108. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.038
16. Linette G.P., Stadtmauer E.A., Maus M.V. et al. Cardiovascular toxicity and titin cross-reactivity of affinity-enhanced T cells in myeloma and melanoma. *Blood* 2013;122(6):863–71. DOI: 10.1182/blood-2013-03-490565
17. Rose-John S., Jenkins B.J., Garbers C. et al. Targeting IL-6 trans-signalling: past, present and future prospects. *Nat Rev Immunol* 2023;17:1–16. DOI: 10.1038/s41577-023-00856-y
18. Teachey D.T., Lacey S.F., Shaw P.A. et al. Identification of predictive biomarkers for cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Discov* 2016;6(6):664–79. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0040
19. Rosenberg S.A. IL-2: The First Effective Immunotherapy for human cancer. *Immunol* 2014;192(12):5451–8. DOI: 10.4049/jimmunol.1490019
20. Schechter D., Nagler A. Recombinant interleukin-2 and recombinant interferon α immunotherapy cardiovascular toxicity. *Am Heart J* 1992;123(6):1736–9. DOI: 10.1016/0002-8703(92)90856-Q
21. Mann H., Ward J.H., Samlowski W.E. Vascular leak syndrome associated with interleukin-2: chest radiographic manifestations. *Radiology* 1990;176(1):191–4. DOI: 10.1148/radiology.176.1.2353090
22. Fragasso G., Tresoldi M., Benti R. et al. Impaired left ventricular filling rate induced by treatment with recombinant interleukin 2 for advanced cancer. *Br Heart J* 1994;71(2):166–9. DOI: 10.1136/hrt.71.2.166
23. Rokade S., Damani A.M., Oft M., Emmerich J. IL-2 based cancer immunotherapies: an evolving paradigm. *Front Immunol* 2024;15:1433989. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1433989

24. Lagan J., Naish J.H., Fortune C. et al. Acute and chronic cardiopulmonary effects of high dose interleukin-2 therapy: an observational magnetic resonance imaging study. *Diagnostics* (Basel) 2022;12(6):1352. DOI: 10.3390/diagnostics12061352
25. Kragel A.H., Travis W.D., Steis R.G. et al. Myocarditis or acute myocardial infarction associated with interleukin-2 therapy for cancer. *Cancer* 1990;66(7):1513–6. DOI: 10.1002/1097-0142(19901001)66:7<1513::aid-cncr2820660713>3.0.co;2-x
26. Cameron M.J., Ran L., Xu L. Interferon-mediated immunopathological events are associated with atypical innate and adaptive immune responses in patients with severe acute respiratory syndrome. *J Virol* 2007;81(16):8692–706. DOI: 10.1128/JVI.00527-07
27. Sonnenblick M., Rosenmann D., Rosin A. Reversible cardiomyopathy induced by interferon. *BMJ* 1990;300(6733):1174–5. DOI: 10.1136/bmj.300.6733.1174
28. Luke J.J., Rutkowski P., Queirolo P. et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): A randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2022;399:1718–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00562-1
29. Chen A.P., Sharon E., O’Sullivan-Coyne G. et al. Atezolizumab for advanced alveolar soft part sarcoma. *N Engl J Med* 2023;389:911–21.
30. Davis K.L., Fox E., Isikwei E. et al. A Phase I/II trial of nivolumab plus ipilimumab in children and young adults with relapsed/refractory solid tumors: A Children’s Oncology Group Study ADVL1412. *Clin Cancer Res* 2022;28:5088–97.
31. Geoerger B., Kang H.J., Yalon-Oren M. et al. Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE-051): Interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:121–33.
32. Geoerger B., Zwaan, C.M., Marshall, L.V., Michon, J. et al. Atezolizumab for children and young adults with previously treated solid tumours, non-Hodgkin lymphoma, and Hodgkin lymphoma (iMATRIX): A multicentre phase 1–2 study. *Lancet Oncol* 2020;21:134–44.
33. Teachey D.T., Lacey S.F., Shaw P.A. et al. Identification of predictive biomarkers for cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Discov* 2016;6(6):664–79. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0040

Вклад авторов

А.А. Кулева: сбор материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме;
 С.А. Кулева: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, анализ результатов, научное и литературное редактирование;
 Р.И. Хабарова: научное и литературное редактирование, написание текста рукописи;
 Е.М. Сенчуров: обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы;
 Е.А. Михайлова, В.С. Игнатова: обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи;
 К.М. Борокшинова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
 Е.А. Просекина: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, анализ результатов;
 Т.Л. Вершинина: разработка дизайна исследования, анализ результатов.

Authors’ contributions

A.A. Kulyova: collection of material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing the text of the article, composing a resume;
 S.A. Kulyova: review of publications on the topic of the article, article design development, analysis of the results, scientific and literary editing;
 R.I. Khabarova: writing the text of the article, scientific and literary editing;
 E.M. Senchurov: review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references;
 E.A. Mikhailova, Valeria S. Ignatova: review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing the text of the article;
 K.M. Borokshinova: review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing the text of the article;
 E.A. Prosekina: review of publications on the topic of the article, article design development, analysis of the results;
 T.L. Verzhinina: article design development, analysis of the results.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Кулева/ A.A. Kulyova: <https://orcid.org/0000-0001-9886-1420>
 С.А. Кулева/ S.A. Kulyova: <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>
 Р.И. Хабарова/ R.I. Khabarova: <https://orcid.org/0000-0002-6433-8487>
 Е.М. Сенчуров/ E.M. Senchurov: <https://orcid.org/0000-0002-6742-5754>
 Е.А. Михайлова/ E.A. Mikhailova: <https://orcid.org/0000-0003-1081-5118>
 К.М. Борокшинова/ K.M. Borokshinova: <https://orcid.org/0000-0002-5004-1543>
 В.С. Игнатова/ V.S. Ignatova: <https://orcid.org/0009-0006-1956-4908>
 Е.А. Просекина/ E.A. Prosekina: <https://orcid.org/0000-0002-1235-3829>
 Т.Л.Вершинина/ T.L. Verzhinina: <https://orcid.org/0000-0003-1311-2020>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

Compliance with patient rights. There is given the parental informed consent to the publication of child’s data.

Статья поступила: 19.08.2025. Принята к публикации: 29.09.2025. Опубликована онлайн: 25.12.2025.

Article submitted: 19.08.2025. Accepted for publication: 29.09.2025. Published online: 25.12.2025.