

ISSN 3034-2473 (Print)

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

THE SUPPORTIVE
THERAPY
IN ONCOLOGY

Volume 1 | Issue 1 | 2024

1
Том 1
2024



ЧИТАЙТЕ В НОМЕРЕ:

Бактериальные инфекции у стационарных онкологических больных. Роль антибиотико-резистентных патогенов

Возможности применения программы ускоренной реабилитации (ERAS) при раке желудка у больных старческого возраста

Проблемы оксалиплатин-индуцированной нейропатии у больных колоректальным раком

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.

1
ТОМ 1
2024

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 Е. М. Печерская

Корректор Е.С. Самойлова

Дизайн Е.В. Степанова

Верстка Е.В. Степанова

Служба подписки и распространения

И.В. Шургаева, base@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 сов-
падать с мнением редакции.

ISSN 3034-2473 (Print)

Поддерживающая терапия
в онкологии. 2024.

Том 1. № 1. 1–72

Периодичность: 4 выпуска в год

© Оформление, верстка.

ООО «ИД «АБВ-пресс», 2024

Отпечатано в типографии

ООО «Медиаколор»

127273 Москва,

Сигнальный пр-д, 19

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)

Алиев Вячеслав Афанасьевич, 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 Центра подготовки медицинских микробиологов ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, старший научный сотрудник бактериологической лаборатории централизованного научно-клинического лабораторного отдела Научно-исследовательского института клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова 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)

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

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)

Дзгоева Фатима Хаджимурадовна, к.м.н., врач высшей квалификационной категории, заведующая отделом по оказанию диетологической помощи Центра лечения и профилактики метаболических заболеваний и ожирения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Диникина Юлия Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии с кликой 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 РАН Н.Н. Трубецникова 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 им. Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

Хойлова 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 Ертугыровна, 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, 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, член-корр. 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

1
VOL. 1
2024

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 E.M. Pecherskaya

Proofreader E.S. Samoylova

Designer E.V. Stepanova

Maker-up E.V. Stepanova

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, base@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)

The supportive therapy
in oncology. 2024.

Volume 1, No. 1. 1–72.

Periodicity: 4 issues per year.

© Design, layout
PH "ABV-Press", 2024

Printed at the Mediacolor LLC.
19, Signalny Proezd, Moscow
127273.

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

Avanesov, 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)

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 Center for Training of Medical Microbiologists, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Senior Researcher of the Bacteriological Laboratory of the Centralized Scientific Clinical Laboratory Division 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)

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)

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)

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)

Dzgoeva, Fatima Kh., MD, PhD, Doctor of the Highest Qualification Category, Head of the Department for Dietary Care of the Center for Treatment and Prevention of Metabolic Disorders and Obesity, National Medical Research Center for Endocrinology, Ministry of Health of Russia (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)

Kuleva, 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., MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov 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., Corresponding Member 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 (Sechenov 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)



Дорогие коллеги!

Вы держите в руках первый номер научно-практического журнала «Поддерживающая терапия в онкологии». За последние десятилетия достигнут значительный прогресс в противоопухолевом лечении, который привел к несомненному увеличению не только эффективности, но и интенсивности побочных эффектов. Врачи, к которым обращаются наши пациенты, понимают, что для человека важно не только, как долго еще жить, но и как жить. Важной задачей является минимизация побочных эффектов противоопухолевого лечения. Кроме того, сам онкологический процесс вызывает большое количество осложнений, которые ухудшают качество жизни пациента. В связи с этим профилактика и купирование нежелательных явлений, которые возникают в результате злокачественного процесса или при проведении хирургического, лучевого и лекарственного лечения, занимают в настоящее время ведущее место.

На страницах нашего нового журнала мы будем представлять научные обзоры и опыт коллег, оригинальные методы терапии и клинические наблюдения из практики по поддерживающему лечению.

В редакционную коллегию журнала вошли не только ведущие онкологи, но и специалисты в других областях медицины – инфекционисты, гастроэнтерологи, терапевты, нутрициологи, реабилитологи.

Мы очень надеемся, что представленные опыт и научные разработки по поддерживающему лечению помогут улучшить качество жизни наших пациентов на фоне проводимой противоопухолевой терапии.

С наилучшими пожеланиями вам,

*Р.В. Орлова,
главный редактор, профессор, д.м.н.*

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Orlova', written on a light-colored background.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

И.Н. Петухова, З.В. Григорьевская, Н.С. Багирова, В.В. Агинова

Бактериальные инфекции у стационарных онкологических больных. Роль антибиотико-резистентных патогенов 12

С.А. Наталенко, Р.В. Орлова, С.И. Кутукова, Н.П. Беляк, С.М. Малышев

Проблемы оксалиплатин-индуцированной нейропатии у больных колоректальным раком 21

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Е.В. Маркарова, Л.М. Когония, Л.Е. Гуревич, Е.В. Бондаренко, В.Е. Шикина

Нейроэндокринные опухоли легких 31

Л.М. Когония, Р.В. Орлова

Глутоксим: новое об известном. 43

И.Э. Мусаев, Т.И. Грушина, Е.В. Гусакова, С.П. Даренков, Е.А. Пронкин, И.С. Пинчук

Тренировка мышц тазового дна при недержании мочи у больных локализованным раком предстательной железы после радикальной простатэктомии. Обзор литературы 52

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.В. Сытов, Н.Ю. Епифанова, А.И. Юхина, И.Ю. Гришенькин

Нейротоксичность полимиксина В как проявление серьезной нежелательной реакции с угрозой для жизни: клинический случай 59

Р.Ю. Хлобыстин, М.Ю. Кукош, М.Д. Тер-Ованесов

Возможности применения программы ускоренной реабилитации (ERAS) при раке желудка у больных старческого возраста 65

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 72

CONTENTS

ORIGINAL REPORTS

Irina N. Petukhova, Zlata V. Grigoryevskaya, Natalia S. Bagirova, Victoria V. Aginova
Bacterial infections in hospitalized cancer patients. The role of drug-resistant pathogens 12

Sofia A. Natalenko, Rashida V. Orlova, Svetlana I. Kutukova, Natalia P. Belyak, Stanislav M. Malyshev
Problems of oxaliplatin-induced neuropathy in patients with colorectal cancer 21

REVIEWS

Ekaterina V. Markarova, Lali M. Kogoniya, Larisa E. Gurevich, Ekaterina V. Bondarenko, Valentina E. Shikina
Lung neuroendocrine tumors 31

Lali M. Kogoniya, Rashida V. Orlova
Glutoxim: new about known. 43

Ivan E. Musaev, Tatyana I. Grushina, Elena V. Guskova, Sergey P. Darenkov, Evgeniy A. Pronkin, Ilya S. Pinchuk
Pelvic floor muscle training for urinary incontinence after radical prostatectomy. Literature review 52

CLINICAL CASE

Alexander V. Sytov, Natalya Yu. Epifanova, Anna I. Yukhina, Ivan Yu. Grishenkin
Polymyxin B neurotoxicity as manifestation of a serious life-threatening adverse reaction: clinical case 59

Ruslan Yu. Khlobystin, Mariya Yu. Kukosh, Mikhail D. Ter-Ovanesov
Possibilities of using the accelerated rehabilitation program (ERAS) for gastric cancer in elderly patients 65

INFORMATION FOR AUTHORS 72

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-1-12-20>

Бактериальные инфекции у стационарных онкологических больных. Роль антибиотико-резистентных патогенов

И.Н. Петухова, З.В. Григорьевская, Н.С. Багирова, В.В. Агинова*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24***Контакты:** Ирина Николаевна Петухова irinapet@list.ru

Цель исследования – представить данные о структуре возбудителей бактериальных инфекций у онкологических больных в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и проанализировать их в сравнении с данными отечественных и зарубежных источников литературы.

Материалы и методы. Проанализированы данные 11 853 микроорганизмов, выделенных от госпитализированных в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина пациентов в 2023 г.

Результаты. Бактерии составляли 90,0 % всех выделенных микроорганизмов и лишь 10,0 % составили грибковые патогены. И хотя в абсолютном количестве грамотрицательные патогены уступили первенство грамположительным возбудителям, в «клинически значимых» биоматериалах (кровь, ликвор, моча, раневое отделяемое, бронхоальвеолярный лаваж и др.) по-прежнему преобладают грамотрицательные микроорганизмы (60,7 %), в первую очередь *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и др. За исключением *Escherichia coli*, среди остальных возбудителей отмечается высокий процент карбапенемрезистентных штаммов: *Klebsiella pneumoniae* – 34 %, *Pseudomonas aeruginosa* – 50 %, *Acinetobacter baumannii* – 69 %. Методом полимеразной цепной реакции в реальном времени выявлены ведущие карбапенемазы: у штаммов *Klebsiella pneumoniae* в 55 % случаев – карбапенемазы КРС или ОХА-48, в 45 % случаев – металло-β-лактамазы NDM; у *Pseudomonas aeruginosa* – в 29 % случаев металло-β-лактамазы VIM. Среди грамположительных микроорганизмов наибольшую проблему создают ванкомицинрезистентные *Enterococcus faecium*, доля которых среди всех *E. faecium* составляет 45 %.

Заключение. Наряду с современной диагностикой и мероприятиями инфекционного контроля владение знаниями о ведущей микробиоте в той или иной клинике позволит предотвратить распространение инфекции и оказать своевременную лечебную помощь пациентам.

Ключевые слова: онкологические больные, бактериальные инфекции, карбапенемрезистентные грамотрицательные бактерии, ванкомицинрезистентные *Enterococcus faecium*

Для цитирования: Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Багирова Н.С., Агинова В.В. Бактериальные инфекции у стационарных онкологических больных. Роль антибиотикорезистентных патогенов. Поддерживающая терапия в онкологии 2024;1(1):12–20.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-1-12-20>

Bacterial infections in hospitalized cancer patients. The role of drug-resistant pathogens

Irina N. Petukhova, Zlata V. Grigoryevskaya, Natalia S. Bagirova, Victoria V. Aginova*N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia***Contacts:** Irina Nikolayevna Petukhova irinapet@list.ru

Aim. To present data on the structure of bacterial pathogens causing infections in cancer patients at the N.N. Blokhin National Research Center of Oncology and analyze them in comparison with data of domestic and foreign literary sources.

Materials and methods. The data of 11,853 microorganisms isolated from patients hospitalized in the N.N. Blokhin National Research Center of Oncology in 2023 were analyzed.

Results. Bacteria accounted for 90.0 % of all isolated microorganisms and only 10.0 % were fungal pathogens. Despite the fact that gram-negative pathogens have given way to gram-positive pathogens in absolute numbers, gram-negative microorganisms (60.7 %) still prevail in “clinically significant” biomaterials (blood, spinal fluid, urine, wound discharge, BAL, etc.), primarily *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and others. With the exception of *Escherichia coli*, a high percentage of carbapenem-resistant strains is noted for other pathogens: *Klebsiella pneumoniae* – 34 %, *Pseudomonas aeruginosa* – 50 %, *Acinetobacter baumannii* – 69 %. Real-time polymerase chain reaction revealed the leading carbapenemases: in *Klebsiella pneumoniae* strains – KPC or OXA-48 carbapenemases were detected in 55 % of cases, and NDM metallo- β -lactamases in 45 %; in *Pseudomonas aeruginosa* strains – VIM metallo- β -lactamases were registered in 29 % of cases. Among gram-positive microorganisms, the most problematic is vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. It accounts for 45 % of all *E. faecium* strains.

Conclusion. Along with modern diagnostics and infection control measures, knowledge of the leading microbiota in a particular clinic will prevent the spread of infection and provide timely medical care to patients.

Keywords: cancer patients, bacterial infections, carbapenem-resistant gram-negative bacteria, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*

For citation: Petukhova I.N., Grigoryevskaya Z.V., Bagirova N.S., Aginova V.V. Bacterial infections in hospitalized cancer patients. The role of drug-resistant pathogens. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2024;1(1):12–20. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-1-12-20>

Введение

Онкологические больные входят в группу риска в отношении инфекций, развитию которых способствует наличие самого заболевания и сопряженных с ним снижения иммунитета, обструкции опухолью (мочевых, желчных или дыхательных путей), а также осложнений противоопухолевого лечения (например, фебрильной нейтропении, постлучевых осложнений) [1–3].

Существенный вклад в развитие инфекций вносят выполняемые по поводу онкологического заболевания различные инвазивные манипуляции (например, чрескожная холангиостомия, нефростомия), а также расширенные и комбинированные операции.

Кроме того, в составе микробиоты пациента до начала лечения могут присутствовать мультирезистентные микроорганизмы. В процессе проведения противоопухолевого лечения и сопутствующего ему снижения защитных сил макроорганизма микробы, колонизирующие слизистые пациента, могут становиться потенциальными возбудителями инфекции [4].

Ввиду больших различий в структуре возбудителей инфекционных осложнений у онкологических больных, по данным литературы (что объяснимо с точки зрения различий в контингенте пациентов той или иной клиники, периоде времени, когда проводилось исследование, используемом арсенале антимикробных препаратов и др.), нам показалось интересным представить собственные данные и сравнить их с данными отечественных и зарубежных авторов.

Цель исследования – представить данные о структуре возбудителей бактериальных инфекций у онкологических больных в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (далее – Онкоцентр) и проанализировать их в сравнении с дан-

ными отечественных и зарубежных источников литературы.

Материалы и методы

Онкоцентр имеет наибольшую в России базу данных возбудителей инфекционных осложнений у стационарных онкологических больных. В настоящей статье проанализированы результаты микробиологического мониторинга микроорганизмов, выделенных в 2023 г., с акцентом на бактериальных возбудителей инфекций.

Мониторинг проводили в бактериологической лаборатории централизованного научно-клинического лабораторного отдела Онкоцентра.

Культивирование микроорганизмов на жидких и плотных питательных средах осуществляли в соответствии с общепринятыми методиками. Идентификацию микроорганизмов проводили с помощью масс-спектрометра MALDI-ToF (Bruker, США), определение чувствительности к антибиотикам – с помощью автоматического анализатора Phoenix BD (Becton-Dickenson, США). При выделении карбапенемрезистентных микроорганизмов механизмы резистентности определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на приборе GeneXpert (Cepheid, Швейцария).

Всего за 12 мес 2023 г. из 24 186 образцов биоматериалов, полученных от больных, проходящих лечение в Онкоцентре, было выделено 11 853 штамма микроорганизмов. В это количество вошли микробы, являющиеся истинными возбудителями инфекции, а также микроорганизмы, колонизирующие кожу и слизистые стационарных пациентов, которые при неблагоприятных условиях (нейтропения, оперативное вмешательство, инвазивные процедуры) потенциально могут манифестировать в виде инфекции.

Результаты и обсуждение

Бактерии составляли 90,0 % (10 670 из 11 853) всех выделенных от пациентов микроорганизмов. Микрокопические грибы (преимущественно рода *Candida*) составили оставшиеся 10,0 %.

При этом абсолютное большинство бактерий составляли аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы. Строго анаэробные бактерии были представлены 294 (2,7 %) изолятами. Эти микроорганизмы самостоятельного значения не имели, так как преимущественно выделялись в ассоциации с аэробными патогенами при развитии инфекций в локусах, где имеет место смешанная аэробно-анаэробная микробиота.

При анализе таксономической структуры аэробных бактерий (10 376 изолятов) мы оценивали доли грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. При этом было установлено, что в 2023 г. общее количество выделенных грамотрицательных микроорганизмов (5069) впервые за долгие годы уступило числу выделенных грамположительных микроорганизмов (5307).

Таксономическая структура микроорганизмов, выделенных в 2023 г., представлена в таблице, где отражено общее количество выделенных ведущих микроорганизмов, а также количество штаммов, выделенных из «клинически значимых» биоматериалов (кровь, ликвор, моча, раневое отделяемое, бронхоальвеолярный лаваж

Таксономическая структура ведущих бактериальных и грибковых патогенов, выделенных от пациентов НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в 2023 г.
Taxonomic structure of the leading bacterial and fungal pathogens isolated from patients at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology in 2023

Вид микроорганизма Microbial species	Штаммы, выделенные из всех биологических материалов ¹ , n (%) Strain isolated from all biological materials ¹ , n (%)	Штаммы, выделенные выборочно из биоматериалов, предположительно отражающих присутствие инфекции ² , n (%) Strains selectively isolated from biomaterials supposedly reflecting the presence of an infection ² , n (%)
Всего Total	11 853 (100,0)	2782 (100,0)
Грамотрицательные палочки: Gram-negative rods:	5069 (42,8)	1690 (60,7)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1102 (9,3)	606 (21,8)
<i>Escherichia coli</i>	1156 (9,8)	581 (20,9)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	602 (5,1)	317 (11,4)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	191 (1,6)	94 (3,4)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	182 (1,5)	92 (3,3)
прочие other	1836 (15,5)	Не оценивались Not evaluated
Грамположительные кокки: Gram-positive cocci:	5307 (44,8)	672 (24,2)
<i>Staphylococcus aureus</i>	424 (3,6)	193 (7,0)
<i>Enterococcus faecalis</i>	434 (3,7)	234 (8,4)
<i>Enterococcus faecium</i>	1135 (9,6)	245 (8,8)
прочие other	3314 (27,9)	Не оценивались Not evaluated
Грибы рода <i>Candida</i> ³ : <i>Candida</i> spp. ³ :	1175 (10,0)	420 (15,1)
<i>Candida albicans</i>	615 (5,2)	296 (10,6)
прочие (помимо <i>C. albicans</i>) non-albicans <i>Candida</i>	560 (4,7)	124 (4,5)
Прочие микроорганизмы ⁴ Other microorganisms ⁴	302 (2,5)	Не оценивались Not evaluated

¹Под «всеми биоматериалами» подразумеваются биоматериалы, взятые в момент предполагаемой инфекции, и биоматериалы, микробиота в которых может отражать колонизацию слизистых. ²Под «биоматериалами, предположительно отражающими присутствие инфекции в момент забора биоматериала», подразумеваются кровь, ликвор, моча, раневое отделяемое, бронхоальвеолярный лаваж и др. (анализ этих данных опубликован Н.С. Багировой и соавт. (2024) [5]). ³spp. (сокр. от species) — неустановленные или любые виды микроорганизма (используется после названия рода). ⁴В данную группу вошли строгие анаэробы, а также плесневые и редкие дрожжеподобные грибы.

¹“All biomaterials” imply biomaterials sampled at the time of suspected infection and biomaterials with microbiota reflecting colonization of mucous membranes. ²“Biomaterials supposedly reflecting the presence of infection at time of sampling” imply blood, cerebrospinal fluid, urine, wound discharge, bronchoalveolar lavage, etc. (data analysis was published by N.S. Bagirova et al. (2024) [5]). ³spp. (species) — unidentified or any kind of microorganism (used after the genus name). ⁴This group consists of obligate anaerobes, as well as mold and rare yeast-like fungi.

и др.), которые предположительно отражают присутствие инфекции. В последнем случае отсекается большое количество микроорганизмов, которые высеваются из присланных от больных биоматериалов, взятых с целью отслеживания колонизации слизистых, и которые у больных с нейтропенией могут быть потенциальными возбудителями инфекции.

При сравнении данных, приведенных в таблице, можно отметить, что в выборочно оцениваемых «клинически значимых» биоматериалах по-прежнему преобладают грамотрицательные микроорганизмы (60,7 %), что согласуется с результатами, полученными О.Ю. Куцеваловой и соавт. (2022), по данным которых в НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону) общее количество грамотрицательных возбудителей инфекций составляло 65,0 % [6].

Что касается отдельных видов микроорганизмов, то количество *Acinetobacter (A.) baumannii*, выделенных от онкологических больных в НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону) (21,9 %), более чем в 6 раз превосходило долю этого микроорганизма, выделенного при инфекциях, развившихся у больных в Онкоцентре. Обратная картина наблюдалась в отношении грибов рода *Candida*: 15,1 % выделенных штаммов от пациентов с инфекциями в Онкоцентре и 2,6 % штаммов – в НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону). При этом вышеуказанные различия нельзя отнести ко времени взятия биоматериалов для исследований (2023 г. – в Онкоцентре и 2020–2021 гг. – в НМИЦ онкологии), так как эти различия присутствовали, по данным Онкоцентра, и в 2020–2021 гг.

В остальном среди выделенных в 2 крупнейших онкологических учреждениях России доли тех или иных возбудителей инфекционных осложнений, возникающих в результате основного заболевания или в процессе его лечения, отличались незначительно.

Грамположительные возбудители и обусловленные ими инфекции у онкологических больных. Основными грамположительными возбудителями инфекций являются стафилококки, стрептококки и энтерококки. Эти микроорганизмы, с одной стороны, могут колонизировать кожу и слизистые оболочки больных, а с другой – при попадании в стерильные в норме жидкости (кровь, ликвор) либо при контаминировании ран могут вызывать развитие инфекционных осложнений.

Представляя данные о частоте выявления грамположительных возбудителей инфекции у онкологических больных, большинство авторов указывают на высокий процент их выделения при инфекциях кровотока, в частности, по данным К.В. Rolston (2017), грамположительные кокки регистрируются более чем в 80 % случаев при инфекциях кровотока [2].

По нашему мнению, показатели выявления грамположительных микроорганизмов при инфекциях кро-

вотока в большинстве случаев завышены за счет непредумышленно учтенных случаев контаминации при заборе проб крови и колонизации катетеров. Только систематизированный подход к оценке результатов микробиологического исследования крови позволяет точно определить истинных и ложных возбудителей бактериемии.

Применение подобного подхода при анализе выросших гемокультур, полученных от онкологических больных в отделениях реанимации Онкоцентра в 2016–2020 гг., позволило обнаружить, что наиболее частыми возбудителями сепсиса были грамотрицательные палочки (108/154, 70,1 %), а не грамположительные кокки (31/154, 20,1 %). Разницу составляли грибковые микроорганизмы [7].

Золотистые стафилококки являются наиболее клинически значимыми и вирулентными среди всех стафилококков. Процентное количество *Staphylococcus (S.) aureus*, выделенных из клинически значимых биоматериалов от больных в Онкоцентре, невелико и в 2023 г. составляло 7,0 % (см. таблицу).

По нашим данным, частота бактериемий, вызванных *S. aureus*, у онкогематологических больных в 2005–2013 гг. колебалась по годам от 0 до 10,5 % [8]. В 2023 г. доля золотистых стафилококков среди всех возбудителей бактериемии и фунгемии составляла 7,8 %, что сопоставимо с данными С.И. Kang и соавт. (2012) – 9,8 % среди всех возбудителей бактериемии [9]. В целом доля золотистых стафилококков среди возбудителей инфекционных осложнений в Онкоцентре невелика и составляет 8,8 % при раневых инфекциях и 3,3 % – при инфекциях дыхательных путей.

Значительный пласт микроорганизмов, выделяемых из различных биоматериалов и в первую очередь из крови, представлен коагулазонегативными стафилококками, прежде всего *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis* и др. Именно они представляют собой значительную часть контаминантов при посевах крови.

Оценить роль коагулазонегативных стафилококков как возможных возбудителей инфекции достаточно трудно. Необходимо учитывать степень иммуносупрессии у пациента, повторность выделения коагулазонегативных стафилококков из одного и того же биоматериала, связь инфекции с инородным материалом (венозный катетер, сетка, протез, имплант) и др.

При решении вопроса о назначении лечения в связи со стафилококковой инфекцией важно учитывать резистентность золотистого и других стафилококков к метициллину, что определяется в антибиотикограмме по наличию устойчивости к оксациллину и/или цефокситину. При наличии последней штамм относят к метициллинрезистентным стафилококкам, что требует назначения не-β-лактамовых антибиотиков, в первую очередь ванкомицина.

В то же время у пациентов с бактериемией, вызванной чувствительными штаммами *S. aureus*, следует избегать назначения ванкомицина ввиду более высокой летальности в сравнении с применением β -лактамовых антибиотиков [10].

Роль стрептококков в развитии инфекций у онкологических больных не столь хорошо изучена. Среди всех стрептококков, выделяемых у онкологических больных, значительный их процент представлен так называемыми «зелеными» стрептококками, или стрептококками группы “viridans” (вызывают α -гемолиз и «позеленение» при росте на кровяном агаре). Обычно они считаются представителями нормальной микрофлоры кожи и слизистых.

Однако, по данным литературы, у онкогематологических больных рост «зеленых» стрептококков из крови может свидетельствовать о развитии инфекции кровотока, вызванной этими микроорганизмами [11]. Бактериemia, вызываемая «зелеными» стрептококками, в большинстве случаев протекает относительно нетяжело, однако у отдельных онкологических больных, особенно при нейтропении, она опасна в связи с возможностью развития септического шока и летального исхода [12, 13].

По нашим данным, стрептококки составили 29,0 % всех выделенных в 2023 г. грамположительных микроорганизмов, при этом α -гемолитические («зеленые») стрептококки составили 93,0 % всех выявленных стрептококков и практически во всех случаях (96,1 %) были выделены из полости рта, носа, дыхательных путей, колонизируя вышеуказанные слизистые. Наиболее часто выделялись *Streptococcus mitis*.

В 1,1 % случаев стрептококки группы “viridans” колонизировали центральный венозный катетер и лишь в 2 (0,2 %) случаях *Streptococcus mitis* высевались из вены.

Среди прочих стрептококков, колонизирующих слизистые больных, в незначительном количестве выделялись β -гемолитические стрептококки (3 штамма *Streptococcus pyogenes* и 12 штаммов *Streptococcus agalactiae*).

В 79 случаях от пациентов, госпитализированных в Онкоцентр в 2023 г., выделялись *Streptococcus pneumoniae* (пневмококки). Общеизвестно, что это один из основных возбудителей внебольничной пневмонии, который характеризуется тяжелым течением инфекции, особенно в случае сопутствующей бактериемии [11]. Кроме того, пневмококк может колонизировать слизистые дыхательных путей, а также выделяться при инвазивных диагностических процедурах у больных с постобструктивной пневмонией [2].

Выделенные нами пневмококки в 92,4 % случаев колонизировали слизистые полости рта и дыхательных путей и лишь в 3 случаях были причиной пневмонии и бактериемии.

Что касается чувствительности стрептококков, то, как правило, они чувствительны к пеницилинам и цефалоспорином, однако в случаях бактериемии, в том числе обусловленной стрептококками группы “viridans” и *Streptococcus pneumoniae*, целесообразно использовать ванкомицин. При развитии пневмококковой пневмонии у онкологического больного также возможно использовать фторхинолоны (левофлоксацин), линезолид.

Энтерококки — грамположительные кокки, которым в последние годы придается все большее значение. Селективная эрадикация грамотрицательных бактерий в условиях нарушений микрофлоры кишечника у онкологических пациентов приводит во многих стационарах к экспансии грамположительных микроорганизмов, особенно энтерококков [4].

В Онкоцентре общее количество энтерококков на протяжении последних 3 лет неуклонно растет. Так, в 2023 г. из различных биоматериалов было выделено 1660 энтерококков, а суммарное количество *Enterococcus faecium* (отличающегося более высокой резистентностью) составило 1135 штаммов, или 9,6 % всех выделенных в 2023 г. микроорганизмов. Начиная с 2020 г. количество выделенных *Enterococcus faecium* выросло с 3,5 до 9,6 %, позволив им занять 2-е место в таксономической структуре после *Escherichia (E.) coli*. Причинами этого, по нашему мнению, являются увеличение числа присылаемых биоматериалов, отражающих колонизацию слизистых желудочно-кишечного тракта, а также селекция энтерококков на фоне применения антибиотиков широкого спектра действия, направленных преимущественно против грамотрицательных микроорганизмов.

Наибольшее беспокойство вызывают штаммы *Enterococcus faecium*, резистентные к ванкомицину. Выделение ванкомицинрезистентных энтерококков в посевах биоматериала от онкологического больного при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ассоциируется с последующей энтерококковой инфекцией, а также более высокой летальностью больных [4, 14].

В отношении ванкомицинустойчивых *Enterococcus faecium* могут быть активны линезолид, даптомицин, тигециклин.

Доля другого распространенного вида энтерококков — *Enterococcus faecalis* — в Онкоцентре составляет 3,7 %, при этом до 95 % штаммов чувствительны к ампициллину, что не препятствует использованию с лечебной целью соответствующих β -лактамовых антибиотиков (например, ампициллин, амоксициллин с гентамицином или без него, ампициллин-сульбактам, амоксициллин-клавуланат) [1].

Грамотрицательные микроорганизмы и вызываемые ими инфекции. Грамотрицательные возбудители, среди которых основными являются представители энтеробактерий (*E. coli*, *Klebsiella (K.) spp.*, *Enterobacter spp.* и др.) и неферментирующие грамотрицательные бактерии

(*Pseudomonas (P.) aeruginosa*, *A. baumannii* и др.), по данным Онкоцентра, всегда выделялись в количестве >50 % среди всех аэробных микроорганизмов. Неуклонный рост колонизации слизистых пациентов грамположительной микрофлорой привел тому, что доля этих микроорганизмов начала снижаться, однако они по-прежнему вызывают наиболее тяжелые инфекции и преобладают у пациентов в ОРИТ и пациентов онкогематологического профиля, страдающих нейтропенией [15, 16].

Частота выделения основных грамотрицательных микроорганизмов в 2023 г. составила: *E. coli* – 9,8 %, *K. pneumoniae* – 9,3 %, *P. aeruginosa* – 5,1 %, *A. baumannii* – 1,6 %. Прочие грамотрицательные бактерии (105 видов) составляли 15,5 % среди всех выделенных микроорганизмов, но в большинстве случаев по своей вирулентности, резистентности и другим характеристикам уступали вышеперечисленным патогенам.

E. coli (кишечные палочки) исторически были наиболее частым грамотрицательным микроорганизмом, вызывающим инфекции у онкологических больных с нейтропенией [17].

В Онкоцентре доля *E. coli* среди выделенных от больных микроорганизмов составляет около 10 %, в том числе в 2023 г. – 9,8 %. Следует иметь в виду, что значительная доля выделенных кишечных палочек отражает колонизацию кишечника и не служит проявлением инфекции. Тем не менее у больных в ОРИТ, онкогематологических больных с нейтропенией штаммы *E. coli*, особенно обладающие мультирезистентностью, способны вызывать различные инфекции, включая сепсис, и приводить к летальному исходу [18].

Более 20 лет назад появились и продолжают распространяться штаммы *E. coli*, устойчивые к цефалоспорином 3-го поколения (цефотаксиму, цефтриаксону, цефтазидиму), что, как правило, обусловлено продукцией β-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС). Косвенным показателем числа БЛРС-продуцентов может служить количество штаммов, резистентных к одному из вышеуказанных антибиотиков.

В Онкоцентре в 2023 г. количество устойчивых к цефтазидиму штаммов кишечной палочки составляло 57 %.

Не только чувствительные штаммы кишечных палочек, но и многие БЛРС-продуцирующие *E. coli* колонизируют кишечник пациентов без развития каких-либо симптомов. В то же время выделение подобных микроорганизмов из крови, мочи, раневого отделяемого и других биоматериалов обычно рассматривается как инфекция, требующая лечения. Даже при наличии устойчивости энтеробактерий, в том числе *E. coli*, только к одному цефалоспорино 3-го поколения данный штамм обычно рассматривается как продуцент БЛРС, что делает нецелесообразным назначение других цефа-

лоспоринов 3-го поколения, а препаратом выбора в лечении становятся препараты из группы карбапенемов (меропенем, имипенем и др.).

Данные о колонизации кишечника БЛРС-продуцирующими кишечными палочками у конкретного больного с фебрильной нейтропенией обязательно должны учитываться при назначении лечения [2, 16].

Кроме того, колонизация и последующая инфекция, вызванная БЛРС-продуцирующими штаммами кишечной палочки или других энтеробактерий, у пациентов с нарушением оттока мочи, желчи способны приводить к серьезным осложнениям, включая фульминантный сепсис [19].

В настоящее время во всем мире одним из наиболее серьезных возбудителей инфекций, в том числе у онкологических больных, является *K. pneumoniae*, в первую очередь штаммы, обладающие мульти- и панрезистентностью [20–23]. Во многих клиниках, включая Онкоцентр, *K. pneumoniae* является ведущим возбудителем тяжелых инфекций, при этом у нас данный возбудитель пришел на смену другому часто вызывающему нозокомиальные инфекции патогену – *A. baumannii*.

В 2023 г. доля *K. pneumoniae* среди всех выделенных микроорганизмов составляла 9,3 %. В отличие от кишечных палочек, большинство из которых колонизировали слизистые желудочно-кишечного тракта, *K. pneumoniae* в большинстве случаев является истинным возбудителем, вызывая развитие инфекций различных локализаций.

Так же как кишечные палочки и другие энтеробактерии, *K. pneumoniae* способны вырабатывать БЛРС. Исходя из их устойчивости к цефтазидиму, доля БЛРС-продуцирующих *K. pneumoniae* в Онкоцентре в 2023 г. составила 70 %.

Для клебсиелл, помимо продукции БЛРС, характерен высокий процент продукции карбапенемаз (ферментов, разрушающих препараты из группы карбапенемов), что сопровождается высокой резистентностью к большинству используемых в настоящее время антибиотиков и с высокой степенью частоты требует назначения комбинированной антибиотикотерапии.

По данным литературы, карбапенемазопродуцирующие *K. pneumoniae* обусловили более чем 70 % летальность при бактериемиях [20]. Подробнее о карбапенемазопродуцирующих грамотрицательных микроорганизмах будет сказано ниже.

Синегнойные палочки, даже будучи чувствительными к антибиотикам, ввиду высокой вирулентности всегда считались микроорганизмами, вызывающими тяжелые, потенциально смертельные инфекции. Нездаром при назначении терапии, особенно больным с нейтропенией, одним из факторов выбора антибиотика является его потенциальная активность в отношении *P. aeruginosa* [2, 22].

По нашим данным, в 2023 г. доля синегнойных палочек среди всех выделенных от госпитализированных в Онкоцентр больных составила 5,1 %. К сожалению, в настоящее время большинство этих микроорганизмов являются мультирезистентными, а свыше 37 % — резистентными к карбапенемам (меропенем).

Еще один значимый грамтрицательный микроорганизм, вызывающий тяжелые инфекции у онкологических больных, — *A. baumannii*. Данный мультирезистентный микроорганизм сохраняется во многих клиниках как ведущий патоген в ОРИТ. Несмотря на уменьшение его доли среди выделенных патогенов в Онкоцентре в последние годы и учитывая высокую резистентность к большинству антибиотиков, ограниченный арсенал препаратов, активных в отношении данного микроорганизма, необходимость использования 2–3-компонентных комбинаций антимикробных препаратов, следует уделять серьезное внимание больным с колонизацией этим микроорганизмом и инфицированным им (как правило, это пациенты ОРИТ), своевременно назначать лечение, так как промедление в данном случае может приводить к летальному исходу.

Антибиотикорезистентность бактериальных возбудителей инфекций у онкологических больных и ее значение. Среди всех микроорганизмов выделяют наиболее значимые в отношении резистентности патогены, которые объединены в группу ESKAPE. В нее вошли ванкомицинрезистентный *Enterococcus faecium*, метициллинрезистентный *S. aureus*, карбапенемрезистентные *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *E. coli*.

По данным литературы, до 15–20 % энтерококков резистентны к ванкомицину [2, 14]. К сожалению, мы сталкиваемся с проблемой резистентности энтерококков к ванкомицину еще чаще. В 2023 г. 45 % всех выделенных штаммов *E. faecium* (как истинные возбудители, так и штаммы, колонизирующие слизистые) были резистентны к ванкомицину. При этом устойчивость к линезолиду оставалась низкой (2 %).

Вероятными причинами сложившейся ситуации являются рост числа выделяемых от больных энтерококков на фоне активного использования направленных на грамтрицательные микроорганизмы антибиотиков, широкое использование ванкомицина при грамположительных инфекциях, клостридиальных колитах, а также в эмпирической терапии при ограниченном использовании линезолида.

Метициллинрезистентные золотистые стафилококки — давно известный госпитальный возбудитель, который нередко инфицирует пациента путем переноса с рук медицинского персонала. В Онкоцентре он не представляет значимой проблемы из-за небольшого количества выделяемых *S. aureus* вообще и невысокого процента среди них метициллинрезистентных штаммов (в последние годы не превышает 14–16 %); 98 % золотистых стафилококков в Онкоцентре, включая мети-

циллинрезистентные, чувствительны к ванкомицину, более 99 % — к линезолиду.

Среди энтеробактерий достаточно высок процент БЛРС-продуцирующих микроорганизмов, однако чувствительность этих штаммов к карбапенемам сохраняется.

Как уже было сказано, кишечные палочки редко бывают резистентны к карбапенемам. В 2023 г. таких штаммов было 4 %. Подходы к их лечению такие же, как при выделении карбапенемрезистентных *K. pneumoniae*.

K. pneumoniae в настоящее время остается наиболее значимым возбудителем инфекции в нашей клинике. Устойчивость к цефалоспорином 3-го поколения (по цефтазидиму), что наиболее вероятно связано с продукцией БЛРС, составляет 70 %, устойчивость к имипенему, меропенему — 34 %, к эртапенему — 51 %. Умеренную активность в отношении высокорезистентных карбапенемрезистентных штаммов клебсиелл проявляют амикацин, фосфомицин, цефтазидим-авибактам: количество устойчивых штаммов к этим антибиотикам не превышает 25–35 %. Количество устойчивых штаммов к препарату резерва — колистину — составляет 3 %. Все вышеперечисленные антибиотики могут использоваться в терапии инфекций, вызванных карбапенемрезистентными клебсиеллами, в комбинациях.

Механизмы резистентности *K. pneumoniae* в Онкоцентре исследуются с помощью определения ферментов карбапенемаз методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Так, в 2023 г. карбапенемазы были обнаружены у 56 % исследованных этим методом изолятов, при этом сериновые карбапенемазы КРС или ОХА-48 регистрировались в 55 % случаев. В 45 % наблюдений определялись металло-β-лактамазы NDM или их сочетание с сериновыми карбапенемазами.

Устойчивость *P. aeruginosa* к карбапенемам также была достаточно велика и составляла: к имипенему — 50 %, меропенему — 37 %. Среди синегнойных палочек, в отличие от клебсиелл, продукция карбапенемаз отмечалась только у 29 % изолятов, из них в 86 % случаев это были металло-β-лактамазы VIM, в 1 случае — сочетание металло-β-лактамаз VIM и IMP-1. Исходя из полученных данных, можно предположить, что основными причинами устойчивости синегнойных палочек к карбапенемам в нашей клинике являются другие механизмы резистентности, вероятно, снижение проницаемости пориновых каналов или активизация работы эффлюксных помп.

Такие синегнойные палочки интерпретируются как «трудно поддающиеся лечению» (difficult-to-treat) и требуют назначения комбинированной терапии.

A. baumannii также характеризуется высокой частотой резистентности к карбапенемам, которая в 2023 г. составила 69 %. Кроме того, такая же высокая устойчивость наблюдается в отношении других классов анти-

биотиков – амикацина (71 %), ципрофлоксацина (75 %) и др. При этом сохраняется 100 % чувствительность к колистину и полимиксину В.

В настоящее время для лечения инфекций, вызванных карбапенемрезистентными энтеробактериями, синегнойными палочками и другими мультирезистентными микроорганизмами, разработаны схемы терапии с учетом механизмов резистентности и видов карбапенемаз, однако их рассмотрение не является целью нашей публикации, и соответствующая информация может быть почерпнута из современных отечественных и международных рекомендаций по антимикробной терапии.

Заключение

В настоящее время мы являемся свидетелями роста числа инфекционных осложнений у онкологических

больных, вызываемых не только общеизвестными патогенами (золотистый стафилококк, синегнойная палочка, пневмококк), но и микроорганизмами, обычно относящимися к маловирулентным или нормальным представителям микрофлоры. При этом у онкологических больных присутствует множество факторов, способствующих более частому развитию и более тяжелому течению бактериальных инфекций. Поэтому необходимо знать, какие микроорганизмы и с какой частотой вызывают инфекционные осложнения и каковы тенденции в развитии резистентности микроорганизмов. Наряду с современной диагностикой и мероприятиями инфекционного контроля, владение знаниями о ведущей микрофлоре в той или иной клинике, в том или ином подразделении позволит предотвратить распространение инфекции и оказать своевременную лечебную помощь пациентам.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Delgado A., Guddati A.K. Infections in hospitalized cancer patients. *World J Oncol* 2021;12(6):195–205. DOI: 10.14740/wjon1410
- Rolston K.V. Infections in cancer patients with solid tumors: a review. *Infect Dis Ther* 2017;6(1):69–83. DOI: 10.1007/s40121-017-0146-1
- Петухова И.Н., Дмитриева Н.В. Инфекции в онкологии и лечение дисбактериоза. В кн.: Рациональная фармакотерапия в онкологии. Под ред. М.И. Давыдова, В.А. Горбуновой. М.: Литтерра, 2015. С. 686–691.
- Petukhova I.N., Dmitriyeva N.V. Infections in oncology and dysbacteriosis treatment. In: *Rational pharmacotherapy in oncology*. Ed. by M.I. Davydov, V.A. Gorbunova. Moscow: Litterra, 2015. Pp. 686–691. (In Russ.).
- Freedberg D.E., Zhou M.J., Cohen M.E. et al. Pathogen colonization of the gastrointestinal microbiome at intensive care unit admission and risk for subsequent death or infection. *Intensive Care Med* 2018;44(8):1203–11. DOI: 10.1007/s00134-018-5268-8
- Багирова Н.С., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Агинова В.В. Нозокомиальные инфекции у онкологических больных: профиль возбудителей и резистентность. *Клиническая лабораторная диагностика* 2024;69(3):153–65. DOI: 10.51620/0869-2084-2024-69-3-153-165
- Bagirova N.S., Petukhova I.N., Grigorievskaya Z.V., Aginova V.V. Nosocomial infections in cancer patients: pathogens profile and resistance. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics* 2024;69(3):153–65. (In Russ.). DOI: 10.51620/0869-2084-2024-69-3-153-165
- Кутсевалова О.Ю., Розенко Д.А., Козель Ю.Ю. и др. Этиологическая характеристика возбудителей инфекционных осложнений у онкологических больных. *Антибиотики и химиотерапия* 2022;67(5–6):30–38. DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-30-38
- Kutsevalova O.Yu., Rozenko D.A., Kozel Yu.Yu. et al. Etiological characteristics in causative agents of infectious complications in cancer patients. *Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy* 2022;67(5–6):30–38. (In Russ.). DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-30-38
- Багирова Н.С., Ключникова И.А., Сытов А.В. и др. Истинная и ложная бактериемия: пути решения проблемы. *Клиническая лабораторная диагностика* 2023;68(1):47–55. DOI: 10.51620/0869-2084-2023-68-1-47-55
- Bagirova N.S., Klyuchnikova I.A., Sytov A.V. et al. True and false bacteremia: ways of solving the problem. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics* 2023;68(1):47–55. (In Russ.). DOI: 10.51620/0869-2084-2023-68-1-47-55
- Багирова Н.С. Бактериemia истинная или ложная: значение критериев оценки клинической значимости положительной гемокультуры. *Клиническая лабораторная диагностика* 2015;60(8):55–61.
- Bagirova N.S. The true or false bacteremia: the significance of evaluation criteria of clinical significance of positive hemoculture. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics* 2015;60(8):55–61. (In Russ.).
- Kang C.I., Song J.H., Ko K.S. et al. Clinical features and outcomes of *Staphylococcus aureus* infections in non-neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer* 2012;20(3):483–8. DOI: 10.1007/s00520-011-1100-5
- Kim S.H., Kim K.H., Kim H.B. et al. Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(1):192–7. DOI: 10.1128/AAC.00700-07
- Shelburne S.A. 3rd, Tarrand J., Rolston K.V. Review of streptococcal bloodstream infections at a comprehensive cancer care center, 2000–2011. *J Infect* 2013;66(2):136–46. DOI: 10.1016/j.jinf.2012.11.007
- Marron A., Carratalà J., Gonzalez-Barca E. et al. Serious complications of bacteremia caused by *Viridans streptococci* in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2000;31(5):1126–30. DOI: 10.1086/317460
- Ruhayel S., Foley D., Hamilton K. et al. *Viridans* group *streptococci* in leukemia and stem cell transplant: review of a risk-stratified guideline for empiric vancomycin in febrile neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2021;40(9):832–4. DOI: 10.1097/INF.0000000000003210
- Клясова Г.А., Федорова А.В., Фролова И.Н. и др. Антибиотикорезистентность госпитальных штаммов *Enterococcus* spp., выделенных из гемокультуры больных опухолями системы крови: результаты многоцентрового исследования. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2018;20(2):142–9.
- Klyasova G.A., Fedorova A.V., Frolova I.N. et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Enterococcus* spp. isolated from blood culture in patients with hematological malignancies. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical*

- Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2018;20(2):142–9. (In Russ.).
15. Аверьянова М.Ю., Вавилов В.Н., Бондаренко С.Н. и др. Бактериальные инфекции у пациентов детского и подросткового возраста после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: этиология, структура, факторы риска. Журнал инфектологии 2013;5(1):35–43. DOI: 10.22625/2072-6732-2013-5-1-35-43
Averyanova M.Yu., Vavilov V.N., Bondarenko S.N. et al. Bacterial infections in pediatric and adolescent in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: etiology, structure, risk factors. Zhurnal infektologii = Journal Infectology 2013;5(1):35–43. (In Russ.). DOI: 10.22625/2072-6732-2013-5-1-35-43
 16. Lee J.H., Kim S.-K., Kim S.K. et al. Increase in antibiotic-resistant gram-negative bacterial infections in febrile neutropenic children. Infect Chemother 2016;48(3):181–9. DOI: 10.3947/ic.2016.48.3.181
 17. Trecarichi E.M., Tumbarello M. Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact. Curr Opin Infect Dis 2014;27(2):200–10. DOI: 10.1097/QCO.000000000000038
 18. Тандилова К.С., Клясова Г.А. Инфекционные осложнения, вызванные *Enterobacteriales* с продукцией карбапенемаз, у пациентов с заболеваниями системы крови. Онкогематология 2019;14(3):77–89. DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-3-77-89
Tandilova K.S., Klyasova G.A. Infectious complications caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriales* in patients with hematological disorders. Onkogematologiya = Oncohematology 2019;14(3):77–89. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-3-77-89
 19. Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Сытов А.В. и др. Сепсис, септический шок. Возбудитель инфекции: есть ли разница в подходах? Как быть с карбапенемрезистентными возбудителями? Злокачественные опухоли 2022;12(3s1):76–87. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s1-76-87
Petukhova I.N., Grigorievskaya Z.V., Sytov A.V. et al. Sepsis, septic shock. The causative agent of the infection: is there a difference in approaches? What about carbapenem-resistant pathogens? Zlokachestvenniye opukholy = Malignant tumors 2022;12(3s1):76–87. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s1-76-87
 20. Freire M.P., Pierrotti L.C., Filho H.H. et al. Infection with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *Klebsiella pneumoniae* in cancer patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015;34(2):277–86. DOI: 10.1007/s10096-014-2233-5
 21. Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Дмитриева Н.В. Вспышка внутрибольничной инфекции, вызванной мультирезистентными (MDR) штаммами *K. pneumoniae*. Сибирский онкологический журнал 2014;(2):5–8.
Grigoryevskaya Z.V., Petukhova I.N., Dmitrieva N.V. Outbreak of hospital-acquired infection caused by multidrug resistant strains of *K. pneumoniae*. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2014;(2):5–8. (In Russ.).
 22. Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Багирова Н.С. и др. Бактериальные возбудители инфекций у онкологических больных: куда мы движемся? Злокачественные опухоли 2020;10(3s1):30–8. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s1-30-38
Petukhova I.N., Grigorievskaya Z.V., Bagirova N.S. et al. Bacterial pathogens of infections in cancer patients: where are we going? Zlokachestvenniye opukholy = Malignant tumors 2020;10(3s1):30–8. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s1-30-38
 23. Дмитриева Н.В., Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Кулага Е.В. Нозокомиальные инфекции: проблема нарастающей резистентности микроорганизмов. В кн.: Сепсис. Избранные вопросы диагностики и лечения. Под ред. Н.В. Дмитриевой, И.Н. Петуховой, Е.Г. Громовой. М., 2018. С. 93–134.
Dmitrieva N.V., Grigorievskaya Z.V., Petukhova I.N., Kulaga E.V. Nosocomial infections: the problem of increasing resistance of microorganisms. In: Sepsis. Selected issues of diagnosis and treatment. Ed. by N.V. Dmitrieva, I.N. Petukhova, E.G. Gromova. Moscow, 2018. Pp. 93–134.

Вклад авторов

И.Н. Петухова: получение, анализ и интерпретация результатов исследования, статистическая обработка данных, написание текста статьи, контроль за надлежащим выполнением всех аспектов работы;

З.В. Григорьевская: существенный вклад в разработку концепции, критический пересмотр текста статьи с внесением ценного интеллектуального содержания;

Н.С. Багирова: критический пересмотр текста статьи с внесением ценного интеллектуального содержания;

В.В. Агинова: получение, анализ и интерпретация результатов исследования.

Authors' contributions

I.N. Petukhova: obtaining, analyzing and interpreting research results, statistical data processing, article writing, monitoring the proper performance of all aspects of the work;

Z.V. Grigoryevskaya: a significant contribution to the development of the concept, critical revision of the article with the introduction of valuable intellectual content;

N.S. Bagirova: critical revision of the article with the introduction of valuable intellectual content;

V.V. Aginova: obtaining, analyzing and interpreting the results of the study.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.Н. Петухова / I.N. Petukhova: <https://orcid.org/0000-0003-3077-0447>

З.В. Григорьевская / Z.V. Grigoryevskaya: <https://orcid.org/0000-0003-4294-1995>

Н.С. Багирова / N.S. Bagirova: <https://orcid.org/0000-0003-1405-3536>

В.В. Агинова / V.V. Aginova: <https://orcid.org/0000-0003-1787-2676>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Минздрава России в рамках НИР по теме 123021600103-5.

Funding. The study was carried out with the financial support of the Ministry of Health of the Russia within the framework of research on the topic 123021600103-5.

Статья поступила: 06.05.2024. **Принята к публикации:** 07.06.2024.

Article submitted: 06.05.2024. **Accepted for publication:** 07.06.2024.

Проблемы оксалиплатин-индуцированной нейропатии у больных колоректальным раком

С.А. Наталенко^{1,2}, Р.В. Орлова^{1,2}, С.И. Кутукова^{1,3}, Н.П. Беляк^{1,2}, С.М. Малышев⁴

¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 197022 Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, 3/5;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9;

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

⁴Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 191014 Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 2

Контакты: Софья Александровна Наталенко 79818438953@yandex.ru

Цель исследования – изучить способы ранней диагностики оксалиплатин-индуцированной периферической нейропатии (ПН).

Материалы и методы. В исследование включены 52 пациента с метастатическим колоректальным раком, получающих 1-ю линию полихимиотерапии по схеме mFOLFOX6 ± таргетная терапия, которые накануне каждого цикла заполняли опросник по оценке качества жизни при химиоиндуцированной ПН Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC QLQ CIPN 20) и подлежали неврологическому осмотру с оценкой по шкале нейропатического дисфункционального счета (NDS).

Результаты. В анализ включены 28 пациентов, завершивших полихимиотерапию: 16 (57,2 %) мужчин и 12 (42,8 %) женщин, средний возраст $60,0 \pm 10,0$ года. Двухфакторный ранговый дисперсионный анализ Фридмана позволил выявить значимое изменение количества баллов по оцениваемым шкалам (сенсорной, моторной, автономной) опросника EORTC QLQ CIPN 20 по мере увеличения количества полученных циклов химиотерапии ($p = 0,001$). Значимое повышение баллов по сенсорной и моторной шкалам отмечено после 3-го цикла, по автономной – после 6-го цикла. Значимое нарастание баллов по шкале NDS отмечено с 3-го цикла, а показатель вибрационной чувствительности на медиальной лодыжке или у основания 1-го пальца стопы значимо снижался уже после 1-го цикла. Медиана количества циклов, на которых доза оксалиплатина была редуцирована или препарат был отменен из-за развития клинически значимых симптомов ПН вне зависимости от результатов опросников и неврологического осмотра, составила 6.

Заключение. Результаты исследования позволяют сделать следующие выводы: 1) сенсорная шкала трехмодульного опросника EORTC QLQ CIPN 20 (9 вопросов из 20) или моторная шкала (7 вопросов из 20), показатели вибрационной чувствительности могут быть рассмотрены в качестве самостоятельных информативных тестовых методов; 2) в качестве ранних проявлений периферической нейропатии на большей выборке пациентов следует проанализировать нарастание баллов по шкале NDS до 5, нарастание количества баллов по сенсорной шкале опросника EORTC QLQ CIPN 20 до 12 и выше или снижение вибрационной чувствительности на медиальной лодыжке или у основания 1-го пальца стопы до 4,5 условных единиц; 3) для рутинного алгоритма допустимо рассмотреть сочетание 9 вопросов сенсорной или 7 вопросов моторной шкалы опросника EORTC QLQ CIPN 20 и оценки вибрационной чувствительности на медиальной лодыжке или основании 1-го пальца для решения вопроса о редукации оксалиплатина и профилактики углубления симптомов периферической нейропатии.

Ключевые слова: оксалиплатин-индуцированная периферическая нейропатия, шкала нейропатического дисфункционального счета, вибрационная чувствительность

Для цитирования: Наталенко С.А., Орлова Р.В., Кутукова С.И. и др. Проблемы оксалиплатин-индуцированной нейропатии у больных колоректальным раком. Поддерживающая терапия в онкологии 2024;1(1):21–30.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-1-21-30>

Problems of oxaliplatin-induced neuropathy in patients with colorectal cancer

Sofia A. Natalenko^{1,2}, Rashida V. Orlova^{1,2}, Svetlana I. Kutukova^{1,3}, Natalia P. Belyak^{1,2}, Stanislav M. Malyshev⁴

¹St. Petersburg City Clinical Oncological Dispensary; 3/5 2nd Berezovaya Alley, St. Petersburg 197022, Russia;

²St. Petersburg University; 7/9, Universitetskaya Emb., St. Petersburg 199034, Russia;

³I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo St., St. Petersburg 197022, Russia;

⁴V.L. Polenov Russian Research Neurosurgical Institute – branch of the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 2 Mayakovskogo St., St. Petersburg 191014, Russia

Contacts: Sofia Alexandrovna Natalenko 79818438953@yandex.ru

Aim. To investigate the methods of early diagnosis of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy (PN).

Materials and methods. The study included 52 patients with diagnosis of metastatic colorectal cancer receiving 1st line polychemotherapy per the mFOLFOX6 scheme ± targeted therapy who prior to each cycle filled out the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (EORTC QLQ CIPN 20) and were subject to neurological examination using the Neuropathy Disability Scale (NDS).

Results. The analysis included 28 patients who completed polychemotherapy: 16 (57,2 %) men and 12 (42,8 %) women, mean age 60.0 ± 10.0 years. Fridman's two-way analysis of variance by ranks showed significant changes in the scores (sensory, motor, autonomic) of the EORTC QLQ CIPN 20 questionnaire with the increase in the number of chemotherapy cycles ($p = 0.001$). Significant increase in the sensory and motor scores was observed after the 3rd cycle, in the autonomic – after the 6th cycle. Significant increase in NDS score was observed starting at the 3rd cycle, and vibration sensitivity on the medial ankle or at the base of the 1st toe significantly decreased after the 1st cycle. Median number of cycles at which oxaliplatin dose was reduced or the drug was discontinued due to clinically significant symptoms of PN irrespective of questionnaire results and neurological examination was 6.

Conclusion. According to the results of the study, the following conclusions were made: 1) sensory scale of the 3-part EORTC QLQ CIPN 20 questionnaire (9 questions of 20) or motor scale (7 questions of 20), vibration sensitivity can be considered as stand-alone informative tests; 2) in a large patient cohort, NDS score increase to 5, EORTC QLQ CIPN 20 sensory scale score increase to 12 and higher or decreased vibration sensitivity on the medial ankle or at the base of the 1st toe to 4.5 arbitrary units should be considered early manifestations of PN; 3) for a routine algorithm, it is acceptable to consider a combination of 9 questions of the sensory or 7 questions of the motor scales of the EORTC QLQ CIPN 20 questionnaire and evaluation of vibration sensitivity on the medial ankle or at the base of the 1st toe to decide on oxaliplatin dose reduction or measures for prevention of peripheral neuropathy symptom worsening.

Keywords: oxaliplatin-induced peripheral neuropathy, neuropathy disability score, vibration sensitivity

For citation: Natalenko S.A., Orlova R.V., Kutukova S.I. et al. Problems of oxaliplatin-induced neuropathy in patients with colorectal cancer. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2024;1(1):21–30. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-1-21-30>

Введение

По данным мировой статистики, на долю рака ободочной кишки приходится 9,6 % всех случаев злокачественных образований, заболевание занимает 3-е место по частоте встречаемости после рака легкого (12,6 %) и рака молочной железы (11,6 %). По показателям смертности, связанной с прогрессированием или осложнениями колоректального рака, данная патология находится на 2-м месте (9,3 %), уступая лишь раку легкого (18,7 %). При этом 5-летняя выживаемость пациентов со злокачественными образованиями ободочной кишки – самая высокая и составляет 49,9 % [1].

В контингенте пациентов, состоящих на учете в онкологических учреждениях России, больные колоректальным раком занимают 5-е место (6,0 %) после пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы (19,1 %), кожи (кроме меланомы) (10,8 %), предстательной железы (7,2 %), тела матки (7,1 %).

Пятилетняя выживаемость пациентов со злокачественными образованиями толстой кишки составляет около 55 %. В структуре смертности от онкологических заболеваний ни в одной из возрастных групп колоректальный рак не занимает лидирующих позиций [2].

Благодаря биологическим особенностям, успехам в диагностике, достижениям в развитии хирургических методов лечения и системной противоопухолевой терапии показатели выживаемости пациентов с метастатической стадией колоректального рака имеют достаточно высокий уровень, обеспечивая один из самых благоприятных прогнозов среди распространенных онкологических заболеваний [3]. Однако количество случаев местно-распространенных и метастатической стадий, требующих назначения системной противоопухолевой терапии как в комплексе с местным лечением, так и в качестве самостоятельного метода, продолжает расти. В 2022 г. в России число выявленных новых случаев

заболевания на II стадии составило 22 837, на III стадии – 17 091, на IV стадии – 20 428 [2].

Для местно-распространенных стадий после хирургического лечения оптимальными режимами адъювантной терапии являются FOLFOX или XELOX. Фторурацилсодержащие схемы в комбинации с оксалиплатином или иринотеканом (mFOLFOX6, FOLFIRI, FOLFOXIRI) приоритетны для 1-й линии системной терапии метастатического колоректального рака [3, 4]. При этом в рутинной практике онкологи чаще склоняются к назначению схемы mFOLFOX6 с добавлением таргетной терапии, учитывая равную эффективность схем, но разный спектр токсичности и частоту серьезных нежелательных явлений. Так, фебрильная нейтропения III–IV степени, тошнота III–IV степени, рвота III–IV степени, астения III–IV степени, мукозит IV степени, алоpecia II степени наблюдаются значительно чаще на фоне режима FOLFIRI, а для режима mFOLFOX6 характерна более высокая частота сенсорной нейротоксичности III степени, нейтропении и тромбоцитопении III–IV степени [5].

Большинство осложнений химиотерапевтического лечения (астения, тошнота, рвота, диарея, газообразование, гематологическая токсичность) поддаются коррекции с помощью симптоматической терапии, редукции доз препаратов, удлинения межциклового промежутка, отмены лечения. Однако оксалиплатин-индуцированная периферическая нейропатия (ОИПН) требует особого внимания: во-первых, она слабо поддается коррекции симптоматическими препаратами; во-вторых, редукция дозы, удлинение межциклового промежутка или отмена терапии часто не избавляют больных от ее проявлений и, в-третьих, это единственное осложнение, которое может приобрести хронический характер (!).

Классификация ОИПН. Периферическая нейропатия (ПН) – поражение периферических нервов аутоиммунного (воспалительного), метаболического, токсического, травматического, паранеопластического, инфекционного характера. Оксалиплатин – наиболее известный нейротоксический химиотерапевтический агент, который препятствует пролиферации опухолевых клеток, образуя ДНК-платиновые аддукты [6]. Основными нежелательными побочными реакциями применения этого препарата являются периферическая нейротоксичность, миелосупрессия и желудочно-кишечные реакции [7, 8]. Побочные эффекты нередко приводят к отмене препарата и снижению приверженности пациентов к лечению [9].

Оксалиплатин-индуцированная периферическая нейропатия развивается примерно у 90 % больных на фоне лечения, у 40–80 % сенсорная нейропатия приобретает хронический характер [6]. На начальной стадии ПН проявляется расстройствами чувствительности (болевой, температурной, тактильной, вибрационной), чаще на нижних конечностях. Прогрессирование

болезни может привести к трофическим нарушениям (сухость кожи, ее истончение или гиперкератоз, трофические язвы), вялым дистальным парезам конечностей. В отдельных случаях избирательно страдают двигательные, чувствительные или вегетативные нервные волокна, в этом случае заболевание чаще начинается с поражения рук и имеет волнообразный, реже рецидивирующий тип течения [10].

Существует несколько классификаций нейротоксичности, вызванной оксалиплатином. В соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества клинической онкологии (Russian Society of Clinical Oncology, RUSSCO) в рутинной практике имеет значение разделение ПН:

- по преобладающим клиническим признакам: двигательная (моторная), чувствительная (сенсорная), вегетативная (автономная), смешанная (сенсомоторная и вегетативная) полинейропатия;
- по течению или срокам возникновения от момента проведенного лечения: острая (симптомы возникают в ближайшие сроки от введения цитостатиков (часы!), достигают максимума в течение нескольких дней или недель), подострую (симптомы нарастают в течение нескольких недель, но не более 2 мес), хроническая (симптомы развиваются на протяжении многих месяцев или лет), рецидивирующая (симптомы попеременно развиваются и угасают) [11].

Клинические проявления ПН имеют достаточно широкий спектр: зачастую они сочетаются между собой или носят строго индивидуальный характер, что порой затрудняет диагностику и определение степени проявлений. Однако, согласно ряду источников литературы, для каждого вида ПН можно определить перечень наиболее частых и характерных симптомов. Для острой ПН характерны холодовая глоточно-гортанная дизестезия, одышка, ларингоспазм, мышечные судороги, спазм жевательных мышц, видимые фасцикуляции, изменение голоса, птоз, изменение полей зрения, онемение, дизестезия, парестезия. В случае подострой ПН чаще встречаются онемение, дизестезия, парестезия, снижение тактильной/вибрационной чувствительности вплоть до анестезии, непроизвольные движения конечностей, мышечная слабость, арефлексия, атония мочевого пузыря, импотенция, ортостатическая гипотензия, нарушения ритма сердца. Перечень симптомов хронической или рецидивирующей ПН сужается до онемения, дизестезии, парестезии [12, 13].

Патогенез ОИПН. Изучение и понимание механизмов ОИПН должно определять методы ее коррекции, лечения и профилактики. В настоящее время существует ряд фундаментальных экспериментальных работ на мышцах и их нервных клетках, четко демонстрирующих патофизиологические аспекты ОИПН. Примечательно, что механизмы острой и хронической ОИПН не иден-

тичны. При острой ОИПН основную роль играют дисфункция ионных каналов, работа белков — транспортеров органических катионов глиальных клеток, участвующих в развитии острой боли и других острых симптомов, тогда как основными механизмами, относящимися к хронической ОИПН, являются повреждение ядерной ДНК, вызванное окислительным стрессом, повреждение митохондрий, нейровоспаление и др.

Натриевые каналы играют ключевую роль в холодовой гипералгезии, индуцированной оксалиплатином. Оксалиплатин может задерживать инактивацию натриевых каналов, усиливающуюся при воздействии холода. Накопление оксалата (метаболита оксалиплатина) влияет на функциональные свойства этих каналов, приводя их к длительному открытому состоянию и повышенной возбудимости сенсорных нейронов [9, 12].

Калиевые каналы участвуют в регуляции боли и возбудимости сенсорных нейронов. Оксалиплатин, в свою очередь, нарушает функционирование каналов за счет увеличения экспрессии подтипа калиевых каналов, активируемых гиперполяризацией и обуславливающих повышенную возбудимость нервных окончаний [8].

В экспериментах *in vitro* на нейронах мышей доказано, что воздействие оксалиплатина на потенциалзависимые кальциевые каналы чувствительных нейронов спинномозгового ганглия в течение 24 ч приводит к повышению экспрессии белков кальциевых каналов T- и L-типа и значительно изменяет потенциалы их действия, время возбудимости и деактивации [8].

Платина легко проникает в нейроны спинномозговых ганглиев благодаря обильной фенестрированной капиллярной сети. Известно, что транспортеры органических катионов и транспортеры меди 1-го типа тропны к молекуле оксалиплатина. Это обеспечивает его захват чувствительными нейронами спинномозгового ганглия. Однако экспрессия этих каналов на сенсорных нейронах может быть разной — чем она выше, тем больше накопление аддуктов оксалиплатина и вероятность развития ПН [14]. При этом белков, таких как трансмембранная медь-транспортирующая аденозинтрифосфатаза, участвующих в выведении аддуктов платина-ДНК, в клетках ганглия априори недостаточно, что считается ключевым фактором развития ОИПН [15].

Нейрональная митохондриальная дисфункция, приводящая к нитро-окислительному стрессу, играет решающую роль в развитии нейропатии, вызванной оксалиплатином. Из-за отсутствия специфичных систем репарации ДНК аддукты не могут быть отредактированы или просто расщеплены в митохондриях, что приводит к окислительному стрессу, нарушению функции и гибели нейрональных митохондрий, а затем и к гибели самих чувствительных нейронов [16].

В нескольких экспериментальных работах доказана прямая корреляция между повышенным уровнем

провоспалительных цитокинов и хемокинов (CCL2, CCR2), активацией сигнального пути интерлейкина 8, участвующих в нейровоспалительных процессах, и явлениями механической гиперчувствительности на фоне введения оксалиплатина [17, 18].

К факторам риска ОИПН можно отнести генетическую предрасположенность, возраст >60 лет, женский пол, сахарный диабет, анемию, гипомагниемия, употребление алкоголя, курение, индекс массы тела >25, постоянный прием лекарственных препаратов из группы β-блокаторов или опиоидов [6]. Особый интерес представляет изучение генетических факторов риска. Получены данные о возможном влиянии мутаций в генах белков, участвующих в механизмах абсорбции и метаболизма оксалиплатина, на риск развития ОИПН: полиморфизмы глутатионтрансфераз, транспортеров органических катионов 2, ферментов цитохрома P450, полиморфизм аденозинтрифосфатсвязывающей каскады подсемейства C и аланин-глиоксилат-амино-трансферазы [7, 8]. Однако на сегодняшний день эти генетические нарушения следует отнести к лабораторным находкам, требующим дополнительных исследований.

Диагностика ПН в клинической практике. Согласно рекомендациям RUSSCO врачу-онкологу, наблюдающему за пациентами на фоне терапии оксалиплатинсодержащими схемами, следует активно опрашивать пациентов. В ходе опроса могут быть выявлены отклонения, требующие осмотра неврологом:

- двигательные расстройства (гипо- или арефлексия, спонтанные мышечные сокращения (фасцикуляции) или длительные болезненные мышечные спазмы (кramпи));
- нарушения чувствительности:
 - симптомы выпадения — гипестезия (часто по типу «носков и перчаток»);
 - сенситивная атаксия (при поражении волокон глубокой чувствительности), парестезии, гиперестезия, боль;
 - симптомы раздражения — дизестезия (искажение ощущений), гиперпатия (болевого синдром, характеризующийся необычно болезненной реакцией на раздражение, особенно повторяющееся, либо повышенным болевым порогом);
- нейропатическая боль — чувство жжения, прострелов по типу «электрического тока»;
- вегетативная дисфункция — вазомоторные нарушения, расстройства потоотделения, повреждение придатков кожи (ногтевых пластинок, волосяных фолликулов) и другие проявления периферической вегетативной недостаточности; в ряде случаев нестабильность цифр артериального давления, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, нарушение функции тазовых органов — мочеиспускания и дефекации [11].

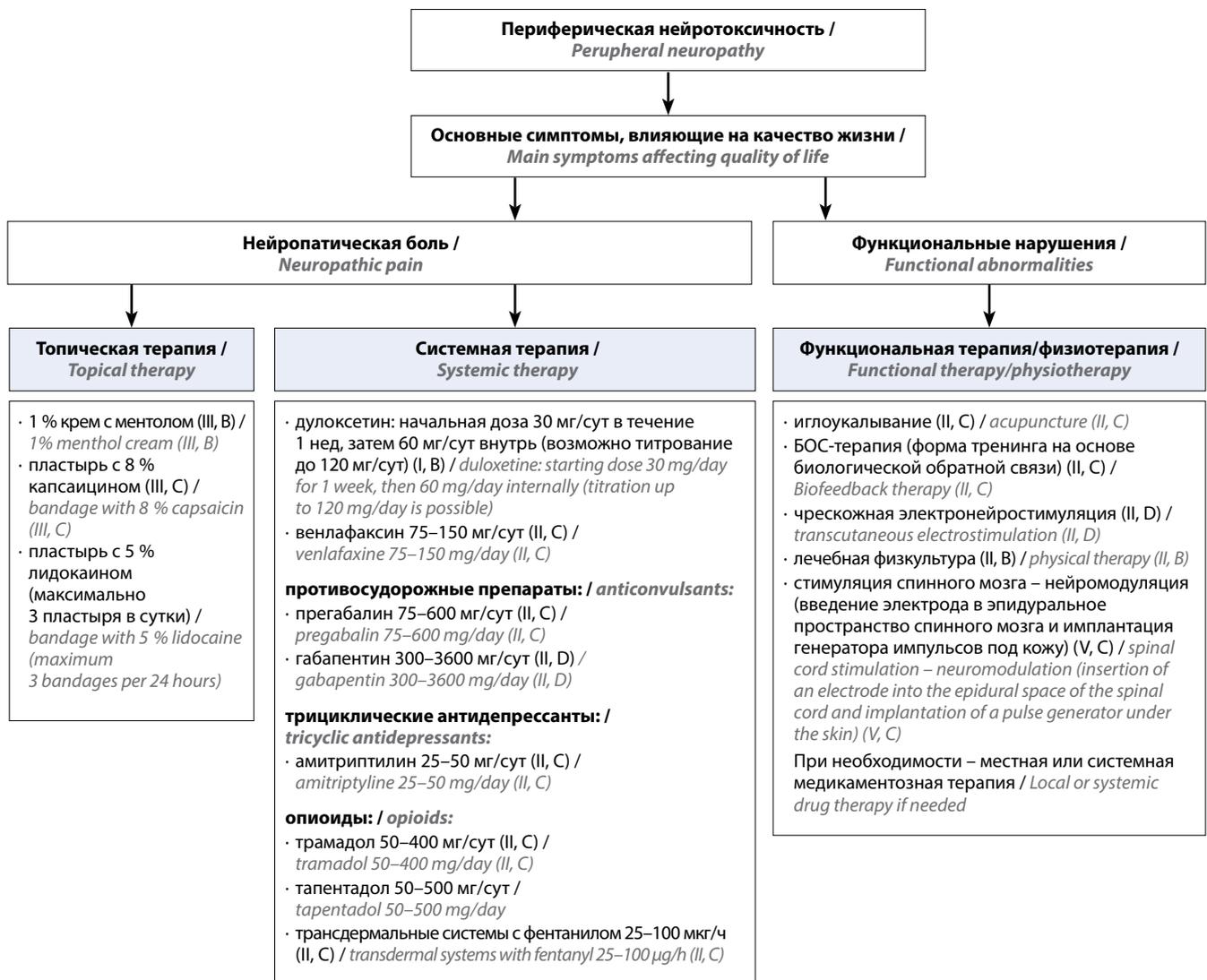
После осмотра неврологом следует установить степень неврологических осложнений согласно критериям степени ПН Национального института рака США в 5-й версии (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), являющимся общепринятыми в мире для оценки токсичности лечения [11, 19]:

- I степень – неврологические осложнения бессимптомны: необходимо только наблюдение, медицинское вмешательство не требуется;
- II степень – умеренно выраженные симптомы, ограничивающие повседневную жизнедеятельность;
- III степень – ярко выраженные симптомы, ограничивающие повседневную жизнедеятельность;
- IV степень – жизнеугрожающее состояние: требуется срочное медицинское вмешательство.

После определения степени нейропатии принимается решение о модификации дозы оксалиплатина и назначении симптоматического лечения (см. рисунок).

Анализ эффективности препаратов, рекомендуемых для лечения ПН. В клинических рекомендациях предложено несколько вариантов топических и системных препаратов. Прежде чем сделать выбор в пользу одного из них, следует оценить ожидаемую эффективность, обратившись к клиническим исследованиям.

Ментол действует как слабый агонист к-опиоидных рецепторов. Он блокирует кальциевые и натриевые каналы, снижая нервную активность. Топическая терапия 1 % кремом с ментолом изучена в группе пациентов ($n = 51$), страдающих нейропатической болью разной этиологии (химиоиндуцированной, болью



Тактика ведения пациентов с оксалиплатин-индуцированной периферической нейропатией [11]
Management of patients with oxaliplatin-induced peripheral neuropathy [11]

в рубцах и иного генеза), в том числе оксалиплатин-индуцированной ($n = 21$). Нанесение крема с ментолом 2 раза в сутки на участки кожи через 4–6 нед привело к значимому снижению баллов по краткому опроснику оценки боли (Brief Pain Inventory), улучшению настроения пациентов, уменьшению площади поражения и улучшению чувствительности у 32 % пациентов. Однако остается неясным, насколько эффективен этот метод у пациентов именно с ОИПН. Подгрупповой анализ не представлен, вероятно, ввиду малой выборки пациентов [20].

Капсаицин – высокоселективный агонист ванилоидного рецептора с транзиторным рецепторным потенциалом 1-го типа. Активация этого рецептора приводит к притоку ионов (Na^+ , Ca^{2+}) с последующим высвобождением вазоактивных нейропептидов, депolarизацией и распространением потенциалов действия в спинной и головной мозг. Пациенты могут ощущать это в виде тепла, жжения, покалывания или зуда. Важно отметить, что в то время как воспалительные стимулы приводят к временной активации ванилоидного рецептора, длительное воздействие химически стабильного капсаицина индуцирует каскад клеточных событий (например, разрушение цитоскелета и потерю митохондриальной функции), которые приводят к обратимой инактивации ноцицепторов в области применения, обеспечивающей контроль локализованных нейропатических болевых симптомов в среднем в течение 5 мес [10]. О потенциальной эффективности этого препарата можно судить на основании результатов открытого клинического обсервационного исследования QUEPP, в которое были включены 1044 человека с признаками нейропатической боли, в том числе пациенты с химиоиндуцированной периферической нейропатией (ХИПН) ($n = 20$). Безусловно, снижение интенсивности боли на ≥ 30 % у 46,7 % пациентов, уменьшение боли на ≥ 50 % у 33,3 % пациентов и выраженности других симптомов ПН (покалывание, жжение, холодная гиперестезия, онемение) согласно результатам исследования и подгруппового анализа могут быть основанием для применения этого препарата. Однако однозначно утверждать, что это достаточно эффективная терапия для пациентов с ОИПН, затруднительно, поскольку эта группа в исследовании слишком малочисленна и не включена в подгрупповой анализ [21–23].

Лидокаин является антагонистом натриевых каналов, и еще в 2007 г. на моделях грызунов впервые было установлено, что он значительно снижает выраженность холодовой и механической аллодинии, вызванной оксалиплатином. Пластырь с лидокаином рекомендован в руководствах по лечению локализованной нейропатической боли, включая химиоиндуцированную. Однако рандомизированные клинические исследования, доказывающие его эффективность в коррекции симптомов ОИПН, на сегодняшний день

отсутствуют, т. е., вероятнее всего, данные экстраполированы [24].

Дулоксетин – единственный препарат, рекомендованный Американским обществом клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) для профилактики ОИПН. Другие препараты, такие как венлафаксин, прегабалин и карбамазепин, не имеют убедительной доказательной базы в отношении профилактики и коррекции симптомов ХИПН [22, 23]. Дулоксетин относится к антидепрессантам и действует как ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, облегчая выраженность симптомов ОИПН без снижения противоопухолевой активности оксалиплатина [25, 26]. Кроме того, у пациентов с ОИПН чаще наблюдается ответ на лечение дулоксетином, чем у пациентов с паклитаксел-индуцированной нейропатией, так как наиболее вероятно, что фармакодинамический эффект дулоксетина связан со специфическими молекулярными механизмами, лежащими именно в основе ОИПН [22, 23]. И хотя международные и российские рекомендации предлагают использовать дулоксетин для лечения ХИПН, преимущества этого препарата перед плацебо недостоверны [27].

Венлафаксин – антидепрессант, являющийся мощным ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина и слабым ингибитором обратного захвата дофамина. Этот препарат рекомендован к использованию на основании исследования с небольшим числом пациентов ($n = 24$), результаты которого указывают на значительную пользу по сравнению с плацебо [28]. Однако на сегодняшний день нам известно, что в сравнении с дулоксетином венлафаксин имеет худший профиль переносимости и более низкую эффективность в отношении симптомов нейропатической боли [29].

Прегабалин проявляет антиноцицептивный эффект за счет блокады вольтажзависимых кальциевых каналов и подавления возбуждающих нейротрансмиттеров, что может обеспечить мощное обезболивающее действие данного препарата при ОИПН. Известно, что пероральный прием прегабалина значимо снижает тяжесть сенсорной ОИПН I–II степени. Препарат был исследован с участием 143 пациентов с целью предупреждения оксалиплатин-индуцированной нейропатии. К сожалению, профилактическое применение препарата не способствовало предупреждению развития хронической боли и ухудшения качества жизни пациентов [30].

Трамадол является агонистом μ -опиоидных рецепторов и активирует нисходящие антиноцицептивные серотонинергические и норадренергические пути за счет ингибирования обратного захвата моноаминов, тем самым обеспечивая анальгезирующее действие. Такой дуализм не только позволяет справляться с симптомами нейропатической боли, но и предполагает возможность снижения коррекции холодовой аллодинии, однако второй эффект клинически не доказан [31].

Область функциональной терапии ХИПН является узкоспециализированной с учетом широкого спектра методик, особенностей их применения и эффективности при том или ином наборе клинических проявлений нейропатии. Далеко не все потенциально эффективные способы нелекарственной коррекции нейропатии подробно исследованы с выявлением достоверной пользы, однако в большинстве случаев положительная тенденция в уменьшении клинических проявлений ПН и улучшении качества жизни пациентов все же продемонстрирована. Немецко-швейцарским консенсусом экспертов была выполнена колоссальная работа — метаанализ подходящих по критериям 75 исследований немедикаментозных методов профилактики и лечения ХИПН из 8080 работ, опубликованных на международных научных медицинских платформах. Панель экспертов выделила 13 методов немедикаментозного вмешательства, которые могут быть рассмотрены в качестве дополнительных методов лечения ПН у онкологических пациентов. Массаж, рефлексотерапия (акупунктура), лечебная физкультура, включающая кардионагрузки, йога, прогрессивная мышечная релаксация, методы рефлексологии, криотерапия, гидротерапия, тактильная стимуляция, чрескожная электростимуляция, сенсорно-моторная терапия, эмоционально-фокусированная терапия, дыхательная терапия, арома-/фитотерапия являются приоритетными областями для будущих строгих рандомизированных клинических исследований, чтобы подтвердить их эффективность, прежде чем определять как рекомендуемые методы коррекции ПН [32].

Применение в клинической практике рекомендуемых методов коррекции ХИПН не всегда приводит к ожидаемому улучшению состояния пациентов, а результаты клинических исследований этих методов лишь подчеркивают их недостаточную эффективность. Становится ясным, что существующие и доступные сегодня лекарственные методы оказывают только временную симптоматическую помощь. Назначение ряда лекарственных препаратов требует междисциплинарного взаимодействия онколога и невролога не только в стационарном, но и в амбулаторном звене, в связи с чем зачастую оказывается затруднительным или даже невозможным. Эта проблема носит многоуровневый характер, затрагивающий организационные трудности и доступность узконаправленно компетентных кадров. Функциональные методы и методы физиотерапии для пациентов такого профиля недостаточно развиты и доступны, особенно в системе обязательного медицинского страхования. К сожалению, маршрутизация между специализированными онкологическими учреждениями и центрами с возможностью неврологической реабилитации не налажена, а организация отделений функциональной терапии, физиотерапии

со штатом смежных специалистов в онкологических учреждениях не всегда экономически оправдана. В связи с наличием описанных трудностей, с которыми ежедневно приходится сталкиваться клиническому онкологу, наша команда решила сосредоточиться на изучении методов предупреждения неврологических осложнений химиотерапии.

Цель исследования — изучить способы ранней диагностики ОИПН.

Сформулированы следующие задачи: 1) изучить информативность опросника по оценке качества жизни при ХИПН Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy, EORTC QLQ CIPN 20) и шкалы нейропатического дисфункционального счета (Neuropathy Disability Score, NDS) при диагностике ОИПН; 2) изучить динамику клинических проявлений ПН; 3) создать простой и доступный алгоритм ранней диагностики ПН в реальной клинической практике.

Материалы и методы

В настоящее время в исследование включены 52 пациента с колоректальным раком IV стадии, получающих в качестве 1-й линии полихимиотерапии оксалиплатин-содержащий режим mFOLFOX6 ± таргетная терапия. Обязательными условиями включения в наше обсервационное исследование были возраст старше 18 лет, соматический статус ECOG 1–2, отсутствие химиотерапии в анамнезе. В качестве критерия исключения определено наличие сопутствующих заболеваний, влияющих на состояние периферических нервных окончаний. В промежуточный анализ включены 28 пациентов, остальные 24 пациента продолжают лечение.

Для наблюдения за пациентами в 1-й день каждого цикла химиотерапии накануне введения химиопрепаратов использовались опросник EORTC QLQ CIPN 20, включающий сенсорную, моторную и вегетативную шкалы, а также шкала NDS, широко применяемая для диагностики диабетической нейропатии и включающая оценку состояния рефлексов, температурной, тактильной, болевой и вибрационной чувствительности с применением градуированного камертона в 2 точках (на медиальной лодыжке, первом плюснефаланговом суставе) [19, 33]. Диагноз осложнения «ПН», ее вид (классификация по срокам от проведенного лечения) и степень устанавливались лечащим врачом-онкологом на основании жалоб пациента и в соответствии с клиническими рекомендациями RUSSCO. Для интерпретации и оценки данных был выбран двухфакторный ранговый дисперсионный анализ Фридмана. Характеристики анализируемой группы представлены в таблице.

Характеристика анализируемой группы пациентов ($n = 28$)

Characteristics of the analyzed group of patients ($n = 28$)

Параметр Parameter	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Пол: Sex:	
мужской male	16 (57,14)
женский female	12 (42,86)
Локализация первичной опухоли: Primary tumor location:	
правосторонняя right side	9 (32,14)
левосторонняя left side	13 (46,43)
прямая кишка rectum	6 (21,43)
Характер метастазирования: Type of metastases:	
метастазы в нескольких органах metastases in several organs	13 (46,43)
метастазы в один орган, в том числе: metastases in one organ including:	15 (53,57)
брюшину peritoneum	2 (7,14)
печень liver	8 (28,57)
легкие lungs	1 (3,57)
отдаленные лимфатические узлы distant lymph nodes	2 (7,14)

Результаты

В анализируемой группе ($n = 28$) распределение по полу было следующим: 16 (57,14 %) мужчин и 12 (42,86 %) женщин. Средний возраст пациентов составил $60,0 \pm 10,0$ года. Медиана количества циклов химиотерапии – 8, нижний (Q_1) и верхний (Q_3) квартили – 7–8.

Признаки ПН выявлены в 92,85 % случаев. Острая ПН развилась у 6 (21,43 %) пациентов, подострая – у 20 (71,43 %), признаки ПН не выявлены у 2 (7,14 %) пациентов. Переход острой или подострой ПН в хроническую произошел у 18 (64,28 %) человек, разрешение симптомов ПН после завершения лечения зафиксировано у 8 человек (28,57%).

Распределение пациентов по степени ПН было следующим: ПН I степени выявлена у 1 (3,57 %) пациента, II степени – у 19 (67,86 %), III степени – у 6 (21,43 %).

Двухфакторный ранговый дисперсионный анализ Фридмана позволил выявить достоверное изменение количества баллов по оцениваемым шкалам опросника EORTC QLQ CIPN 20 по мере увеличения количества полученных циклов химиотерапии ($p = 0,001$).

Значимое повышение баллов по сенсорной и моторной шкалам отмечено после 3-го цикла ($p < 0,001$ и $p = 0,040$ соответственно), по вегетативной – после 6-го цикла ($p \leq 0,011$). Медиана баллов по сенсорной шкале в 4-м цикле составила 12 (минимальное (min) и максимальное (max) значения: 9–19), [$Q_1; Q_3$: 11–13], по моторной шкале – 9 (min–max: 7–20), [$Q_1; Q_3$: 9–10], медиана баллов по моторной шкале в 7-м цикле составила 4 (min–max: 2–7), [$Q_1; Q_3$: 3–4].

Значимое нарастание баллов по шкале NDS отмечено с 3-го цикла лечения, медиана баллов по шкале на этом цикле составила 5 (min–max: 2–8), [$Q_1; Q_3$: 4–6], а показатель вибрационной чувствительности на медиальной лодыжке или у основания 1-го пальца стопы значимо снижался уже после 1-го цикла.

Достоверное снижение уровня вибрационной чувствительности на лучезапястном суставе (кисти) отмечено после 3-го цикла, медиана условных единиц (УЕ) на градуированном камертоне на 4-м цикле составила 6 (min–max: 4–8), [$Q_1; Q_3$: 5–6], а в 2 других точках – уже после 1-го цикла. На 2-м цикле полихимиотерапии медиана УЕ на 1-м плюснефаланговом суставе (основании 1-го пальца стопы) составила 4 УЕ (min–max: 3–8), [$Q_1; Q_3$: 4–6], на лодыжке – 4,5 УЕ (min–max: 3–8), [$Q_1; Q_3$: 4–6]. При этом разница между показателями по кисти и основанию 1-го пальца стопы, по кисти и лодыжке статистически значима ($p = 0,0001$), а между показателями по основанию 1-го пальца и лодыжке отсутствует ($p = 1,0$). Следовательно, вибрационная чувствительность на кисти снижается позднее, чем у основания 1-го пальца стопы или на медиальной лодыжке. Учитывая то, что на протяжении всех циклов достоверной разницы между показателями вибрационной чувствительности на точках нижних конечностей не отмечено, для регулярного контроля в клинической практике можно применять одну из этих точек.

Медиана цикла редукции или отмены препарата оксалиплатина по решению лечащего врача в связи с нарастанием симптомов ПН вне зависимости от результатов опросников и неврологического осмотра составила 6 (4–8), что на 3 цикла больше (позднее), чем появление первых значимых отклонений по результатам опросников и сенсорной или моторной шкале NDS.

Заключение

Результаты проведенного исследования позволяют сформулировать ряд выводов:

1. Сенсорная шкала трехмодульного опросника EORTC QLQ CIPN 20 (9 вопросов из 20) или моторная шкала (7 вопросов из 20), показатели вибрационной чувствительности могут быть рассмотрены в качестве самостоятельных информативных тестовых методов.
2. В качестве ранних проявлений ПН на большей выборке пациентов следует проанализировать нарастание количества баллов по шкале NDS до 5 и по сенсорной

шкале опросника EORTC QLQ CIPN 20 до 12 и выше или снижение вибрационной чувствительности на медиальной лодыжке либо у основания 1-го пальца стопы до 4,5 UE.

- Для рутинного алгоритма допустимо рассмотреть сочетание 9 вопросов сенсорной или 7 вопросов моторной шкал опросника EORTC QLQ CIPN 20 и оценки вибрационной чувствительности на медиальной лодыжке или основании 1-го пальца для решения вопроса о редукции дозы оксалиплатина и профилактики углубления симптомов ПН.

Ежедневно в клинической практике мы сталкиваемся с токсическим влиянием оксалиплатина на периферическую нервную систему, что порой заметно усложняет жизнь пациентов, а иногда становится препятствием для про-

должения химиотерапии. Несовершенное понимание механизмов ХИПН ограничивает возможности ее лечения и определения универсальных методов ее коррекции. Существует необходимость в разработке более эффективных и быстрых методов диагностики, помогающих предупредить развитие клинически выраженных симптомов ПН. Полученные нами промежуточные результаты позволили определить потенциальные предикторы развития neuropathic pain, и дальнейший статистический анализ на более обширной выборке пациентов, сопоставление клинических проявлений неврологических осложнений с данными опросников и подробного неврологического осмотра, вероятно, помогут в создании эффективного алгоритма для своевременной регистрации неврологических отклонений и профилактики ХИПН в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cancer today. International Agency for Research on Cancer. WHO. Available at: <https://gco.iarc.fr/en>
- Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. The state of cancer care for the Russian population in 2022. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.).
- Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли 2023;13(3s2):425–82. Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S. et al. Practical recommendations for the drug treatment of cancer of the colon, recto-sigmoid junction and rectum. Practical recommendations of the Russian Society of Clinical Oncology. Part 1. Zlokachestvenniye opukholi = Malignant Tumors 2023;13(3s2):425–82. (In Russ.).
- Злокачественные новообразования ободочной кишки и ректосигмоидного отдела. Клинические рекомендации Минздрава России. 2018. Доступно по: https://oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_obodochnoy_kishki_pr2018.pdf Malignant neoplasms of the colon and rectosigmoid region. Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia. 2018. Available at: https://oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_obodochnoy_kishki_pr2018.pdf (In Russ.).
- Tournigand C., André T., Achille E. et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22(2):229–37. DOI: 10.1200/JCO.2004.05.113
- Thibault V., Leguelinel-Blache G., Obled S. et al. [Chemotherapy for colorectal cancer: pragmatic assessment of prescription changes and relative dose intensity (In French)]. *Bull Cancer* 2017;104(9):714–20. DOI: 10.1016/j.bulcan.2017.04.006
- Wang R.Y., Lin X.L., Xiang S.T. et al. Risk factors for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022;26(11):4028–43. DOI: 10.26355/eurrev_202206_28973
- Sánchez-Barroso L., Apellaniz-Ruiz M., Gutiérrez-Gutiérrez G. et al. Concomitant medications and risk of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Oncologist* 2019;24(8):e784–92. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0418
- Schmitt L.I., Leo M., Kleinschnitz C., Hagenacker T. Oxaliplatin modulates the characteristics of voltage-gated calcium channels and action potentials in small dorsal root ganglion neurons of rats. *Mol Neurobiol* 2018;55(12):8842–55. DOI: 10.1007/s12035-018-1029-5
- Mou J., Paillard F., Turnbull B. et al. Quenza (capsaicin) 8 % patch onset and duration of response and effects of multiple treatments in neuropathic pain patients. *Clin J Pain* 2014;30(4):286–94. DOI: 10.1097/AJP.0b013e31829a4ced
- Латипова Д.Х., Андреев В.В., Маслова Д.А. и др. Неврологические осложнения противоопухолевой лекарственной терапии. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2023;13(3s2):300–9. Latipova D.H., Andreev V.V., Maslova D.A. et al. Neurological complications of antitumor drug therapy Practical recommendations of the Russian Society of Clinical Oncology. Part 1. Zlokachestvenniye opukholi = Malignant Tumors 2023;13(3s2):300–9. (In Russ.).
- Avan A., Postma T.J., Ceresa C. et al. Platinum-induced neurotoxicity and preventive strategies: past, present, and future. *Oncologist* 2015;20(4):411–32. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0044
- Ali N.T., Mohamed A.A., Yousef B.A. The incidence of oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity at Khartoum Oncology Hospital: a cross-sectional survey. *Asia Pac J Oncol Nurs* 2020;7(3):266–72. DOI: 10.4103/apjon.apjon_12_20
- Denduluri N., Lyman G.H., Wang Y. et al. Chemotherapy dose intensity and overall survival among patients with advanced breast or ovarian cancer. *Clin Breast Cancer* 2018;18(5):380–6. DOI: 10.1016/j.clbc.2018.02.003
- Sprowl J.A., Ciarimboli G., Lancaster C.S. et al. Oxaliplatin-induced neurotoxicity is dependent on the organic cation transporter OCT2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(27):11199–204. DOI: 10.1073/pnas.1305321110
- Yang Y., Zhao B., Gao X. et al. Targeting strategies for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: clinical syndrome, molecular basis, and drug development. *J Exp Clin Cancer Res* 2021;40(1):331. DOI: 10.1186/s13046-021-02141-z
- Ilias A.M., Gist A.C., Zhang H. et al. Chemokine CCL2 and its receptor CCR2 in the dorsal root ganglion contribute to oxaliplatin-induced mechanical hypersensitivity. *Pain* 2018;159(7):1308–16. DOI: 10.1097/.pain.0000000000001212
- Maruta T., Nemoto T., Hidaka K. et al. Upregulation of ERK phosphorylation in rat dorsal root ganglion neurons contributes to oxaliplatin-induced chronic neuropathic pain. *PLoS One* 2019;14(11):e0225586. DOI: 10.1371/journal.pone.0225586

19. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 5.0. U.S. Department of Health and Human Services, 2017.
20. Fallon M.T., Storey D.J., Krishan A. et al. Cancer treatment-related neuropathic pain: proof of concept study with menthol – a TRPM8 agonist. *Support Care Cancer* 2015;23(9):2769–77. DOI: 10.1007/s00520-015-2642-8
21. Maihöfner C.G., Heskamp M.L. Treatment of peripheral neuropathic pain by topical capsaicin: impact of pre-existing pain in the QUEPP-study. *Eur J Pain* 2014;18(5):671–9.
22. Maihöfner C., Diel I., Tesch H. et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): current therapies and topical treatment option with high-concentration capsaicin. *Support Care Cancer* 2021;29(8):4223–38. DOI: 10.1007/s00520-021-06042-x
23. Burgess J., Ferdousi M., Gosal D. et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: epidemiology, pathomechanisms and treatment. *Oncol Ther* 2021;9(2):385–450. DOI: 10.1007/s40487-021-00168-y
24. Ling B., Authier N., Balayssac D. et al. Behavioral and pharmacological description of oxaliplatin-induced painful neuropathy in rat. *Pain* 2007;128(3):225–34. DOI: 10.1016/j.pain.2006.09.016
25. Smith E.M.L., Pang H., Cirrincione C. et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309(13):1359–67. DOI: 10.1001/jama.2013.2813
26. Hirayama Y., Ishitani K., Sato Y. et al. Effect of duloxetine in Japanese patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a pilot randomized trial. *Int J Clin Oncol* 2015;20(5):866–71. DOI: 10.1007/s10147-015-0810-y
27. Chow R., Novosel M., So O.W. et al. Duloxetine for prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care* 2023;13(1):27–34.
28. Zimmerman C., Atherton P.J., Pachman D. et al. MC11C4: a pilot randomized, placebo-controlled, double-blind study of venlafaxine to prevent oxaliplatin-induced neuropathy. *Support Care Cancer* 2016;24(3):1071–8. DOI: 10.1007/s00520-015-2876-5
29. Franck H., Potter J., Caballero J. Venlafaxine and duloxetine: a comparison of efficacy and tolerability for the treatment of depression in elderly patients. *Mental Health Clinician* 2013;3(5):258–65. DOI: 10.9740/mhc.n178920
30. De Andrade D.C., Jacobsen Teixeira M., Galhardoni R. et al. Pregabalin for the prevention of oxaliplatin-induced painful neuropathy: a randomized, double-blind trial. *Oncologist* 2017;22(10):1154–e105. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0235
31. Zhao M., Nakamura S., Miyake T. et al. Pharmacological characterization of standard analgesics on oxaliplatin-induced acute cold hypersensitivity in mice. *J Pharmacol Sci* 2014;124(4):514–7. DOI: 10.1254/jphs.13249sc
32. Klafke N., Bossert J., Kröger B. et al. Prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) with non-pharmacological interventions: clinical recommendations from a systematic scoping review and an expert consensus process. *Med Sci (Basel)* 2023;11(1):15. DOI: 10.3390/medsci11010015
33. Boulton A.J., Gries F.A., Jervell J.A. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 1998;15(6):508–14. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199806)15:6<508::AID-DIA613>3.0.CO;2-L

Вклад авторов

С.А. Наталенко: разработка дизайна исследования, сбор данных для анализа, анализ полученных данных, наблюдение за пациентами, анализ литературы по теме статьи, написание текста статьи;
 Р.В. Орлова: разработка дизайна исследования, анализ литературы по теме статьи;
 С.И. Кутукова: анализ полученных данных, анализ литературы по теме статьи, написание текста статьи;
 Н.П. Беляк: сбор данных для анализа, написание текста статьи;
 С.М. Малышев: разработка дизайна исследования, написание текста статьи.

Authors' contributions

S.A. Natalenko: research design development, data collection for analysis, analysis of the data obtained, patient monitoring, literature analysis on the topic of the article, article writing;
 R.V. Orlova: research design development, literature analysis on the topic of the article;
 S.I. Kutukova: analysis of the data obtained, literature analysis on the topic of the article, article writing;
 N.P. Belyak: data collection for analysis, article writing;
 S.M. Malyshev: research design development, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.А. Наталенко / S.A. Natalenko: <https://orcid.org/0000-0003-1363-4451>
 Р.В. Орлова / R.V. Orlova: <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>
 С.И. Кутукова / S.I. Kutukova: <https://orcid.org/0000-0003-2221-4088>
 Н.П. Беляк / N.P. Belyak: <https://orcid.org/0000-0003-0402-6067>
 С.М. Малышев / S.M. Malyshev: <https://orcid.org/0000-0002-4381-347X>

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 и правил биоэтики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 08.04.2024. **Принята к публикации:** 22.05.2024.
Article submitted: 08.04.2024. **Accepted for publication:** 22.05.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-1-31-42>

Нейроэндокринные опухоли легких

Е.В. Маркарова¹, Л.М. Когония¹, Л.Е. Гуревич¹, Е.В. Бондаренко^{1,2}, В.Е. Шикина¹¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2;²Центр биобанкирования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; Россия, 117292 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11**Контакты:** Екатерина Васильевна Маркарова katemarkarova@mail.ru

Нейроэндокринные опухоли – обширная и разнородная группа опухолей, которые развиваются из нейроэндокринных клеток. Для определения этого типа опухолей в клинической практике продолжают использовать годами устоявшийся термин «карциноид». В соответствии с особенностями эмбриогенеза различают 3 группы нейроэндокринных опухолей. Источником этих опухолей являются нейроэндокринные клетки, которые располагаются практически во всех органах. Сам термин и понятие «нейроэндокринная клетка» исторически неоднократно подвергались переоценке. В 1969 г. А. Pearse на основании способности этих клеток утилизировать и декарбоксилировать предшественники аминов ввел термин «АПУД-система», или “APUD-система” (aminoprecursor uptake and decarboxylation). Хотя нейроэндокринные клетки могут выделять те же вещества, что и нейроны, в отличие от последних они участвуют не в топической, а в паракринной регуляции органов и тканей. Они расположены во всех органах человека и являются важнейшим инструментом для поддержания гомеостаза.

В последние годы появляется все больше публикаций о частой локализации нейроэндокринных опухолей в легких, новых подходах к диагностике данной патологии. В настоящем обзоре рассмотрены особенности клинического течения и диагностики нейроэндокринных опухолей легких.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, диагностика нейроэндокринных опухолей, лечение нейроэндокринных опухолей, аналоги соматостатина, октреотид, ланреотид, эффективность соматостатина, побочные явления аналогов соматостатина

Для цитирования: Маркарова Е.В., Когония Л.М., Гуревич Л.Е. и др. Нейроэндокринные опухоли легких. Поддерживающая терапия в онкологии 2024;1(1):31–42.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-1-31-42>

Lung neuroendocrine tumors

Ekaterina V. Markarova¹, Lali M. Kogoniya¹, Larisa E. Gurevich¹, Ekaterina V. Bondarenko^{1,2}, Valentina E. Shikina¹¹M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia;²Biobanking Center of the National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitriya Ulyanova St., Moscow 117292, Russia**Contacts:** Ekaterina Vasilyevna Markarova katemarkarova@mail.ru

Neuroendocrine tumors are a large and heterogeneous group of tumors that develop from neuroendocrine cells. To define this type of tumor, the well-established term “carcinoid” continues to be used in clinical practice for years. In accordance with the characteristics of embryogenesis, three groups of neuroendocrine tumors are distinguished. The source of these tumors are neuroendocrine cells, which are located in almost all organs. The term itself and the concept of “neuroendocrine cell” have historically been repeatedly reassessed. In 1969 A. Pearse, based on the ability of these cells to utilize and decarboxylate amine precursors, introduced the term “APUD system” (aminoprecursor uptake and decarboxylation). Neuroendocrine cells, although they can secrete the same substances as neurons, but, unlike the latter, they participate not in topical, but in paracrine regulation of organs and tissues. They are located in all human organs and are the most important tool for maintaining homeostasis.

In recent years, more and more publications have appeared about the frequent localization of neuroendocrine tumors in the lungs, and new approaches to the diagnosis of this pathology. This review presents the diagnostic features and clinical course of pulmonary neuroendocrine tumors.

Keywords: neuroendocrine tumors, diagnosis of neuroendocrine tumors, treatment of neuroendocrine tumors, somatostatin analogs, octreotide, lanreotide, effectiveness of somatostatin, side effects of somatostatin analogs

For citation: Markarova E.V., Kogoniya L.M., Gurevich L.E. et al. Lung neuroendocrine tumors. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2024;1(1):31–42. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-1-31-42>

Нейроэндокринные опухоли: понятие, типы, клинические проявления

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) — обширная и разнородная группа опухолей, которые развиваются из нейроэндокринных клеток. Для определения этого типа опухолей в клинической практике продолжают использовать годами устоявшийся термин «карциноид». В соответствии с особенностями эмбриогенеза различают 3 группы НЭО:

- 1-я группа НЭО происходит из верхнего отдела первичной эмбриональной кишки, дающего начало легким, бронхам, пищеводу, желудку и верхней части двенадцатиперстной кишки;
- 2-я группа НЭО происходит из среднего отдела первичной эмбриональной кишки, являющегося предшественником нижней части двенадцатиперстной кишки, тощей кишки и верхних отделов толстого кишечника, включая аппендикс, слепую, подвздошную и восходящую ободочную кишки;
- 3-я группа нейроэндокринных новообразований происходит из нижнего отдела первичной эмбриональной кишки, дающего начало нижним отделам толстого кишечника и прямой кишке.

На рис. 1 представлена классификация НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и предстательной железы в соответствии с этапами эмбриогенеза.

Источником этих опухолей являются нейроэндокринные клетки, которые располагаются практически во всех органах. Сам термин и понятие «нейроэндокринная клетка» исторически неоднократно подвергались переоценке. В 1969 г. А. Pearse на основании способности этих клеток утилизировать и декарбоксилировать предшественники аминов ввел термин «АПУД-система», или «APUD-система» (aminoprecursor uptake and decarboxylation) [1, 2]. Несмотря на то что нейроэндокринные клетки могут выделять те же вещества, что и нейроны, в отличие от последних они участвуют не в топической, а в паракринной регуляции органов и тканей. Эти клетки расположены во всех органах человека и являются важнейшим инструментом для поддержания гомеостаза. Нейроэндокринные клетки обладают следующими основными свойствами: 1) продуцируют нейро-пептидные гормоны, нейротрансмиттеры, нейромодуляторы; 2) содержат специфические секреторные гранулы, которые способны хранить и высвобождать биологически активные вещества в ответ на соответствующие стимулы и сигналы организма;

3) не содержат, в отличие от нервных клеток, аксоны и синапсы.

Самыми специфическими маркерами нейроэндокринных клеток являются хромогранины А, В и С, в первую очередь хромогранин А, которые связаны непосредственно с эндокринными гранулами в клетках [1, 3, 4]. В настоящее время стал широко использоваться еще один очень специфичный маркер нейроэндокринных клеток — INSM-1 (инсулиномаподобный фактор 1), который, в отличие от всех остальных нейроэндокринных маркеров, локализуется в ядрах клеток. Менее специфичные маркеры нейроэндокринных клеток — синаптофизин, связанный с везикулами, в которых хранятся нейротрансмиттеры и которые имеются в нервных клетках, а также CD56, которые выявляются на мембране не только нейроэндокринных клеток, но и некоторых других типов клеток.

В соответствии с обновленной классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2022 г. [5–7] к НЭО относят обширную группу эпителиальных опухолей, в которую входят соответствующие опухоли пищеварительного тракта, легких, тимуса и других органов и тканей — гипофиза, полового тракта, медуллярный рак щитовидной железы, карцинома Меркеля из клеток кожи и др. Вторую группу НЭО составляют опухоли неэпителиального происхождения — все параганглиомы, включая феохромоцитому.

Нейроэндокринные опухоли могут возникать везде и охватывают спектр от высокодифференцированных НЭО до низкодифференцированных и высокоагрессивных нейроэндокринных карцином, мелко-клеточного и крупноклеточного вариантов, включая мелко-клеточный рак легкого (МКРЛ). Эту группу опухолей в течение многих лет обозначали термином «карциноид» и лишь в 2000 г. в классификации ВОЗ он был заменен на новый термин «нейроэндокринные опухоли». Тем не менее до сих пор понятие «карциноид», особенно в клинической практике, используют в качестве синонима НЭО. Опыт клинических исследований последних 20 лет свидетельствует о том, что НЭО чаще развиваются в ЖКТ, чем в легких, хотя в последние годы НЭО легких диагностируются все в большем числе случаев [7–9].

Подавляющее большинство эпителиальных НЭО делятся на высокодифференцированные НЭО степени злокачественности (Grade, G) 1, 2 и 3, а также низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы



<p>Передняя кишка / Foregut (~40 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> · легкие / lungs · тимус / thymus · желудок / stomach · поджелудочная железа / pancreas · проксимальные отделы двенадцатиперстной кишки / proximal duodenum 	<p>Панкреатические НЭО / Pancreatic NETs (~6 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> · гастринома / gastrinoma · инсулинома / insulinoma · глюкагонома / glucagonoma · соматостатинома / somatostatinoma · ВИПомы / VIPoma · панкреатическая полипептидома / pancreatic polypeptidoma · нефункционирующие опухоли / non-functioning tumors
<p>Средняя кишка / Midgut (~25 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> · дистальные отделы двенадцатиперстной кишки / distal duodenum · тощая кишка / jejunum · подвздошная кишка / ileum · правые отделы ободочной кишки / right colon 	<p>Задняя кишка / Hindgut (~20 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> · поперечная ободочная кишка / transverse colon · левые отделы ободочной кишки / left colon · сигмовидная кишка / sigmoid colon · прямая кишка / rectum

Рис. 1. Классификация нейроэндокринных опухолей (НЭО) желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы в соответствии с этапами эмбриогенеза

Fig. 1. Classification of neuroendocrine tumors (NETs) of the gastrointestinal tract and pancreas in accordance with embryogenesis stages

(или нейроэндокринные типы рака). Основанием для такого подразделения являются особые морфологические характеристики опухолевых клеток, а также скорость их пролиферации и деления, которые вычисляются с помощью определения индексов пролиферативной активности опухолевых клеток (Ki-67) и митотического деления.

Высокодифференцированные НЭО и карциноиды легкого являются опухолями низкой степени злокачественности (G_1 , G_2) и характеризуются достаточно медленным ростом и поздним метастазированием.

По особенностям клинического течения все НЭО делят на синдромальные, или клинически функционирующие (карциноидный синдром), и бессиндромные, клинически нефункционирующие [7, 10].

Карциноидный синдром — совокупность симптомов, которые возникают в результате массивного высвобождения серотонина и нейропептидов непосредственно в системный кровоток. Данный синдром встречается у 80 % пациентов с функционирующими НЭО. При высоком уровне серотонина в сыворотке у пациентов развивается симптомокомплекс, характеризующийся повышением артериального давления, наличием диареи, сердечно-сосудистыми расстройствами и т. д.

Наиболее часто встречающиеся клинические проявления карциноидного синдрома — приливы, которые наблюдаются у 90 % пациентов. Обычно это «сухие» приливы, проявляющиеся внезапной эритемой на лице, шее и груди. Типичный прилив при классическом карциноидном синдроме начинается внезапно и представляет собой окрашивание в розовый или красный цвет кожи лица и верхней части туловища, длящееся несколько минут. Приступ может возникать несколько

раз в день, сопровождаться слезотечением, может провоцироваться приемом алкоголя или пищи, которая содержит тирамин (шоколад, орехи, бананы). В отличие от менопаузальных приливов приступы при карциноидном синдроме «сухие» — не сопровождаются потоотделением [11]. Поскольку приливы встречаются не только при карциноидном синдроме, важно проводить дифференциальную диагностику с другими состояниями, сопровождающимися приливами: медуллярным раком щитовидной железы, феохромоцитомой, сахарным диабетом, менопаузой, эпилепсией, паническими атаками, мастоцитозом, полицитемией, кардиологическими причинами, приемом некоторых лекарственных средств (ниацин, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа) [2].

Нейроэндокринные опухоли легких

Нейроэндокринные опухоли легких по частоте возникновения находятся на 2-м месте после опухолей ЖКТ, составляя 27,4 % всех НЭО различных локализаций и до 20 % всех злокачественных опухолей легкого. Большинство НЭО легкого составляют наиболее агрессивные мелкоклеточные нейроэндокринные карциномы легкого (мелкоклеточный рак) — примерно 15 %, на крупноклеточную нейроэндокринную карциному легкого приходится <3 %, а на все высокодифференцированные НЭО — до 2 %. Высокодифференцированные НЭО легких, типичные и атипичные карциноиды, часто диагностируются в более молодом возрасте (по сравнению с другими типами рака легких). Число выявляемых случаев НЭО легких во всем мире неуклонно растет; в 2021 г. их число на 100 тыс. населения в год составляло: в США — 6,98; в странах Евросоюза — 2,6; в России — 0,11.

Каждый год у 2–4,5 тыс. взрослых в США диагностируются НЭО легких. Однако в России на сегодняшний день нет достоверных статистических данных по заболеваемости НЭО легких, что затрудняет анализ результатов лечения и выработку диагностического алгоритма.

В течение многих лет мы наблюдаем неуклонный рост заболеваемости по всем типам НЭО, в том числе легких. Все причины этого роста не установлены, но основными являются улучшение диагностики НЭО, включая более современные методы визуализации и эндоскопии, морфологической диагностики с использованием иммуногистохимического и генетического методов, а также большая осведомленность специалистов всех уровней об этих опухолях [10].

Выживаемость при НЭО легких варьирует в зависимости от ряда факторов. К ним относятся стадия опухоли на момент диагностики, степень ее злокачественности, возраст и общее состояние здоровья пациента, а также правильность выбранной лечебной тактики. Пятилетняя выживаемость пациентов с высокодифференцированными НЭО легких составляет 89 %. Примечательно, что за последние несколько десятилетий заболеваемость мелкоклеточной карциномой в мире значительно снизилась, в основном в результате сокращения курения сигарет, в то время как заболеваемость карциноидами легкого, напротив, существенно возросла.

Мелкоклеточный рак легкого — наиболее агрессивная форма бронхолегочных карцином. Это низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы, составляющие до 20 % случаев онкологических заболеваний данного органа. МКРЛ характеризуется исключительно злокачественным клиническим течением и только <5 % пациентам с этими опухолями диагноз ставится еще на операбельной стадии заболевания. Для МКРЛ характерна относительная чувствительность к химиотерапии (ХТ), однако ответ обычно кратковременный, и вскоре после назначения цитостатиков у пациентов, как правило, развивается фатальный рецидив [8]. Многие данные свидетельствуют о том, что наиболее злокачественные варианты карцином легкого берут начало от единых предшественников — полипотентных клеток, которые дифференцируются в разных направлениях — в аденокарциномы, плоскоклеточный рак и нейроэндокринные карциномы. Эта гипотеза подтверждается тем, что мелкоклеточные и немелкоклеточные варианты карцином легкого имеют значительно больше сходства, чем различий [1, 12]. В частности, этиология МКРЛ не отличается от таковой при других гистологических разновидностях рака легкого (рис. 2) [8, 13]. Основным этиологическим фактором этого заболевания является курение. Существенный вклад в риск возникновения этих опухолей, вероятно, вносит наследственная предрасположенность [1, 14].

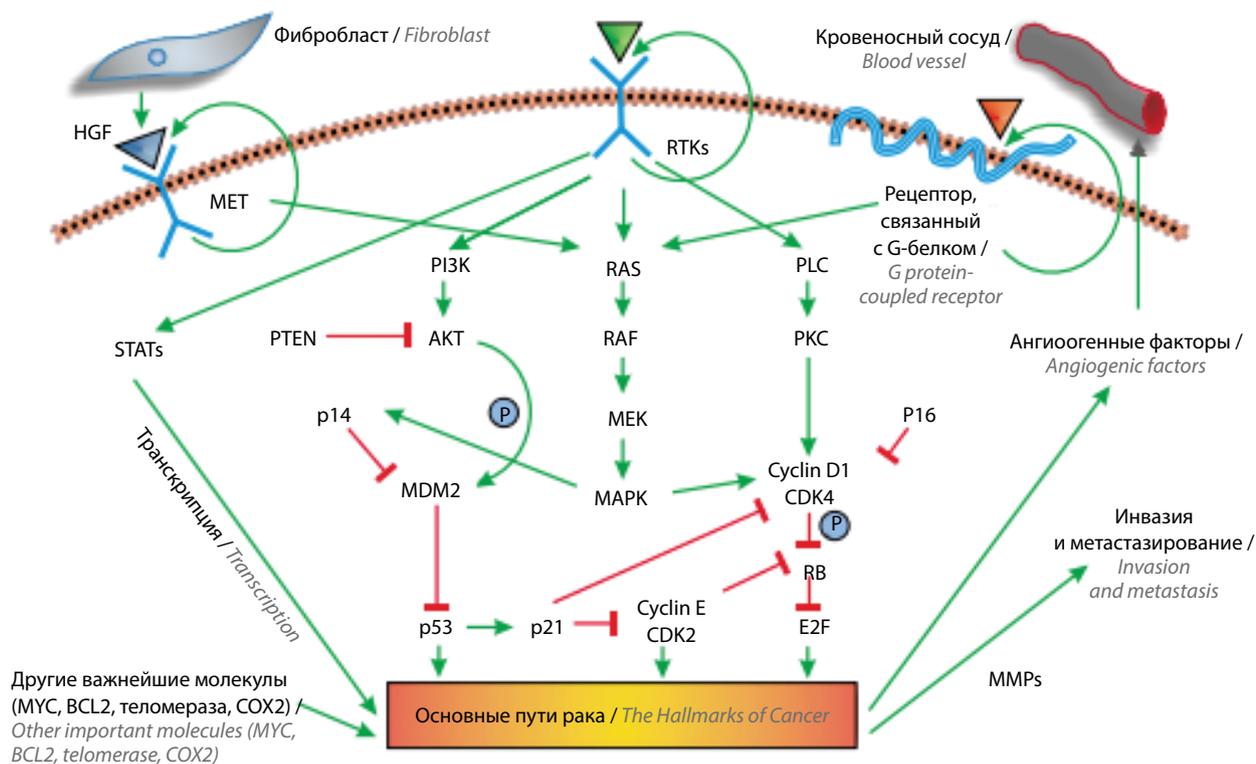


Рис. 2. Сигнальные каскады в опухолях легкого. Адаптировано из [8, 13]

Fig. 2. Signaling cascades in lung tumors. Adapted from [8, 13]

Для рака легкого характерна аутокринная активация множественных сигнальных каскадов (см. рис. 2). В частности, в большинстве типов рака легкого наблюдается избыточность сигналов, посылаемых рецепторами тирозинкиназ. Так, во многих МКРЛ отмечается сверхэкспрессия онкогена *KIT*, при этом он сохраняет интактную структуру белка, что объясняет неудачи попыток лечения этого типа опухолей при помощи препарата Гливек. Другой характерной особенностью МКРЛ является аутоактивация рецепторов, ассоциированных с G-белками. Эти рецепторы имеют весьма необычную структуру: они пересекают клеточную мембрану 7 раз за счет наличия 7 трансмембранных доменов. От мембранных рецепторов сигнал передается по *RAS/RAF/mEk/MAPK*-каскаду. Примечательно, что активация упомянутого каскада может происходить и без вовлечения рецепторов, например вследствие мутации в генах семейства *RAS* [1]. В случае мутации белка *RAS* теряют способность гидролизовать связанный с ними гуанозинтрифосфат в гуанозиндифосфат, что сопровождается утратой механизма отрицательной регуляции, т. е. обратной связи. Практически во всех типах рака легкого наблюдается инактивация супрессорных биохимических каскадов: в частности, нарушения в работе сигнальных путей, ассоциированных с белками *RB1* и *p53*, приводят к безостановочному делению клеток вследствие потери контроля над циклом клеточного деления. В МКРЛ инактивация *RB1* часто осуществляется непосредственно за счет делеции этого гена, что отличает МКРЛ от немелкоклеточных вариантов; в последних утрата функции *RB1*-каскада достигается за счет мутационных событий в белках-регуляторах протеина ретинобластомы [1, 4, 14, 15]. Для МКРЛ весьма характерна амплификация онкогенов семейства *MYC*, что сопровождается целым спектром биологических эффектов. МКРЛ активно продуцирует факторы ангиогенеза, что открывает многообещающие перспективы для специфической антиангиогенной терапии. В большинстве случаев МКРЛ также наблюдается активация онкогена *BCL2*, с которой связывают угнетение процессов апоптоза в трансформированных клетках. Практически во всех случаях МКРЛ выявляется делеция короткого плеча хромосомы 3. Патогенетическое значение этого события остается неясным, так как в этом сегменте генома расположено несколько генов-супрессоров. В числе антионкогенов-кандидатов чаще всего называют *FNIT* и β -рецептор ретиноевой кислоты [15].

Диагностика и клиническая картина нейроэндокринных опухолей легких

Алгоритм выбора лечения НЭО легких и тимуса зависит от типа и распространенности опухоли и ориентирован на рекомендации Европейского общества лечения НЭО (ENETS) и критерии классификации ВОЗ опухолей легкого и тимуса, 5-е издание которой

вышло в 2021 г., а также классификации ВОЗ НЭО и опухолей эндокринных органов, 5-е издание которой вышло в 2022 г. и основано на концепции создания универсальной классификации для всех НЭО независимо от их локализации. В настоящее время активно назначается и успешно используется большое количество таргетных агентов, которые посредством воздействия на определенные онкогены способствуют эффективному ответу опухолей на лечение [7, 8, 10].

Важным обоснованием правильности назначенного лечения является точность морфологического диагноза. Морфологическая диагностика НЭО легких основывается на особенностях гистологии опухоли и ее иммунофенотипа. Во всех случаях необходимо подтверждение нейроэндокринной природы НЭО с помощью маркеров нейроэндокринной дифференцировки, а также определение степени их злокачественности и подтверждение бронхолегочного или тимусного происхождения опухоли. Что касается нейроэндокринных маркеров, они те же, что и для других НЭО (описаны выше), а важным тканеспецифическим маркером для большинства НЭО и аденокарцином легкого, но не НЭО тимуса, является трансформирующий фактор ТТФ-1. Этот фактор реже экспрессируют наиболее высокодифференцированные НЭО легких [16, 17], типичные карциноиды, но значительно чаще — менее дифференцированные варианты: атипичные карциноиды, мелко- и крупноклеточные карциномы легкого [4, 11, 18]. Так, было показано, что экспрессия ТТФ-1 в типичных карциноидах выявляется менее чем в 6,5 % случаев, в атипичных карциноидах — уже в 61,5 %, а в мелкоклеточных и крупноклеточных карциномах легкого — в 82,7 и 77,8 % случаев соответственно [4, 15, 19–21]. Определение экспрессии этого фактора бывает особенно полезным, когда приходится устанавливать первичное происхождение опухолей легкого или метастазов в легкое опухолей другой первичной локализации. В таких случаях выявление экспрессии ТТФ-1 в опухолевых клетках позволяет с высокой вероятностью предположить бронхолегочное происхождение НЭО и аденокарцином.

Гистологическая верификация диагноза требует особо подхода с использованием уже перечисленных выше специфических маркеров нейроэндокринной дифференцировки. При этом очень важно отмечать в морфологическом заключении такие значимые прогностические параметры, как тип дифференцировки опухолевых клеток, наличие или отсутствие сосудистой и периневральной инвазии, некрозов, числа митозов (величину митотического индекса) [22–25]. Для оценки прогноза при первичных опухолях обязательным является указание размера первичного очага и его распространения на окружающие ткани (подлежащую мышцу, фасцию, кость или хрящ). Для подтверждения диагноза НЭО обязательно проведение иммуногистохимического (ИГХ) исследования с использованием

общих нейроэндокринных маркеров, о которых говорилось выше: в первую очередь хромогранина А [13, 26], а также синаптофизина и CD56 (2 последних маркера нельзя применять изолированно). Специфичность хромогранина А состоит в том, что он является субстратом эндокринных гранул с гормонами, но в низкодифференцированных вариантах НЭО, которые содержат очень мало гранул, реакция с хромогранин А может быть очень слабой, очаговой или вообще отсутствовать. В подобных случаях, как, например, при мелкоклеточном раке, желателно дополнительно использовать ядерный маркер – INSM-1 [27–29].

В качестве маркеров чувствительности опухоли к лечению аналогами соматостатина важно до начала лечения определить в опухоли статус экспрессии рецепторов к соматостатину 2-го и 5-го типов. Быстро и эффективно выявить наличие экспрессии этих рецепторов в ткани опухоли возможно при ИГХ-исследовании.

Важность диагностических подходов несомненна, но клиническая картина при НЭО легких может быть разнообразной, поэтому мы считаем необходимым в настоящем обзоре осветить особенности клинического течения заболевания.

По клинической картине НЭО легких можно разделить на группы с наличием карциноидного синдрома и без такового [13, 23–28].

Диагноз НЭО легких и тимуса основывается:

- на данных физикального осмотра;
- результатах инструментальных методов обследования;
- патоморфологическом заключении.

Первичное обследование, включая сбор анамнеза и физикальный осмотр, должно быть проведено до всех видов лечебных воздействий. В сбор анамнеза необходимо включить опрос на предмет наличия у пациента карциноидного синдрома, опухолей у родственников. Осмотр включает оценку кожных покровов, пальпацию лимфатических узлов регионарных зон, а также выявление симптомов, подозрительных в отношении наличия отдаленных метастазов и признаков наследственных синдромов. Благодаря внедрению различных методов молекулярно-генетических исследований за последние несколько лет произошли огромные изменения в лекарственной терапии онкологических больных, которые привели к возможности разрабатывать и назначать персонализированную терапию.

Лабораторные исследования включают:

- общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов;
- биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек, кальция, глюкозы, электролитов (натрий).

В инструментальные методы исследования необходимо включить:

- ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, почек, надпочечников, периферических лимфатических узлов (шейно-надключичных, подмышечных) и малого таза (по показаниям);
- рентгенографию органов грудной клетки.

Компьютерная томография органов грудной клетки является высокоинформативным методом диагностики НЭО легких, а также может помочь при планировании объема оперативного лечения. Эндоскопический метод исследования включает фибробронхоскопию, которую необходимо выполнить для определения состояния органов дыхательной системы, локализации опухоли и с целью проведения диагностической биопсии опухоли с последующими патоморфологическим исследованием и определением гистогенеза опухоли (НЭО, рак или другие типы опухолей), а также степени злокачественности с определением индекса Ki-67 (что по объективным причинам на таком малом материале не всегда возможно).

Увеличение уровня хромогранина А в плазме крови является ранним маркером большинства НЭО, так как до 90 % этих опухолей вне зависимости от симптомов секретируют этот протеин. Определение уровня хромогранина А в плазме позволяет получить объективные данные о течении болезни, поэтому мониторинг его уровня используют для контроля ответа на применяемую терапию. Так, повышение уровня хромогранина А в сыворотке крови может указывать на возможное прогрессирование опухоли и утрату ею чувствительности к применяемому лечению. Кроме того, по некоторым данным, хромогранин А более чувствителен для оценки прогрессирования, чем даже методы лучевой диагностики (чувствительность 85 %) [29].

Необходимо особо отметить важность проведения комплекса диагностических, патоморфологических и лабораторных исследований для постановки максимально точного диагноза НЭО легких, который лежит в основе выбора и проведения эффективного системного лечения. Это лечение определяется индивидуально и зависит от клинической картины с соответствующей симптоматикой, уровня биохимических маркеров в плазме крови (хромогранина А, в ряде случаев NSE; серотонина, аденокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола, гистамина – по показаниям). Также при наличии карциноидного синдрома требуется ежегодное определение NTproBNP в крови и 5-гидроксииндолуксусной кислоты в моче.

Кроме того, по конкретным клиническим показаниям, которые зависят от степени злокачественности НЭО, и при прогрессировании заболевания могут быть назначены и другие исследования, а именно: сцинтиграфия с ¹¹¹In (октреоскан); компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга; позитронно-

эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, с ^{68}Ga -DOTA-TOC, DOTA-NOC, DOTA-TATE (DOTA-конъюгаты рецепторов соматостатина); скintiграфия с пентетротидом и/или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротидом.

Лечение нейроэндокринных опухолей легкого Радикальное хирургическое лечение и циторедуктивные методы

Как уже было сказано выше, огромное значение при выборе тактики лечения имеют тип и распространенность опухоли. Основным методом лечения локализованных форм НЭО легкого является хирургический. Характер и объем операции несколько отличаются от таковых при раке легкого, предпочтение отдается выполнению органосохраняющих операций типа сегментэктомии, бисегментэктомии, лобэктомии, резекции легкого с бронхопластическими этапами [4]. Прогноз после радикального хирургического удаления зависит от степени злокачественности опухоли. Для НЭО легкого G_1 (типичный карциноид) прогноз благоприятный, и рецидивы наблюдаются лишь у 3 % пациентов, а 5- и 10-летняя выживаемость составляют 87–100 и 82–87 % соответственно, тогда как при G_2 (атипичный карциноид) прогноз после радикального лечения несколько хуже – 5- и 10-летняя выживаемость составляют 30–95 и 35–56 % соответственно, а локальные рецидивы или отдаленное метастазирование (в кости и печень) происходят у 3–25 % пациентов. При определении необходимости послеоперационной терапии учитываются отсутствие метастазов (R0) или наличие остаточной опухоли (R1–R2) после проведенного хирургического этапа лечения. Циторедуктивные операции рассматриваются как способ уменьшения опухолевой массы, что бывает особенно необходимо при функционирующих опухолях с гиперфункциональными синдромами для продления жизни пациентов и улучшения ее качества. Также в конкретных случаях могут рассматриваться другие циторедуктивные методы – химиоэмболизация, эмболизация, стереотаксическая лучевая терапия и радиочастотная абляция метастазов в печени.

Лекарственная терапия

Нейроэндокринные опухоли легкого долгое время считали очень редким типом опухолей, что затрудняло проведение рандомизированных исследований для этой группы пациентов [16, 17]. В связи с этим существенная часть рекомендаций по лечению НЭО, имеющаяся в арсенале клиницистов, основана на данных, полученных в исследованиях НЭО ЖКТ.

Биотерапия НЭО с помощью аналогов соматостатина используется уже не один десяток лет. Первый аналогов соматостатина – октреотид – был синтезирован в 1982 г. и стал активно применяться для лечения карциноидного синдрома и высокодифференцирован-

ных НЭО. В дальнейшем, в 90-х годах XX в. в Европе был одобрен и другой аналог соматостатина – препарат ланреотид, который с тех пор успешно используется при лечении НЭО в европейских странах и в России. Эффективное применение аналогов соматостатина для контроля симптомов при функционирующих НЭО любого размера и локализации а также их выраженное антипролиферативное действие делают их неотъемлемой опцией лечения НЭО легкого [4, 10, 15, 16, 18, 22, 23]. Согласно рекомендациям Национальной сети многопрофильных онкологических учреждений и ENETS, октреотид или ланреотид могут применяться у пациентов с симптомами НЭО и у пациентов с прогрессирующими бронхолегочными НЭО. У пациентов с бессимптомными нерезектабельными НЭО G_1 – G_2 (при которых Ki-67 не превышает 10 %) и с выявленной экспрессией рецепторов к соматостатину рекомендована терапия аналогами соматостатина (октреотид-депо и ланреотид) в качестве самостоятельной антипролиферативной терапии [13, 21, 24, 25, 28, 30–32]. Аналоги соматостатина связываются с рецепторами к соматостатину на опухолевых клетках, чаще всего 2-го и 5-го типов. Экспрессия рецепторов к соматостатину выявляется на клетках НЭО различной локализации – НЭО ЖКТ, предстательной железы, легкого, аденом гипофиза и других [28, 33]. В настоящее время рецепторы к соматостатину в качестве молекулярных мишеней для клинического применения аналогов к соматостатину используют при лечении НЭО, что позволяет существенно снизить симптомы гиперфункциональных синдромов и замедлить или остановить прогрессирование опухолей. Клетки большинства НЭО экспрессируют одновременно несколько типов рецепторов к соматостатину, чаще всего рецепторы 2-го типа, с которыми преимущественно и связываются аналоги соматостатина, которые в настоящее время чаще всего применяют в клинической практике, – октреотид, сандостатин, ланреотид и некоторые другие [29].

Механизм действия аналогов соматостатина. Соматостатин представляет собой нейропептид, который действует посредством рецепторов к соматостатину 1–5-го типов, регулируя нейроэндокринную секрецию, метаболический гомеостаз и рост опухолевых клеток. Активация рецепторов к соматостатину приводит к активации регуляторного каскада различных внутриклеточных факторов, опосредующих антисекреторные и противоопухолевые эффекты соматостатина [3]. Аналоги соматостатина длительного действия, например препарат Соматулин Аутожел, позволяют устранить главный недостаток естественного соматостатина – очень короткий период существования, усиливая его антисекреторный и антипролиферативный эффекты. Кроме антисекреторной активности, которая опосредована изменением ионных потоков, контролирующими высвобождение гормонов, аналоги соматостатина

оказывают противоопухолевые эффекты посредством как прямых, так и косвенных механизмов. Прямой противоопухолевый механизм действия аналогов соматостатина является результатом остановки или торможения клеточного цикла деления и запуска апоптоза, а не прямые противоопухолевые эффекты — это результат супрессии факторов роста и ангиогенных факторов, а также иммуномодулирующего воздействия препаратов. Рост и метастазирование опухоли также косвенным образом подавляются за счет антиангиогенных эффектов аналогов соматостатина на клетки эндотелия опухолей. Регуляция активности протеинкиназы, активируемой митогенами, а также активности фосфотирозинфосфатазы рассматривается как ключевой фактор, обеспечивающий антипролиферативные эффекты аналогов соматостатина. Активируемые под действием аналогов соматостатина фосфотирозинфосфатазы, включая SHP1, SHP2 и фосфатазу DEP (density-enhanced phosphatase), непосредственно дефосфорилируют активирующий тирозин на рецепторах ростовых факторов или на киназе, регулируемой внеклеточными сигналами ERK1/2, ингибируя митогенактивируемый киназный путь. Считается, что модуляция активности MAP-киназы и РТР является ключевым фактором антипролиферативного действия аналогов соматостатина. Активированная аналогами соматостатина РТР, включая SHP1, SHP2 и DEP, приводит к прямому дефосфорилированию, активируя тирозин на рецепторах фактора роста или на ERK1/2 для ингибирования MAP-киназного пути [3]. Прямое воздействие на рецепторы к соматостатину на опухолевых клетках ингибирует секрецию в них гормонов и клеточную пролиферацию, а не прямое противоопухолевое воздействие подавляет неоваскуляризацию, высвобождение фактора роста, трофических гормонов и оказывает иммуномодулирующий эффект.

На практике известно, что не все опухоли чувствительны к терапии аналогами соматостатина, что объясняется отсутствием на их клетках всех типов рецепторов или избирательно рецепторов 2-го и 5-го типов. Поэтому крайне важно до начала лечения определить критерии эффективности применения аналогов соматостатина, что позволит, не теряя времени, перейти на другие схемы терапии.

Аналоги соматостатина используются также для контроля симптомов гиперфункциональных синдромов, для НЭО легких это в основном карциноидный и АКТГ-эктопированный синдром, при необходимости их сочетают с другими противоопухолевыми препаратами. Такое лечение проводится вплоть до прогрессирования заболевания в соответствии с критериями RECIST v. 1.1 или непереносимой токсичности. После завершения курса комбинированного лекарственного лечения (чаще завершение запланированного числа циклов ХТ) терапия аналогами соматостатина про-

должается в качестве поддерживающей терапии в течение длительного срока [28].

Рекомендуемая схема терапии. Аналоги соматостатина. Октреотид-депо пролонгированный (депо, лонг) — 30 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней или ланреотид пролонгированного действия — 120 мг подкожно 1 раз в 28 дней (см. таблицу).

Таргетная терапия. Препарат эверолимус может применяться в качестве антипролиферативной терапии в 1-й линии у больных с высокодифференцированными неоперабельными или метастатическими НЭО легких при отсутствии экспрессии рецепторов к соматостатину в опухоли [34]. Во 2–3-й линиях лечения эверолимус применяется в комбинации с аналогами соматостатина. Препарат используется в дозе 10 мг/сут внутрь ежедневно (см. таблицу).

Иммунотерапия. При НЭО G₁/G₂ иммунотерапия может быть предложена в качестве терапии 2-й линии при высокодифференцированных НЭО, также ее рекомендуется использовать как дополнение к терапии аналогами соматостатина при недостаточном контроле симптомов функционирующих опухолей. Кроме того, интерферон α (3 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю) может использоваться в качестве терапии 1-й линии при отсутствии экспрессии рецепторов к соматостатину (см. таблицу).

Химиотерапия. Применение ХТ при НЭО легких G₁ в 1-й линии терапии не рекомендуется, за исключением случаев быстрого прогрессирования в случаях диссеминированного заболевания. Этот метод системной терапии может быть предложен при резистентности к биотерапии, интерферону α, таргетной терапии и их комбинации. При наличии различных синдромов, в том числе карциноидного, а также наличии экспрессии рецепторов к соматостатину ХТ назначается в комбинации с аналогами соматостатина [3, 15].

При НЭО G₂ применение ХТ (± аналоги соматостатина) в 1-й линии рекомендуется в случае значительной массы опухоли и наличия карциноидного синдрома. В 1-х линиях лечения НЭО легких G₁ и G₂ предпочтительнее назначить режимы, не включающие препараты платины. Чаще всего используется схема FOLFIRI: иринотекан 180 мг/м² внутривенно (в/в) в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в в 1-й день, 5-фторурацил 400 мг/м² в/в в 1-й день, 5-фторурацил 2400 мг/м² в/в в 46 ч, каждые 2 нед. Для ослабленных пациентов возможно применить терапию капецитабином в монорежиме: капецитабин 2500 мг/м²/сут внутрь в 1–14-й дни, каждые 3 нед (см. таблицу).

При нейроэндокринном раке основным способом лечения является ХТ, предпочтительными режимами 1-й линии являются комбинации ЕР (этопозид 100 мг/м² в/в в 1–3-й дни + цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 6 циклов) или ЕС (этопозид 100 мг/м² в/в в 1–3-й дни + карбоплатин АUC5 в/в в 1-й день 1 раз

в 3 нед, 6 циклов), а также другие схемы ХТ, включающие применение фторпиримидинов (XELOX FOLFOX) (см. таблицу).

Необходимо отметить значимость определения индекса Ki-67 для выбора режима ХТ – чем выше Ki-67, тем лучше ответ на режимы, содержащие препараты платины. В случае рефрактерности к проводимой терапии рекомендуется выполнять ребиопсии доступ-

ных опухолевых очагов с последующим повторным ИГХ-исследованием и определением степени злокачественности.

Нежелательные явления. Учитывая необходимость назначения специальной системной терапии при лечении НЭО, следует помнить о нежелательных явлениях, которые вызывают ряд аналогов соматостатина и противоопухолевых препаратов.

Рекомендуемые режимы лечения при нейроэндокринных опухолях легких

Recommended treatment regimens for lung neuroendocrine tumors

Препарат/схема Drug/scheme	Режим применения Administration regimen
Терапия аналогами соматостатина Somatostatin analog therapy	
Октреотид-депо пролонгированный (депо, лонг) Octreotide depo long-acting (depo, long)	30 мг в/м 1 раз в 28 дней 30 mg IM once every 28 days
Ланреотид пролонгированного действия Lanreotide long-acting	120 мг п/к 1 раз в 28 дней 120 mg SC once every 28 days
Таргетная терапия Targeted therapy	
Эверолимус Everolimus	10 мг/сут внутрь ежедневно (длительно) 10 mg/day SC daily (long term)
Иммунотерапия при НЭО G₁/G₂ Immunotherapy for NET G ₁ /G ₂	
Интерферон α Interferon α	3 млн МЕ п/к 3 раза в неделю (длительно) 3 mil IU SC 3 times a week (long term)
Химиотерапия при НЭО G₂ Chemotherapy for NET G ₂	
FOLFIRI	Иринотекан 180 мг/м ² в/в в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в 1-й день, 5-фторурацил 400 мг/м ² в/в в 1-й день, 5-фторурацил 2400 мг/м ² в/в в течение 46 ч, каждые 2 нед Irinotecan 180 mg/m ² IV at day 1, calcium folinate 400 mg/m ² at day 1, 5-fluorouracil 400 mg/m ² IV at day 1, 5-fluorouracil 2400 mg/m ² IV for 46 hours, every 2 weeks
Капецитабин Capecitabine	2500 мг/м ² /сут внутрь в 1–14-й дни, каждые 3 нед 2500 mg/m ² /day per os on days 1–14 th every 3 weeks
Химиотерапия при нейроэндокринном раке Chemotherapy for neuroendocrine cancer	
EP	Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + цисплатин 75 мг/м ² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 6 циклов Etoposide 100 mg/m ² IV on days 1–3 + cisplatin 75 mg/m ² IV at day 1 once every 3 weeks, 6 cycles
EC	Этопозид 100 мг/м ² в/в в 1–3-й дни + карбоплатин AUC5 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 6 циклов Etoposide 100 mg/m ² IV on days 1–3 + carboplatin AUC5 IV at day 1 once every 3 weeks, 6 cycles
FOLFOX	Оксалиплатин 85 мг/м ² в/в в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м ² в/в в 1-й день, 5-фторурацил 400 мг/м ² в/в в 1-й день, 5-фторурацил 2400 мг/м ² в/в в течение 46 ч, каждые 2 нед Oxaliplatin 85 mg/m ² IV on day 1, calcium folinate 400 mg/m ² at day 1, 5-fluorouracil 400 mg/m ² IV at day 1, 5-fluorouracil 2400 mg/m ² IV for 46 hours, every 2 weeks

Примечание. НЭО – нейроэндокринные опухоли; в/м – внутримышечно; п/к – подкожно; в/в – внутривенно.

Note. NET – neuroendocrine tumors; IM – intramuscularly; SC – subcutaneously; IV – intravenously.

Побочные эффекты при использовании **ланреотида**:

- местные реакции: боль, жжение, зуд в месте инъекции;
- со стороны ЖКТ: диарея, стеаторея, тошнота, метеоризм; при длительном применении возможно развитие бессимптомного холелитиаза;
- со стороны эндокринной системы: изменение толерантности к глюкозе;
- аллергические реакции.

Побочные эффекты при использовании **октреотида лонг**, описанные при однократном в/в болюсном введении препарата в дозе 1 мг взрослому пациенту:

- кратковременная брадикардия;
- «приливы» крови к лицу;
- спастические боли в животе;
- диарея;
- ощущение пустоты в желудке и тошнота.

Все описанные симптомы обычно разрешаются в течение 24 ч после введения препарата.

Побочные эффекты при использовании препарата **октреотид**:

- со стороны нервной системы:
 - очень часто — головная боль;
 - часто — головокружение;
- со стороны эндокринной системы:
 - очень часто — гипергликемия;
 - часто — гипотиреоз/нарушения функции щитовидной железы (снижение уровней тиреотропного гормона, общего и свободного тироксина);
 - гипогликемия;
 - нарушение толерантности к глюкозе.

Работа по проблематике нейроэндокринных опухолей в России

В заключение следует отметить, что в России в течение многих лет проводятся исследования, направленные на оптимизацию диагностики и лечения больных с НЭО. В 2009 г. было организовано медицинское общество по лечению НЭО — МОЛНЭО, которое осуществляет активную деятельность, направленную на повышение уровня информированности медицинского сообщества по проблематике НЭО в России. В ходе своей работы МОЛНЭО ставит перед собой следующие цели:

- создание единых подходов к вопросам оценки эпидемиологических данных;
- разработка единой номенклатуры;
- разработка оптимального диагностического алгоритма;
- внедрение современных стандартов лечения НЭО;
- помощь медицинским центрам, занимающимся лечением больных с НЭО, в организации верификации диагноза (хромогранин А, ИГХ-исследование);
- организация мультидисциплинарных команд в каждом регионе;
- проведение конференций и мастер-классов для специалистов по НЭО Москвы и регионов.

Столь скрупулезная работа МОЛНЭО приведет к созданию канцер-регистра, что, в свою очередь, значительно улучшит подходы к статистическим выкладкам по данной группе пациентов, а также сделает более доступной возможность работы с большим клиническим материалом при НЭО легких.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология нейроэндокринных опухолей. Практическая онкология 2005;6(4):202–5. Imyanitov E.N. Epidemiology and biology of neuroendocrine tumors. Prakticheskaya oncologiya = Practical Oncology 2005;6(4): 202–5. (In Russ.).
2. Pearce A.G. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. J Histochem Cytochem 1969;17(5):303–13. DOI: 10.1177/17.5.303
3. Kim M., Mun H., Sung C.O. et al. Patient-derived lung cancer organoids as *in vitro* cancer models for therapeutic screening. Nat Commun 2019;10(1):3991. DOI: 10.1038/s41467-019-11867-6
4. Lei Y., Feng H., Qiang H. et al. Clinical characteristics and prognostic factors of surgically resected combined small cell lung cancer: a retrospective study. Lung Cancer 2020;146:244–51. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.06.021
5. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and neuroendocrine tumours. WHO classification of tumours series. 5th edn. Vol. 8. Lyon (France): IARC, 2022.
6. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic tumours. WHO classification of tumours series. 5th edn. Vol. 5. Lyon (France): IARC, 2021.
7. Гуревич Л.Е., Воронкова И.А., Марова Е.И. и др. Клинико-морфологическая характеристика АКТГ-секретирующих опухолей различной локализации с эктопическим синдромом Кушинга. Альманах клинической медицины 2017;45(4):289–301. DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-289-301
8. Гуревич Л.Е., Воронкова И.А., Марова Е.И. et al. Clinical and morphological characteristic of ACTH producing tumors of various localization and the ectopic Cushing's syndrome. Almanakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine 2017;45(4):289–301. (In Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-289-301
9. Волкова Н.И., Поркшеян М.И. Диагностика нейроэндокринных опухолей: роль терапевта. Consilium Medicum 2016;18(4):44–8. Volkova N.I., Porksheyen M.I. Diagnosis of neuroendocrine tumors: the role of the therapist. Consilium Medicum 2016;18(4):44–8. (In Russ.).
10. Barakat M.T., Meeran K., Bloom S.R. Neuroendocrine tumours. Endocr Related Cancer 2004;11(1):1–18. DOI: 10.1677/erc.0.0110001
11. Алексеева Т.Р., Бельцевич Д.Г., Бокхан В.Ю. и др. Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения. Практическое руководство. Под ред. В.А. Горбуновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 600 с. Alekseeva T.R., Beltsevich D.G., Bokhyan V.Yu. et al. Neuroendocrine tumors. General principles of diagnosis

- and treatment. A practical guide. Ed. by V.A. Gorbunova. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 600 p.
11. Rudin C.M., Brambilla E., Faivre-Finn C., Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Prim* 2021;7(1):3. DOI: 10.1038/s41572-020-00235-0
 12. Gut P., Komarowska H., Czarnywojtek A. et al. Familial syndromes associated with neuroendocrine tumours. *Contemp Oncol (Pozn)* 2015;19(3):176–83. DOI: 10.5114/wo.2015.52710
 13. Stelwagen J., de Vries E.G.E., Walenkamp A.M.E. Current treatment strategies and future directions for extrapulmonary neuroendocrine carcinomas: a review. *JAMA Oncol* 2021;7(5):759–70.
 14. Modlin I.M., Oberg K., Chung D.C. et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008;9(1):61–72. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70410-2
 15. Imyanitov E.N., Kuligina E.Sh., Belogubova E.V. et al. Mechanisms of lung cancer. *Drug Discov Today: Dis Mech* 2005;2:213–23. DOI: 10.1016/j.ddmec.2005.05.015
 16. Robelin P., Hadoux J., Forestier J. et al. Characterization, prognosis, and treatment of patients with metastatic lung carcinoid tumors. *J Thorac Oncol* 2019;14(6):993–1002. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.02.002
 17. Rubino M., Scoazec J.Y., Pisa E. et al. Lung carcinoids with high proliferative activity: further support for the identification of a new tumor category in the classification of lung neuroendocrine neoplasms. *Lung Cancer* 2020;148:149–58. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.08.001
 18. Горбунова В.А. Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения. М.: Кодекс, 2015. 456 с. Gorbunova V.A. Neuroendocrine tumors. General principles of diagnostics and treatment. Moscow: Kodeks, 2015. 456 p.
 19. Murray N., Salgia R., Fossella F.V. Targeted molecules in small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2004;31(Suppl 1):106–11. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2003.12.021
 20. Kulke M.H. Neuroendocrine tumours: clinical presentation and management of localized disease. *Cancer Treat Rev* 2003;29(5):363–70. DOI: 10.1016/s0305-7372(03)00072-0
 21. Sattler M., Salgia R. Molecular and cellular biology of small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2003;30(1):57–71. DOI: 10.1053/sonc.2003.50019
 22. Гуревич Л.Е., Корсакова Н.А., Воронкова И.А. и др. Иммуногистохимическое определение экспрессии рецепторов к соматостатину 1, 2а, 3 и 5-го типов в нейроэндокринных опухолях различной локализации и степени злокачественности. Альманах клинической медицины 2016;44(4):378–90. Gurevich L.E., Korsakova N.A., Voronkova I.A. et al. Immunohistochemical determination of the expression of somatostatin receptors of types 1, 2a, 3 and 5 in neuroendocrine tumors of various localization and degree of malignancy. *Almanakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine* 2016;44(4):378–90. (In Russ.).
 23. Miyayama A., Masuda M., Motoi N. et al. Whole-exome and RNA sequencing of pulmonary carcinoid reveals chromosomal rearrangements associated with recurrence. *Lung Cancer* 2020;145:85–94. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.03.027
 24. Chan J.M., Quintanal-Villalonga A., Gao V.R. et al. Signatures of plasticity, metastasis, and immunosuppression in an atlas of human small cell lung cancer. *Cancer Cell* 2021;39(11):1479–96. e18. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.09.008
 25. Cree I.A., Tan P.H., Travis W.D. et al. Counting mitoses: SI(ze) matters! *Mod Pathol* 2021;34(9):1651–7. DOI: 10.1038/s41379-021-00825-7
 26. Dermawan J.K., Farver C.F. The Prognostic significance of the 8th edition TNM staging of pulmonary carcinoid tumors: a single institution study with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2019;43(9):1291–6. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001268
 27. Dermawan J.K.T., Farver C.F. The role of histologic grading and Ki-67 index in predicting outcomes in pulmonary carcinoid tumors. *Am J Surg Pathol* 2020;44(2):224–31. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001358
 28. Ferolla P., Berruti A., Spada F. et al. Efficacy and safety of lanreotide autogel and temozolomide combination therapy in progressive thoracic neuroendocrine tumors (carcinoid): results from the phase 2 ATLANT study. *Neuroendocrinology* 2023;113(3):332–42. DOI: 10.1159/000526811
 29. Franchina T., Proto C., Russo A. et al. Treatment options for small cell lung cancer: does lanreotide represent a new choice? *Lung Cancer* 2013;80(Suppl 1):S20–1. Available at: <https://ur.booksc.me/book/24770121/24162c> (accessed: 14.10.2022).
 30. Hermans B.C.M., Derks J.L., Moonen L. et al. Pulmonary neuroendocrine neoplasms with well differentiated morphology and high proliferative activity: illustrated by a case series and review of the literature. *Lung Cancer* 2020;150:152–8. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.10.015
 31. Anlauf M. Neuroendocrine neoplasms of the gastroenteropancreatic system: pathology and classification. *Horm Metab Res* 2011;43(12):825–31. DOI: 10.1055/s-0031-1291307
 32. Volante M., Brizzi M.P., Faggiano A. et al. Somatostatin receptor type 2A immunohistochemistry in neuroendocrine tumors: a proposal of scoring system correlated with somatostatin receptor scintigraphy. *Mod Pathol* 2007;20(11):1172–82. DOI: 10.1038/modpathol.3800954
 33. Емельянова Г.С., Кузьминов А.Е., Орел Н.Ф. и др. Ланреотид в лечении больных с диссеминированными высокодифференцированными нейроэндокринными опухолями: опыт применения при неудовлетворительной переносимости октреотид. Современная онкология 2016;18(1):80–3. Emelyanova G.S., Kuzminov A.E., Orel N.F. et al. Lanreotide for the treatment of patients with disseminated high-grade neuroendocrine tumors: the experience of Lanreotide application in case of unsatisfactory tolerability of octreotide. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2016;18(1):80–3. (In Russ.).
 34. Barbieri F., Albertelli M., Grillo F. et al. Neuroendocrine tumors: insights into innovative therapeutic options and rational development of targeted therapies. *Drug Discov Today* 2014;19(4):458–68. DOI: 10.1016/j.drudis.2013.10.015

Вклад авторов

Е.В. Маркарова, Л.М. Когония: анализ источников литературы, написание текста статьи по вопросам актуальности темы, карциноидного синдрома, методов лечения нейроэндокринных опухолей легких;
Е.В. Бондаренко, Л.Е. Гуревич: анализ источников литературы, написание текста по молекулярно-генетической диагностике нейроэндокринных опухолей легких;
В.Е. Шикина: поиск и анализ данных по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

E.V. Markarova, L.M. Kogoniya: analysis of literature sources, writing the text of an article on the relevance of the topic, carcinoid syndrome, methods of treatment of neuroendocrine lung tumors;
E.V. Bondarenko, L.E. Gurevich: analysis of literature sources, writing a text on molecular genetic diagnosis of neuroendocrine lung tumors;
V.E. Shikina: search and analysis of data on the topic of the article, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Маркарова / E.V. Markarova: <https://orcid.org/0000-0002-2028-566X>

Л.М. Когония / L.M. Kogoniya: <https://orcid.org/0000-0003-3326-4961>

Е.В. Бондаренко / E.V. Bondarenko: <https://orcid.org/0000-0003-2122-2297>

Л.Е. Гуревич / L.E. Gurevich: <https://orcid.org/0000-0002-9731-3649>

В.Е. Шикина / V.E. Shikina: <https://orcid.org/0000-0002-6672-4269>

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: 01.04.2024. **Принята к публикации:** 17.06.2024.

Article submitted: 01.04.2024. **Accepted for publication:** 17.06.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-1-43-51>

Глутоксим: новое об известном

Л.М. Когония¹, Р.В. Орлова^{2,3}¹Кафедра онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2;²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 197022 Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, 3/5;³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9**Контакты:** Лали Михайловна Когония lali51@yandex.ru

Проблема поддерживающей терапии в онкологии высоко актуальна в настоящее время. На всех этапах специальной терапии необходимо уделять тщательное внимание качеству жизни онкологических больных на фоне проводимого лечения. Любой из препаратов, используемых для этих целей, воспринимается клиницистами с интересом, особенно если речь идет об отечественном препарате, зарекомендовавшем себя именно как препарат, улучшающий качество жизни больных в процессе лечения.

Ключевые слова: поддерживающая терапия, симптоматическая терапия, Глутоксим, осложнения противоопухолевого лечения, побочные явления, качество жизни онкологических больных

Для цитирования: Когония Л.М., Орлова Р.В. Глутоксим: новое об известном. Поддерживающая терапия в онкологии 2024;1(1):43–51.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-1-43-51>

Glutoxim: new about known

Lali M. Kogoniya¹, Rashida V. Orlova^{2,3}¹Department of Oncology and Thoracic Surgery of the Faculty of Advanced Medicine, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia;²St. Petersburg City Clinical Oncological Dispensary; 3/5 2nd Berezovaya Alley, St. Petersburg 197022, Russia;³St. Petersburg University; 7/9 Universitetskaya Emb., St. Petersburg 199034, Russia**Contacts:** Lali Mikhaylovna Kogoniya lali51@yandex.ru

The problem of supportive therapy in oncology is extremely important. At every step of specialized therapy, close attention should be paid to the quality of life of patients during treatment. Any drug used with the goal of improving patient's quality of life is viewed by the clinicians with interest, especially if it's a Russia-made drug which has recommended itself as effective for this goal.

Keywords: supportive therapy, symptomatic therapy, Glutoxim, complications of antitumor treatment, adverse events, quality of life of oncological patients

For citation: Kogoniya L.M., Orlova R.V. Glutoxim: new about known. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2024;1(1):43–51. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-1-43-51>

Введение

Лечение злокачественных новообразований (ЗНО) требует комплексного подхода и применения знаний, относящихся к различным областям медицины. В последние 3 десятилетия достигнуты несомненные успехи в диагностике и лечении ЗНО, считавшихся ранее

неизлечимыми. Эффективность терапии зиждется на 2 китах современной онкологии:

- 1) возможность опираться на новейшие достижения компьютерных технологий, молекулярно-генетических изысканий, иммунологических новшеств;

2) свободный доступ и широкое клиническое использование таргетных препаратов, иммунотерапии, биотерапии.

Однако необходимо помнить о том, что применение любых лекарственных препаратов сопряжено с проявлением их побочных эффектов, что, в свою очередь, определяет необходимость соотносить пользу и вред проводимой терапии. Успех лечения ЗНО во многом зависит от проводимой симптоматической терапии. Страдания, связанные с самим заболеванием и проводимой противоопухолевой терапией, способны вынудить больного отказаться от радикального лечения, поэтому важно помнить: именно адекватная симптоматическая терапия обеспечивает больному хорошее качество жизни даже в случае невозможности выздоровления. В соответствии с новой парадигмой качество жизни пациента — одна из основных опций лечения.

Наряду с симптоматической поддерживающей терапией еще одной немаловажной опцией в онкологии является профилактическая направленность мероприятий с целью избежать развития побочных явлений или осложнений. В 1990 г. на совместной конференции Национального института рака США (NCI) и Американского общества клинической онкологии (ASCO) было постулировано, что качество жизни является 2-м по значимости критерием оценки результатов противоопухолевой терапии (после выживаемости) и более важным показателем, чем первичный опухолевый ответ. С учетом вышесказанного понятен интерес и энтузиазм онкологов при появлении каждого нового препарата, который на основании данных доклинических и клинических исследований может быть использован при терапии ЗНО с целью улучшения качества жизни пациентов, получающих специальные методы лечения. С 2008 г. подобный интерес у клиницистов вызывает отечественный препарат Глутоксим (международное непатентованное наименование глутамил-цистеинил-глицин динатрия), который после ряда обнадеживающих публикаций доклинических и клинических данных распоряжением Правительства России от 30.12.2014 № 2782-р был включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для симптоматической поддерживающей терапии.

Доклинические работы по изучению особенностей лекарственного средства доказывают, что препарат обладает иммуно-, гемостимулирующим, гепатопротекторным, детоксицирующим действием и активностью антибиотического адьюванта — соединения, усиливающего действие антимикробных препаратов (например, рифампицина, рифабутина, циклосерина, капреомицина, изониазида, левофлоксацина).

В ранних клинических исследованиях было показано, что препарат повышал эффективность проводимой лучевой терапии (ЛТ) и химиотерапии (ХТ), тем самым давая возможность проведения их в полном

объеме — без отмены лечения в связи с плохой переносимостью. Кроме того, в ряде работ была отмечена его гемато- и гепатопротекторная активность, а также снижение числа случаев нефротоксичности.

В настоящей статье представлены ретроспективно-проспективные данные об использовании Глутоксима при ряде ЗНО.

Результаты исследований по применению препарата Глутоксим

В одном из ранних исследований проводилась оценка влияния препарата Глутоксим на снижение токсических эффектов полихимиотерапии при лечении 68 пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Пациенты получали лечение по схеме: цисплатин 100 мг/м² в 1-й день, вепезид по 120 мг/м² в 3-й и 5-й дни курса внутривенно. Эффект оценивали через 7, 14 и 21 день после окончания полихимиотерапии (30 пациентов) и применения комбинации полихимиотерапии с Глутоксимом (38 пациентов). Анализ динамики гематологических показателей свидетельствовал о принципиальном сокращении сроков их нормализации в основной группе (комбинация с Глутоксимом) по сравнению с контрольной. К 14-му дню в основной группе нормализовалось большинство объективных показателей клинического состояния и лабораторных данных, в отличие от контрольной группы, где у 60 % пациентов наметилась лишь тенденция к нормализации показателей. У 82 % пациентов основной группы Глутоксим обеспечил статистически значимую положительную динамику восстановления до нормальных величин гематологических, биохимических, иммунологических показателей, а также клинического состояния и самочувствия в течение 14 дней комбинированной терапии. В контрольной группе восстановление качества жизни и отдельных показателей гемопоэза произошло к 18–21-м суткам у 60 % пациентов. В группе пациентов, получавших комбинацию полихимиотерапии с Глутоксимом, 1-годичная выживаемость составила 53 %, а в контрольной группе — 15 % [1].

Еще в одном из ранних исследований оценивалась способность препарата Глутоксим индуцировать противоопухолевый иммунитет и улучшать результаты переносимости противоопухолевого лечения у 126 онкологических больных с разной локализацией и стадией рака. Пациенты были разделены на 3 группы:

- в 1-й группе ($n = 44$) пациенты получали Глутоксим в качестве сопровождения химиотерапии 2–3-й линии;
- во 2-й группе ($n = 22$) Глутоксим был назначен как симптоматическое лечение при инкурабельных формах рака;
- в 3-й группе ($n = 50$) пациенты с резко сниженными показателями крови получали Глутоксим с целью гемостимуляции.

В данной работе было показано, что Глутоксим позволял добиваться улучшения переносимости ХТ, повышения качества жизни при инкурабельных формах рака [2].

В 2005 г. было проведено экспериментальное изучение опасности стимуляции опухолевого роста и снижения эффективности противоопухолевой ХТ при применении Глутоксима, а также исследование возможного механизма его влияния на темпы злокачественного роста. Исследования *in vivo* были выполнены на мышах различных линий, которым подкожно трансплантировали 7 опухолей различного гистогенеза. Подопытные группы мышей (по 6–10 особей) получали Глутоксим или ХТ – этопозид + цисплатин отдельно или в сочетании. Контрольными считали группы мышей без лечения. Глутоксим в разовой дозе 100 мг/кг вводили подкожно ежедневно в течение 5 дней. Об эффективности ХТ судили по соотношению средних объемов подкожных узлов и средней продолжительности жизни в группах леченных мышей в сравнении с контролем. Минимальный критерий эффективности по объему узла – <50 %, по выживаемости – >125 %, среднюю продолжительность жизни в контрольных группах принимали за 100 %. Глутоксим проявил свойства модификатора биологических реакций, улучшая результаты противоопухолевой ХТ. По вопросу возможных механизмов этого феномена авторы пришли к мнению, что помимо иммунотропной активности определенную роль играют рецепторопосредованные взаимодействия с опухолевыми клетками [3].

В одном из исследований была изучена динамика активации рецептора EGF при стимуляции клеток эпидермальной карциномы человека A431 окисленным глутатионом (GSSG) и Глутоксимом в концентрации от 0,1 до 500 мкг/мл. Была продемонстрирована активация рецептора EGF при действии на клетки A431 GSSG и Глутоксима в широком диапазоне концентраций: уровень фосфорилирования рецептора повышался в течение первых 5–10 мин и оставался повышенным в течение длительного времени – 1–8 ч. В этой работе также было показано, что при введении GSSG и Глутоксима происходит активация рецепторов EGF, MAP-киназ ERK1,2 уже через 5–10 мин не только на клетках A431, но и на фибробластах линии HER14. Глутоксим, так же как и GSSG, не только активировал программу реализации апоптоза, но и воздействовал на сигнальные пути, связанные с повышением выживаемости, пролиферации или дифференцировки клеток, что приводило к стимуляции кроветворения и модуляции иммунной системы [4].

Целью еще одного экспериментального исследования было изучение состояния системы глутатиона в тканях печени, почек, головного мозга и в эритроцитах лабораторных животных при повторном введении циклофосфана для определения возможности исполь-

зования показателей обмена глутатиона в качестве лабораторных тестов для оценки тяжести цитотоксических эффектов ХТ, а также при поиске новых средств цитопротекции. Экспериментальные исследования выполнены на 180 белых беспородных крысах-самцах с массой тела 190–210 г. В ходе эксперимента проводили оценку влияния повторного введения циклофосфана (в течение 1–10 дней) в дозах 20 и 40 мг/кг ежедневно на показатели системы глутатиона и перекисного окисления липидов в различных тканях лабораторных животных в различные сроки исследования. При проведении фармакологической коррекции цитотоксического действия циклофосфана животным ежедневно в течение 10 сут через 30 мин после введения токсиканта в дозе 20 мг/кг внутрибрюшинно вводили 1 из следующих препаратов:

- ацетилцистеин в виде 3 % официального раствора (150 мг/кг);
- мексидол в виде 1 % водного раствора (50 мг/кг);
- цитофлавин в виде 10 % официального раствора (118 мг/кг);
- трисан в виде 1 % водного раствора (15 мг/кг);
- Глутоксим в виде 1 % водного раствора (100 мг/кг);
- литан в виде 0,5 % водного раствора (100 мг/кг).

На основе проведенной комплексной оценки показателей системы глутатиона, сопряженных биохимических процессов в различных тканях экспериментальных животных (печень, почки, головной мозг, эритроциты) при повторном введении циклофосфана показана взаимосвязь между выраженностью изменений естественной системы цитопротекции и цитотоксическими эффектами ксенобиотика. Установлено, что использование в эксперименте фармакологических препаратов (ацетилцистеина, Глутоксима, мексидола) в условиях повторного введения циклофосфана в дозе 20 мг/кг в течение 10 сут предотвращает развитие патобиохимических процессов и реализацию цитотоксических повреждений тканей паренхиматозных органов. Показана перспективная возможность использования ряда показателей системы глутатиона (активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глутатионредуктазы, концентрации диеновых конъюгатов, малонового диальдегида) в эритроцитах для установления выраженности побочных токсических эффектов циклофосфана и оценки эффективности коррекционной терапии [5].

NOV-002 (Глутоксим) прошел ряд онкологических исследований II фазы не только в России, но и в США, в первую очередь при НМРЛ. В России было проведено многоцентровое рандомизированное открытое 12-месячное исследование с применением ХТ в 1-й линии (цисплатин + этопозид в течение первых 2 циклов и дополнительные препараты в последующих циклах) у пациентов с прогрессирующим НМРЛ. NOV-002 вводили внутривенно (60–80 мг) в дни ХТ и внутримышечно (10–20 мг) в дни между циклами ХТ. Данная

терапия привела к улучшению 1-годовой выживаемости – с 17 % в группе только ХТ до 63 % в группе NOV-002 + ХТ ($p < 0,01$). Пациенты, получавшие NOV-002, смогли провести больше циклов ХТ. Об улучшении переносимости ХТ у пациентов, получавших NOV-002, также свидетельствовало увеличение количества лейкоцитов, моноцитов, эритроцитов/гемоглобина и лимфоцитов в периферической крови по сравнению с основной группой ХТ. Самочувствие и работоспособность (по шкале Карновского) также были выше в группе ХТ + NOV-002 по сравнению с основной группой. Клинические испытания в России и США, проведенные с новым препаратом NOV-002, продемонстрировали клиническую активность данного препарата у пациентов с НМРЛ. NOV-002 является хорошо переносимым терапевтическим адъювантом к стандартной лекарственной терапии рака. Он усиливает миелопролиферацию, главным образом как следствие окислительно-восстановительных изменений, которые происходят как на поверхности клетки, так и внутри нее [6].

Американскими коллегами были рассмотрены и оценены доклинические и клинические результаты применения NOV-002 (опубликованные данные по NOV-002 вместе с неопубликованной информацией от спонсора). Анализ был сосредоточен на S-глута-тионировании белка как регулирующего механизма, особенно в отношении клеточной сигнализации, пролиферации и архитектуры цитоскелета. В США подтвердили активность препарата NOV-002 как средства уменьшения гематологической токсичности и повышения эффективности при использовании в комбинации со стандартной ХТ для лечения онкологических больных [7].

Особое внимание американские коллеги уделили изучению механизма действия NOV-002 и сделали заключение, что это интересный миметик дисульфида глутатиона, который при применении в комбинации со стандартными схемами ХТ приводит к повышению эффективности (выживаемости, реакции опухоли) и улучшению переносимости ХТ (например, гематологического восстановления) у пациентов с НМРЛ при диссеминированной форме рака.

Было оценено и влияние NOV-002 на ферменты, участвующие в метаболизме глутатиона, по сравнению с влиянием на них GSSG. NOV-002 – эквивалентный субстрат для глутатионредуктазы и ингибитор дисульфидизомеразы белка, одного из компонентов окислительно-восстановительного пути реакции развернутого белка. Фармакологические эффекты NOV-002 отнесли к компоненту GSSG препарата, а модуляция клеточного окислительно-восстановительного баланса была определена как особенность, занимающая центральное место в механизме действия NOV-002. Такая модуляция может лежать в основе его клинических эффектов, включая гематологическое восстановление и иммуностимуляцию в условиях химиосупрессии [7].

Проведен анализ эффективности включения Глутоксима в схемы лечения больных раком шейки матки III стадии, получавших ЛТ по радикальной и расщепленной методикам. Пациентки, получавшие ЛТ по расщепленной методике в связи с изначально более тяжелым состоянием (большие размеры очага, выраженная вторичная инфекция), имели более низкие значения показателей. Установлено, что в группах пациенток, получавших Глутоксим, независимо от методики ЛТ количество лейкоцитов и лимфоцитов, снизившееся в процессе терапии, нормализовалось быстрее, уровень гемоглобина был достоверно выше, чем у больных, не получавших препарат. Ранние лучевые реакции смежных органов отмечались достоверно реже – в 5,9 % случаев со стороны мочевого пузыря (против 12,1 % в группе контроля), в 8 % случаев со стороны прямой кишки (против 20 % соответственно). При проведении радикального курса ЛТ + Глутоксим полная ремиссия наблюдалась более чем у 3/4 больных – $76,9 \pm 5,2$ %, в то время как в контрольной группе – у $38,0 \pm 6,9$ %. Включение Глутоксима в схемы терапии больных с раком шейки матки III стадии повышает эффективность ЛТ: выявлены увеличение частоты полной ремиссии более чем у 3/4 больных, положительная динамика показателей крови, более редкое развитие осложнений в виде ранних лучевых реакций [8].

Использование Глутоксима позволило провести анализ клинической значимости включения Глутоксима в схемы лечения больных с НМРЛ по схеме этопозид + цисплатин, что явилось материалом для диссертации на соискание степени кандидата наук. В работе было установлено достоверное снижение общей тромбоцитопении с 36 до 22 %, глубокой нейтропении – с 29,5 до 11,7 % у пациентов, получавших Глутоксим. Выявлен достоверный сдвиг глубокой токсичности в область умеренной – снижение частоты возникновения III степени нейтропении в 2 раза и увеличение частоты I степени – в 2,5 раза. На 21-й день после ХТ было зарегистрировано статистически значимое увеличение числа тромбоцитов в 1,5 раза. Таким образом, включение Глутоксима в схемы лечения НМРЛ повышало переносимость проводимой терапии, приводя к смещению глубокой токсичности в область умеренной, а коррекция тромбоцитопении позволила проводить ХТ строго в срок, практически без задержек по причине гематологической токсичности [9].

В 2009 г. в экспериментальной работе было продемонстрировано, что NOV-002, клеточный редокс-модулятор, усиливает противоопухолевое действие Т-клеток после адоптивного переноса на модели меланомы у мышей. А.А. Montero и С.М. Diaz-Montero представили данные, показывающие, что включение NOV-002 в состав курса иммунотерапии (адоптивный перенос опухолеспецифических Т-клеток) приводит к увеличению выживаемости и снижению скорости опухолевого роста в данной модели *in vivo*. Вместе с полученными ранее данными этих исследователей о том, что при вве-

дении NOV-002 мышам наблюдалось подавление функций миелоидных клеток-супрессоров, ингибирующих Т-клетки, эти результаты явились еще одним свидетельством способности NOV-002 усиливать реакции клеточного противоопухолевого иммунитета *in vivo*. NOV-002 подавлял рост опухолевых клеток посредством модулирования редокс-чувствительных клеточных сигнальных каскадов. Результаты исследований на линиях опухолевых клеток человека показали способность NOV-002 ингибировать пролиферацию опухолевых клеток *in vitro* благодаря выработке оксидативных сигналов и активации клеточных сигнальных каскадов, регулирующих выживаемость клетки [10].

Проведенное экспериментальное исследование на животной модели почечной токсичности 8-недельных мышей B16, которым вводили однократную нефротоксическую дозу цисплатина (15 мг/кг) и умерщвляли на 5-й день, показало, что у мышей, получавших NOV-002, уровень креатинина в плазме крови был значительно ниже по сравнению с мышами, получавшими только цисплатин (4,7 мг/дл против 2,9 мг/дл). Более того, NOV-002 защищал почки от повреждения проксимальных канальцев, опосредованного цисплатином, включая расширение канальцев и наличие следов белка, учитывая, что цисплатин-индуцированная нефротоксичность может быть опосредована глутатион-платиновым конъюгатом, продуктом реакции с γ -глутамилтранспептидазой. Защитный эффект NOV-002 в почках можно объяснить его способностью действовать как конкурентный субстрат для фермента. Доклинические результаты показывают, что NOV-002 обеспечивает защиту от цисплатин-индуцированной нефротоксичности и что это проявляется в улучшении функций почек *in vivo* и снижении заболеваемости и смертности у мышей [11].

Еще в одном исследовании был проведен анализ комплексного лечения 55 пациенток с диагнозом рака шейки матки II–III стадии: 35 пациенткам в схему терапии (ЛТ + цисплатин) был добавлен Глутоксим по схеме 60 мг внутримышечно 3 раза в неделю в непрерывном режиме, а контрольную группу составили 20 пациенток, получавших комплексную терапию без Глутоксима. При сравнении полученных результатов было отмечено положительное влияние включения Глутоксима в схему терапии: проведение терапии без редукции дозы цисплатина (0 % против 20 % в контрольной группе), повышение переносимости комплексной терапии, выразившееся в меньшем количестве осложнений в виде лучевых реакций (46 % против 60 %), достижение клинической ремиссии и улучшения состояния (91 % против 80 %) [12].

Изучено взаимодействие Глутоксима с Р-гликопротеином (Pgp) (одним из прогностически значимых маркеров множественной лекарственной устойчивости), а также влияние препарата на внутриклеточное накопление доксорубина. Работа проведена на опухолевых клет-

ках человека, культивируемых *in vitro*, – Т-лимфоblastного лейкоза и НМРЛ. Выявлено ингибирующее воздействие Глутоксима на функциональную активность Pgp за счет прямой конкуренции модификатора с противоопухолевым препаратом (доксорубицином) за связывание с местами посадки на Pgp. В результате происходит внутриклеточное накопление доксорубина и снижение его выброса из онкоклетки. Глутоксим ингибирует выброс противоопухолевого препарата из клетки-мишени, тем самым потенцирует действие цитостатика за счет увеличения его концентрации в фармакологической мишени [13].

Известно, что препараты, нацеленные на S-глутатионирование, оказывают прямое противоопухолевое действие через клеточные сигнальные пути и ингибирование репарации ДНК, а также оказывают влияние на широкий спектр сигнальных путей. Из этих препаратов NOV-002 и канфосфамид были оценены в ходе клинических испытаний III фазы. Эти исследования были сосредоточены на использовании окислительной уязвимости раковых клеток и привели к созданию лекарств, специально разработанных для нарушения окислительно-восстановительного баланса клеток и усиления клинических эффектов существующих химиотерапевтических средств [14].

В 2011 г. был представлен отчет о положительном эффекте от включения Глутоксима в схему нео- и адьювантной терапии больных раком молочной железы (РМЖ) I–II стадии. Выявлено сокращение сроков и объема раневого послеоперационного отделяемого, отмечены отсутствие длительной лимфорей после радикальной мастэктомии, положительная динамика и нормализация содержания лейкоцитов и лимфоцитов в лимфе, а также снижение частоты послеоперационных осложнений на 22,4 %. Все эти данные, по мнению авторов, могут способствовать увеличению общей и безрецидивной выживаемости [15].

Продемонстрирована клиничко-лабораторная эффективность применения NOV-002 в комплексе с ХТ в схеме неoadьювантной терапии (доксорубин + циклофосфамид) с последующим назначением доцетаксела каждые 3 нед; NOV-002 – ежедневно. Всего было проведено 314 циклов, 90 % пациенток с HER2-негативным инвазивным РМЖ завершили все 8 циклов ХТ. Выявлено увеличение частоты полного ответа до 17,5 % после 8 циклов ХТ, снижение уровня миелоидных клеток-супрессоров (MDSC), снижение гематологической токсичности (только у 9,8 % пациенток была отмечена фебрильная нейтропения, которая не требовала лекарственной коррекции). По важнейшему показателю – увеличению частоты полного ответа – продемонстрирована эффективность включения NOV-002 в схему неoadьювантной терапии пациенток с HER2-негативным РМЖ [16].

Изучен эффект NOV-002 на индуцированную циклофосфамидом гематотоксичность и иммуносупрессию:

установлено, что препарат индуцирует экспрессию супероксиддисмутазы 3 и глутатионпероксидазы 2 в стволовых клетках и клетках-предшественниках (HSPCs), подавляет индуцированное циклофосфамидом усиление продукции активных форм кислорода в стволовых клетках. NOV-002 уменьшает циклофосфамид-индуцированное сокращение соотношения восстановленного/окисленного глутатиона в селезенке. В работе была подтверждена способность NOV-002 снижать супрессию Т-клеточного звена иммуногенеза, обусловленную влиянием циклофосфамида. NOV-002 вызывал достоверное снижение продукции активных форм кислорода в нестимулируемых MDSCs у пациентов, получавших циклофосфамид, приблизительно на 44 %. NOV-002 частично ингибировал индуцированный циклофосфамидом окислительный стресс в HSPCs, активируя экспрессию супероксиддисмутазы 3 и глутатионпероксидазы 2. На основании полученных результатов авторами высказано предположение, что препарат может быть использован как альтернатива эритропоэтинам, ухудшающим в ряде случаев выживаемость больных раком. NOV-002 может использоваться в качестве альтернативы стимуляторов гемопоэза для уменьшения гематологической токсичности и иммуносупрессии, индуцированной ХТ. Наряду с этим отмечено, что в отличие от препаратов-антиоксидантов NOV-002 не защищает онкоклетки от действия ХТ [17].

В одной из работ отечественных авторов было доказано повышение эффективности терапии больных с местно-распространенным раком желудка II–IV стадии при добавлении Плутоксима к ХТ (цисплатин и 5-фторурацил, 95 циклов ХТ, в среднем 3,8 цикла на пациента). В ходе исследования выявлено:

- уменьшение частоты возникновения лейкопении III–IV степени (по критериям Всемирной организации здравоохранения) – 0 % против 11 % в группе сравнения;
- уменьшение частоты возникновения нейтропении III–IV степени (по критериям Всемирной организации здравоохранения) в 1,8 раза (21 % против 38 % в группе сравнения);
- уменьшение частоты возникновения тромбоцитопении I степени в 1,6 раза (33 % против 52 % в группе сравнения).

Таким образом, включение Плутоксима в схему терапии больных раком желудка, получавших ХТ, вызывало уменьшение частоты глубокой нейтропении в 1,8 раза, тромбоцитопении – в 1,6 раза [18].

NOV-002 является уникальным противоопухолевым средством, которое не только обладает способностью ингибировать пролиферацию, выживание и инвазию опухолевых клеток, но в некоторых случаях также может ослаблять вызванное цитотоксической ХТ подавление кроветворения и иммунитета. Авторы исследовали механизмы действия NOV-002, используя мышиную мо-

дель, в которой подавление кроветворения и иммунитета индуцировалось введением циклофосфида, и обнаружили, что лечение NOV-002 в клинически сопоставимом режиме дозирования ослабляло вызванное циклофосфамидом снижение уровня HSPCs и обращало вспять иммуносупрессивную активность MDSCs, что привело к значительному улучшению кроветворных и иммунных функций. Действие NOV-002 усиливало экспрессию супероксиддисмутазы 3 и глутатионпероксидазы 2 в HSPCs, ингибировало циклофосфамид-индуцированное увеличение продукции активных форм кислорода в HSPCs и MDSC и ослабляло циклофосфамид-индуцированное снижение соотношения восстановленного/окисленного глутатиона в спленоцитах. Эти результаты свидетельствовали о том, что ежедневное лечение препаратом NOV-002 смогло обратить вспять подавление Т-клеток MDSC, полученных из циклофосфида *in vivo*, путем снижения выработки активных форм кислорода, как это наблюдается в HSCS/HPC. Эти данные позволяют предположить, что NOV-002 может быть особенно полезен при явлениях гематологической токсичности, вызванной ХТ, и подавлении иммунитета у онкологических больных [17].

Целью следующего исследования было улучшить результаты лечения больных РМЖ Н1В-IV путем повышения эффективности и переносимости химиотерапевтического и хирургического этапов лечения с помощью препарата Плутоксим. В исследование были включены 216 пациенток, проходивших лечение в маммологическом отделении Городского клинического онкологического диспансера Санкт-Петербурга в период с 2008 по 2012 г. Исследование было выполнено в 2 этапа: хирургический (140 больных) и химиотерапевтический (76 больных). На 1-м этапе – неoadьювантной ХТ – изучались гемо-, гепато- и гастроэнтеропротекторные свойства Плутоксима как препарата сопровождения при проведении полихимиотерапии по схеме PAC (циклофосфамид + доксорубин + фторурацил), также оценивалось влияние препарата на качество жизни пациенток. Группу сравнения составили больные, лечение которых проводилось по той же схеме, но без Плутоксима. Обе группы (основная и контрольная) включали по 38 пациенток. Второй этап лечения – хирургический. На этом этапе, помимо гемопротекторных свойств Плутоксима, изучалась способность препарата оптимизировать репаративные процессы в операционной ране у больных с операбельным РМЖ I–IIIa стадий. Основная и контрольная группы на данном этапе исследования включали по 70 человек. Плутоксим проявил цитопротекторный эффект, распространяющийся на нормальные клетки различного гистогенеза, и, таким образом, оказался способен снижать выраженность гематологических, гепатологических и гастроинтестинальных побочных эффектов указанной схемы, не снижая ее эффективности. Использование препа-

рата Глутоксим в ближайшем послеоперационном периоде у больных, перенесших радикальную операцию по поводу РМЖ, достоверно снизило число осложнений и способствовало укорочению послеоперационного периода [19].

При исследовании влияния NOV-002 на инвазию онкоклеток (рак толстой кишки, молочной железы, легкого и яичников) было обнаружено, что NOV-002 дозозависимо подавляет инвазию раковых клеток: доля супрессии составила >90 %. Установлено, что влияние NOV-002 на инвазию не является результатом цитотоксичности. Полученные результаты позволили предположить, что NOV-002 может оказывать влияние на молекулы, играющие важную роль в инвазивном процессе. Выявлен механизм регуляции NOV-002 инвазии клеток и метастазирования – подавление фосфорилирования ErbB2 и активация PI3K, АКТ и RhoA. NOV-002 *in vivo* не приводит к цитотоксичности в монотерапии, также не влияет на рост опухоли и метастазирование. Комбинация NOV-002 с гемцитабином снижает рост первичной опухоли на 66 % и метастазирование на 89 % (против монотерапии гемцитабином – 62 и 58 % соответственно). NOV-002 подавлял инвазию опухолевых клеток и метастазирование в комбинации с гемцитабином. Полученные результаты, по мнению авторов, показывают, что NOV-002 воздействует на клеточные сигнальные пути, играющие важную роль в инвазии и метастазировании, и может быть эффективным препаратом для лечения метастазов в комбинации с иными препаратами ХТ [20].

Изучена эффективность применения Глутоксима в качестве сопровождения ЛТ у больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области III–IV стадии со следующими результатами:

- полная и частичная ремиссия у больных основной группы наблюдались на 20 % чаще, чем в группе сравнения;
- полная ремиссия опухолевого процесса в основной группе наблюдалась у 67 % пациентов, а в контрольной – только у 35 %;
- восстановление качества жизни больных к концу ЛТ: индекс Карновского у больных, получавших Глутоксим, достиг 90 баллов, а в контрольной группе – только 60 баллов;
- значительное (в 2–3 раза по сравнению с контрольной группой) снижение выраженности субъективных проявлений орофарингеального синдрома; боль

в горле, сливной эпителиит, эрозии, язвы и некрозы слизистой рта при назначении Глутоксима не наблюдались.

В эксперименте было установлено, что Глутоксим способствует восстановлению чувствительности рецепторов к регуляторным пептидам, в частности к эпидермальному фактору роста и колониестимулирующим факторам, что предопределяет повышение устойчивости нормальных клеток к лучевому воздействию и способствует получению положительного результата ЛТ в целом. Таким образом, полученные данные позволяют рекомендовать применение Глутоксима для профилактики и лечения лучевых оральных мукозитов в качестве средства сопровождения радикальной ЛТ. Включение Глутоксима в схемы лечения больных с плоскоклеточным раком орофарингеальной области III–IV стадии улучшает эффекты лечения: повышает качество жизни пациентов, предопределяет повышение устойчивости нормальных клеток к лучевому воздействию и способствует улучшению результатов ЛТ в целом [21].

Вышеприведенные клинические данные о применении отечественного препарата Глутоксим при различных ЗНО позволяют использовать его при специальных методах терапии с целью нивелировать побочные явления и осложнения.

Заключение

В заключение необходимо отметить, что основные цели самого дорогого федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями», который входит в национальный проект «Здравоохранение», – это снижение смертности от онкологических заболеваний, увеличение продолжительности и улучшение качества жизни больных. На реализацию федерального проекта до 2024 г. включительно выделено 969 млрд руб. – это более половины всех средств, выделенных на национальный проект «Здравоохранение» (1,725 трлн руб.). Как показывает практическая медицина, приближенная к реальной практике, качество жизни и ее продолжительность у онкологических больных во многом зависят от того, насколько правильно и своевременно они получили качественную сопроводительную и поддерживающую терапию. Однако на практике многие пациенты не получают сопроводительную терапию или получают ее в недостаточном объеме из-за ограниченного ее финансирования, что требует законодательного решения данного вопроса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Смирнов А.И., Кожемякин Л.А., Левашев Ю.Н., Орлов С.В. Серусодержащие олигопептиды в лечении больных немелкоклеточным раком легких. Материалы Третьей ежегодной российской онкологической конференции, Санкт-Петербург, 29 ноября – 1 декабря 1999 г. СПб., 1999. С. 140–141.
- Smirnov A.I., Kozhemyakin L.A., Levashov Yu.N., Orlov S.V. Sulfur-containing oligopeptides in the treatment of patients with non-small cell lung cancer. Proceedings of the Third Annual Russian Oncological Conference, St. Petersburg, November 29 – December 1, 1999. St. Petersburg, 1999. Pp. 140–141. (In Russ.).
- Одинцов С.В., Николаев А.П., Виноградова Н.Н. Опыт использования препарата Глутоксим у онкологических больных в медицинском центре. Тезисы доклада на VIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», Москва, 2–6 апреля 2001 г. Доступно по: https://glutoxim.ru/literat/Odincov_Opyt_ispolzovaniya_preparatov_Glutoksim_u_onkologicheskikh_bolnyh_v_medicinskoy_centre.pdf
- Odintsov S.V., Nikolaev A.P., Vinogradova N.N. The experience of using Glutoxim drugs in cancer patients in a medical center. Abstracts of the report on the VIII Russian National Congress “Man and Medicine”, Moscow, April 2–6, 2001. Available at: https://glutoxim.ru/literat/Odincov_Opyt_ispolzovaniya_preparatov_Glutoksim_u_onkologicheskikh_bolnyh_v_medicinskoy_centre.pdf (In Russ.).
- Седакова Л.А., Миндра Н.В., Василенко К.П. и др. Предварительные результаты изучения влияния препарата Глутоксим на опухолевый рост и эффективность полихимиотерапии в эксперименте. Материалы Первого всероссийского научного форума «Инновационные технологии медицины XXI века». М., 2005. С. 459–461.
- Sedakova L.A., Mindra N.V., Vasilenko K.P. et al. Preliminary results of the study of the effect of the drug Glutoxim on tumor growth and the effectiveness of polychemotherapy in the experiment. Proceedings of the First All-Russian scientific forum “Innovative technologies of medicine of the XXI century”. Moscow, 2005. Pp. 459–461. (In Russ.).
- Бурова Е.Б., Василенко К.П., Антонов В.Г., Никольский Н.Н. Трансактивация рецептора эпидермального фактора роста окисленным глутатионом и его фармакологическим аналогом Глутоксим в клетках A431. Доклады Академии наук 2005;404(1):1–3.
- Burova E.B., Vasilenko K.P., Antonov V.G., Nikolsky N.N. Transactivation of the epidermal growth factor receptor with oxidized glutathione and its pharmacological analog Glutoxim in A431 cells. Doklady Akademii nauk = Reports of the Academy of Sciences 2005;404(1):1–3. (In Russ.).
- Минаева Л.В. Экспериментальная оценка роли изменений системы глутатиона в реализации побочных цитотоксических эффектов повторного введения циклофосфана. Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2007. 178 с.
- Minaeva L.V. Experimental evaluation of the role of changes in the glutathione system in the realization of side cytotoxic effects of repeated administration of cyclophosphane. Dis. ... cand. of Med. Sci. St. Petersburg, 2007. 178 p. (In Russ.).
- Townsend D.M., Tew K.D. Pharmacology of a mimetic of glutathione disulfide, NOV-002. Biomed Pharmacother 2009;63(2):75–8. DOI: 10.1016/j.biopha.2008.08.019
- Townsend D.M., He L., Hutchens S. et al. NOV-002, a glutathione disulfide mimetic, as a modulator of cellular redox balance. Cancer Res 2008;68(8):2870–7. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5957
- Манихас Г.И., Филатова Е.И., Былинская Е.Н. и др. Применение препарата Глутоксим при сочетанной лучевой терапии местно-распространенного рака шейки матки. Российский онкологический журнал 2008;1:23–8.
- Manikhas G.I., Filatova E.I., Bylinskaya E.N. et al. The use of the drug Glutoxim in combination radiation therapy of locally advanced cervical cancer. Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Oncology 2008;1:23–8. (In Russ.).
- Ведерникова Н.В. Влияние дикарбамина и Глутоксима на гематологическую токсичность противоопухолевой терапии. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 25 с.
- Vedernikova N.V. The effect of dicarbamine and Glutoxim on the hematological toxicity of antitumor therapy Abstract of dis. ... cand. of Med. Sci. Moscow, 2008. 25 p. (In Russ.).
- Novelos Therapeutics Inc. Исследования противоопухолевых эффектов препарата NOV-002 на животных и клеточных моделях. Международная конференция по раку EORTC, 2009. Therapeutics Inc. Studies of the antitumor effects of NOV-002 in animals and cell models. Novelos International Cancer Conference EORTC, 2009.
- Jenderny S., Lin H., Garrett T. et al. Protective effects of a glutathione disulfide mimetic (NOV-002) against cisplatin induced kidney toxicity. Biomed Pharmacother 2010;64(1):73–6. DOI: 10.1016/j.biopha.2009.09.009
- Филатова Е.И., Дятчина Е.В., Былинская Е.Н. и др. Оценка эффективности применения препарата Глутоксим при химиолучевом лечении больных местно-распространенным раком шейки матки. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современное состояние диагностики, лечения и реабилитации в онкогинекологии», Санкт-Петербург, 2–3 сентября 2010. СПб., 2010. С. 145–147.
- Filatova E.I., Dyatchina E.V., Bylinskaya E.N. et al. Evaluation of the effectiveness of using the drug Glutoxim during chemoradiation in the treatment of patients with locally advanced cervical cancer uterus. Materials of the All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation “Current state of diagnostics, treatment and rehabilitation in gynecological oncology”, St. Petersburg, September 2–3, 2010. St. Petersburg, 2010. Pp. 145–147.
- Богущ Т.А., Дудко Е.А., Богущ Е.А. и др. Глутоксим как ингибитор фенотипа множественной лекарственной резистентности, ассоциированной с экспрессией Pgp. Антибиотики и химиотерапия 2010;55(5–6):18–23.
- Bogush T.A., Dudko E.A., Bogush E.A. et al. Glutoxime, as an inhibitor of multiple drug resistance phenotype associated with Pgp expression. Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy 2010;55(5–6):18–23. (In Russ.).
- Montero A.J., Jassem J. Cellular redox pathways as a therapeutic target in the treatment of cancer. Drugs 2011;71(11):1385–96. DOI: 10.2165/11592590-000000000-00000
- Любарский М.С., Ткачук О.А., Нимаев В.В. и др. Профилактика инфекционных осложнений и лимфореи в послеоперационном периоде у больных после радикальной мастэктомии. Сибирский онкологический журнал 2011;3(45):40–4.
- Lyubarsky M.S., Tkachuk O.A., Nimaev V.V. et al. Prevention of infectious complications and lymphorrhoea in the postoperative period in patients after radical mastectomy. Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2011;3(45):40–4. (In Russ.).
- Montero A.J., Diaz-Montero C.M., Deutsch Y.E. et al. Phase 2 study of neoadjuvant treatment with NOV-002 in combination with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel in patients with HER-2 negative clinical stage II-IIIc breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2012;132(1):215–23. DOI: 10.1007/s10549-011-1889-0
- Diaz-Montero C.M., Wang Y., Shao L. et al. The glutathione disulfide mimetic NOV-002 inhibits cyclophosphamide-induced hematopoietic and immune suppression by reducing oxidative stress. Free Radic Biol Med 2012;52(9):1560–8.
- Манихас Г.М., Жукова Н.В. Применение препарата Глутоксим у больных раком желудка, получающих платиносодержащую химиотерапию. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2012;1(1):44–6.

- Manikhas G.M., Zhukova N.V. Use of glutoxim in gastric cancer patients receiving platinum-containing chemotherapy. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2012;1(1):44–6. (In Russ.).
19. Шемеровский А.К. Роль Глутоксима в химиотерапевтическом и хирургическом лечении рака молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2013. 25 с.
- Shemerovsky A.K. The role of Glutoxim in the chemotherapeutic and surgical treatment of breast cancer. Abstract of dis. ... cand. Med. Sci. St. Petersburg, 2013. 25 p.
20. Gumireddy K., Li A., Cao L. et al. NOV-002 a glutathione disulfide mimetic, suppresses tumor cell invasion and metastasis. *J Carcinog Mutagen* 2013;2013:S7–002. DOI: 10.4172/2157-2518.S7-002
21. Антушевич А.А., Антонов В.Г., Гребенюк А.Н. и др. Патфизиологические основы эффективности глутоксима как средство сопровождения лучевой терапии рака ротоглотки. *Вестник Российской военно-медицинской академии* 2013;3(43):32–7.
- Antushevich A.A., Antonov V.G., Grebenyuk A.N. et al. The pathophysiological basis of the effectiveness of glutoxim as a means of accompanying radiation therapy for oropharyngeal cancer. *Vestnik Rossiyskoy voenno-maditsinskoy akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy* 2013;3(43):32–7. (In Russ.).

Вклад авторов

Л.М. Когония, Р.В. Орлова: сбор, анализ и обобщение данных по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

L.M. Kogoniya, R.V. Orlova: collecting, analyzing and summarizing data on the topic of the article, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.М. Когония / L.M. Kogoniya: <https://orcid.org/0000-0003-3326-4961>

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: 09.06.2024. **Принята к публикации:** 19.06.2024.

Article submitted: 09.06.2024. **Accepted for publication:** 19.06.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-1-52-58>

Тренировка мышц тазового дна при недержании мочи у больных локализованным раком предстательной железы после радикальной простатэктомии. Обзор литературы

И.Э. Мусаев^{1,2}, Т.И. Грушина³, Е.В. Гусакова^{1,4}, С.П. Даренков¹, Е.А. Пронкин^{1,2}, И.С. Пинчук^{1,5}¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1а;²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. акад. Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 119435 Москва, ул. Малая Пироговская, 1а;³ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины им. С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 105120 Москва, ул. Земляной вал, 53;⁴Филиал компании «Хадасса Медикал ЛТД»; Россия, 121059 Москва, Бережковская набережная, 16а, стр. 3, пом. 4;⁵ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 107150 Москва, муниципальный округ Метрогородок, ул. Лосиноостровская, 45, корп. 2**Контакты:** Евгений Артурович Пронкин dr.pronkin@gmail.com

Тренировка мышц тазового дна – основной метод лечения недержания мочи у больных раком предстательной железы после радикальной простатэктомии. Для повышения эффективности метода некоторые авторы предлагают начинать выполнять упражнения до операции и продолжать в послеоперационном периоде. Другие исследователи модифицируют классическую программу занятий, добавляя упражнения, направленные на активацию быстро и медленно сокращающихся мышечных волокон, или комбинируя занятия с вибротерапией, а также с использованием электромиографической биологической обратной связи. Тренировка мышц тазового дна в различных сочетаниях и модификациях, как показывают данные литературы, повышает эффективность восстановления функции контроля мочеиспускания после радикальной простатэктомии у больных раком предстательной железы.

Ключевые слова: упражнения для тренировки мышц тазового дна, недержание мочи, радикальная простатэктомия, рак предстательной железы

Для цитирования: Мусаев И.Э., Грушина Т.И., Гусакова Е.В. и др. Тренировка мышц тазового дна при недержании мочи у больных локализованным раком предстательной железы после радикальной простатэктомии. Обзор литературы. Поддерживающая терапия в онкологии 2024;1(1):52–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-1-52-58>

Pelvic floor muscle training for urinary incontinence after radical prostatectomy. Literature review

Ivan E. Musaev^{1,2}, Tatyana I. Grushina³, Elena V. Gusakova^{1,4}, Sergey P. Darenkov¹, Evgeniy A. Pronkin^{1,2}, Ilya S. Pinchuk^{1,5}¹Central State Medical Academy, Administrative Directorate of the President of Russian Federation; Bld. 1a, 19 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia;²Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Federal Medical Biological Agency; 1a Malaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia;³S.I. Spasokukotsky Moscow Center for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow Healthcare Department; 53 Zemlyanoy Val St., Moscow 105120, Russia;⁴Branh of Hadassah Medical LTD; Room 4, Bld. 3, 16a Berezhkovskaya Naberezhnaya, Moscow 121059, Russia⁵Clinical hospital, Administrative Directorate of the President of Russian Federation; Bld. 2, 45 Losinoostrovskaya St., Metrogorodok municipal district, Moscow 107150, Russia

Contacts: Evgeniy Arturivich Pronkin dr.pronkin@gmail.com

Pelvic floor muscles training is the main method of treatment for urinary incontinence in prostate cancer patients after radical prostatectomy. For increasing the effectiveness of the method, the authors suggest starting the exercises before surgery and continuing them in the postoperative period. Other researchers modify the classic exercise program by adding exercises aimed at activating fast-twitch and slow-twitch muscle fibers, or combining with vibration therapy, electromyographic biofeedback. Pelvic floor muscles training in various combinations and modifications, as the literature review shows increases the effectiveness of recovery of urinary control function after radical prostatectomy in patients with prostate cancer.

Keywords: pelvic floor muscle training exercises, urinary incontinence, radical prostatectomy, prostate cancer

For citation: Musaev I.E., Grushina T.I., Gusakova E.V. et al. Pelvic floor muscle training for urinary incontinence after radical prostatectomy. Literature review. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2024;1(1):52–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-1-52-58>

Введение

Радикальная простатэктомия (РПЭ) – основной метод лечения больных локализованным раком предстательной железы (РПЖ) с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет [1–3]. В настоящее время операция выполняется различными хирургическими методами (открытая, лапароскопическая или робот-ассистированная РПЭ).

Любое оперативное вмешательство, в том числе РПЭ различной модификации, ассоциировано с осложнениями. По многочисленным данным, в клинической практике наиболее часто встречается недержание мочи (НМ) [4–8].

Недержание мочи – любая непроизвольная потеря мочи [7, 9]. По данным разных авторов, НМ после РПЭ встречается в 2–90 % случаев [10–12]. Механизм развития НМ многофакторный и до конца не изучен, однако на сегодняшний день считается, что НМ после хирургического лечения зависит как от предоперационных факторов (характеристик пациента), так и от интраоперационных осложнений [12]. Такие предоперационные факторы, как возраст, индекс массы тела, объем предстательной железы, нарушения функций нижних мочевыводящих путей и предшествующие операции на предстательной железе, могут повышать риск НМ после РПЭ [12]. В то же время ряд исследователей отмечают, что технические сложности при выполнении операции, повреждение или укорочение наружного релаксатора во время операции, повреждение внутреннего сфинктера или поддерживающих структур уретры, гиперактивность детрузора и снижение эластичности стенки мочевого пузыря приводят к НМ в послеоперационном периоде [4, 5, 11–17].

Частота данного осложнения диктует необходимость поиска эффективных хирургических и нехирургических (консервативных) методов реабилитации больных. Среди нехирургических методов в клинических рекомендациях Минздрава России указано проведение в послеоперационном периоде лечебной физкультуры с включением тренировки мышц тазового дна (ТМТД) [18]. Такие же рекомендации дает Европейская ассоциация урологов (European Association of Urology), определяя ТМТД как основной метод лечения при послеоперационном НМ [19].

На сегодняшний день проведено много исследований, в которых показано, что ТМТД после РПЭ способствуют восстановлению удержания мочи [20–23]. Упражнения предназначены для улучшения функции мочеиспускания за счет увеличения силы и координации мышц тазового дна, а также функциональной активации наружного сфинктера мочеиспускательного канала [23].

Ряд авторов ставят под сомнение эти результаты, считая, что в связи с отсутствием стандартизированной методики проведения ТМТД сделать однозначный вывод об эффективности данного метода невозможно [24, 25].

Принимая во внимание высокую частоту НМ после РПЭ и отсутствие убедительных данных об эффективности ТМТД, актуальны исследования, направленные на улучшение восстановления контроля мочеиспускания с использованием метода ТМТД.

Цель настоящей работы – анализ различных модификаций методов ТМТД, повышающих эффективность восстановления функции контроля мочеиспускания после РПЭ у больных РПЖ.

Проанализированы результаты поиска в научных базах данных Scopus, Web of Science, MedLine, Wiley, World Health Organization, The Cochrane Central Register of Controlled Trials, PubMed, eLIBRARY, CyberLeninka, disserCat по запросам «тренировка мышц тазового дна», «радикальная простатэктомия».

Тренировка мышц тазового дна при недержании мочи у больных локализованным раком предстательной железы после радикальной простатэктомии

Классический метод ТМТД включает 3 упражнения по 8–12 сокращений мышц длительностью от 8 до 10 с

каждое; данный комплекс выполняется 3 раза в день на протяжении 4–5 мес [26]. Выполнение ТМТД рекомендуется начинать в раннем послеоперационном периоде после удаления уретрального катетера и продолжать после выписки [18, 19, 26].

Для повышения эффективности данного метода некоторые авторы предлагают начинать ТМТД за 3–4 нед до операции и продолжать их в послеоперационном периоде [27–29].

В исследовании L. Zhou и соавт. (2023) показано, что ТМТД в периоперационном периоде у больных РПЖ эффективны для восстановления функции удержания мочи, кроме того, они эффективны в раннем периоде, через 3 мес после операции. В средней и долгосрочной перспективе их влияние незначительно — через 6 и 12 мес достоверных различий между группами больных авторы не выявили [19].

Подобные результаты получены нами в собственном исследовании с участием 36 больных, которые начинали занятия за 5–6 дней до операции, продолжая выполнять упражнения в течение 10 дней после операции. В группе сравнения больные проводили ТМТД через 1–3 мес после операции в течение 10 дней. В долгосрочной перспективе (12 мес) по опроснику оценки НМ (The Overactive Bladder Questionnaire Short Form, OAB-q SF) статистически значимых различий в результатах обеих групп не выявлено — $7,9 \pm 0,3$ и $8,1 \pm 0,9$ балла соответственно ($p = 0,585$). По количеству теряемой мочи, определяемому с помощью 24-часового прокладочного теста, разницы между группами также не обнаружено [30].

По мнению S.F. Mungovan и соавт. (2021), предоперационная ТМТД сокращает сроки восстановления контроля мочеиспускания, а это оказывает решающее влияние на качество жизни больного, его психологическое состояние в раннем послеоперационном периоде [29].

Однако в рандомизированном исследовании G.H.S. de Lira и соавт. (2019), напротив, показано, что через 3 мес после РПЭ частота НМ как в основной (выполнение ТМТД до и после операции), так и в контрольной (выполнение ТМТД после операции) группах практически не отличалась — 72,7 и 70,0 % соответственно ($p > 0,05$) [31].

Другие авторы для повышения эффективности ТМТД предлагают модифицировать классическую методику. Так, например, J.E. Milios и соавт. (2019) разработали программу ТМТД, которая направлена на активацию быстро и медленно сокращающихся мышечных волокон [26]. В проведенном ими исследовании больные основной группы выполняли 6 раз в день комплекс, включающий 10 быстрых (продолжительностью 1 с) и 10 медленных (продолжительностью 10 с) сокращений с равным временем отдыха на протяжении 3 мес. В контрольной группе упражнения выполнялись по классической схеме. Через 3 мес у 74 % больных

основной группы отмечалось полное удержание мочи, тогда как в контрольной группе — только у 43 %.

Авторская методика И.А. Ананий (2017) включала выполнение 30 быстрых (до 3 с) и 10 медленных (до 10 с) сокращений 3 раза в день в течение 6 мес. Через 6 мес у 10,3 % больных сохранялось НМ, 11,5 % больных использовали 1 страховочную прокладку в день, полное удержание наблюдалось у большинства больных (78,2 %) [32].

L.H. Pan и соавт. (2019) предложили использовать при ТМТД резиновую полосу сопротивления. Согласно полученным данным, через 2 нед НМ отсутствовало у 11,6 % больных, через 1 мес — у 13,9 %, через 3 мес — у 34,9 % [33]. Авторы пришли к выводу, что такая тренировка способствует увеличению силы мышц тазового дна, что положительно влияет на восстановление функции удержания мочи, поскольку укрепление тазовых мышц можно рассматривать как патогенетически обоснованный метод восстановления удержания мочи после РПЭ [34].

Есть мнение о том, что не только мышцы тазового дна, но и глубокие мышцы живота и спины играют важную роль в удержании мочи. На сегодняшний день имеется небольшое число рандомизированных контролируемых исследований, посвященных этой методике.

В исследовании C.S. Gomes и соавт. (2016) с участием 85 больных проведен сравнительный анализ эффективности программы упражнений по системе пилатес и ТМТД. Согласно полученным данным, через 4 нед после РПЭ статистически значимых различий в результатах оценки с использованием 24-часового теста с прокладками и показателях по опроснику влияния НМ на качество жизни (International Conference on Incontinence Questionnaire Short Form, ICIQ-SF) не было выявлено [35]. Авторы сделали вывод, что программа упражнений по системе пилатеса оказалась такой же эффективной, как и ТМТД.

Для активации глубоких мышц брюшного пресса M. Heydenreich и соавт. (2020) совмещали ТМТД с местной аппаратной вибротерапией. В проведенном ими проспективном рандомизированном исследовании участвовали 184 больных РПЖ после РПЭ, которые занимались по 30 мин каждый день в течение 3 нед. Авторы показали, что предложенная ими методика оказалась эффективной для профилактики стрессового НМ [36].

Интересное исследование по использованию ТМТД на основе виртуальной реальности представлено в обзоре A. Rutkowska и соавт. (2022) [37]. Как показали авторы, возникающие изменения были аналогичны таковым при традиционной методике ТМТД.

Лечебная гимнастика с включением упражнений ТМТД при НМ после РПЭ может выполняться с инструктором по лечебной физкультуре или самостоятельно после обучения. Данный метод не требует специального оборудования, что позволяет заниматься как

в стационарных, так и в домашних условиях. Однако, по данным метаанализа, включившего 20 рандомизированных контролируемых исследований с участием 2188 мужчин с НМ после РПЭ, упражнения, проводимые вместе с врачом-инструктором, оказались более эффективны по сравнению с самостоятельными занятиями [38]. Важный фактор, влияющий на эффективность восстановления удержания мочи, — правильность выполнения этих упражнений. В то же время во многих работах отмечается, что больные не всегда способны корректно выполнять упражнения, направленные на ТМТД [25, 39]. Вероятно, этим и объясняется то, что упражнения с инструктором более эффективны, чем самостоятельные занятия.

Для улучшения результатов восстановления удержания мочи исследователи предлагают дополнить ТМТД методом электромиографической биологической обратной связи (БОС). Во время занятий больной может наглядно оценить корректность выполнения им упражнений. Данный способ можно использовать сразу после РПЭ с целью профилактики НМ.

Так, П.В. Глыбочко и соавт. (2013) для лечения НМ применяли ТМТД под контролем БОС у 87 больных [39]. Полное восстановление функции отмечено у 32,2 % больных, улучшение — у 21,8 %, отсутствие эффекта — у 41,4 %. Авторы делают вывод о том, что тренировка, выполняемая в сочетании с методом БОС, позволяет приобрести навык правильного сокращения мышц промежности, что повышает эффективность ТМТД [39].

А.З. Винаров и соавт. (2018) использовали сочетанный метод (ТМТД + БОС) у 64 больных РПЖ с НМ через 2 мес после лапароскопической или робот-ассистированной РПЭ [40]. Больные занимались в положении лежа ежедневно по 2–3 раза в день по 7–10 мин. Авторы показали, что у больных, правильно выполняющих упражнения, через 6 мес занятий в 2 раза чаще отмечается улучшение контроля мочеиспускания, чем у больных, не освоивших данные упражнения (50,9 и 22,2 % соответственно).

В проведенном Н.О. Кротовой и соавт. (2023) исследовании также продемонстрирована высокая эффективность ТМТД в сочетании с методом БОС при

лечении НМ после РПЭ [25]. В основной группе больные самостоятельно проводили ТМТД 3 раза в сутки по 15 мин в течение 6 мес, а в контрольной группе ТМТД выполнялись в домашних условиях в течение 6 мес, но в течение 1-го месяца больные дополнительно выполняли упражнения для тазовых мышц с использованием БОС — 1 раз в неделю в течение 40 мин. Авторы убедительно показали, что ТМТД в сочетании с БОС способствует формированию навыка правильного выполнения упражнений для тазовых мышц, что в свою очередь повышает эффективность проведения самих упражнений [25]. Улучшение контроля мочеиспускания у больных, которые сочетали ТМТД с БОС-терапией, было отмечено уже через месяц наблюдения, к концу исследования НМ исчезло полностью у 39,1 % больных, значимое улучшение наблюдалось у 52,2 % и только у 8,7 % больных снижение выраженности НМ не было достигнуто. В то же время в основной группе у 70,8 % больных наступило улучшение, а у 29,2 % изменений не было [25].

В исследовании F. Allameh и соавт. (2021) статистически значимой разницы в восстановлении удержания мочи в течение 1-го месяца после операции у больных, выполняющих ТМТД + БОС до операции, и у больных, выполняющих ТМТД + БОС после операции, по сравнению с основной группой больных, выполняющих только ТМТД после операции, не выявлено [41]. Но через 3 и 6 мес отмечено достоверное улучшение контроля мочеиспускания в первых 2 группах — независимо от того, до или после операции применяли БОС.

Таким образом, все исследователи, проводившие оценку результативности сочетания ТМТД и метода БОС, сходятся во мнении, что применение БОС повышает эффективность ТМТД в восстановлении удержания мочи.

Выводы

Проведенный анализ данных литературы показал, что ТМТД в различных сочетаниях и модификациях повышает эффективность упражнений в восстановлении функции контроля мочеиспускания у больных РПЖ после РПЭ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли 2022;12(3s2-1):607–26. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-607-626
Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A. et al. Practical recommendations for the treatment of prostate cancer. Zlokachestvenniye opukholy = Malignant Tumors 2022;12(3s2-1):607–26. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-607-626
2. Рамазанов К.К., Колонтарев К.Б., Тер-Ованесов М.Д. и др. Сравнительный анализ 10-летних онкологических результатов робот-ассистированной радикальной простатэктомии и радикальной позадилонной простатэктомии. Опыт клиники урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова. Онкоурология 2023;19(1):61–70. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-61-70

- Ramazanov K.K., Kolontarev K.B., Ter-Ovanesov M.D. et al. Comparative analysis of 10-year oncological outcomes of robot-assisted radical prostatectomy and radical retropubic prostatectomy. Experience of the Urology Clinic of the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(1):61–70. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-61-70
3. Parker C., Castro E., Fizazi K. et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(9):1119–34. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.011.
 4. Абоян И.А., Орлов Ю.Н., Шевченко А.Н. и др. Недержание мочи после радикальной простатэктомии: факторы прогноза. *Онкоурология* 2021;17(1):159–66. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-159-166
Aboyan I.A., Orlov Yu.N., Shevchenko A.N. et al. Urinary incontinence after radical prostatectomy: prognostic factors. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(1):159–66. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-159-166
 5. Кельн А.А., Зотов П.Б., Алифов Д.Г. и др. Реабилитация нарушений мочеиспускания у пациентов после простатэктомии. Паллиативная медицина и реабилитация 2022;3:42–7. Keln A.A., Zotov P.B., Alifov D.G. et al. Rehabilitation urinary disorders in patients after prostatectomy. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya = Palliative Medicine and Rehabilitation* 2022;3:42–7.
 6. Amano K., Suzuki K., Ito Y. Changes in quality of life and lower urinary tract symptoms over time in cancer patients after a total prostatectomy: systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2022;30(4):2959–70. DOI: 10.1007/s00520-021-06595-x
 7. Gacci M., Nunzio C.D., Sakalis V. et al. Latest evidence on post-prostatectomy urinary incontinence. *J Clin Med* 2023;12(3):1190. DOI: 10.3390/jcm12031190
 8. Kowalski C., Sibert N.T., Hammerer P. et al. Urinary incontinence after radical prostatectomy for prostate cancer—data from 17,149 patients from 125 certified centers. *Urologie* 2024;63(1):67–74. DOI: 10.1007/s00120-023-02197-z
 9. D’Ancona C., Haylen B., Oelke M. et al. The International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult male lower urinary tract and pelvic floor symptoms and dysfunction. *Neurourol Urodyn* 2019;38(2):433–77. DOI: 10.1002/nau.23897
 10. Coughlin G.D., Yaxley J.W., Chambers S.K. et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy *versus* open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2018;19(8):1051–60. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30357-7
 11. Rahnama’i M.S., Marcelissen T., Geavlete B. et al. Current management of post-radical prostatectomy urinary incontinence. *Front Surg* 2021;8:647656. DOI: 10.3389/fsurg.2021.647656
 12. Шведов А.М., Колонтарев К.Б., Бормотин А.В. и др. Факторы риска недержания мочи у пациентов, перенесших радикальную робот-ассистированную простатэктомию. *Вестник урологии* 2023;11(1):150–8. DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-1-150-158
Shvedov A.M., Kolontarev K.B., Bormotin A.V. et al. Risk factors of urinary incontinence in patients who have undergone radical surgery robot-assisted prostatectomy. *Vestnik urologii = Urology Herald* 2023;11(1):150–8. DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-1-150-158
 13. Геворгян Г.С., Костин А.А., Воробьев Н.В. и др. Анатомия сосудисто-нервного пучка и методы его сохранения при нерво-сберегающей простатэктомии. Исследование и практика в медицине 2018;5(3):53–66. Gevorgyan G.S., Kostin A.A., Vorobyev N.V. et al. Anatomy of the neurovascular bundle and methods of its preservation with nerve-sparing prostatectomy. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practical Medicine Journal* 2018;5(3):53–66. (In Russ.). DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-5
 14. Simforoosh N., Dadpour M., Mousapour P. et al. Improving early urinary continence recovery after radical prostatectomy by applying a sutureless technique for maximal preservation of the intrapelvic urethra: a 17-year single-surgeon experience. *Urologia* 2020;87(4):178–84. DOI: 10.1177/0391560320925570
 15. Spinos T., Kyriazis I., Tsaturyan A. et al. Sphincter preservation techniques during radical prostatectomies: lessons learned. *Urol Ann* 2023;15(4):353–9. DOI: 10.4103/ua.ua_126_22
 16. Еременко С.Н., Михайличенко В.Ю., Еременко А.Н. и др. Лапароскопическая радикальная простатэктомия с сохранением проксимального отдела простатической уретры. *Вестник урологии* 2023;11(2):37–46. DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-2-37-46
Eremenko S.N., Mikhaylichenko V.Yu., Eremenko A.N. et al. Laparoscopic radical prostatectomy with sparing of the proximal prostatic urethra. *Vestnik urologii = Urology Herald* 2023;11(2):37–46. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-2-37-46
 17. Nakane A., Kubota H., Noda Y. et al. Improvement in early urinary continence recovery after robotic-assisted radical prostatectomy based on postoperative pelvic anatomic features: a retrospective review. *BMC Urol* 2019;19(1):87. DOI: 10.1186/s12894-019-0519-8
 18. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. 2021. Доступно по: http://disuria.ru/_id/12/1277_kr21C61MZ.pdf?ysclid=lxftlky0z33019407
Prostate cancer. Clinical recommendations. 2021. Available at: http://disuria.ru/_id/12/1277_kr21C61MZ.pdf?ysclid=lxftlky0z33019407
 19. Zhou L., Chen Y., Yuan X. et al. Preoperative pelvic floor muscle exercise for continence after radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Front Public Health* 2023;11:1186067. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1186067
 20. Xiangyun L., Zhen L., Mengyao H. et al. Curative effect of pelvic floor muscle exercise on urinary incontinence after radical prostatectomy—comparisons of different approaches at different time point. *Andrologia* 2022;54(5):e14373. DOI: 10.1111/and.14373
 21. Xin L., Li M., Pan M. The therapeutic effect of pelvic floor muscle training on stress urinary incontinence following prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Transl Androl Urol* 2023;12(7):1155–66. DOI: <https://doi.org/10.21037/tau-23-337>
 22. Sandhu J.S., Breyer B., Comiter C. et al. Incontinence after prostate treatment: AUA/SUFU Guideline. *J Urol* 2019;202(2):369–78. DOI: 10.1097/JU.0000000000000314
 23. Santa Mina D., Au D., Alibhai S.M. et al. A pilot randomized trial of conventional *versus* advanced pelvic floor exercises to treat urinary incontinence after radical prostatectomy: a study protocol. *BMC Urol* 2015;15:94 DOI: 10.1186/s12894-015-0088-4
 24. Anderson C.A., Omar M.I., Campbell S.E. et al. Conservative management for post-prostatectomy urinary incontinence. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1(1):CD001843. DOI: 10.1002/14651858.CD001843.pub5
 25. Кротова Н.О., Улитко Т.В., Кузьмин И.В., Петров С.Б. Применение метода биологической обратной связи в лечении больных с недержанием мочи после радикальной простатэктомии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2023;16(1):60–7. DOI: 10.29188/2222-8543-2023-16-1-60-67
Krotova N.O., Ulitko T.V., Kuzmin I.V., Petrov S.B. Application of the biofeedback method in the treatment of patients with urinary incontinence after radical prostatectomy. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2023;16(1):60–7. DOI: 10.29188/2222-8543-2023-16-1-60-67
 26. Milios J.E., Ackland T.R., Green D.J. Pelvic floor muscle training in radical prostatectomy: a randomized controlled trial of the impacts on pelvic floor muscle function and urinary incontinence. *BMC Urol* 2019;19(1):116. DOI: 10.1186/s12894-019-0546-5
 27. Burgio K.L., Goode P.S., Urban D. et al. A preoperative biofeedback assisted behavioral training to decrease post-prostatectomy incontinence: a randomized, controlled trial. *J Urol* 2006;175(1):196–201. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)00047-9
 28. Van Kampen M. In addition to usual care, pelvic floor exercises commenced preoperatively reduce incontinence after

- prostatectomy. *Aust J Physiother* 2006;52(4):305.
DOI: 10.1016/s0004-9514(06)70014-9
29. Mungovan S.F., Carlsson S.V., Gass G.C. et al. Preoperative exercise interventions to optimize continence outcomes following radical prostatectomy. *Nat Rev Urol* 2021;18(5):259–81.
DOI: 10.1038/s41585-021-00445-5
 30. Мусаев И.Э., Гусакова Е.В., Грушина Т.И., Пронкин А.Е. Лечебная гимнастика в реабилитации больных раком предстательной железы после хирургического лечения. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры* 2023;100(3-2):142–3.
Musaev I.E., Gusakova E.V., Grushina T.I., Pronkin A.E. Therapeutic gymnastics in the rehabilitation of prostate cancer patients after surgical treatment. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizkultury = Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy* 2023;100(3-2):142–3. (In Russ.).
 31. De Lira G.H.S., Fornari A., Cardoso L.F. et al. Effects of perioperative pelvic floor muscle training on early recovery of urinary continence and erectile function in men undergoing radical prostatectomy: a randomized clinical trial. *Int Braz J Urol* 2019;45(6):1196–1203. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0238
 32. Ананий И.А. Состояние уродинамики нижних мочевых путей после радикальной простатэктомии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2017. 24 с.
Ananii I.A. The state of urodynamics of the lower urinary tract after radical prostatectomy. *Abstract of dis. ... cand. of medical sciences*. St. Petersburg, 2017. 24 p.
 33. Pan L.H., Lin M.H., Pang S.T. et al. Improvement of urinary continence, life impact, and depression and anxiety with modified pelvic floor muscle training after radical prostatectomy. *Am J Mens Health* 2019;13(3):1557988319851618.
DOI: 10.1177/1557988319851618
 34. Лебединец А.А., Школьник М.И. Патофизиологическое обоснование эффективности консервативной немедикаментозной терапии недержания мочи после радикальной простатэктомии. *Вопросы онкологии* 2013;59(4):435–43.
DOI: 10.37469/0507-3758-2013-59-4-435-443
Lebedinets A.A., Shkolnik M.I. Pathophysiological substantiation of the effectiveness of conservative non-drug therapy of urinary incontinence after radical prostatectomy. *Voprosy oncologii = Issues of Oncology* 2013;59(4):435–43. (In Russ.).
DOI: 10.37469/0507-3758-2013-59-4-435-443
 35. Gomes C.S., Pedriali F.R., Urbano M.R. et al. The effects of Pilates method on pelvic floor muscle strength in patients with post-prostatectomy urinary incontinence: a randomized clinical trial. *Neurourol Urodyn* 2018;37(1):346–53.
DOI: 10.1002/nau.23300
 36. Heydenreich M., Puta C., Gabriel H.H. et al. Does trunk muscle training with an oscillating rod improve urinary incontinence after radical prostatectomy? A prospective randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2020;34(3):320–33.
DOI: 10.1177/0269215519893096
 37. Rutkowska A., Salvalaggio S., Rutkowski S., Turolla A. Use of virtual reality-based therapy in patients with urinary incontinence: a systematic review with meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(10):6155. DOI: 10.3390/ijerph19106155
 38. Baumann F.T., Reimer N., Gockeln T. et al. Supervised pelvic floor muscle exercise is more effective than unsupervised pelvic floor muscle exercise at improving urinary incontinence in prostate cancer patients following radical prostatectomy – a systematic review and meta-analysis. *Disabil Rehabil* 2022;44(19):5374–85.
DOI: 10.1080/09638288.2021.1937717
 39. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Винаров А.З. и др. Обучение упражнениям для мышц таза пациентов с недержанием мочи после радикальной простатэктомии. *Андрология и генитальная хирургия* 2013;14(4):73–6.
DOI: 10.17650/2070-9781-2013-4-73-76
Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Vinarov A.Z. et al. Training in exercises for pelvic floor muscles of patients with an urinary incontinence after radical prostatectomy. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2013;14(4):73–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2013-4-73-76
 40. Винаров А.З., Рапопорт Л.М., Крупинов Г.Е. и др. Результаты тренировки мышц тазового дна под контролем биологической обратной связи пациентов с недержанием мочи после лапароскопической и робот-ассистированной радикальной простатэктомии. *Онкоурология* 2018;14(2):102–8.
DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-102-108
Vinarov A.Z., Rapoport L.M., Krupinov G.E. et al. Biofeedback-assisted pelvic floor muscle training in patients with urinary incontinence after laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(2):102–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-102-108
 41. Allameh F., Rayegani S.M., Razzaghi M. et al. Comparison of the effect of the pelvic floor muscle biofeedback prior or postradical prostatectomy on urinary incontinence: a randomized controlled trial. *Turk J Urol* 2021;47(5):436–41.
DOI: 10.5152/tud.2021.21096

Вклад авторов

И.Э. Мусаев: сбор и предварительная обработка материалов по теме статьи, написание текста статьи;
Т.И. Грушина: редактирование статьи;
Е.В. Гусакова: научное руководство;
С.П. Даренков: разработка концепции и дизайна исследования, научное консультирование;
Е.А. Пронкин: анализ данных литературы по теме статьи, научное консультирование;
И.С. Пинчук: анализ данных литературы по теме статьи.

Authors' contributions

I.E. Musaev: collection and preliminary processing of materials on the topic of the article, article writing;
T.I. Grushina: editing of the article;
E.V. Gusakova: scientific guidance;
S.P. Darenkov: development of the concept and design of research, scientific consulting;
E.A. Pronkin: analysis of literature data on the topic of the article, scientific consulting;
I.S. Pinchuk: analysis of literature data on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.Э. Мусаев / I.E. Musaev: <https://orcid.org/0000-0003-1502-0488>
Т.И. Грушина / T.I. Grushina: <https://orcid.org/0000-0002-0945-4266>
Е.В. Гусакова / E.V. Gusakova: <https://orcid.org/0000-0003-3254-0354>
С.П. Даренков / S.P. Darenkov: <https://orcid.org/0000-0002-3797-7160>
Е.А. Пронкин / E.A. Pronkin: <https://orcid.org/0000-0001-9011-2150>

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: 08.04.2024. **Принята к публикации:** 22.05.2024.
Article submitted: 08.04.2024. **Accepted for publication:** 22.05.2024.

Нейротоксичность полимиксина В как проявление серьезной нежелательной реакции с угрозой для жизни: клинический случай

А.В. Сытов, Н.Ю. Епифанова, А.И. Юхина, И.Ю. Гришенькин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Александр Викторович Сытов drsytov@rambler.ru

Цель работы – продемонстрировать клинический случай проявления серьезной нежелательной реакции с угрозой для жизни в виде нейротоксичности (судороги, апноэ, потребовавшее проведения искусственной вентиляции легких) на лекарственный препарат полимиксин В, а также напомнить, что проявления нейротоксичности могут быть крайне разнообразными и неспецифичными, возникать не после каждого введения, быть отсроченными, требовать настороженности и тщательного контроля как со стороны лечащих врачей, так и со стороны врачей анестезиологов-реаниматологов, неврологов, офтальмологов и др.

У пациентки 62 лет с диагнозом плеоморфной саркомы мягких тканей правого бедра T4G3N0M0 стадии IIIВ, состояние после комбинированного лечения, развились инфицирование и некроз послеоперационной раны (ректоабдоминального лоскута). По результатам микробиологического исследования и антибиотикограммы в комплексной антибактериальной терапии пациентка получала полимиксин В. На 4, 5, 6, 7-е сутки введения полимиксина у нее наблюдались следующие симптомы в различных вариациях: слабость, онемение лица, парестезии, парезы конечностей, парциальные судороги, угнетение дыхания и апноэ.

После установления связи неврологических симптомов с внутривенным введением полимиксина В (сумма баллов по шкале Наранжо составила 6, степень достоверности взаимосвязи «побочная реакция – лекарство» – вероятная) и отмены препарата полностью исчезли и более не повторялись проявления нейротоксичности. Пациентка выписана домой в удовлетворительном состоянии.

У пациентов с симптомами поражения нервной системы необходимо проводить множественный дифференциальный диагностический поиск для исключения острого нарушения мозгового кровообращения, эпилепсии, энцефалита, наследственных и приобретенных нейродегенеративных заболеваний, а также побочного действия лекарственных препаратов. При малейшем подозрении на вероятность развития нежелательной реакции на полимиксин В/колистиметат натрия с целью установления причинно-следственной связи нежелательной реакции с лекарственным препаратом необходимо использовать алгоритм Наранжо.

Ключевые слова: нейротоксичность, полимиксин В, антибактериальная терапия, алгоритм Наранжо, нежелательная реакция, реанимация, интенсивная терапия

Для цитирования: Сытов А.В., Епифанова Н.Ю., Юхина А.И., Гришенькин И.Ю. Нейротоксичность полимиксина В как проявление серьезной нежелательной реакции с угрозой для жизни: клинический случай. Поддерживающая терапия в онкологии 2024;1(1):59–64.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-1-59-64>

Polymyxin B neurotoxicity as manifestation of a serious life-threatening adverse reaction: clinical case

Alexander V. Sytov, Natalya Yu. Epifanova, Anna I. Yukhina, Ivan Yu. Grishenkin

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Alexander Viktorovich Sytov drsytov@rambler.ru

The aim of this work is to describe a clinical case of a serious life-threatening adverse reaction in the form of neurotoxicity (convulsions, apnea requiring mechanical ventilation) to the polymyxin B drug, and also to remind that manifestations of neurotoxicity can be extremely varied and nonspecific, and do not occur after every administration, can be delayed, require vigilance and careful monitoring both from the attending physicians and from anesthesiologists-resuscitators, neurologists, ophthalmologists, etc.

A 62-year-old female patient diagnosed with stage IIIB T4G3N0M0 pleomorphic soft tissue sarcoma of the right thigh, condition after combination treatment, developed infection and necrosis of the postoperative wound (recto-abdominal flap). According to the results of a microbiological study and an antibiogram, the patient received polymyxin B as part of combination antibacterial therapy. On days 4, 5, 6, 7 of polymyxin administration, the patient experienced the following symptoms in various combinations: weakness, numbness of the face, paresthesia, paresis of the limbs, partial convulsions, respiratory depression, and apnea.

After establishing a connection between neurological symptoms and intravenous administration of polymyxin B (the total score on the Naranjo scale was 6 points, the degree of reliability of the “adverse reaction–drug” relationship was probable) and drug withdrawal, manifestations of neurotoxicity completely disappeared and did not reoccur. The patient was discharged in satisfactory condition.

In a patient with symptoms of damage to the nervous system, it is necessary to conduct multiple differential diagnostic search to exclude stroke, epilepsy, encephalitis, hereditary and acquired neurodegenerative diseases, as well as side effects of medications. At the slightest suspicion of the likelihood of an adverse reaction to polymyxin B/colistimethate sodium, the Naranjo algorithm must be used to establish a cause-and-effect relationship between the adverse reaction and the drug.

Keywords: neurotoxicity, polymyxin B, antibacterial therapy, Naranjo algorithm, adverse reaction, resuscitation, intensive care

For citation: Sytov A.V., Epifanova N.Yu., Yukhina A.I., Grishenkin I.Yu. Polymyxin B neurotoxicity as manifestation of a serious life-threatening adverse reaction: clinical case. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2024;1(1):59–64. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-1-59-64>

Введение

В связи с появлением бактерий с множественной устойчивостью к антимикробным препаратам и отсутствием альтернативы врачи все чаще возвращаются к назначению полимиксинов, разработанных в конце 1940-х годов. Следует помнить, что полимиксины не активны в отношении грамположительных бактерий, анаэробов, грибов и паразитов.

Частота нейротоксичности, связанной с полимиксинами, у пациентов не превышает 7 % и существенно ниже, чем частота нефротоксичности [1]. Точный механизм нейротоксичности, вызванной полимиксином В, не ясен, и в научной литературе предполагается, что он может включать ингибирование ацетилхолина, высвобождение ацетилхолина, длительную деполяризацию и истощение запасов кальция [1]. Полимиксины могут накапливаться в клетках нейронов, генерировать митохондриальные ROS (reactive oxygen species, реактивные виды кислорода) и вызывать окислительный стресс. Пол пациента также влияет на вероятность развития побочных эффектов. В частности, нейротоксичность чаще встречается у женщин.

Описанные проявления нейротоксичности крайне разнообразны — это апатия, головокружение, невнятная речь, снижение беглости речи, трудности с подбором слов, спутанность сознания, галлюцинации, дезориентация, психоз, арефлексия, тошнота, рвота,

дисфагия, диплопия, нечеткость зрения, общая офтальмоплегия, эпизоды птоза, парестезии, атаксия, ограниченная мышечная слабость лица и конечностей, вялая квадриплегия, вялый паралич верхних конечностей, судороги, сопровождающиеся преходящей слабостью [1, 2]. Эффективное лечение нервно-мышечной блокады, вызванной полимиксином, требует осведомленности медперсонала о данном осложнении, отмены полимиксина В и незамедлительной вентиляционной поддержки, если необходимо. Глюконат кальция и неостигмин не обладают доказанной эффективностью, и на них не следует полагаться [3]. Нейротоксичность, вызванная полимиксином В, обычно обратима при прекращении терапии или при увеличении продолжительности инфузии [1, 4].

Применение алгоритма Наранжо помогает выявить взаимосвязь неврологических симптомов с введением полимиксина В, что указывает на определенную взаимосвязь между введением препарата и развитием токсичных проявлений.

Следует помнить, что нейротоксичность является существенным дозозаменяющим побочным эффектом полимиксинов [5]. Назначая полимиксины, терапия которыми подразумевает возможность развития клинически значимых и серьезных нежелательных реакций, врач должен строго выполнять рекомендации по выбору доз, разведению препаратов и созданию тре-

буемых концентраций, скорости введения и, конечно, ориентироваться в спектре действия полимиксинов и возможных побочных эффектах, которые хорошо описаны в инструкции к препарату.

Клинический случай

Пациентка П., 62 лет, находилась на лечении в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 26.05.2023 с диагнозом: С49.2 – плеоморфная саркома мягких тканей правого бедра T4G3N0M0, стадия IIIВ; состояние после 6 курсов химиотерапии по схеме А1 от 03.08.2020; состояние после дистанционной лучевой терапии (44 Гр) на фоне радиосенсибилизации локальной гипертермией (6 сеансов) от 10.2020; состояние после удаления опухоли мягких тканей правого бедра от 11.12.2020; прогрессирование от 03.2021: метастазы в позвонках Th₉–Th₁₂; состояние после таргетной терапии пазопанибом; рецидив в 2023 г.

Сопутствующие заболевания: II0 – гипертоническая болезнь I стадии, достигнутая степень артериальной гипертензии I, риск 2 (умеренный); окклюзионный тромбоз глубоких вен левой голени без флотации и без перехода на подколенную вену. Состояние при поступлении удовлетворительное. Масса тела пациентки 90 кг.

Status localis: по переднезадней поверхности верхней трети правого бедра определяется опухоль размерами 8 × 8 см. Кожа над образованием истончена, угроза распада. Отмечается отек правой нижней конечности.

Клинические результаты. 05.06.2023 в отделении опухолей костей, мягких тканей и кожи отдела общей онкологии пациентке были выполнены иссечение опухоли мягких тканей правого бедра, протезирование бедренной артерии справа, закрытие дефекта ректоабдоминальным лоскутом с реконструктивно-пластическим компонентом с микрохирургической пластикой. Антибиотикопрофилактика проводилась по общепринятым рекомендациям цефуроксимом.

На 5-е сутки после операции при субфебрильной лихорадке до 38,5 °С и лейкоцитозе до 12 × 10⁹/л на фоне подозрения на инфицирование послеоперационной раны произведен забор крови из центрального венозного катетера и периферической вены, а также отделяемого из послеоперационной раны для микробиологического исследования. Результат исследования: в крови роста нет, в отделяемом из послеоперационной раны выявлен рост *Enterobacter cloacae* 10⁶ КОЕ/мл. По данным антибиотикограммы *E. cloacae* был чувствителен (S) к колистиметату натрия и цефтазидиму/авибактаму; устойчив (R) к амикацину, имипенему, пиперациллину/тазобактаму, цефепиму; изолят сохранял чувствительность при повышенной экспозиции (I) к меропенему и левофлоксацину. Молекулярным методом с помощью технологии GeneXpert® у изолята *E. cloacae* выявлена способность к продукции карбапенемаз класса D (OXA-48). По результатам микробиологического исследования и антибио-

тикограммы пациентке назначена антибактериальная терапия: цефтазидим/авибактам 2,5 г 3 раза в сутки, продолжительность внутривенной (в/в) инфузии 2 ч. Других очагов инфекции по результатам инструментальных методов исследования не выявлено.

В течение последующего периода нахождения пациентки в профильном отделении состояние определялось как средней степени тяжести, с периодическими повышениями температуры тела до 38,2 °С. Проводились бактериологические исследования раневого отделяемого с определением чувствительности выявляемой флоры к антибактериальным препаратам, корректировалась антибактериальная терапия с учетом антибиотикограммы и клинической ситуации. На различных этапах ведения больной выполнялись санационные мероприятия в области хирургической раны (ревизия послеоперационной раны, установка системы VAC (Vacuum-Assisted Closure) с последующей плановой заменой каждые 3 дня). Антибактериальная терапия, направленная на санацию инфекционного очага в области послеоперационной раны, включала применение тигециклина, фосфомицина, противогрибковую терапию.

Однако 21.07.2023 (на 46-е сутки после плановой операции) в связи с лимфореей, инфицированием и некрозом ректоабдоминального лоскута выполнена экзартикуляция правой нижней конечности. По результатам микробиологического исследования от 18.07.2023 выявлен рост *Acinetobacter baumannii* 1 × 10⁷ КОЕ/мл с экстремальным фенотипом резистентности – чувствительность была сохранена только к колистиметату натрия. В связи с этим 21.07.2023 была проведена коррекция антибактериальной терапии: отменен фосфомицин, в схему лечения добавлен полимиксин В в дозе 2 мг/кг/сут, разделенный на 2 введения. С учетом массы тела пациентки (90 кг), нормальных биохимических показателей доза полимиксина В составила 100 мг 2 раза в день в/в капельно на 500,0 мл 5 % раствора декстрозы, инфузия в течение 1,5 ч. Проведение терапии полимиксином В планировалось в течение не менее 7 сут.

Однако 24.07.2023, на 4-е сутки после начала введения в/в полимиксина В, появились жалобы на постепенно нарастающую общую слабость, ощущение онемения кончика языка, лица. Больная осмотрена неврологом. Выявлен левосторонний гемипарез, преимущественно в руке, до 3,5–4 баллов. В 08:15 пациентка была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии отдела анестезиологии и реанимации, где для исключения/подтверждения острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу в корковых ветвях правой средней мозговой артерии выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга (ГМ). Данных, подтверждающих ОНМК и объемные образования в веществе ГМ, не выявлено.

24.07.2023 в 12:00 (через 1 ч после в/в введения полимиксина В) пациентка пожаловалась на слабость,

чувство нехватки воздуха, затруднение дыхания. Зафиксированы появление парциальных судорог, угнетение сознания до оглушения (14 баллов по шкале комы Глазго) с постепенным развитием апноэ. Внутривенно введен раствор диазепама 10 мг, судороги купированы. Была выполнена интубация трахеи и начата искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Показатели гемодинамики оставались стабильными. Зрачки $S = D$, мидриаз, фотореакция слабая. Повторно консультирована неврологом. Возможные осложнения: тромбоэмболия легочной артерии (?), ОНМК (транзиторная ишемическая атака) в стволе мозга (?). Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки и ГМ: данных о наличии транзиторной ишемической атаки, воспалительных изменениях в легких, ОНМК и кровоизлиянии в вещество ГМ не выявлено. С учетом высокого риска развития суперинфекции расширена антибиотикотерапия: меропенем 2 г в/в в виде пролонгированной инфузии в течение 3 ч 3 раза в сутки, полимиксин В 100 мг в/в капельно 2 раза в сутки, флуконазол 800 мг — нагрузочная доза, далее 400 мг в/в капельно 1 раз в сутки.

25.07.2023 в 19:00 (через 8 ч после очередной плановой инфузии полимиксина В) сознание ясное, мышечный тонус восстановлен, сохраняется незначительный левосторонний гемипарез, преимущественно в руке, до 4 баллов, пациентка экстубирована. Выполнено ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий: атеросклеротическое поражение экстракраниальных отделов без гемодинамически значимых стенозов. Отмечается развитие острого повреждения почек (ОПП) при исходно нормальной функции почек. Лабораторно: азотемия с сохраненной выделительной функцией (уровни креатинина 221,57 мкмоль/л, мочевины 7,72 ммоль/л, клиренс креатинина (КК) по Кокрофту—Голту 32 мл/мин). Проведена коррекция режима и дозы антибактериальной терапии согласно КК: снижение дозы полимиксина до 75 мг в/в капельно 2 раза в сутки, увеличение интервала между введением меропенема до 12 ч (меропенем по 2 г в/в в виде продленной инфузии в течение 3 ч). **В 12:00**, через 1 ч после введения полимиксина В, состояние с отрицательной динамикой, вновь появились жалобы на чувство онемения языка, затруднение дыхания, через 10 мин — развитие парциальных судорог, диспноэ с постепенным переходом в апноэ, проводилась неинвазивная ИВЛ 100 % кислородом, в течение 30 мин самостоятельного дыхания нет, сознание — глубокое оглушение (13 баллов по шкале комы Глазго), зрачки одинаковые, мидриаз, фотореакция слабая. Выполнена интубация трахеи, пациентка переведена на ИВЛ. Во время развития приступа консультирована неврологом: нельзя исключить ОНМК в стволе мозга (средний мозг, продолговатый мозг). Эписиндром (?).

26.07.2023 в 05:00 — сознание ясное, мышечный тонус восстановлен, пациентка переведена на самостоятельное дыхание. Повторно выполнена магнитно-резонансная томография ГМ: данных об ОНМК и объемных образова-

ниях в веществе ГМ не выявлено. Присутствует магнитно-резонансная картина изменений в белом веществе обоих полушарий большого мозга как проявление микроангиопатии. За период с 24.07.2023 по 26.07.2023 магнитно-резонансная картина без динамики. Электроэнцефалография не выполнена по техническим причинам. Учитывая периодически возникавшие парциальные судороги, к терапии добавлена вальпроевая кислота 500 мг 2 раза в сутки. В связи со снижением уровня гемоглобина выполнено ультразвуковое исследование: определяется гематома вдоль послеоперационного шва. Пациентка осмотрена лечащим хирургом, выполнено экстренное оперативное вмешательство в объеме ревизии послеоперационной раны, удаления гематомы. После операции больная доставлена в отделение реанимации и интенсивной терапии из операционной в состоянии медикаментозной седации пропофолом на ИВЛ мешком Амбу.

27.07.2023 в 11:00 после восстановления ясного сознания и мышечного тонуса экстубирована. SpO_2 100 %, неврологический дефицит отсутствует. Осмотрена неврологом: эписиндром (?), цереброваскулярная болезнь (?). **В 14:00**, через 2 ч после введения полимиксина В, у пациентки появились жалобы на чувство онемения языка, трудности при глотании и дыхании. Отмечалось поверхностное дыхание, аускультативно проводящееся в оба легких, без хрипов. Через 30 мин развились угнетение сознания до 13 баллов по шкале комы Глазго, апноэ. Пациентка интубирована, переведена на ИВЛ. Консультация невролога: паранеопластический (?), аутоиммунный энцефалит (?). По данным офтальмоскопии застойных, очаговых изменений на глазном дне не выявлено. Выполнена диагностическая люмбальная пункция. Ликвор без особенностей.

При сборе анамнеза родственники отрицали наличие наследственных семейных заболеваний как со стороны матери, так и со стороны отца. Проведена оценка причинно-следственной связи появления апноэ, судорог, онемения языка с введением полимиксина В. Оценка выполнена с помощью алгоритма Наранжо («неблагоприятная побочная реакция — лекарственное средство») (см. таблицу).

Сумма по шкале Наранжо составила 6 баллов, степень достоверности взаимосвязи «побочная реакция — лекарство» по алгоритму Наранжо была вероятная. В этот же день, **27.07.2023**, полимиксин В был отменен, скорректирована антибактериальная терапия.

28.07.2023 в 10:30 на фоне ясного сознания, восстановления адекватного мышечного тонуса пациентка переведена на самостоятельное дыхание, экстубирована. Неврологический дефицит отсутствует. После отмены полимиксина В состояние улучшилось.

31.07.2023 пациентка переведена в профильное отделение. При дальнейшем наблюдении отмечалось разрешение ОПП со снижением уровня креатинина до нормальных значений, неврологического дефицита не отмечалось.

Оценка причинно-следственной связи «неблагоприятная побочная реакция (НПР) – лекарственное средство» (алгоритм Наранжо)
Evaluation of the cause-effect link “adverse event (AE) – drug” (Naranjo algorithm)

№	Вопросы Questions	Да Yes	Нет No	Неизвестно Do not know
1	Были ли ранее достоверные сообщения об этой НПР? Are there previous conclusive reports on this AD?	+1	0	0
2	НПР возникла после введения (приема) подозреваемого лекарства? Did the AE appear after the drug was given?	+2	-1	0
3	Улучшилось ли состояние больного (проявления НПР) после прекращения приема препарата или после введения специфического антидота? Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was given?	+1	0	0
4	Возобновилась ли НПР после повторного введения препарата? Did the adverse reaction reappear upon readministering the drug?	+2	-1	0
5	Есть ли еще причины (кроме подозреваемого лекарства), которые могли вызвать НПР? Were there other possible causes for the reaction?	-1	+2	0
6	Было ли лекарство обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические? Was the drug detected in the blood or other fluids in toxic concentrations?	+1	0	0
7	Была ли НПР более тяжелой после увеличения дозы и менее тяжелой после ее уменьшения? Was the reaction worsened upon increasing the dose? Or, was the reaction lessened upon decreasing the dose?	+1	0	0
8	Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное лекарство при прежних его приемах? Did the patient have a similar reaction to the drug or a related agent in the past?	+1	0	0
9	Была ли НПР подтверждена объективно? Was the adverse event confirmed by any other objective evidence?	+1	0	0
10	Отмечалось ли повторение НПР после назначения плацебо? Did the adverse reaction reappear upon administration of placebo?	-1	+1	0

Примечание. Категории степеней достоверности: определенная – 9 и более баллов; вероятная – 5–8 баллов, возможная – 1–4 балла; сомнительная – 0 баллов.

Note. Probability scale: definite – score 9 and higher; probable – score 5–8; possible – score 1–4; doubtful – score 0.

Дифференциальная диагностика. Прежде всего у пациента с неврологическими симптомами требуются исключение ОНМК, эпилепсии, энцефалита, миастении, наследственных и приобретенных нейродегенеративных заболеваний, оценка получаемых препаратов, выявление взаимосвязи появления неврологических симптомов с введением потенциально нейротоксичных препаратов.

Терапия. С учетом развившихся на фоне лечения полимиксином В явлений нейротоксичности (преходящие слабость, вялость, спутанность сознания, невнятная речь, парестезии, затруднение дыхания, апноэ, судороги, сопровождающиеся преходящей слабостью в правой/левой половине тела), нефротоксичности (ОПП с сохраненной водовыделительной функцией с КК 28 мл/мин), результатов микробиологического исследования в нашем случае была проведена коррекция антибактериальной терапии: отменен полимиксин В, продолжено введение меропенема в максимальной терапевтической дозе с учетом ОПП 2 г 2 раза в сутки в/в в виде пролонгированной инфузии в течение 3 ч и добавлен тигециклин с нагрузочной дозой 100 мг в/в капельно, затем 50 мг в/в капельно каждые 12 ч.

Последующее наблюдение и результаты. У пациентки после установления связи неврологических симптомов с в/в введением полимиксина В и отменой препарата полностью исчезли проявления нейротоксичности. Повторных эпизодов судорог, апноэ, онемения и парестезий после отмены полимиксина В не отмечено, что подтверждает обратимую природу нейротоксичности полимиксинов. Комплексная интенсивная терапия инфекционного осложнения, вызванного полирезистентной флорой с экстремальными фенотипами резистентности, включающая антибактериальную терапию в условиях ограниченного выбора, хирургическое вмешательство привели к полной санации очага инфекции. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

В рассматриваемом клиническом случае имело место несколько отсроченное распознавание нейротоксичности, связанной с применением полимиксина В. Неврологическая симптоматика, сопровождавшаяся развитием судорог, угнетением сознания, апноэ, раз-

вивалась без четкой связи с вводимым препаратом, поэтому основной акцент был сделан на выявление наиболее частых причин, которые могли бы объяснить возникновение различных проявлений неврологического дефицита. Только полный спектр диагностических исследований, консультаций специалистов, изучение специальной литературы и профильных периодических изданий, сбор анамнеза на предмет наследственных семейных заболеваний, использование алгоритма Наранжо указали на вероятную взаимосвязь между проявлениями нейротоксичности и введением полимиксина В.

В нашем случае именно отмена препарата быстро привела к обратному развитию проявлений нейротоксичности. Эффективная антибактериальная терапия, подобранная в условиях экстремальной устойчивости у выделенных изолятов, сначала *E. cloacae*, а в последующем *Acinetobacter baumannii*, своевременно проведенные хирургические вмешательства и интенсивная терапия помогли санировать очаг инфекции, разрешить ОПП, что привело к выписке пациентки в удовлетворительном состоянии.

Заключение

Появление таких признаков, как необъяснимая слабость, онемение лица, парестезии на фоне лечения полимиксином В, должно сразу ориентировать врача на возможное нейротоксическое действие препарата. Необходимо обратить внимание на дозы, концентрацию, скорость введения препарата и при несоответствии с инструкцией провести коррекцию. При более серьезных нежелательных реакциях (апноэ, судороги, отек лица, анафилактический шок, проблемы со зрением, спутанность сознания, нарушение равновесия) следует отменить препарат. Во всех случаях подозрения на нежелательную реакцию на лекарственный препарат необходимо проводить оценку причинно-следственной связи с использованием алгоритма Наранжо и сообщать ответственному по фармаконадзору в медицинской организации.

Пациентка, случай которой мы описали, отметила, что была в сознании в моменты развития нервно-мышечной блокады и апноэ, но не могла ответить из-за резко выраженной слабости в тот момент, что косвенно подтверждает наш диагноз.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Falagas M.E., Kasiakou S.K. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care* 2006;10(1):R27. DOI: 10.1186/cc3995
2. Ning Y., Chu Y., Wu Y. et al. Case report: respiratory paralysis associated with polymyxin B therapy. *Front Pharmacol* 2022;13:963140. DOI: 10.3389/fphar.2022.963140
3. Aronson J.K. Meyler's Side Effects of Drugs. The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. 16th edn., 2016. Pp. 860–865.
4. Dalfino L., Puntillo F., Mosca A. et al. High-dose, extended-interval colistin administration in critically ill patients: is this the right dosing strategy? A preliminary study. *Clin Infect Dis* 2012;54(12):1720–6. DOI: 10.1093/cid/cis286
5. Soroudi S., Mousavi G., Jafari F., Elyasi S. Prevention of colistin-induced neurotoxicity: a narrative review of preclinical data. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2023;397(6):3709–27. DOI: 10.1007/s00210-023-02884-w

Вклад авторов

А.В. Сытов: написание текста статьи, внесение принципиальных изменений, окончательное утверждение версии статьи;
Н.Ю. Епифанова: обзор публикаций по теме статьи, внесение принципиальных изменений;
А.И. Юхина, И.Ю. Гришенькин: анализ и интерпретация данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

A.V. Sytov: article writing, making fundamental changes, final approval of the version of the article;
N.Yu. Epifanova: review of publications on the topic of the article, introduction of fundamental changes;
A.I. Yukhina, I.Yu. Grishenkin: analysis and interpretation of data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Сытов / A.V. Sytov: <https://orcid.org/0000-0002-6426-3200>
Н.Ю. Епифанова / N.Yu. Epifanova: <https://orcid.org/0000-0001-8198-7131>
А.И. Юхина / A.I. Yukhina: <https://orcid.org/0009-0007-3112-1429>
И.Ю. Гришенькин / I.Yu. Grishenkin: <https://orcid.org/0000-0002-4889-909X>

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. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 24.04.2024. Принята к публикации: 20.05.2024.

Article submitted: 24.04.2024. Accepted for publication: 20.05.2024.

Возможности применения программы ускоренной реабилитации (ERAS) при раке желудка у больных старческого возраста

Р.Ю. Хлобыстин^{1,2}, М.Ю. Кукош^{3,4}, М.Д. Тер-Ованесов^{5,6}

¹ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 660037 Красноярск, ул. Коломенская, 26;

²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

⁴Клиника «Меланома Юнит»; Россия, 115191 Москва, ул. Татищева, 15, корп. 1;

⁵ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127006 Москва, ул. Долгоруковская, 4;

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Мария Юрьевна Кукош tanja70@inbox.ru

Цель работы – оценить возможность имплементации общепринятого протокола ускоренной реабилитации (enhanced recovery after surgery, ERAS) в периоперационный процесс ведения 80-летней больной раком культуры желудка.

Проведен анализ клинического наблюдения и доступных данных литературы.

Концепция ERAS не только демонстрирует эффективность в стандартной онкохирургической практике, но и с успехом может быть распространена на сложные клинические ситуации, в том числе у пациентов старческого возраста. При этом принципиально важен персонализированный подход к формированию конкретного ERAS-протокола с учетом объема предстоящей операции, сопутствующей патологии и индивидуальных особенностей пациента.

Применение индивидуально подобранных позиций ERAS-протокола с учетом онкологического диагноза, коморбидного фона, объема и технических особенностей предстоящего оперативного пособия делает хирургический этап лечения не только безопасным, лишенным послеоперационных осложнений, но и более комфортным для пациента, положительно влияя на его качество жизни. Приведенный опыт может быть с успехом применен в реальной клинической практике.

Ключевые слова: рак желудка, онкогериатрия, ускоренная реабилитация в хирургии, гастрэктомия, нутритивная поддержка

Для цитирования: Хлобыстин Р.Ю., Кукош М.Ю., Тер-Ованесов М.Д. Возможности применения программы ускоренной реабилитации (ERAS) при раке желудка у больных старческого возраста. Поддерживающая терапия в онкологии 2024;1(1):65–71.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-1-65-71>

Possibilities of using the accelerated rehabilitation program (ERAS) for gastric cancer in elderly patients

Ruslan Yu. Khlobystin^{1,2}, Mariya Yu. Kukosh^{3,4}, Mikhail D. Ter-Ovanesov^{5,6}

¹Federal Siberian Research Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency; 26 Kolomenskaya St., Krasnoyarsk 660037, Russia;

²V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

³Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

⁴Melanoma-Unit Clinic; Build. 1, 15 Tatischeva St., Moscow 115191, Russia;

⁵Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; 4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006, Russia;

⁶N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Mariya Yurevna Kukosh manja70@inbox.ru

The aim of this work is to evaluate the possibility of implementing the concept of enhanced recovery after surgery (ERAS) in perioperative treatment of an 80-year-old female patient with gastric stump carcinoma.

Analysis of the clinical case and available literature data was performed.

The concept of ERAS demonstrates its effectiveness not only in standard oncosurgical practice, but also can be successfully extended to difficult clinical situations including in elderly patients. However, personalized approach to development of a specific ERAS protocol is necessary taking into account surgery volume, concomitant pathology and individual patient characteristics.

The use of individually selected points of the ERAS protocol taking into account oncological diagnosis, comorbidity, the type and technical features of the upcoming operation make the surgical stage of treatment not only safe, devoid of postoperative complications, but also more comfortable for the patient, positively affecting their quality of life. Our experience can be successfully applied in real clinical practice.

Keywords: gastric cancer, oncogeriatrics, enhanced recovery after surgery, gastrectomy, nutritional support

For citation: Khlobystin R.Yu., Kukosh M.Yu., Ter-Ovanesov M.D. Possibilities of using the accelerated rehabilitation program (ERAS) for gastric cancer in elderly patients. *Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology* 2024;1(1):65–71. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-1-65-71>

Введение

С тех пор как Henric Kehlet в 1997 г. предложил протокол ускоренного восстановления после операции (enhanced recovery after surgery, ERAS) [1], широкое применение этой концепции в онкологии убедительно продемонстрировало свою эффективность и безопасность, в том числе при хирургии желудка [2–8].

Неоспоримыми преимуществами программы ERAS являются ее физиологичность, заключающаяся в снижении уровня хирургического стресса, поддержании гомеостаза, быстрой реабилитации пациентов в послеоперационном периоде, профилактике послеоперационных осложнений, и, как следствие этого, сокращение длительности пребывания в стационаре и явный экономический эффект [9–11]. Также авторы отмечают положительное влияние имплементации ERAS на общую выживаемость при колоректальном раке [12].

Согласно рекомендациям Европейского общества парентерального и энтерального питания (ESPEN) всем пациентам, которым показана онкологическая радикальная или паллиативная операция, необходимо применять программу ERAS [13].

Базовый мультимодальный ERAS-протокол состоит из 25 пунктов и включает оптимизацию ведения периоперационного периода по следующим позициям:

- 1) периоперационная нутритивная поддержка (НП): исключение голодания в целях сохранения нормального функционирования желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), прием углеводной жидкости в день операции, отказ от ретроградной подготовки кишечника;
- 2) контроль водного баланса: оптимизация объема вводимой жидкости (исключение гипергидратации);
- 3) отсутствие премедикации;

- 4) применение регионарной анестезии, короткодействующих анестетиков;
- 5) эффективная и безопасная анальгетическая терапия: исключение опиоидов, профилактика тошноты и рвоты;
- 6) отказ от рутинного применения дренажей и уретральных катетеров или максимально раннее их удаление;
- 7) отказ от рутинного, необоснованного применения зондов (назогастрального, назоеюнального);
- 8) предоперационная антибиотико- и тромбопрофилактика;
- 9) профилактика гипотермии;
- 10) ранняя активизация пациента в послеоперационном периоде и скорая выписка из стационара;
- 11) предпочтение щадящим оперативным доступам (лапаро- и торакоскопия, мини-лапаротомный доступ, поперечные разрезы);
- 12) психологическая поддержка пациента и полное информирование о предстоящей операции, особенностях подготовки и течения послеоперационного периода;
- 13) аудит результатов и оценка качества жизни [9, 11, 12].

Следует подчеркнуть, что на сегодняшний день нет единого стандартизированного ERAS-протокола. Применяемые авторами подходы довольно вариабельны в зависимости от нозологии, приверженности хирургическим школам и, конечно, конкретной клинической ситуации.

Традиционно эксперты призывают максимально персонализированно подходить к внедрению ERAS-протокола у пациентов пожилого и старческого возраста [14, 15]. В то же время проблема ведения периоперационного периода у больных раком желудка старчес-

кого возраста чрезвычайно актуальна, поскольку население Земли прогрессивно стареет. С одной стороны, при сохранении этой тенденции к 2050 г. 80-летние люди будут составлять 20 % населения земного шара [16], а распространенность рака желудка увеличивается с возрастом [17]. С другой стороны, на сегодняшний день уже можно говорить о формировании онкогеронтологии как отдельного и поступательно развивающегося раздела клинической онкологии.

Представляем собственное наблюдение периоперационного ведения больной раком желудка старческого возраста согласно ERAS-протоколу.

Клинический случай

Пациентка Г., 1943 года рождения (80 лет), обратилась в Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России (Красноярск) в июне 2023 г. с жалобами на выраженную слабость, снижение массы тела, периодические боли в эпигастрии. Из анамнеза заболевания известно, что в 1964 г. пациентке по поводу язвенной болезни была выполнена резекция 2/3 желудка по схеме Бильрот-2 с наложением позадиободочного гастроэнтероанастомоза.

Данные эзофагогастродуоденоскопии: желудок после резекции; вокруг анастомоза определяется почти циркулярное объемное образование ярко-красного цвета с переходом на отводящую кишку. Слизистая оболочка изъязвлена. Результаты гистологического исследования биоптата: рост умеренно- и низкодифференцированной аденокарциномы. Компьютерная томография органов брюшной полости с контрастным усилением: визуализируется деформированная культя желудка по типу «песочных часов». Стенки культи желудка утолщены за счет слизистого и подслизистого слоев, преимущественно в дистальных отделах на уровне анастомоза, накапливают контраст в артериальную фазу. Отмечается переход описанных изменений на анастомоз с тощей кишкой. В брыжейке тонкой кишки на уровне анастомоза визуализируются лимфатические узлы размерами до 1,9 × 1,1 см. Стенки петли тонкой кишки утолщены на протяжении около 15 см, накапливают контраст в артериальную фазу. Отдаленные метастазы исключены по данным компьютерной томографии органов грудной клетки. Клинический диагноз: рак культи желудка с локализацией в области желудочно-кишечного анастомоза. Сопутствующий диагноз: гипертоническая болезнь I стадии, риск 2. Индекс коморбидности Чарлсона 6 баллов.

В анализах крови обращают на себя внимание снижение уровня гемоглобина крови до 118 г/л (анемия легкой степени тяжести) и гипопротеинемия (общий белок 64 г/л).

При первичном обращении в данное медицинское учреждение проведена оценка нутритивного статуса: масса тела 49 кг, рост 150 см, 5 баллов по скрининговой шкале NRS-2002 (Nutrition Risk Screening-2002).

Принимая во внимание имеющуюся нутритивную недостаточность, а также планируемую абдоминальную операцию, со дня консультации начата НП: пероральный прием гиперкалорийного высокобелкового малообъемного сипингового питания в объеме 125 мл, 4 раза в день, дополнительно к стандартной диете. Принято решение вести пациентку согласно ERAS. Далее приводим каждую примененную опцию стандартного ERAS-протокола.

1. Лечащим врачом проведена беседа и подробное информирование пациентки о диагнозе, планируемом лечении, предстоящем хирургическом вмешательстве и анестезиологическом обеспечении, объемах и особенностях предоперационного периода и возможных сложностях в послеоперационном периоде. Подробно рассказано об особенностях установки назоеюнального зонда, дренажных трубок, уретрального катетера, особенностях коррекции болевого синдрома.

2. Для сокращения периода периоперационного голодания накануне операции в 22:00 пациентка получила легкий ужин; в день операции до 07:00 разрешался прием прозрачной углеводной жидкости. За 60 мин до подачи пациентки в операционную внутривенно вводился 5 % раствор глюкозы с электролитами (400 мл).

3. С учетом наличия у пациентки позадиободочного гастроэнтероанастомоза и предполагаемой резекции ободочной кишки кишечник к операции готовился ретроградно (очистительными клизмами).

4. Антибиотикопрофилактика была проведена за 30 мин до кожного разреза.

5. Тромбопрофилактика: низкомолекулярные гепарины вводились вечером накануне операции (эноксапарин натрия 0,4 мл подкожно), далее — 1 раз в день до момента выписки, а также проводилась эластическая компрессия нижних конечностей.

6. Анестезиологическое пособие включало предоперационную установку эпидурального блока.

Пациентке 14.07.2023 выполнена операция: лапаротомия, экстирпация культи желудка, резекция поперечной ободочной кишки, лимфодиссекция D2. При ревизии: культя желудка расположена позади ободочной кишки. В культе желудка определяется опухоль с переходом на тощую кишку; опухоль плотно фиксирована к брыжейке поперечной ободочной кишки. В брыжейке тонкой кишки, рядом с опухолью, определяются единичные плотные увеличенные лимфатические узлы до 2,0 см в диаметре. Со стороны других органов брюшной полости и малого таза патологии не выявлено.

Ход операции: культя желудка с петлей тощей кишки мобилизована в области желудочно-кишечного анастомоза, вместе с большим и малым сальником, лимфатическими узлами уровня D2. Выполнена резекция брыжейки поперечной ободочной кишки вокруг опухоли с пересечением краевых сосудов. Отмеченное нарушение кровоснаб-

жения участка поперечной ободочной кишки потребовало ее резекции. Наложены толсто-толстокишечный анастомоз «бок-в-бок» двухрядным кишечным швом, а также впередиободочный эзофагоэнтероанастомоз по М.И. Давыдову на выключенной по Ру петле (Roux-en-Y) с межкишечным соустьем «конец-в-бок».

Удаленный макропрепарат представлен на рисунке.

Микроскопическое исследование удаленного макропрепарата: аденокарцинома культи желудка high grade, 2 очага: 1) собственно в культе желудка с инвазией в подслизистую основу; 2) в области желудочно-тонкокишечного анастомоза с инвазией в субсерозу, с очагом венной инвазии. Два фрагмента тонкой кишки, фрагмент поперечной ободочной кишки и большой сальник без опухолевого роста. Края резекции желудка и фрагментов тонкой и толстой кишки без опухолевого роста. В 7 (из 8) лимфатических узлах брыжейки тонкой кишки — метастазы. В 1 (из 2) лимфатическом узле брыжейки поперечной ободочной кишки — раковые эмболы в синусах. Патоморфологический диагноз: pT3(2)N0R0V1M1.

В послеоперационном периоде, учитывая возраст больной и объем операции, продолжена антибиотикотерапия.

Анальгезия осуществлялась путем регионарной анестезии с дополнительным введением нестероидных противовоспалительных средств по требованию, при возобновлении болевого синдрома.

Адаптивное зондовое питание (введение 20 мл 5 % раствора глюкозы каждый час, в объеме 360 мл) начато уже через 2 ч после экстубации. На следующий день в питательный зонд начато введение стандартной энтеральной смеси, болюсно, 50 мл/ч, до 500 мл/сут.

Пациентка активизирована через сутки после операции — вертикализована в кровати.

На 3-и сутки пациентка переведена из отделения реанимации и интенсивной терапии в профильное отделение, удален питательный зонд, начата сипинговая НП

в объеме 500 мл в день (125 мл 4 раза в сутки), без ограничения объема выпиваемой жидкости.

С 4-х суток послеоперационного периода диета была расширена до лечебного стола № 1а (по Певзнеру), на 6-е сутки переведена на лечебный стол № 1. Продолжен прием высокобелкового сипингового питания в объеме 500 мл (125 мл 4 раза в сутки) дополнительно к обычной диете.

С 3-х суток пациентка начала самостоятельно передвигаться по отделению. Страхочечный дренаж из брюшной полости удален на 5-е сутки.

Послеоперационный период протекал гладко. На 7-е сутки после операции пациентка была выписана из стационара под наблюдение врача-онколога онкологического диспансера по месту жительства. Предварительно ей были даны рекомендации по дальнейшему питанию.

Динамика массы тела: на момент госпитализации — 49 кг, после операции — 46,3 кг, на момент написания статьи — 50,3 кг.

Обсуждение

Несмотря на все очевидные успехи в хирургии желудка, она остается сопряженной с высокой вероятностью послеоперационных осложнений и летальных исходов, оцениваемых как 9,1–28,1 % и 0–1,3 % соответственно [18, 19]. Особенно рискованна радикальная хирургия для пациентов старческого возраста: послеоперационные осложнения у пациентов в возрасте 80 лет и старше возникают предсказуемо чаще, чем у более молодых больных [20, 21].

Помимо коморбидности для гериатрических пациентов характерно снижение компенсаторных возможностей сердечно-сосудистой и дыхательной систем, печени, почек, а также изменение основного обмена. У них, как правило, в среднем на 20 % снижено содержание жидкости в организме, что приводит к снижению объема циркулирующей крови на 10–20 % [22]. Необходимо иметь в виду, что у возрастных пациентов значительно уменьшается толерантность к водной нагрузке и введение избыточного количества жидкости приводит к отеку легких, в связи с чем чрезвычайно важно оптимизировать объем периоперационной инфузионной терапии.

Как представляется, с учетом необходимости соблюдения всех особенностей ведения пациентов старческого возраста адекватным следует считать индивидуализированное применение концепции ERAS.

При лечении 80-летней пациентки нами были реализованы ключевые позиции ERAS-протокола, такие как ранняя активизация, отказ от наркотических анальгетиков (и в премедикации, и в послеоперационном периоде) за счет применения регионарных методов анальгезии, оптимизация парентерально вводимых растворов.



Удаленный макропрепарат культи желудка
Resected gross specimen of the gastric stump

Согласно общепринятым рекомендациям [13] критически важное значение уделяется вопросам алиментации пациентов при реализации программы ERAS: применение скрининговой шкалы NRS-2002 для выявления нутритивной недостаточности; оценка ее выраженности; начало сипинговой НП в необходимом объеме на амбулаторном этапе, при первом обращении за специализированной помощью; устранение традиционного длительного периоперационного голодания; раннее начало использования ЖКТ для субстратного обеспечения организма, подключение зондового питания на 1-е сутки после операции, на 3-и сутки – сипингового специализированного питания, а на 4-е – расширение рациона до обычного рациона, механически и химически щадящего.

Следует подчеркнуть, что эффективность применения в раннем послеоперационном периоде двух путей алиментации, энтерального (зондового) и парентерального, обосновывается в новейшем оригинальном исследовании китайских коллег, объединившем 173 пациента, перенесших гастрэктомию. Авторами показано, что такое комбинированное питание не только вполне реализуемо и безопасно, но и имеет очевидные преимущества: снижение анорексии, сокращение числа послеоперационных осложнений, ускорение сроков реабилитации, а также снижение затрат по сравнению с отсутствием этапа зондового питания при операциях по поводу рака желудка в соответствии с ERAS-концепцией [20].

Успешная реализация протокола ERAS при выполнении расширенной, сопряженной с резекцией вовлеченных в опухоль органов и травматичной операции по поводу злокачественной опухоли желудка у пациентки старческого возраста с хирургическим вмешательством на желудке в анамнезе позволила нивелировать возможные операционные риски и в короткие сроки восстановить пациентку.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует порочность варианта реконструкции ЖКТ после резекции желудка по схеме Бильрот-2 с наложением позадиободочного желудочно-кишечного анастомоза на короткой петле. В сложившейся ситуации данный вариант анастомоза привел к вынужденному расширению объема операции из-за необходимости резекции ободочной кишки, что, несомненно, увеличило хирургическую травму и явилось дополнительным фактором риска послеоперационных осложнений.

Безусловно, несостоятельность анастомоза может иметь фатальное значение у этой сложной когорты пациентов [17, 23, 24].

Считаем, что оптимальным методом реконструкции после резекций желудка, особенно у пациентов старшей возрастной группы, является реконструкция на Ру-петле. Также формирование анастомоза по Ру сопровождается меньшей частотой рефлюкса желчи и развития гастрита культуры желудка по сравнению с реконструкцией по Бильрот-1 и Бильрот-2 [24].

Таким образом, применение ERAS-протокола у пациентов старческого возраста не только допустимо, но и необходимо, в том числе при выполнении повторных, технически сложных хирургических вмешательств.

По нашему мнению, соблюдение принципов ERAS является эффективным элементом профилактики различных (тромбоэмболических, гнойно-септических) послеоперационных осложнений и способствует скорейшей реабилитации и выписке из стационара.

Вместе с тем при курации пациентов старческого возраста принципиально важен персонифицированный подход к формированию конкретного ERAS-протокола с учетом объема предстоящей операции, сопутствующей патологии и индивидуальных особенностей пациента. Эта точка зрения сходна с выводами других авторов [20].

Заключение

Радикальные операции по поводу рака желудка традиционно относят к хирургии высокого риска, особенно в случаях повторных хирургических пособий, выполняемых при новообразованиях культуры желудка у пациентов старческого возраста.

Наше клиническое наблюдение убедительно демонстрирует, что концепция ERAS может быть распространена и на подобные нестандартные клинические ситуации. Применение индивидуально подобранных позиций ERAS-протокола с учетом онкологического диагноза, коморбидного фона, объема и технических особенностей предстоящего оперативного пособия делает хирургический этап лечения не только безопасным, лишенным послеоперационных осложнений, но и более комфортным для пациента, положительно влияя на его качество жизни.

Считаем, что наш опыт может быть с успехом применен в реальной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997;8:606–17.
- Tanaka R., Lee S.W., Kawai M. et al. Protocol for enhanced recovery after surgery improves short-term outcomes for patients with gastric cancer: a randomized clinical trial. *Gastric Cancer* 2017;20:861–71. DOI: 10.1007/s10120-016-0686-1
- Хомяков В.М., Сергиенко А.Д., Хороненко В.Э. и др. Раннее пероральное питание (сиппинг) после операций по поводу новообразований пищевода и желудка. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2021;10(2):68–74. DOI:10.17116/onkolog20211002168. Khomyakov V.M., Sergienko A.D., Khoronenko V.E. et al. Early oral feeding (sipping) after esophageal and stomach cancer surgery. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2021;10(2):68–74. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20211002168
- Beamish A.J., Chan D.S., Blake P.A. et al. Systematic review and meta-analysis of enhanced recovery programmes in gastric cancer surgery. *Int J Surg* 2015;19:46–54. DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.05.021
- Kim J.W., Kim W.S., Cheong J.H. et al. Safety and efficacy of fast-track surgery in laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer: a randomized clinical trial. *World J Surg* 2012;36:2879–87. DOI: 10.1007/s00268-012-1741-7
- Yamada T., Hayashi T., Cho H. et al. Usefulness of enhanced recovery after surgery protocol as compared with conventional perioperative care in gastric surgery. *Gastric Cancer* 2012;15:34–41. DOI: 10.1007/s10120-011-0057-x
- Sugisawa S., Tokunaga M., Makuuchi R. A phase II study of an enhanced recovery after surgery protocol in gastric cancer surgery. *Gastric Cancer* 2016;19:961–7. DOI: 10.1007/s10120-015-0528-6
- Mortensen K., Nilsson M., Slim K. et al. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society recommendations. *Br J Surg* 2014;101:1209–29. DOI: 10.1002/bjs.9582
- Kehlet H., Wilmore D.W. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002;183(6):630–41. DOI: 10.1016/s0002-9610(02)00866-8
- Fearon K.C., Ljungqvist O., Von Meyenfeldt M. et al. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr* 2005;24(3):466–77. DOI: 10.1016/j.clnu.2005.02.002
- Wind J., Polle S.W., Fung Kon Jin P.H.P. et al. Systematic review of enhanced recovery programmes in colonic surgery. *Br J Surg* 2006;93(7):800–9. DOI: 10.1002/bjs.5384
- Gustafsson U.O., Oppedstrup H., Thorell A., Nygren J. Adherence to the ERAS protocol to associated with 5-year survival after colorectal cancer surgery: a retrospective cohort study. *World J Surg* 2016;40(7):1741–7. DOI: 10.1007/s00268-016-3460-y
- Muscaritoli M., Arends J., Bachmann P. et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr* 2021;40(5):2898–913. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.02.005
- Makuuchi R., Sugisawa S., Kaji S. et al. Enhanced recovery after surgery for gastric surgery of preoperative carbohydrate loading. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(1):210–7. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.07.140
- Miki Y., Makuuchi R., Tokunaga M. et al. Risk factors for postoperative pneumonia after gastrectomy for gastric cancer. *Surg Today* 2016;46:552–6. DOI: 10.1007/s00595-015-1201-8
- Beard J.R., Officer A.M., Cassels A.K. The world report on ageing and health. *Gerontologist* 2016;56(Suppl. 2):163–6. DOI: 10.1093/geront/gnw037
- Shibata C., Ogawa H., Nakano T. et al. Influence of age on postoperative complications especially pneumonia after gastrectomy for gastric cancer. *BMC Surg* 2019;19:106. DOI: 10.1186/s12893-019-0573-x
- Degiuli M., Sasako M., Calgaro M. et al. Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer: interim analysis of the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomized surgical trial. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:303–8. DOI: 10.1016/j.ejso.2003.11.020
- Kurita N., Miyata H., Gotoh M. et al. Risk model for distal gastrectomy when treating gastric cancer on the basis of data from 33,917 Japanese patients collected using a nationwide web-based data entry system. *Ann Surg* 2015;262:295–303. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001127
- Fan X., Xu Y., Wan R. et al. A clinical study on gastric cancer patients administered EN and PN versus PN alone in enhanced recovery after surgery. *Ann Med Sur (Lond)* 2024;86:1433–40. DOI: 10.1097/MS9.0000000000001753
- Takama T., Okano K., Kondo A. et al. Predictors of postoperative complications in elderly and oldest old patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 2015;18:653–61. DOI: 10.1007/s10120-014-0387-6
- Свиридова С.П., Стилиди И.С., Итин А.Б. и др. Современные возможности периоперационного ведения больных раком желудка старше 80 лет. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 2007;18(1):55–9. Sviridova S.P., Stilidi I.S., Itin A.B. et al. Today potentials for perioperational management of gastric cancer patients over 80 years of age. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN = Bulletin of the N.N. Blokhin Russian Research Center of the Russian Academy of Sciences* 2007;18(1):55–9. (In Russ.).
- Mamura H., Takiguchi S., Yamamoto K. et al. Morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing Billroth I and roux-en-Y reconstructive procedures after distal gastrectomy for gastric cancer. *World J Surg* 2012;36:632–7. DOI: 10.1007/s00268-011-1408-9
- Cai Z., Zhou Y., Wang C. et al. Optimal reconstruction methods after distal gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(20):e10823. DOI: 10.1097/MD.00000000000010823

Вклад авторов

Р.Ю. Хлобыстин: сбор, анализ и интерпретация данных;
М.Ю. Кукош: написание текста статьи;
М.Д. Тер-Ованесов: окончательное одобрение варианта статьи для публикации.

Authors' contributions

R.Yu. Khlobystin: data collection, analyzing and interpreting research results;
M.Yu. Kukosh: article writing;
M.D. Ter-Ovanesov: final approval of the article version for publication.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.Ю. Хлобыстин / R.Yu. Khlobystin: <https://orcid.org/0009-0009-6959-6619>
М.Ю. Кукош / M.Yu. Kukosh: <https://orcid.org/0000-0001-6481-1724>
М.Д. Тер-Ованесов / M.D. Ter-Ovanesov: <https://orcid.org/0000-0002-0042-1150>

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 founding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 29.04.2024. **Принята к публикации:** 27.05.2024.
Article submitted: 29.04.2024. **Accepted for publication:** 27.05.2024.

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 подрисуночными 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 подрисуночной 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 в 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.