Под редакцией
академика РАН
А. Д. Каприна

Г. Р. Абузарова

НАЦИОНАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО ПО ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ОНКОЛОГИИ



Под редакцией
академика РАН
А. Д. Каприна
Г. Р. Абузарова

НАЦИОНАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО ПО ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ОНКОЛОГИИ

МОСКВА
2022

УДК 616(035)
ББК 55.6я81
А 17

Редакционная коллегия выражает глубокую благодарность всем рецензентам за анализ рукописи, полезные замечания и рекомендации, высказанные при рецензировании, которые были учтены при окончательном редактировании книги.

Рецензенты:

Беляев Алексей Михайлович
директор ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, чл.-корр. РАН, профессор, д.м.н.

Важенин Андрей Владимирович
и.о. ректора ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, академик РАН, профессор, д.м.н.

Кит Олег Иванович
генеральный директор ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, главный внештатный онколог Южного федерального округа, д.м.н., профессор, академик РАН

Зотов Павел Борисович
ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии с курсом урологии, д.м.н., профессор

Моисеенко Владимир Михайлович
директор ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», чл.-корр. РАН, профессор, д.м.н.

Сидоров Александр Вячеславович
заведующий кафедрой фармакогнозии и фармацевтической технологии, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный научный сотрудник Федерального научно-практического центра паллиативной медицинской помощи ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), д.м.н.

Отдельную благодарность редакционная коллегия выражает сотрудникам ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, а именно: заместителю директора (НМИЦ) по реализации федеральных проектов Геворкяну Т.Г., с.н.с. хирургического отделения № 3 (колопроктологии) к.м.н. Гордееву С.С., врачу-онкологу отделения клинической фармакологии и химиотерапии к.м.н. Румянцеву А.А., заведующей отделением медицинской реабилитации к.м.н. Обуховой О.А., заведующей отделением радиотерапии, к.м.н. Черных М.В. за анализ рукописи и конструктивную критику, за оказание существенной помощи в редактировании и доработке отдельных глав этого издания.

АОР Ассоциация Онкологов России

АССОЦИАЦИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ УЧАСТНИКОВ ХОСПИСНОЙ ПОМОЩИ

знак информационной продукции **16+**

ISBN 978-5-235-05012-9

© МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022

«Величайшим достижением человеческого гения является то, что человек может понять вещи, которые он уже не в силах вообразить».

Лев Давидович Ландау



В последние годы паллиативная помощь позволяет большой группе пациентов выйти на стандартные схемы лечения или схемы лечения по индивидуальным программам, продлевающим сроки жизни до сравнимых по пятилетней выживаемости.

В жизни каждого из нас были случаи, когда близкие нам люди умирали от рака, когда эта страшная болезнь была слишком поздно выявлена и мы – врачи — понимали, что пациенту уже нельзя ничем помочь, поскольку невозможно остановить каскад разрушительных патологических процессов. Тем не менее за последние 20 лет онкология сделала невероятно огромный рывок, как в ранней диагностике, так и в лечении злокачественных новообразований, поэтому мы сейчас можем помочь многим пациентам даже на поздних стадиях. Это не означает, что мы полностью их излечим, но мы можем уменьшить их страдания и улучшить качество их жизни на месяцы или даже годы. Наши передовые технологии позволяют ослабить боль и другие тяжелые проявления генерализованного опухолевого процесса. Это и есть специализированная паллиативная медицина в онкологии. Она включает разработку и применение новых химиопрепаратов и иммунопрепаратов, селективные схемы и новые технологии введения химиопрепаратов, использование новых радиоактивных изотопов и передовые технологии лучевой терапии, внедрение новых хирургических техник и современных физических методов воздействия на опухолевые клетки (фотодинамическая терапия, гипертермия, высокоинтенсивная ультразвуковая терапия и др.).

Опыт последних лет и достижения в этой области онкологии обобщен в представленной вашему вниманию книге, которая, по нашему замыслу, должна дойти до каждого региона нашей страны, до каждого онкологического и паллиативного отделения. Крайне важно не пропустить пациентов, которым еще можно помочь, поскольку, как говорил Николай Иванович Пирогов: «Жить на белом свете – значит постоянно бороться и постоянно побеждать».

С глубоким уважением,
академик РАН А.Д. Каприн



Уважаемые коллеги!

В представленной вашему вниманию книге обобщены передовые онкологические технологии, используемые в лечении паллиативных пациентов в нашей стране. Современная паллиативная медицина не ограничивается обезболиванием и психотерапией при полном отказе от противоопухолевого лечения. В настоящее время новые методы лечения позволяют не только продлить жизнь пациентам с генерализованными опухолевыми процессами, но и значительно улучшить ее качество. Поэтому сейчас многие онкологические пациенты получают паллиативную терапию годами, как годами лечатся пациенты с ревматоидным артритом или больные диабетом. Важно вовремя выявить тех, кому мы можем помочь, не упустить драгоценное время.

Книга разделена на шесть больших разделов: организационные аспекты паллиативной медицинской помощи в онкологии, радиотерапия у пациентов с генерализованными опухолевыми процессами, возможности лекарственной противоопухолевой терапии, особенности и возможности хирургического лечения пациентов с опухолями различной локализации, инструментальные технологии в паллиативной медицине и, наконец, контроль симптомов и психологическая помощь.

Выдающиеся российские ученые и практикующие клиницисты-онкологи приняли участие в написании этой книги, авторский коллектив составляет более ста соавторов.

Несомненно, что на стыке разных онкологических дисциплин у наших читателей появятся новые идеи и родятся новые технологии лечения в паллиативной медицине. Книга поможет как начинающим онкологам и врачам паллиативной помощи, так и высокопрофессиональным специалистам в нелегком деле лечения паллиативных онкологических пациентов.

«Спешите делать добро!» — призывал апостол Павел, и мы призываем вас присоединиться к этому посланию, поскольку именно паллиативные пациенты особенно остро нуждаются в нашем профессионализме и эмпатии.

С глубоким уважением,
заведующая центром паллиативной помощи
онкологическим больным МНИОИ им. П.А. Герцена –
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,
профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО
д.м.н. Г.Р. Абузарова

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ОНКОЛОГИИ

Основополагающие принципы паллиативной медицинской помощи

Д.В. Невзорова, Г.Р. Абузарова, О.Ю. Кудрина, А.И. Устинова

Для цитирования: Основополагающие принципы паллиативной медицинской помощи / Д.В. Невзорова, Г.Р. Абузарова, О.Ю. Кудрина, А.И. Устинова // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 5—11.

ВОЗ определяет паллиативную помощь как предотвращение и облегчение страданий взрослых, детей и их семей, сталкивающихся с проблемами, связанными с опасными для жизни заболеваниями, которые включают физические, психологические, социальные и духовные страдания пациентов и членов их семей. Согласно принципам, провозглашенным ВОЗ, паллиативная помощь:

- направлена на раннее выявление, безупречную оценку и лечение этих страданий;
- повышает качество жизни, способствует достоинству и комфорту, а также может положительно повлиять на течение заболевания;
- обеспечивает сопровождение пациента и его семьи на протяжении всего периода болезни;
- должна быть интегрирована и дополнять профилактику, раннюю диагностику и лечение хронических неизлечимых заболеваний, ограничивающих жизнь;
- может применяться на ранних стадиях заболевания в сочетании со специализированными методами лечения, направленными на продление жизни;
- предоставляет альтернативу сомнительной эффективности медицинских вмешательств, направленных на излечение и продление жизни в терминальном периоде заболевания, а также помогает принять решение об оптимальном использовании поддерживающих жизнь технологий;
- применима для людей с долгосрочными физическими, психологическими, социальными или духовными проблемами на фоне неизлечимых заболеваний или последствиями их лечения;
- по потребности сопровождает и поддерживает членов семьи пациента после его смерти;
- направлена на смягчение патогенного воздействия бедности на пациентов и их семей и защиту их от финансовых трудностей из-за болезни или инвалидности;
- умышленно не ускоряет смерть, а обеспечивает лечение, необходимое для достижения приемлемого уровня комфорта для пациента в контексте его ценностей;
- оказывается медицинскими работниками на всех уровнях системы здравоохранения, включая первичную медико-санитарную помощь;
- поощряет активное участие сообщества и его членов, некоммерческих благотворительных, волонтерских и религиозных организаций;

• должна быть доступна на всех уровнях системы здравоохранения, в том числе на дому;

• улучшает непрерывность и качество оказания медицинской помощи и, таким образом, укрепляет удовлетворенность системой здравоохранения в целом.

Конкретные типы и тяжесть страданий зависят не только от типа заболевания, возраста больного, но и от геополитических и социально-экономических условий проживания пациента. Крайне актуально, чтобы система оказания паллиативной медицинской помощи (ПМП) была общедоступной для всех нуждающихся. В 2014 году Всемирная ассамблея здравоохранения приняла ряд конвенций, деклараций и резолюций по вопросу об обеспечении доступа к основным лекарственным средствам, включая резолюцию WHA 67.19 «Укрепление паллиативной помощи как компонента комплексной помощи на протяжении всей жизни», в которой содержится призыв к правительствам стран принимать меры, направленные на обеспечение всеобщего доступа нуждающихся к услугам служб паллиативной помощи и к контролируемым лекарственным средствам, в соответствии с международными конвенциями Организации Объединенных Наций о контроле над наркотиками.

Развитие ПМП в РФ в настоящий момент рассматривается как комплексная национальная задача. Система ПМП набирает обороты во всех регионах страны и поддерживается политическими обязательствами высокого уровня на фоне быстрорастущей потребности в предоставлении услуг, в том числе долгосрочного ухода и услуг медико-социального сопровождения.

Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2020) определяет ПМП как комплекс мероприятий, включающих медицинские вмешательства, мероприятия психологического характера и уход, осуществляемые в целях улучшения качества жизни неизлечимо больных граждан и направленные на облегчение боли, других тяжелых проявлений заболевания. Современная парадигма организации ПМП включает первичную, доврачебную, врачебную и специализированную паллиативную медицинскую помощь.

Целью первичной ПМП является выявление пациентов, нуждающихся в уходе, имеющих тяжелые проявления заболевания и приближающихся к концу жизни с целью своевременного планирования и оказания максимально возможной качественной медицинской помощи. Паллиативная специализированная медицинская помощь оказывается врачами и медицинскими работниками со средним профессиональным образованием кабинетов паллиативной медицинской помощи, отделений выездной патронажной паллиативной медицинской помощи, отделений паллиативной медицинской помощи, хосписов, отделений сестринского ухода, домов (больниц) сестринского ухода, дневных стационаров, респираторных центров.

В 2018 году был утвержден профессиональный стандарт «Врач по ПМП» (профстандарт 02.027, Приказ Минтруда РФ от 22 июня 2018 № 409н) и профессиональные компетенции по эффективному обезболиванию, в том числе с применением опиоидных анальгетиков, включены в профессиональные стандарты «Врач-педиатр участковый» (профстандарт 02.008, Приказ Минтруда РФ от 27 марта 2017 № 306н), «Врач-невролог» (профстандарт 02.046, Приказ Минтруда РФ от 29.01.2019 № 51н), «Врач-гематолог» (профстандарт 02.053, Приказ Минтруда РФ от 11.02.2019 № 68), «Врач-фтизиатр» (профстандарт 02.037, Приказ Минтруда РФ от 31.10.2018 № 684), «Врач-детский хирург» (профстандарт 02.031, Приказ Минтруда РФ от 14.03. 2018 № 134н), «Врач-детский кардиолог» (профстандарт 02.035, Приказ Минтруда РФ от 14.03. 2018 № 139н).

ПМП оказывается в амбулаторных условиях, в том числе на дому, в условиях дневного стационара и стационарных условиях прошедшими обучение медицинскими работни-

ками в рамках Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. При ее оказании в стационарных условиях осуществляется бесплатное обеспечение лекарствами и медицинскими изделиями, которые предусмотрены стандартами медицинской помощи. При оказании паллиативной медицинской помощи в амбулаторных условиях пациенту предоставляются медицинские изделия, предназначенные для поддержания функций органов и систем организма человека, по перечню, утверждаемому Министерством здравоохранения Российской Федерации. Финансирование ПМП осуществляется за счет средств бюджетов субъектов Российской Федерации и иных источников в соответствии с федеральным законодательством. Начиная с 2018 года Правительство Российской Федерации ежегодно выделяет средства из федерального бюджета в размере 4,3 млрд рублей в год в целях софинансирования реализации государственных программ субъектов Российской Федерации по развитию системы ПМП. Постановлением Правительства РФ «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи» начиная с 2015 года ежегодно утверждаются объемы и стоимость оказания паллиативной медицинской помощи в стационарных, амбулаторных условиях и условиях дневного стационара.

Согласно Приказу МЗ РФ и Минтруда РФ 345н/372н, ПМП оказывается взрослым с неизлечимыми прогрессирующими заболеваниями или состояниями, а также заболеваниями или состояниями в стадии, когда исчерпаны возможности этиопатогенетического лечения, такими как:

- различные формы злокачественных новообразований;
- органная недостаточность в стадии декомпенсации, при невозможности достичь ремиссии заболевания или стабилизации состояния пациента;
- хронические прогрессирующие заболевания в терминальной стадии развития; тяжелые необратимые последствия нарушений мозгового кровообращения, необходимость проведения симптоматического лечения и обеспечения ухода при оказании медицинской помощи;
- тяжелые необратимые последствия травм, необходимость проведения симптоматического лечения и обеспечения ухода при оказании медицинской помощи;
- дегенеративные заболевания нервной системы на поздних стадиях развития заболевания; различные формы деменции, в том числе с болезнью Альцгеймера, в терминальной стадии заболевания;
- социально значимые инфекционные заболевания в терминальной стадии развития, необходимость проведения симптоматического лечения и обеспечения ухода при оказании медицинской помощи.

ПМП оказывается детям с неизлечимыми заболеваниями или состояниями, угрожающими жизни или сокращающими ее продолжительность, в стадии, когда отсутствуют или исчерпаны возможности этиопатогенетического лечения, по медицинским показаниям с учетом тяжести, функционального состояния и прогноза основного заболевания:

- распространенные и метастатические формы злокачественных новообразований, при невозможности достичь клинико-лабораторной ремиссии;
- поражение нервной системы врожденного или приобретенного характера (включая нейродегенеративные и нервно-мышечные заболевания, врожденные пороки развития, тяжелые гипоксически-травматические поражения нервной системы любого генеза, поражения нервной системы при генетически обусловленных заболеваниях);
- неоперабельные врожденные пороки развития;
- поздние стадии неизлечимых хронических прогрессирующих соматических заболе-

ваний в стадии субкомпенсации и декомпенсации жизненно важных систем, нуждающиеся в симптоматическом лечении и уходе;

• последствия травм и социально значимых заболеваний, сопровождающиеся снижением (ограничением) функции органов и систем, с неблагоприятным прогнозом.

Медицинские показания к оказанию ПМП подразделены на общие и по группам заболеваний и состояний. К общим показаниям относятся: ухудшение общего состояния, физической и/или когнитивной функции на фоне прогрессирования неизлечимого заболевания и неблагоприятный прогноз развития заболевания, несмотря на оптимально проводимое специализированное лечение; снижение функциональной активности пациента, определенной с использованием унифицированных систем оценки функциональной активности; потеря массы тела более чем на 10% за последние 6 мес. С 2019 года приказом Минздрава России определены медицинские показания к оказанию ПМП взрослым при различных формах злокачественных новообразований, такие как наличие метастатических поражений при незначительном ответе на специализированную терапию или наличии противопоказаний к ее проведению; наличие метастатических поражений центральной нервной системы, печени, легких; наличие боли и других тяжелых проявлений заболевания. Таким образом, на основании наличия этих критериев, врачебная комиссия может признать пациента нуждающимся в паллиативной помощи.

Медицинское заключение о потребности в ПМП взрослым со злокачественными новообразованиями выдают врачи-онкологи при наличии гистологически верифицированного диагноза, а также врачи-терапевты участковые, врачи общей практики (семейные врачи), фельдшера, врачи-специалисты при наличии заключения врача-онколога о необходимости проведения симптоматического лечения. Медицинское заключение взрослым (за исключением больных злокачественными новообразованиями при наличии гистологически верифицированного диагноза) выдает врачебная комиссия медицинской организации или консилиум врачей, в которых осуществляются наблюдение и лечение больного. В состав комиссии рекомендуется включать врача по паллиативной медицинской помощи.

По оценкам ВОЗ паллиативная помощь необходима в 40–60% всех смертельных случаев; причем в общем количестве человек, нуждающихся в паллиативной помощи, около 70% составляют люди старше 70 лет. По данным Росстата, за последние годы в России увеличилась доля населения старше 60 лет, и, согласно прогнозу, к 2030 году она достигнет 29%. На фоне увеличивающегося количества пожилого населения возрастает количество людей, испытывающих те или иные тяжелые симптомы хронических неизлечимых заболеваний.

В отчете Lancet Commission о паллиативной помощи и обезболивании за 2017 год оценивается, что почти половина людей, которые умирают каждый год, сталкивается с «серьезными страданиями, связанными со здоровьем», которые может облегчить паллиативная помощь.

Минздравом Российской Федерации рекомендован расчет количества взрослых пациентов, нуждающихся в ПМП, с использованием усредненного коэффициента 0,67 от числа умерших взрослых в предыдущем календарном году, с округлением до 0 знаков после запятой. Расчет количества детей, нуждающихся в ПМП в конце жизни, осуществляется с использованием усредненного коэффициента 0,67 от числа детей, умерших в предыдущем календарном году, с округлением до 0 знаков после запятой. Расчет общего количества детей, нуждающихся в специализированной ПМП, осуществляется с использованием усредненного коэффициента 0,003067 от численности детского населения в предыдущем календарном году, с округлением до 0 знаков после запятой.

Таким образом, расчетная потребность в паллиативной медицинской помощи в РФ в 2021 году составляла около 1 млн 200 тыс. человек, включая 92 тыс. детей.

Удовлетворение нужд этих людей ставит перед системой здравоохранения серьезную задачу организации оказания эффективной паллиативной медицинской помощи, основанной на межведомственном взаимодействии. Растущая потребность населения в этом виде медицинской помощи требует не только скорейшей подготовки кадров (врачей, медицинских сестер, психологов, организаторов здравоохранения, социальных работников), но и развития внутреннего производства товаров и оборудования для инвалидов, рынка специалистов по уходу, развития и повышения качества и этики ритуальных услуг, развития волонтёрства, благотворительности, информирования и просвещения населения в целом и профессионального и пациентского сообщества. Организация системы главных внештатных паллиативных специалистов, в том числе детских, по всей стране привела к необходимости создания в 2019 году Федерального научно-практического центра паллиативной медицинской помощи на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, одним из направлений работы которого являются организационно-методическая поддержка и мониторинг реализации мероприятий по ПМП и обезболиванию в регионах.

В 2019 году Министерством здравоохранения Российской Федерации утверждена Ведомственная целевая программа до 2024 года, целью которой является обеспечение доступности и качества оказания ПМП в амбулаторных условиях, в том числе на дому, в условиях дневного стационара и стационарных условиях, а также повышение доступности и качества обезболивания при оказании ПМП лекарственными препаратами, в том числе содержащими наркотические средства и психотропные вещества.

28 июля 2020 года Правительством РФ подписан план мероприятий («дорожная карта») по повышению качества и доступности ПМП в России до 2024 года. Документ направлен на улучшение качества жизни пациентов, нуждающихся в ПМП, и доступа к обезболиванию, увеличение кадрового потенциала службы, привлечение некоммерческих социально ориентированных организаций и оказание им государственной поддержки. Дорожная карта предусматривает разработку образовательных модулей для медицинских работников и рекомендаций для медицинских организаций по оказанию ПМП, обеспечению лекарственными средствами и медицинскими изделиями.

Важным направлением работы последних лет является повышение уровня доступности обезболивающих препаратов. С этой целью в Министерстве здравоохранения Российской Федерации в 2014 году была создана рабочая группа, основной задачей которой является упрощение доступности медицинских наркотических средств и психотропных веществ для нуждающихся в них граждан. В эту рабочую группу входят представители Росздравнадзора, федеральных и региональных центров, образовательных организаций, российских производителей наркотических лекарственных препаратов, некоммерческих общественных (НКО) и благотворительных организаций, которые представляют благотворительный фонд помощи хосписам «Вера», благотворительный фонд «Подари жизнь», благотворительный фонд «Детский паллиатив».

В настоящее время упрощены требования по обороту наркотических средств и психотропных веществ:

• введен новый принцип государственной политики в сфере оборота наркотических средств и психотропных веществ «...обеспечения доступности в обезболивающих наркотических средствах нуждающихся больных...»;

• упрощены требования к перевозке наркотических средств и психотропных веществ в

части исключения требования о наличии специализированной охраны для медицинских и аптечных организаций;

• предоставлено право отпуска наркотических средств и психотропных веществ медицинским организациям, а также их подразделениям в сельских и удаленных местностях;

• введена норма о запрете требования возврата использованных упаковок наркотических средств при повторной выписке рецепта;

• упрощены процедуры назначения и оформления специальных рецептов на наркотические средства при первичном и повторном обращении пациентов (врач имеет право самостоятельно выписать наркотические препараты в целях обезболивания при наличии медицинских показаний, а также выписать рецепт при посещении пациента на дому);

• предоставлено право получения рецептов на наркотические средства и психотропные вещества родственниками пациентов, социальными работниками;

• предоставлено право увеличивать нормы выписки наркотических средств не только паллиативным больным, но и другим пациентам, которым требуется длительная лекарственная терапия;

• увеличен срок действия рецепта на наркотические средства и психотропные вещества Списка II с 5 до 15 дней;

• предоставлено право врачам стационаров при выписке пациента выдавать не только наркотические средства, но и сильнодействующие вещества, или выписывать на них рецепт для последующего приобретения в аптечных организациях;

• упрощено требование по выписыванию трансдермальных терапевтических систем, содержащих наркотические средства, и препаратов, содержащих наркотическое вещество в сочетании с антагонистом опиоидных рецепторов (вместо специальных рецептов на рецептурных бланках формы № 148-1/у-88).

Идеи хосписного движения продолжают распространяться в нашей стране. Необходимо отметить, что, по данным автоматизированной системы мониторинга медицинской статистики, расположенной по адресу https://asmms.mednet.ru/, в 2020 году паллиативную медицинскую помощь в России получили 703 819 пациентов, из них 45,5% были пациентами онкологического профиля, функционировало 14 058 коек паллиативной медицинской помощи, из них 2 120 онкологических паллиативных, 12 101 койка сестринского ухода, 758 выездных патронажных бригад ПМП, из них 189 детских.

Благодаря титанической работе Правительства РФ, министерств и ведомств страны, органов исполнительной власти субъектов РФ, профессионального сообщества, некоммерческих организаций и гражданского общества в целом в нашей стране достигнуты серьезные результаты на пути доступности ПМП, признанные международным сообществом. Так, согласно опубликованным в 2019 году журналом «Journal of Pain and Symptom Management» данным, Российская Федерация находится на 4а уровне развития паллиативной помощи, в то время как еще в 2011 году комиссия определила этот показатель в 3а. Основным критерием, определяющим уровень развития ПМП, является наличие опиоидных анальгетиков и ресурсной системы организации ПМП.

Паллиативная медицинская помощь в России находится в стадии становления, что определяет множество задач и проблем, которые предстоит решить. Однако следует признать, что в настоящее время выстроен базис для реализации этих задач по всем основным направлениям: в политико-правовой, финансовой и образовательной сферах.

Литература

1. *Definition of palliative care/WHO Definition of palliative care for children. Geneva: World Health Organization; 2002 (http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/, accessed 17 March 2018*

2. *Gwyther L, Krakauer EL. WPCA Policy statement on defining palliative care. London: Worldwide Palliative Care Alliance; 2011 (http://www.thewhpca.org/resources/item/definging-palliative-care, accessed 17 March 2018*

3. *Resolution WHA67.19. Strengthening of palliative care as a component of comprehensive care throughout the life course. In: Sixty-seventh World Health Assembly, Geneva, 19–24 May 2014 (http:// apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_R19-en.pdf, accessed 17 March 2018*

4. *Приказ Министерства здравоохранения РФ и Министерства труда и социальной защиты РФ от 31 мая 2019 г. № 345н/372н «Об утверждении Положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья».*

5. *Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 мая 2019 г. № 348н «Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, предоставляемых для использования на дому».*

6. *Федеральный закон от 08.12.2020 г. № 385-ФЗ «О федеральном бюджете на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов».*

7. *Постановление Правительства РФ от 28.12.2020 г. № 2299 (ред. от 28.08.2021) «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов».*

8. *Connor SR (ed). Global Atlas of Palliative Care, 2nd edition. London: Worldwide Palliative Care Alliance and World Health Organization, 2020.*

9. *Приказ Минздрава России от 03.10.2019 г. № 831 (ред. от 22.11.2019) «Об утверждении ведомственной целевой программы "Развитие системы оказания паллиативной медицинской помощи"».*

10. *Невзорова Д.В. Новый план действий правительства по улучшению паллиативной помощи в России // Pallium: паллиативная и хосписная помощь. 2020; 3(8):4–6.*

11. *Невзорова Д.В., Абузарова Г.Р., Полевиченко Е.В., Шершакова Л.В. Доступность опиоидных анальгетиков в лечении хронической боли в России. Современное состояние проблемы. Обзор // Pallium: паллиативная и хосписная помощь. 2020, №2 (7), с. 4–10.*

12. *Clark D, Baur N, Clelland D, et al. Mapping Levels of Palliative Care Development in 198 Countries: The Situation in 2017. J Pain Symptom Manage. 2020;59(4):794-807.e4.doi:10.1016/j.jpainsymman.2019.11.009*

Статистические данные о контингенте паллиативных онкологических пациентов в России

В.В. Старинский, А.О. Шахзадова, О.П. Грецова

Для цитирования: Статистические данные о контингенте паллиативных онкологических пациентов в России / В.В. Старинский, А.О. Шахзадова, О.П. Грецова // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 12—22.

Статистические данные о пациентах с онкологическими заболеваниями, имеющих потребность в паллиативной помощи, достаточно ограничены как по полноте, так и по достоверности имеющейся информации.

По оценкам ВОЗ, в мировом масштабе в паллиативной помощи нуждаются свыше 40 млн человек ежегодно, из которых 78% проживают в странах с низким и средним уровнем дохода. При этом своевременную и качественную паллиативную помощь получают всего 14% нуждающихся.

34% нуждающихся в паллиативной помощи – пациенты, страдающие онкологическими заболеваниями. По расчетам, основанным на концепции Хиггисона, наиболее высока потребность онкологических пациентов в паллиативной помощи в Европейском и Западно-Тихоокеанском регионах ВОЗ. Необходимо понимать, что глобальная потребность в паллиативной помощи у онкологических пациентов будет только возрастать, учитывая значительный рост числа злокачественных новообразований, процессы старения населения.

В российской статистике по профилю «онкология» в настоящее время не создано специфической методологии, в соответствии с которой собирались бы сведения о пациентах, нуждающихся в оказании данного вида медицинской помощи. Для определения потребности целесообразно использовать данные о заболеваемости злокачественными новообразованиями, показателя распространенности пациентов с онкологическими заболеваниями, числе злокачественных новообразований, выявленных в IV стадии, пациентов IV клинической группы, числе умерших от злокачественных новообразований.

До 2020 года в Российской Федерации отмечался значительный рост числа злокачественных новообразований (табл. 1). В 2020 году силы российского здравоохранения были направлены преимущественно на борьбу с новой коронавирусной инфекцией, что сказалось и на показателе заболеваемости. Таким образом, фиксируемое в 2020 году снижение абсолютного числа впервые выявленных злокачественных новообразований обусловлено именно снижением выявляемости, но не истинным снижением заболеваемости злокачественными новообразованиями.

Так как показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями имеют тенденцию к росту, то целесообразно предположить, что потребность в паллиативной помощи в дальнейшем также будет увеличиваться.

Число злокачественных новообразований, выявленных в IV стадии, с 2010 года имело тенденцию к росту. В 2019 году стартовал федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями», благодаря проводимым мероприятиям которого в России в целом и в большинстве федеральных округов было зафиксировано некоторое снижение как абсолютного числа запущенных случаев, так и доли запущенных случаев из всех впервые выявленных злокачественных новообразований. В Северо-Западном, Приволжском и Дальневосточном округах был отмечен некоторый рост числа диагностированных случаев злокачественных новообразований в IV стадии, не сказавшийся на долевом показателе.

В 2020 году также имеется общая тенденция снижения абсолютного числа злокачественных новообразований, выявленных в последней стадии, но доля злокачественных новообразований,

выявленных в IV стадии в целом из общего числа выявленных за год злокачественных новообразований, при этом выросла, что говорит о совокупном влиянии пандемии на общественное здоровье. Учитывая данный факт, можно ожидать роста числа запущенных случаев в последующие несколько лет, что также будет сказываться на возрастающей потребности в проведении симптоматической терапии.

Для получения представления о потребности в паллиативной терапии важно оценивать не только впервые выявленные случаи злокачественного новообразования, но и случаи, выявленные в предыдущие годы.

В соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 04.06.2020 г. №548н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями» все взрослые с онкологическими заболеваниями, включенными в рубрики C00-D09 Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра подлежат пожизненному диспансерному наблюдению в центре амбулаторной онкологической помощи, первичном онкологическом кабинете или онкологическом диспансере. Единственным исключением являются пациенты с базально-клеточным раком кожи (коды МКБ-О-3 8090-8093), пролеченные радикально, длительность диспансерного наблюдения за состоянием которых при отсутствии рецидива или продолженного роста составляет 5 лет.

Распространенность пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями и состоящих под диспансерным наблюдением у врача-онколога (табл. 3), ежегодно увеличивается, что связано как с ростом заболеваемости, так и с все возрастающими возможностями в диагностике и лечении злокачественных новообразований.

Контингент пациентов со злокачественными новообразованиями делится на клинические группы. IV клиническая группа включает пациентов с распространенными формами онкологического процесса, не подлежащих лечению по радикальной программе, которым показана в большинстве случаев симптоматическая терапия (табл. 4).

Доля пациентов, подлежащих преимущественно симптоматической терапии, из числа всех пациентов, состоящих под диспансерным наблюдением на конец отчетного года, по данным государственного ракового регистра, в 2020 году соответствует 25,7%. Таким образом, число пациентов в IV клинической группе составляет около 1 млн человек. Рост числа таких пациентов может быть обусловлен в том числе совершенствованием качества учета онкологических пациентов.

Удельный вес пациентов IV клинической группы значительно отличается в зависимости от локализации злокачественного новообразования. Так, минимальный удельный вес фиксируется при злокачественных новообразованиях кожи (исключая меланому), губы, щитовидной железы, тела матки, мочевого пузыря и гортани. При злокачественных новообразованиях печени и поджелудочной железы показатель превышает 50% (55,2% и 51,7% соответственно), т.е. каждый второй больной из состоящих под диспансерным наблюдением нуждается в паллиативном лечении. Также высокие показатели отмечаются при злокачественных новообразованиях трахеи, бронхов и легкого (41,7%), глотки (39,2%), полости рта (38,3%), желудка (37,3%).

Важными индикаторами работы онкологической службы являются показатели одногодичной летальности (доля умерших в течение первого года с момента установления диагноза из числа больных, впервые взятых под диспансерное наблюдение в предыдущем году) и доли больных, состоящих под диспансерным наблюдением 5 и более лет из числа состоящих под диспансерным наблюдением на конец отчетного года (табл. 5, 6).

Одногодичная летальность пациентов в целом имеет стойкую тенденцию к снижению. У пациентов со злокачественными новообразованиями губы и лимфатической и кроветворной ткани не фиксируется статистически достоверного снижения показателя одногодич-

ной летальности. Наибольший рост показателя определяется у пациентов со злокачественными новообразованиями щитовидной железы (прирост на 45,9% за 10 лет) и предстательной железы (43,6%); наименьший у пациентов с опухолями пищевода (6,7%).

Показатель удельного веса больных, длительно состоящих под диспансерным наблюдением, отличается стабильной тенденцией к росту. За 10 лет (2010–2020 гг.) показатель вырос на 10,7%. Стабильный рост показателя обусловлен как совершенствованием методов и инструментов диагностики, что позволяет выявлять злокачественные новообразования на более ранних стадиях, так и значительными достижениями онкологической службы в лечении онкологической патологии. Своевременное и адекватное оказание паллиативной помощи способствует продлению жизни пациентам с онкологическими заболеваниями и, что немаловажно, повышает качество их жизни. Наиболее высокие показатели характерны для злокачественных новообразований губы (2020 г. – 74,4%), щитовидной железы (69,4%), костей и суставных хрящей (67,8%), шейки матки (66,4%). При злокачественных новообразованиях предстательной железы, пищевода и лейкемии отмечается наибольший рост показателя (51,6%, 28,1% и 27,8% соответственно).

Дополнительным маркером числа пациентов в терминальной стадии служит число умерших от злокачественных новообразований (табл. 7). Умершие от злокачественных новообразований пациенты в той или иной мере нуждались в оказании обезболивающей терапии. В отношении данного показателя не фиксируется статистически достоверного прироста или снижения.

Таким образом, благодаря совершенствованию методов диагностики, внедрению и широкому распространению скрининговых исследований за последние 10 лет для показателя заболеваемости злокачественными новообразованиями характерен стабильный рост, при этом доля случаев злокачественных новообразований, выявленных в IV стадии, за аналогичный промежуток времени снизилась. За счет успехов в лечении отмечаются снижение летальности в течение первого года с момента установления диагноза и рост доли больных, состоящих под диспансерным наблюдением 5 и более лет, что приводит к росту показателя распространенности пациентов с онкологическими заболеваниями. Вместе с тем, несмотря на эффективные методы профилактики, ранней диагностики и лечения, доля пациентов IV клинической группы из числа всех пациентов, состоящих под диспансерным наблюдением в онкологических учреждениях России, продолжает расти, что в свою очередь говорит о неуклонном росте пациентов, нуждающихся в паллиативной помощи.

Литература

1. *Palliative Care https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care*
2. *Global Health Estimates. Causes of Death 2000–2011. World Health Organization, 2013. www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en*
3. *32. Estimate of the need of palliative care for multi-drug-resistant TB i*
4. *Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012.*
5. *Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013.*
6. *Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014.*
7. *Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2015.*

8. *Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016.*

9. *Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ радиологии» Минздрава России, 2017.*

10. *Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.*

11. *Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.*

12. *Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.*

13. *Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.*

14. *Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2011.*

15. *Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012.*

16. *Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013.*

17. *Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014.*

18. *Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015.*

19. *Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016.*

20. *Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017.*

21. *Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.*

22. *Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.*

23. *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.*

24. *Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021.*

25. *База данных Государственного ракового регистра.*

Таблица 1. ***Заболеваемость злокачественными новообразованиями в Российской Федерации и федеральных округах РФ***

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020*
Абсолютное число злокачественных новообразований											
Российская Федерация	516 874	522 410	525 931	535 887	566 970	589 381	599 348	617 177	624 709	640 391	556 036
Центральный федеральный округ	143 567	145 264	144 574	148 977	154 093	161 467	161 456	167 226	169 948	172 100	144 864
Северо-Западный федеральный округ	50 746	51 579	52 153	53 395	56 338	61 630	62 605	62 751	63 389	66 626	58 248
Южный федеральный округ **	54 488	54 034	56 191	55 793	65 274	64 773	68 063	70 632	71 685	72 404	63 604
Северо-Кавказский федеральный округ	24 016	22 784	22 511	22 329	23 318	24 619	25 046	25 678	26 033	26 450	23 716
Приволжский федеральный округ	110 056	110 981	111 314	114 651	120 590	123 520	125 891	128 679	128 518	132 564	116 673
Уральский федеральный округ	42 712	43 884	44 266	44 764	45 918	48 254	49 020	51 226	52 123	54 385	48 083
Сибирский федеральный округ	64 551	66 627	67 786	68 035	71 933	74 576	76 252	78 488	79 902	81 276	71 225
Дальневосточный федеральный округ	26 738	27 257	27 136	27 943	29 506	30 542	31 015	32 497	33 111	34 152	29 289
«Грубый» показатель, на 100 тыс. населения											
Российская Федерация	364,2	365,4	367,3	373,4	388,0	402,6	408,6	420,3	425,5	436,3	378,9
Центральный федеральный округ	386,8	377,4	374,5	384,5	396,3	413,7	412,3	425,9	432,0	436,7	367,6
Северо-Западный федеральный округ	377,7	378,1	381,0	388,1	407,6	445,0	451,2	450,6	454,0	476,7	416,7
Южный федеральный округ **	397,3	389,6	404,4	400,3	401,0	396,6	415,1	429,8	435,8	439,9	386,4
Северо-Кавказский федеральный округ	259,5	240,7	236,6	233,4	242,3	254,1	257,0	262,0	264,4	267,2	239,6
Приволжский федеральный округ	365,5	371,9	373,7	385,3	405,7	416,0	424,5	434,9	436,1	451,8	397,6
Уральский федеральный округ	347,8	362,2	363,0	366,4	374,7	392,6	397,7	414,8	421,9	440,2	389,2
Сибирский федеральный округ	369,3	387,8	394,1	395,1	417,3	432,3	441,8	455,1	464,5	474,0	415,4
Дальневосточный федеральный округ	313,8	326,5	325,9	336,5	356,2	369,4	375,8	394,7	403,5	417,6	358,1
Стандартизованный по возрасту показатель (мировой стандарт), на 100 тыс. населения											
Российская Федерация	231,1	228,1	227,6	229,2	235,2	241,4	242,6	246,6	246,8	249,5	219,2
Центральный федеральный округ	221,3	215,4	212,4	216,8	221,8	229,3	226,6	232,1	233,2	233,6	200,3
Северо-Западный федеральный округ	228,9	225,1	224,8	226,5	236,5	254,8	255,7	252,5	252,8	261,3	228,9
Южный федеральный округ **	240,8	232,1	240,6	235,6	231,8	227,5	237,0	242,6	243,5	242,8	216,1
Северо-Кавказский федеральный округ	222,8	203,0	196,2	191,5	197,5	204,1	202,7	203,8	202,8	202,1	183,8
Приволжский федеральный округ	229,9	228,8	228,6	233,4	242,0	245,1	247,6	251,0	248,0	252,9	225,1
Уральский федеральный округ	237,5	243,5	241,3	241,5	242,5	252,2	251,9	258,5	259,9	266,6	237,6
Сибирский федеральный округ	249,3	255,6	257,5	255,7	266,7	273,5	276,4	279,9	281,9	282,4	249,8
Дальневосточный федеральный округ	235,1	236,0	233,4	237,1	247,8	253,6	254,4	262,9	264,7	269,2	233,1

* «Грубый» и стандартизованный показатели рассчитаны на среднегодовое население 2019 года.

** До 2014 года без Республики Крым и г. Севастополя.

Таблица 2. ***Число и доля случаев злокачественных новообразований, выявленных в IV стадии***

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Число случаев злокачественных новообразований, выявленных в IV стадии											
Российская Федерация	106 732	107 634	107 663	108 764	112 701	114 720	117 306	118 691	120 558	120 033	109 833
Центральный федеральный округ	30 292	30 392	30 212	30 521	31 512	32 567	32 297	32 615	32 182	31 467	27 532
Северо-Западный федеральный округ	8542	8791	8622	8930	9832	10 721	10 567	10 703	11 220	11 451	10 810
Южный федеральный округ *	11 650	11 126	11 786	11 451	12 605	12 145	13 128	12 989	13 617	13 395	11 944
Северо-Кавказский федеральный округ	5109	4600	4610	4742	4646	4502	4647	4644	4 669	4640	4430
Приволжский федеральный округ	22 633	22 736	22 912	23 682	23 995	23 780	25 115	25 203	25 456	25 766	24 135
Уральский федеральный округ	8744	9415	8760	9018	9142	9647	10 312	10 778	10 852	10 567	10 222
Сибирский федеральный округ	13 704	14 174	14 315	14 090	14 398	14 668	14 673	14 953	15 798	15 793	14 712
Дальневосточный федеральный округ	6058	6400	6446	6330	6571	6690	6892	6806	6764	6914	6019
Доля злокачественных новообразований, выявленных в IV стадии, %											
Российская Федерация	22,3	21,3	21,2	21,1	20,7	20,4	20,5	20,2	20,3	19,8	21,2
Центральный федеральный округ	22,4	21,4	21,4	21,1	21,0	21,0	20,8	20,3	19,8	19,0	20,0
Северо-Западный федеральный округ	19,5	18,8	18,3	18,8	19,5	19,3	18,8	18,6	19,3	18,9	20,9
Южный федеральный округ *	22,6	21,3	21,8	21,2	20,0	19,5	20,0	19,2	19,9	19,5	20,3
Северо-Кавказский федеральный округ	22,2	20,6	20,9	21,7	20,3	18,6	19,1	18,5	18,4	18,0	19,4
Приволжский федеральный округ	22,3	21,0	21,0	21,3	20,5	20,0	20,7	20,3	20,7	20,3	22,0
Уральский федеральный округ	21,7	22,3	20,6	21,0	20,8	21,2	21,8	22,8	22,6	21,3	23,8
Сибирский федеральный округ	23,0	22,1	22,0	21,5	20,8	20,5	20,1	19,9	20,8	20,7	22,3
Дальневосточный федеральный округ	24,9	24,4	24,8	23,6	23,2	22,9	23,4	22,0	21,5	21,4	22,0

* До 2014 года без Республики Крым и г. Севастополя.

Таблица 3. ***Показатель распространенности пациентов со злокачественными новообразованиями в Российской Федерации и федеральных округах РФ***

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020*
Число пациентов со злокачественными новообразованиями, состоящих под диспансерным наблюдением на конец года, абс.ч.											
Российская Федерация	2 794 189	2 900 629	2 995 566	3 098 855	3 291 035	3 404 237	3 518 842	3 630 567	3 762 218	3 928 338	3 973 295
Центральный федеральный округ	817 487	854 330	890 093	924 580	963 922	214 318	1 026 831	1 048 273	1 073 053	1 124 967	1 139 958
Северо-Западный федеральный округ	281 308	289 561	300 330	313 210	321 944	330 457	335 235	348 057	363 852	381 420	385 077
Южный федеральный округ **	315 738	326 377	332 441	338 552	410 647	429 053	444 605	462 613	473 775	493 231	501 875
Северо-Кавказский федеральный округ	121 048	123 472	125 278	129 594	135 365	138 049	140 253	144 085	151 124	157 404	158 915
Приволжский федеральный округ	592 305	615 367	637 143	659 157	687 989	712 798	737 708	763 342	792 528	819 201	817 677
Уральский федеральный округ	225 218	232 795	236 369	243 161	252 054	261 428	271 967	280 828	290 494	305 243	316 489
Сибирский федеральный округ	321 032	331 775	341 478	351 885	371 623	386 959	399 582	414 160	438 972	455 367	457 357
Дальневосточный федеральный округ	120 053	126 952	132 434	138 716	147 491	155 056	162 661	169 209	178 420	188 686	193 028
Распространенность пациентов со злокачественными новообразованиями, на 100 тыс. населения											
Российская Федерация	1968,9	2029,0	2091,9	2159,4	2252,4	2325,2	2399,1	2472,4	2562,3	2676,6	2707,3
Центральный федеральный округ	2202,4	2219,5	2305,5	2386,1	2478,9	549,1	2622,4	2670,1	2727,3	2854,8	2892,9
Северо-Западный федеральный округ	2093,5	2122,4	2194,0	2276,4	2329,2	2386,2	2415,9	2499,4	2606,0	2728,9	2755,1
Южный федеральный округ **	2302,4	2353,5	2392,2	2429,2	2522,6	2626,9	2711,3	2814,8	2880,4	2996,5	3049,0
Северо-Кавказский федеральный округ	1307,9	1304,4	1316,4	1354,8	1406,5	1424,9	1439,0	1470,3	1535,0	1590,1	1605,4
Приволжский федеральный округ	1967,2	2061,8	2138,7	2215,2	2314,4	2400,4	2487,6	2579,8	2689,3	2791,9	2786,7
Уральский федеральный округ	1834,0	1921,5	1938,1	1990,5	2056,7	2126,8	2206,3	2273,7	2351,6	2470,5	2561,5
Сибирский федеральный округ	1836,5	1930,9	1985,3	2043,5	2155,9	2242,9	2315,0	2401,4	2551,9	2655,8	2667,5
Дальневосточный федеральный округ	1408,9	1520,5	1590,3	1670,3	1780,5	1875,2	1970,9	2055,0	2174,4	2307,0	2360,1

* Показатель распространенности рассчитан на среднегодовое население 2019 года.
** До 2014 года без Республики Крым и г. Севастополя.

Таблица 4. ***Доля пациентов со злокачественными новообразованиями IV клинической группы в Российской Федерации, %***

Локализация	Код МКБ-10	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Все ЗНО	C00-96	14,9	15,7	16,5	17,3	18,4	19,6	20,6	21,7	22,8	23,9	25,7
Губа	C00	5,3	5,5	5,7	5,9	6,7	7,4	7,9	8,1	7,9	8,2	7,6
Полость рта	C01-09	21,7	22,4	24,2	25,2	27,3	30,0	31,2	32,5	33,0	34,0	38,3
Глотка	C10-13	25,3	26,1	28,4	30,3	33,3	36,2	36,8	36,6	35,7	34,8	39,2
Пищевод	C15	22,2	24,4	25,3	27,4	30,3	34,5	36,8	36,8	37,5	38,4	41,8
Желудок	C16	21,1	22,2	23,5	25,1	27,7	29,8	30,7	32,6	34,9	36,8	37,3
Ободочная кишка	C18	20,2	21,5	22,8	23,9	25,8	28,1	29,7	31,4	32,1	32,3	27,8
Прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус	C19-21	20,6	21,6	23,6	25,0	27,0	29,8	30,9	31,7	33,1	32,7	33,9
Печень и внутрипеченочные желчные протоки	C22	37,1	39,0	41,8	44,0	46,2	48,0	50,3	50,5	50,9	52,3	55,2
Поджелудочная железа	C25	41,5	42,4	45,0	46,7	49,1	50,9	51,1	50,3	51,2	52,6	51,7
Гортань	C32	14,5	15,1	15,9	16,7	18,5	19,6	21,0	20,8	23,4	23,1	19,8
Трахея, бронхи, легкое	C33-34	28,0	29,8	31,3	33,0	35,5	38,5	40,2	41,1	42,7	42,6	41,7
Кости и суставные хрящи	C40-41	18,3	20,0	23,0	22,7	22,7	26,9	29,3	28,1	27,8	26,1	28,6
Меланома кожи	C43	18,9	19,7	21,0	22,0	23,8	26,6	27,7	28,1	27,9	29,4	31,1
Кожа (исключая меланому)	C44	4,1	4,1	4,1	4,1	4,0	3,9	4,1	4,5	4,7	4,9	6,1
Молочная железа	C50	20,4	21,5	22,5	23,4	24,8	26,5	27,0	27,1	26,8	25,7	23,8
Шейка матки	C53	13,2	14,4	15,5	16,9	18,7	20,2	21,9	22,8	24,4	25,2	23,3
Тело матки	C54	10,8	11,3	12,2	13,1	14,3	15,4	16,4	17,0	17,5	17,8	16,8
Яичник	C56	24,7	26,1	28,0	29,3	31,0	33,2	34,6	35,0	34,9	34,5	30,8
Предстательная железа	C61	21,0	21,5	22,1	23,3	25,1	26,6	27,4	27,9	28,8	27,1	24,8
Почка	C64	20,9	21,7	23,1	24,2	25,6	27,2	28,0	28,3	28,9	29,0	28,9
Мочевой пузырь	C67	13,3	14,4	15,4	16,0	16,9	17,7	18,4	17,9	18,6	18,5	18,8
Щитовидная железа	C73	11,3	11,8	12,6	12,7	13,5	13,7	13,3	13,4	12,8	11,6	13,0
Лимфатическая и кроветворная ткань	C81-96	9,1	9,9	9,7	10,1	10,7	10,2	12,1	11,8	12,0	11,1	11,3

Таблица 5. ***Одногодичная летальность, Российская Федерация, %***

Локализация	Код МКБ-10	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Все ЗНО	C00-96	28,6	27,4	26,1	25,3	24,8	23,6	23,3	22,5	22,3	21,7	20,6
Губа	C00	5,3	4,2	5,2	4,9	4,5	4,5	5,0	4,7	4,1	4,3	4,7
Полость рта	C01-09	-	-	37,0	35,0	34,8	32,6	34,0	31,8	34,2	32,4	28,0
Глотка	C10-13	-	-	40,2	42,6	41,6	40,7	41,0	39,5	41,5	41,1	39,0
Пищевод	C15	63,6	60,4	59,4	58,3	60,0	58,8	58,5	57,8	59,0	57,5	57,5
Желудок	C16	53,3	51,2	49,8	49,2	48,7	47,8	48,5	46,6	47,4	45,8	44,5
Ободочная кишка	C18	32,0	30,5	29,6	28,4	28,4	27,4	26,7	25,8	25,3	24,1	23,6
Прямая кишка, ректо-сигмоидное соединение, анус	C19-21	28,6	27,7	25,8	25,7	24,9	23,8	23,1	22,5	21,6	21,1	20,3
Печень и внутрипеченочные желчные протоки	C22	-	-	66,1	69,9	70,4	70,1	67,3	69,7	65,6	66,5	66,8
Поджелудочная железа	C25	-	-	68,1	69,3	69,1	67,7	68,3	68,2	66,9	67,3	68,2
Гортань	C32	28,0	25,3	24,2	24,9	23,9	23,1	23,6	23,0	23,1	23,7	21,4
Трахея, бронхи, легкое	C33-34	54,3	53,2	52,4	51,8	51,4	50,5	50,6	49,6	49,0	48,4	48,9
Кости и суставные хрящи	C40-41	-	-	32,7	27,3	30,5	26,9	27,4	25,6	25,6	23,2	21,8
Меланома кожи	C43	13,1	13,1	12,0	12,3	11,9	11,7	10,5	9,9	10,6	9,5	8,2
Кожа (кроме меланомы)	C44	0,8	0,7	0,7	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,5	0,6	0,6
Молочная железа	C50	9,1	8,7	8,3	7,4	7,3	6,6	6,4	6,0	5,8	5,5	5,2
Шейка матки	C53	17,2	17,4	17,0	16,5	16,3	15,2	14,6	14,3	13,8	13,5	12,6
Тело матки	C54	11,0	10,4	9,7	9,4	9,8	9,2	8,6	8,2	8,9	7,9	7,6
Яичник	C56	26,3	24,6	24,3	23,7	23,0	22,7	22,0	20,9	21,3	19,4	19,4
Предстательная железа	C61	12,3	11,2	10,4	10,3	9,7	8,0	7,9	8,1	7,8	7,3	6,8
Почка	C64	-	-	18,3	18,0	17,6	16,1	15,7	15,2	14,5	14,6	14,1
Мочевой пузырь	C67	21,3	19,5	18,9	17,9	17,5	16,5	16,6	14,9	14,5	14,3	14,0
Щитовидная железа	C73	5,2	5,3	4,4	4,7	4,7	4,0	4,1	3,5	3,4	3,0	2,6
Лимфатическая и кроветворная ткань	C81-96	21,7	21,5	21,4	21,6	22,5	21,6	22,3	22,2	21,6	21,7	21,5

Таблица 6. ***Доля больных, состоящих под диспансерным наблюдением 5 и более лет, из общего числа пациентов, состоящих под диспансерным наблюдением на конец отчетного года, Российская Федерация, %***

Локализация	Код МКБ-10	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Злокачественные новообразования — всего	C00-96	51,0	51,3	51,1	51,7	52,4	52,9	53,3	53,9	54,5	55,3	56,6
Губа	C00	74,1	75,1	74,7	74,9	75,1	75,6	76,1	76,3	76,3	76,8	74,4
Полость рта	C01-09	-	-	48,9	48,2	49,0	50,5	50,8	51,8	51,9	52,2	52,0
Глотка	C10-13	-	-	39,9	39,8	40,2	40,4	40,4	41,9	42,6	43,6	43,2
Пищевод	C15	30,4	32,4	31,8	31,9	32,3	33,0	34,6	35,8	37,5	38,2	38,5
Желудок	C16	53,2	53,9	53,1	54,1	54,6	55,2	56,0	56,4	57,5	58,6	58,5
Ободочная кишка	C18	48,8	49,6	49,4	50,2	51,3	52,0	51,8	52,7	53,5	53,9	55,0
Прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус	C19-21	48,9	49,9	49,6	49,6	50,0	51,1	51,0	52,3	53,6	53,6	54,0
Печень и внутрипеченочные желчные протоки	C22	-	-	26,6	26,7	27,4	29,1	28,7	31,6	33,1	34,0	34,9
Поджелудочная железа	C25	-	-	23,9	25,0	25,7	27,3	28,1	29,8	32,1	33,6	34,7
Гортань	C32	55,0	57,0	53,7	54,7	54,9	55,4	55,6	56,7	57,4	58,3	57,9
Трахея, бронхи, легкое	C33-34	37,8	38,6	38,7	39,3	40,1	41,2	42,0	42,2	43,5	45,0	45,8
Кости и суставные хрящи	C40-41	-	-	62,1	64,4	63,9	64,8	67,3	69,0	69,4	70,2	67,8
Меланома кожи	C43	54,6	56,3	55,9	56,3	57,2	57,9	58,9	59,2	59,2	59,9	60,7
Кожа (кроме меланомы)	C44	29,8	29,7	29,6	29,9	30,9	31,1	31,6	32,0	31,8	32,8	35,4
Молочная железа	C50	57,0	57,6	57,9	58,5	59,5	59,8	59,5	60,4	60,9	62,1	63,1
Шейка матки	C53	67,8	67,4	65,4	66,0	66,0	65,3	65,3	65,4	65,9	66,5	66,4
Тело матки	C54	60,3	61,3	60,0	60,3	60,7	61,0	61,9	62,1	62,9	63,6	64,4
Яичник	C56	56,2	57,8	57,5	57,7	58,5	59,4	60,1	61,6	62,1	63,4	63,5
Предстательная железа	C61	30,5	31,2	32,2	34,5	35,4	37,3	38,2	39,6	41,3	43,0	46,0
Почка	C64	-	-	51,0	51,4	52,2	53,2	54,4	55,7	56,7	58,0	59,7
Мочевой пузырь	C67	47,7	48,9	48,9	49,4	50,0	50,3	51,9	52,5	52,7	54,7	55,8
Щитовидная железа	C73	63,4	65,1	65,2	67,1	68,2	68,2	69,2	69,2	68,9	69,0	69,4
Лимфатическая и кроветворная ткань	C81-96	51,48	51,58	52,23	53,71	55,4	56,09	56,85	58,56	59,13	59,73	61,07

Таблица 7. ***Абсолютное число умерших от злокачественных новообразований в Российской Федерации***

Локализация	Код МКБ-10	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Все ЗНО	C00-96	290 136	289 535	287 789	288 636	286 900	296 476	295 729	290 662	293 704	294 400
Губа, полость рта, глотка	C00-13	9019	9176	9232	9445	9454	9851	10 215	9757	10 040	9785
Пищевод	C15	6482	6798	6496	6562	6647	6958	6895	6903	6962	7024
Желудок	C16	34 438	33 213	31 929	31 469	30 788	30 409	29 549	28 512	27 855	27 267
Ободочная кишка	C18	21 562	21 499	21 867	21 957	22 010	23 287	23 277	23 022	23 343	23 593
Прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус	C19-21	16 628	16 454	16 892	16 795	16 253	16 921	16 583	16 360	16 151	16 398
Печень и внутрипеченочные желчные протоки	C22	8382	8552	8645	8925	9268	9908	9809	9859	10 018	10 430
Поджелудочная железа	C25	15 606	15 694	16 185	16 117	16 776	17 472	18 263	18 020	18 369	19 594
Гортань	C32	4526	4375	4334	4270	4117	4132	4099	4088	3994	3978
Трахея, бронхи, легкое	C33-34	51 322	50 440	49 908	50 068	49 730	51 280	51 476	50 186	50 774	50 046
Кости и суставные хрящи	C40-41	1531	1529	1426	1282	1190	1173	1094	1026	979	918
Меланома кожи	C43	3495	3368	3419	3456	3558	3670	3701	3713	3713	3594
Кожа (кроме меланомы)	C44	1723	1625	1629	1590	1506	1598	1564	1545	1568	1514
Молочная железа	C50	23 282	23 320	22 936	22 890	22 445	23 052	22 248	22 098	21 967	21 720
Шейка матки	C53	6193	6376	6340	6522	6391	6628	6592	6480	6404	6389
Тело матки	C54	6559	6494	6585	6648	6634	6847	6731	6665	6826	6820
Яичник	C56	7820	7582	7789	7713	7625	7789	7645	7685	7463	7520
Предстательная железа	C61	10 251	10 555	10 861	11 111	11 345	11 987	12 523	12 565	12 979	13 205
Почка	C64	8526	8561	8305	8459	8430	8511	8817	8386	8448	8593
Мочевой пузырь	C67	6701	6845	6587	6561	6221	6371	6226	6094	6074	6132
Щитовидная железа	C73	*	1149	1164	1095	1117	1150	1145	1139	1081	967
Лимфатическая и кроветворная ткань	C81-96	14 296	14 148	14 011	14 297	14 516	15 579	15 637	15 620	16 065	16 416

* нет данных по этому показателю за 2010 г.

Оценка потребности в паллиативной медицинской помощи онкологических пациентов в Российской Федерации

Г.А. Новиков, О.В. Зеленова, М.А. Вайсман, Е.С. Введенская, С.В. Рудой, Д.В. Подкопаев

Для цитирования: Оценка потребности в паллиативной медицинской помощи онкологических пациентов в Российской Федерации / Г.А. Новиков, О.В. Зеленова, М.А. Вайсман, Е.С. Введенская, С.В. Рудой, Д.В. Подкопаев // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 23—34.

Одной из сложных и все еще нерешенных проблем является оказание медицинской помощи должного качества пациентам с распространенными формами злокачественных новообразований (ЗНО) в ситуации, когда исчерпаны возможности радикального лечения, страдающим от сильной боли и других мучительных проявлений болезни, в том числе умирающим пациентам. В 2017 году в Российской Федерации впервые было выявлено 617 177 случаев ЗНО (прирост данного показателя по сравнению с 2016 г. — 3,0%). В 2018 году — 624 709, в 2019 году — 640 391. На конец 2017 года контингент больных составил 3 630 567 (2016 г. — 3 518 842) или 2,5% населения страны, из них сельские жители — 20,6%, дети до 18 лет — 0,7%, пациенты старше трудоспособного возраста — 64,3%, трудоспособного (18 лет и старше) — 35,1%. На конец 2019 года в России число пациентов, состоящих под диспансерным наблюдением в связи с ЗНО, составило почти 4 млн человек (3 928 338), из них около 30 тыс. детей в возрасте до 17 лет (27 896 человек). То есть это 2,7% всего населения России на 1 января 2020 года, которые столкнулись со злокачественными образованиями и были живы на конец 2019 года. По данным статистики, в 2017 году в России впервые за три года снизилась смертность от ЗНО, но число умерших остается высоким — жертвами ЗНО в 2017 году стали 289 тыс. человек, в 2018-м — 293 704, в 2019 году — 294 400 человек. Несмотря на предпринимаемые меры по борьбе с раком, в 2017 году 20,2% ЗНО были выявлены в запущенной стадии (IV), одногодичная летальность больных со ЗНО составила 22,5%[1]. Доля смертности от онкологических заболеваний от всех умерших в России в 2019 году составила 16,4% (на первом месте болезни системы кровообращения — 46,8%).

Самым тяжелым проявлением распространенного онкологического процесса является боль. Результаты проведенного систематического обзора иностранной литературы и метаанализа свидетельствуют о том, что распространенность боли у пациентов, страдающих ЗНО, после радикального лечения составляет 39,3%, во время проведения противоопухолевого лечения — 55,0% и при распространенном процессе с метастазированием, или в терминальной стадии, — 66,4%, причем сильная или средней интенсивности боль беспокоит более трети (38,0%) пациентов.

Во всем мире, в том числе и в России, паллиативная медицинская помощь[2] (ПМП) как самостоятельное направление здравоохранения зарождалась в онкологии, так как пациенты с генерализованными формами злокачественных новообразований, как никто другой, нуждались в избавлении от боли и невыносимых страданий. При тщатель-

[1] Но с учетом больных, умерших от злокачественного новообразования, диагноз которым установлен посмертно, показатель запущенности (IV ст.) может составить 23,5% (а не 20,2%), одногодичной летальности — 26,1% (а не 22,5%).

[2] Во всех странах используется термин «паллиативная помощь» или «паллиативная медицина», в России данное направление называется «паллиативная медицинская помощь».

ном изучении истории вопроса очевиден вывод, что именно необходимость облегчения нестерпимой боли стала причиной появления этого направления медицины во всех без исключения странах мира. В последнее время наблюдается неуклонный рост числа пациентов с прогрессирующими хроническими заболеваниями, возможности излечения которых исчерпаны или значительно ограниченны. На качество оставшейся жизни этих людей влияет целый ряд негативных факторов – сопутствующие заболевания, побочные эффекты терапии, психологические и социальные факторы, в том числе и обусловленные самим заболеванием. Сложности оказания ПМП этому контингенту пациентов связаны с тяжестью их состояния, дефицитом подготовленных специалистов, недостаточной доступностью обезболивающих и других необходимых лекарственных препаратов для контроля симптомов, особенностями психологических и социальных проблем.

Сегодня требуют решения такие острые проблемы, как организация качественной ПМП на дому, обеспечение страдающих от боли сильнодействующими обезболивающими средствами, организация обучения медицинского персонала основам ПМП, а также подготовка достаточного количества квалифицированных специалистов, владеющих современными, в том числе высокотехнологичными методиками обезболивания и симптоматической терапии, создание преемственных в своей деятельности организационных структур ПМП. Для решения этих проблем в настоящее время и происходит формирование на государственном уровне нормативно-правовой базы, создание образовательных циклов и программ, осуществление мероприятий, направленных на улучшение доступности для пациентов лекарственных препаратов, и прежде всего опиоидных анальгетиков.

В связи с этим важной задачей сегодня является научно обоснованное определение потребности в ПМП пациентов онкологического профиля, прежде всего в «специализированной» (оказываемой квалифицированными специалистами) ПМП, которая предполагает проведение малоинвазивных медицинских вмешательств, в том числе с использованием высокотехнологичных методов, в условиях специализированного стационара.

Это, в свою очередь, позволит планировать содержание, объемы и формы организации ПМП, следовательно, и необходимые ресурсы, а также обеспечить приоритетное оказание помощи наиболее нуждающимся пациентам в каждом конкретном регионе.

Отечественные и зарубежные эксперты выделяют следующие критерии, определяющие контингент пациентов, нуждающихся в ПМП, а именно:

1. Диагноз «смертельного» или, как правило, приводящего к преждевременной смерти прогрессирующего заболевания или состояния, когда существующие методы лечения неэффективны или их возможности исчерпаны или значительно ограниченны (Life-threatening disease).

2. Далеко зашедшее заболевание, «запущенная» стадия, неблагоприятный прогноз в отношении жизни, как правило, не более 12 мес. (Advanced disease).

3. Наличие тяжелых симптомов, требующих активной симптоматической терапии.

При определении потребности в ПМП традиционно используется с начала 1990-х годов эпидемиологический подход, при котором индикатором служит число умерших больных от конкретных причин, у которых по мере приближения к концу жизни мог иметь место так называемый «паллиативный период», в течение которого они нуждались в активной симптоматической терапии под наблюдением врача с целью купирования тягостных симптомов и уменьшения страдания, улучшения качества жизни, а также распространенности тяжелых патологических симптомов.

Методы определения потребности в ПМП, разработанные на сегодняшний день, дают возможность оценить потребность на основе определяющих ее факторов, таких как чис-

ло умерших, в том числе от различных причин, распространенность симптомов, частота госпитализаций в определенные периоды времени, использование различных служб здравоохранения, прежде всего оказывающих ПМП.

Впервые изучением потребности населения в ПМП стали заниматься английские специалисты, которые начали изучение потребности населения в ПМП в начале 1990-х годов с использованием эпидемиологических методов. Метод определения потребности в ПМП, предложенный I. Higginson, основан на изучении показателей смертности населения от отдельных причин и распространенности основных патологических проявлений болезни, или основных симптомов/жалоб, требующих паллиативной терапии, у пациентов, умерших от ЗНО или другого прогрессирующего хронического заболевания. В своих исследованиях она пользуется результатами крупных эпидемиологических исследований распространенности симптомов у пациентов, умерших от прогрессирующих хронических заболеваний, проведенных ранее Seale C. A (1991) и Cartwright A (1991), в которых было опрошено 3000 родственников пациентов, умерших от рака, и 7000 родственников умерших от других хронических заболеваний. Данный метод очень ценен, так как он дает информацию о состоянии конкретного пациента, его жалобах, а, следовательно, и индивидуальных потребностях.

Для выявления и оценки интенсивности патологических симптомов, беспокоящих пациента с диагнозом ЗНО, традиционно используется ряд стандартизированных опросников:

- Опросник оценки основных симптомов (M. D. Anderson Symptom Inventory, MDASI);
- Роттердамский инструмент оценки симптомов (The Rotterdam Symptom Checklist);
- Эдмонтонская система оценки симптомов (The Edmonton Symptom Assessment System);
- Шкала оценки симптомов (Memorial Symptom Assessment Scale).

Наиболее простым и удобным для применения на фоне поддерживающей терапии опросником является Эдмонтонская система оценки симптомов ESAS (The Edmonton Symptom Assessment System).

Более точно потребность определяется при комплексной оценке физического состояния и жалоб больных, психологических и социальных проблем, полученной при проведении масштабных социологических опросов.

Среди опросников, использующихся в настоящее время для комплексного определения нарушений физического, психологического и социального функционирования, для оценки качества жизни онкологических пациентов, нуждающихся в паллиативной помощи, рекомендуются:

- МакГилловский опросник качества жизни (McGill Quality of Life Questionnaire).
- Индекс качества жизни – онкологическая версия (Quality of Life Index – Cancer Version, QLI).
- Шкала качества жизни для онкологических пациентов (Quality of Life Scale for Cancer, QoL–CA).

Общее состояние онкологических пациентов чаще всего оценивается по индексу Карновского (0–100%) или Шкале ECOG-ВОЗ (0–4 балла).

Альтернативным подходом для оценки потребности в ПМП может быть анализ оказанных данному контингенту различных медицинских услуг в медицинских организациях, в которых пациенты получали ПМП в связи с прогрессированием заболевания (число и повод посещения поликлиники, вызов врача на дом, число госпитализаций в хоспис или отделение ПМП и содержание полученной помощи].

В нашей стране единичные исследования были посвящены научно обоснованному определению потребности в ПМП по фактическому использованию служб здравоохранения на основе изучения объемов и места оказания амбулаторно-поликлинической медицинской помощи, а также объемов стационарной медицинской помощи в последний год жизни пациентам, умершим от ЗНО.

В соответствии с Государственным заданием Минздрава России № 056-00149-18-00 на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов Московским государственным медико-стоматологическим университетом им. А.И. Евдокимова была выполнена научно-исследовательская работа (НИР) в рамках дополнительного финансирования «Разработка современных технологий паллиативной медицинской помощи неизлечимым онкологическим больным», целью которой было повышение эффективности оказания паллиативной медицинской помощи неизлечимым пациентам онкологического профиля путем внедрения современных технологий, повышение качества их жизни.

Одним из ключевых исследований являлось определение потребности в ПМП пациентов онкологического профиля (18 лет и старше). С этой целью было проведено эпидемиологическое исследование, в основные задачи которого входило:

1. Провести изучение статистических показателей, характеризующих заболеваемость и смертность населения от ЗНО в Российской Федерации.
2. Изучить распространенность и степень выраженности основных патологических симптомов у онкологических пациентов, состоящих на учете, а также выявить проблемы психологического, социального и духовного характера (социологическое исследование).
3. Определить, какое число пациентов с ЗНО в нашей стране нуждается в обезболивании, в том числе с применением сильных опиоидных анальгетиков, и адекватно ли интенсивности боли в настоящее время проводится в регионах лечение хронического болевого синдрома.
4. Определить потребность данного контингента пациентов в различных видах ПМП на основании распространенности и выраженности симптомов и оценки врачей таковой потребности (результаты социологического исследования).
5. Разработать предложения по совершенствованию организации ПМП пациентам онкологического профиля.

Эпидемиологическое исследование проводилось в три этапа:

I этап – эпидемиологический анализ по имеющимся официальным статистическим данным: изучение статистических показателей, характеризующих заболеваемость и смертность взрослого населения от ЗНО в зависимости от возраста и пола, клинической группы, локализации первичной очага ЗНО в регионах-участниках и в целом в Российской Федерации;

II этап – наблюдательное аналитическое исследование с целью изучения потребности пациентов со ЗНО в ПМП методом социологического опроса:

1 – анкетирование пациентов ЗНО с целью выявления спектра симптомов, степени их интенсивности и других проблем, определяющих потребность в ПМП;

2 – оценка врачами, курирующими пациента, симптомов и синдромов, имеющихся у пациента, и потребности в различных видах ПМП (амбулаторно, в том числе на дому силами выездной патронажной службы ПМП, в условиях отделения ПМП или хосписа, отделения сестринского ухода);

III этап – статистическая обработка и анализ полученных данных.

При разработке методики и программы данного исследования учитывался опыт проведения эпидемиологических исследований с целью изучения потребности пациентов в паллиативной помощи ведущими зарубежными экспертами.

Исходя из имеющихся данных отечественной и зарубежной литературы, эксперты делают заключение, что для определения потребности в паллиативной медицинской помощи следует проводить изучение распространенности симптомов/жалоб пациентов, их состояния, психологического статуса и социального окружения и обязательными условиями при проведении эпидемиологического исследования являются изучение распространенности симптомов и оценка других показателей в целой популяции пациентов с ЗНО. Поэтому в качестве генеральной совокупности была выбрана вся популяция пациентов в возрасте 18 лет и старше, состоящих на учете по поводу ЗНО, на конец 2017 года, которая составила в целом контингент из 2821 пациента.

Для обеспечения репрезентативности выборки пациенты отбирались случайным образом, для охвата различных контингентов опрос проводился на разных этапах оказания медицинской помощи:

• в территориальных поликлиниках, в том числе на дому (на приеме у врача в кабинете ПМП, при патронаже выездной службой паллиативной медицинской помощи);

• в отделениях паллиативной медицинской помощи и хосписах;

• на приеме в поликлинике и в стационарах профильных отделений онкологического диспансера.

• Социологическое исследование проводилось с использованием разработанных на основе стандартизированной анкеты международного образца «Опросника пациента» (ОП) и «Индивидуальной регистрационной карты» врача (ИРК). ОП заполнялся пациентом лично или с помощью доверенного лица. Он состоит из нескольких разделов, в которых содержатся вопросы для оценки часто встречающихся патологических симптомов и степени их выраженности, функциональных возможностей, общего самочувствия пациента, необходимости в посторонней помощи и различных видах ухода и духовной поддержки, психологического состояния, социальных проблем. Задачи проведения данного раздела исследования – изучить распространенность и степень выраженности основных патологических симптомов у онкологических больных, выявить основные психологические, социальные и духовные проблемы, определить контингент пациентов, которые нуждаются в различных видах ПМП.

Информация, полученная от пациентов, заполнивших ОП, позволяет определить, в какой медицинской организации постоянно наблюдается пациент, есть ли у него возможность получать помощь у специалистов ПМП (врача, медицинской сестры, психолога, социального работника), в каком подразделении ПМП и как часто он получает этот вид помощи, удовлетворен ли он оказываемой ПМП (если он получал ПМП).

Задачи ИРК – оценить состояние пациента и выявить наличие показаний для оказания ему ПМП (специализированной или первичной/неспециализированной), а также решить, в каком виде ПМП он нуждается в настоящее время. ИРК состоит из 15 вопросов и заполняется лично врачом, под наблюдением которого находится пациент. В ИРК врач заносит полный клинический диагноз пациента; отмечает наличие основных симптомов и синдромов, имеющихся у больного, и степень их выраженности (20 позиций, включая наличие хронического болевого синдрома, пролежней и ран, асцита, плеврита, эндогенной интоксикации, кахексии, признаков церебральной, дыхательной, почечной, печеночной, сердечно-сосудистой недостаточности); указывает проведенные диагностические мероприятия, которыми подтверждены данные состояния; основное медикаментозное лечение с подробным описанием назначенных препаратов для купирования хронического болевого синдрома; проведенные или планируемые для проведения в ближайшее время манипуляции с применением малоинвазивных и инструментальных методов лечения

(малоинвазивная хирургия, респираторная поддержка, детоксикация, фотодинамическая терапия, региональное обезболивание, нутритивная поддержка).

Важным разделом в ИРК является отражение мнения врача, в каком виде ПМП будет нуждаться пациент в ближайшее время (наблюдение участкового врача, патронаж на дому медицинской сестрой или выездной патронажной службой ПМП, стационарное лечение – в условиях онкологического диспансера, отделения ПМП, хосписа, отделения/дома сестринского ухода). Кроме того, врач определяет предполагаемый прогноз в отношении жизни данного пациента и основную причину для госпитализации, если она необходима. Таким образом, врач, заполняя ИРК, является экспертом, определяющим контингент больных ЗНО, которым необходима ПМП, и организационную форму ПМП.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняли участие пациенты в возрасте от 25 до 97 лет, из них женщины составили 56, 4% (средний возраст 62 года), мужчины – 43,6% (средний возраст 64 года). Среди всех опрошенных пациенты 4-й клинической группы составили 50,2% и 2-й клинической группы — 46,1%[1]. По международной классификации стадий ЗНО (TNM) третья стадия Т3 была зарегистрирована у 30,9% пациентов, Т4 — у 24,0%, Т2 — у 28,2% и Т1 — у 14,0% респондентов.

В результате проведенного исследования были получены следующие данные:

1. Структура опрошенных по локализации ЗНО: молочная железа (20,0%); трахея, бронхи, легкое (12,6%); прямая кишка, ректосигмоидальное соединение, анус (8,9%); предстательная железа (8,8%); желудок (7,4%) и ободочная кишка (5,7%). ЗНО с множественной локализацией составили 2,4% общего числа пациентов/случаев, что в целом соответствует структуре по локализации в РФ.

2. Наличие отдаленных метастазов выявлено при постановке диагноза у 34,4% , на момент опроса – у 51,5% пациентов.

3. Распространенность патологических симптомов у пациентов, полученная в результате анализа самооценки пациентом, представлена следующим образом (рис. 1):

- слабость — 83,2%;
- утомляемость — 79,7%;
- боль — 74,4%;
- снижение аппетита — 64,5%;
- бессонница — 49,6%;
- депрессия — 47,3%;
- тошнота — 46,7%;
- одышка — 46,3%;
- запор — 36,3%;
- кашель — 28,0%;
- рвота — 26,0%;
- затруднение глотания — 18,7%;
- диарея — 11,9%;
- пролежни — 3,4%.

[1] Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 апреля 1999 г. № 135 «О совершенствовании системы Государственного ракового регистра» http://base.garant.ru/4175904/.

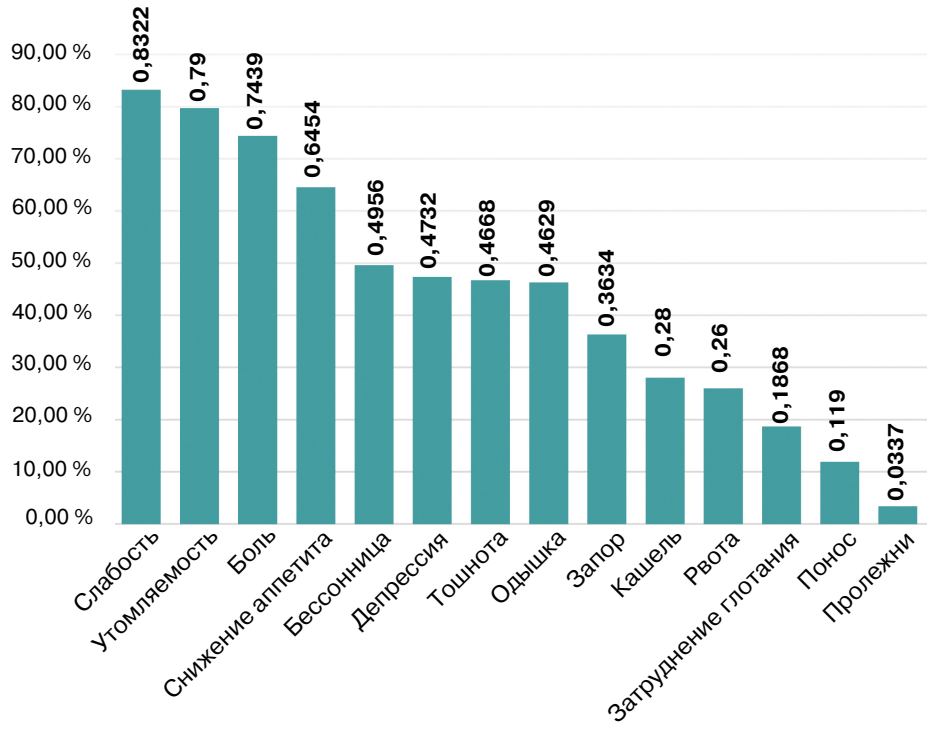


Рис. 1. ***Распространенность основных симптомов, беспокоящих пациентов, на основании их самооценки (% от числа опрошенных пациентов)***

По результатам опроса у пациентов было выявлено от 1 до 16 (в среднем 5) патологических симптомов. В 1,5% случаев наблюдались пролежни, в 1,8% — патологические переломы костей.

4. Распространенность патологических симптомов по данным анкетирования врачей.

По оценке врача у пациентов имеются следующие симптомы и синдромы (рис. 2) вне зависимости от степени их выраженности:

- хронический болевой синдром – 71,0;
- нарушение сна – 43,8%;
- тошнота – 42,3%;
- депрессия – 38,1%;
- эндогенная интоксикация – 34,8%;
- дыхательная недостаточность – 32,0%;
- сердечно-сосудистая недостаточность – 31,3%;
- констипация – 22,4%;
- рвота – 19,9%;
- церебральная недостаточность – 17,4%;
- дисфагия – 17,3%;
- печеночная недостаточность – 14,7%;
- асцит – 11,2%;
- почечная недостаточность – 9,9%;
- плеврит – 8,7% .

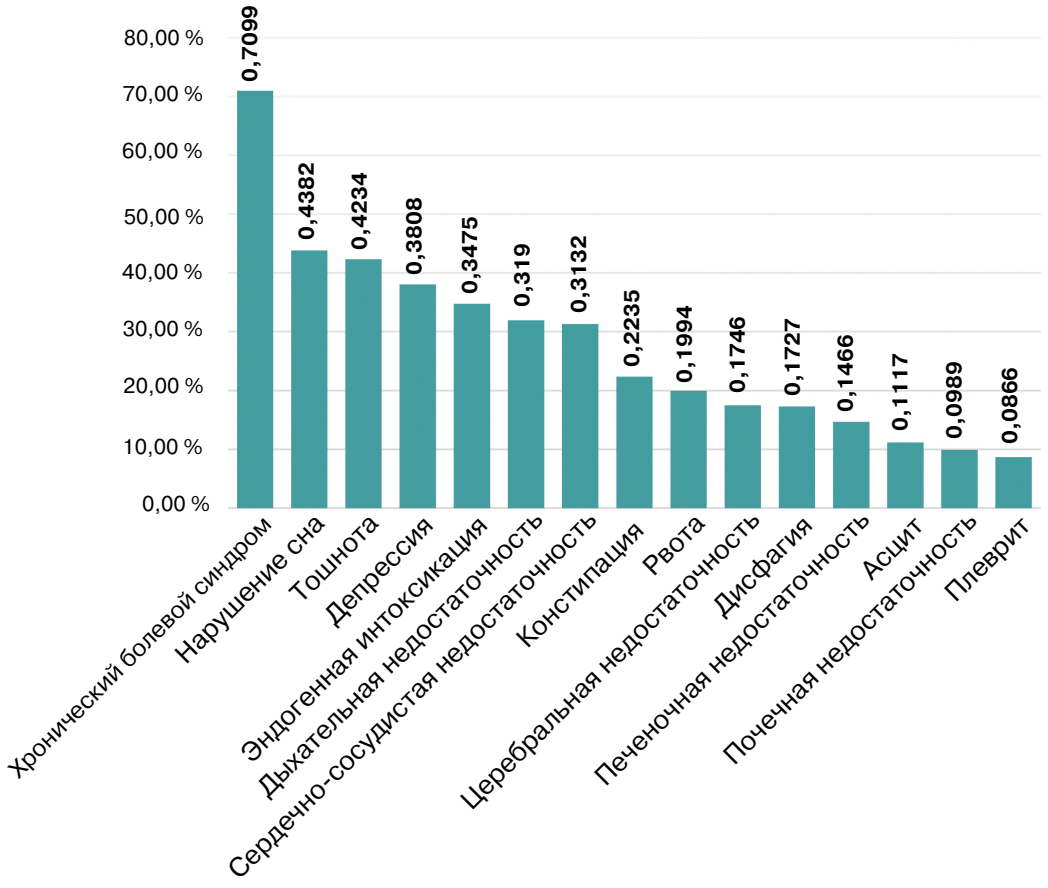


Рис. 2. ***Наиболее часто встречающиеся симптомы и синдромы у пациентов с диагнозом ЗНО, состоящих на учете в онкологической службе (% от общего числа опрошенных пациентов по мнению врачей, которые проводили оценку)***

5. Потребность в контроле симптомов и медицинской помощи по данным опроса врачей:

- в наблюдении на дому участковым терапевтом — 49,2%;
- патронаже выездной патронажной службой паллиативной медицинской помощи — 32,9%;
- лечении в условиях онкологического диспансера — 32,3%;
- отделения паллиативной медицинской помощи — 30,4%;
- хосписа — 6,6%;
- больницы общего профиля — 3,8%;
- отделения/дома сестринского ухода — 0,8%;
- в патронаже на дому медицинской сестрой — 13,1%[1].

6. Потребность пациентов в отдельных видах специализированной медицинской помощи на момент опроса или в ближайшем будущем, по мнению врачей (рис. 3):

- дезинтоксикации — 35,9%;
- нутритивной поддержке — 27,7%;
- малоинвазивной хирургии — 13,0%;

[1] Учитывая, что ряд врачей отметили несколько видов ПМП, общая сумма более 100%.

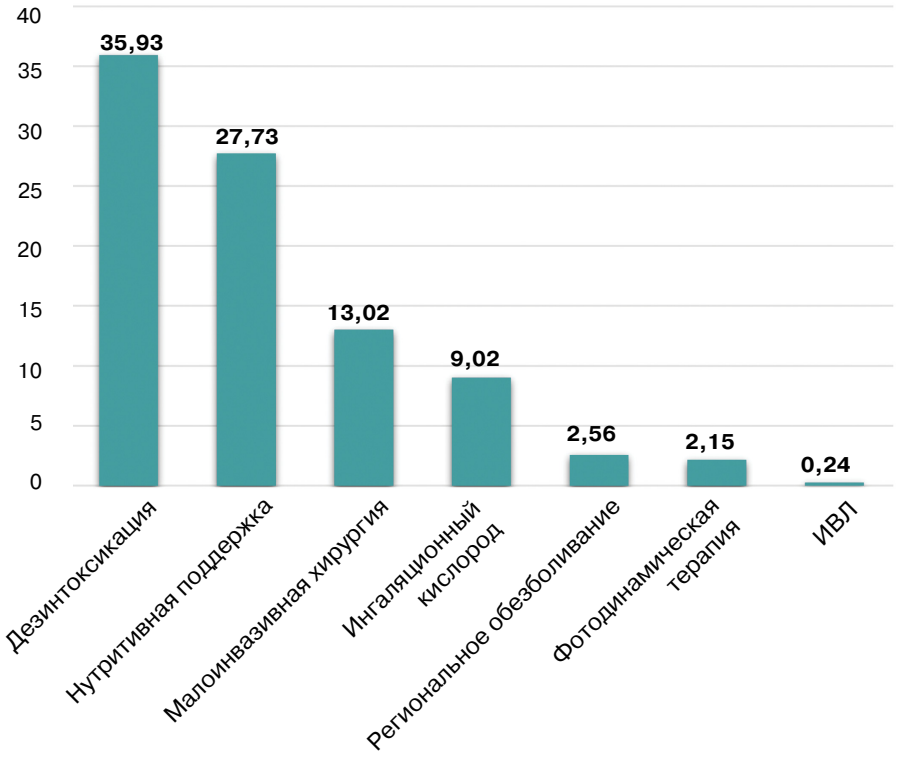


Рис. 3. ***Доля респондентов, которые нуждались в проведении различных медицинских вмешательств на момент проведения опроса (по мнению врача, % от общего числа опрошенных)***

- ингаляции кислорода — 9,0%;
- в инвазивной ИВЛ — 0,2%;
- регионарном обезболивании — 2,6%;
- фотодинамической терапии — 2,2%;
- локальной гипертермии — 0,3%.

7. Потребность пациентов в ПМП.

По результатам исследования минимальная и максимальная потребность в ПМП онкологических пациентов, основанная на анкетировании пациентов в соответствии с их описанием выраженности и распространенности симптомов, составила соответственно 30,4% и 63,5% от числа респондентов. Полученные значения коррелируют с зарубежными данными по данной тематике.

Результаты оценки потребности в ПМП по имеющимся у пациента симптомам и синдромам, по оценке врачей, подтверждают, что в ПМП нуждаются не менее 28,8% от числа опрошенных пациентов.

Проведенные расчеты дают основание считать, что в оказании паллиативной специализированной медицинской помощи (МП) в условиях отделения ПМП нуждаются не менее 20,2%, в условиях стационара хосписа – не менее 5,8%. Потребность в паллиативной специализированной МП, определенная на основании необходимости в проведении

малоинвазивных вмешательств, применяемых в паллиативной медицине с целью улучшения качества жизни пациентов, составила 15,8% относительно всего числа опрошенных, что позволяет утверждать, что не менее 15,0% опрошенных (с учетом доверительного интервала) нуждаются в паллиативной специализированной МП[1].

8. Анализ результатов показал, что для диагностики патологических симптомов и причин их развития врачами использовались следующие методы:

1. Сбор анамнеза и физикальный осмотр пациента.
2. Применение оценочных шкал.
3. Лабораторная диагностика.
4. Функциональная диагностика.
5. Рентгенологическое исследование.
6. Эндоскопическое исследование.

Все проводимые методы диагностики были эффективны, так как позволили выявить у пациентов различные патологические симптомы, что в итоге дало возможность провести их своевременную коррекцию и улучшить качество жизни этих пациентов. Каких-либо нежелательных явлений при проведении диагностических исследований не выявлено, что говорит об их безопасности.

ВЫВОДЫ

В результате проведенного исследования можно констатировать, что минимальная и максимальная потребность онкологических пациентов в ПМП составляет 28,7% и 61,7% от числа пациентов 2-й и 4-й клинических групп, состоящих на диспансерном учете. Следовательно, в РФ в ПМП могут нуждаться от 341 886 до 734 978 человек, из общего контингента 1 190 826 пациентов 2-й и 4-й клинической групп, состоящих на учете в онкологической службе РФ на конец 2017 года.

Данные показатели могут различаться в отдельных регионах в зависимости от заболеваемости ЗНО, запущенности и смертности.

Вместе с тем потребность в паллиативной специализированной МП по оценке врачей составляет до 20,0% от данного контингента пациентов (не менее 20,2% в отделении ПМП, не менее 5,8% в хосписе, и не менее 15,8% нуждаются в проведении малоинвазивных вмешательств).

Следовательно, в РФ в специализированной ПМП могут нуждаться не менее 178 624 человек (20,0% от 1 190 826 пациентов 2-й и 4-й клинических групп, состоящих на учете в онкологической службе).

Распространенность болевого синдрома у исследуемого контингента пациентов достигает 71,0% респондентов по оценке врачей и повышается до 74,0% по самооценке пациентов. При этом не менее 32,0% опрошенных по самооценке пациентов (с диагнозом ЗНО любой стадии) страдали от боли средней и сильной интенсивности, что соответствует результатам целого ряда зарубежных исследований (уровень боли у пациентов вне зависимости от стадии), проведенных в последние 40 лет.

Результаты данного исследования подтверждают мнение отечественных и многих зарубежных экспертов о необходимости интеграции ПМП в онкологическую службу с це-

[1] Доверительные интервалы рассчитаны методом Клоппера-Пирсона. — *Гржибовский А.М.* Доверительные интервалы для частот и долей // Экология человека. 2008. № 5. С. 57–60.

лью оказания ПМП не только больным с распространенными формами ЗНО или в последний год жизни, но и на более ранних стадиях развития онкологического заболевания.

В результате исследования были определены эффективные и безопасные методы диагностики патологических симптомов: использование оценочных шкал, функциональной диагностики (УЗИ, ЭКГ, ЭХО ЭГ, ФВД, УЗДГ сосудов, ОСГ), лучевой диагностики (КТ, МРТ, ПЭТ, ММГ, ирригоскопия, ОФЭКТ), лабораторной диагностики, эндоскопической диагностики (ФГДС, колоноскопия, бронхоскопия, уретероскопия, лапароскопия, торакоскопия, цистоскопия, ректороманоскопия), позволяющие выявлять различные патологические симптомы у пациентов.

Применяемые методы диагностики являются эффективными и безопасными, они позволяют выявить и оценить тяжесть патологических симптомов, а в ряде случаев своевременно выявить причину развития патологических симптомов и оказать качественную ПМП.

Таким образом, проведенное эпидемиологическое исследование позволило научно обосновать потребность в ПМП пациентов онкологического профиля для дальнейшей разработки комплекса мероприятий по совершенствованию организации и повышению доступности ПМП этому тяжелому контингенту пациентов с целью улучшения качества их жизни.

Литература

1. *Введенская Е.С., Даютова М.В. Амбулаторно-поликлиническая помощь больным злокачественными новообразованиями в последний год жизни в системе оказания паллиативной медицинской помощи // Сибирский медицинский журнал. 2013; 2: 115–118.*

2. *Введенская Е.С., Варенова Л.Е. В поисках методологии определения потребности взрослого населения в паллиативной медицинской помощи // Паллиативная медицина и реабилитация. 2014; 4: 31–35.*

3. *Инструментальные методы в паллиативной медицине: Учебное пособие / Под ред. Г.А. Новикова, А.Д. Каприна, А.В. Важенина, С.И. Емельянова, А.Г. Малявина, М.А. Силаева, Е.В. Филоненко. М., 2019.*

4. *Ионова Т.И., Никитина Т.П., Новик А.А., Снеговой А.В. Практические рекомендации по оценке качества жизни у онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2017 (т. 7): 586–591.*

5. *Контроль симптомов в паллиативной медицине / Под ред. Г.А. Новикова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 272 с. : ил. (Серия «Библиотека врача-специалиста»).*

6. *Методологические подходы к оказанию специализированной паллиативной медицинской помощи. Методические рекомендации / Под ред. Г.А. Новикова. М.: Медицина за качество жизни, 2020. 208 с.*

7. *Новиков Г.А., Введенская Е.С., Зеленова О.В. и др. Эпидемиологическое исследование с целью оценки потребности онкологических пациентов в паллиативной медицинской помощи в России // Паллиативная медицина и реабилитация. 2018; 1:5-9.*

8. *Новиков Г.А., Зеленова О.В., Введенская Е.С., Рудой С.В., Вайсман М.А., Абрамов С.И. Социологическое исследование потребности населения страны в качественной паллиативной медицинской помощи // Паллиативная медицина и реабилитация. 2018; 2:5–8.*

9. *Новиков Г.А., Вайсман М.А., Рудой С.В., Подкопаев Д.В. Оценка эффективности оказания паллиативной медицинской помощи онкологическим пациентам // Паллиативная медицина и реабилитация. 2020. № 2. С. 5–11.*

10. *Паллиативная помощь онкологическим больным / Под ред. Г.А. Новикова, В.И. Чиссова. М.: ООД «Медицина за качество жизни», 2006. 192 с.*

11. *Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / Под ред. А.Д. Капри-*

на, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.

12. *Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.*

13. *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Российский центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии, 2020.*

14. *Рекомендации Rec. (2003) 24 Комитета министров Совета Европы государствам-участникам по организации паллиативной помощи. М.: Медицина за качество жизни, 2005. 30 с.*

15. *Baile WF, Palmer JL, Bruera E, et al. Assessment of palliative care cancer patients' most important concerns. Support Care Cancer. 2011; 19: 475–481.*

16. *Cartwright A. Changes in life and care in the year before death 1969–1987. J Pub Hlth Med 1991; 13 (2): 81–7.*

17. *Cohen SR, Mount BM, Strobel MG, et al. The McGill Quality of Life Questionnaire: A measure of quality of life appropriate for people with advanced disease. A preliminary study of validity and acceptability. Palliat Med. 1995; 9: 207–219.*

18. *Doyle D., Hanks G., MacDonald N. Introduction. Oxford textbook of Palliative Medicine. 1993. P. 3.*

19. *Epstein AM, Hall JA, Tognetti J et al. Using proxies to evaluate quality of life. Can they provide valid information about patient's health status and satisfaction with medical care. Medical Care 1989; 27(3): S91–S98.*

20. *Field D, Douglas C, Jagger C et al. Terminal illness: views of patients and their lay carers. Palliat Med 1995; 9: 45–54.*

21. *Higginson I, McCarthy M. Validity of the support team assessment schedule: do staffs' ratings reflect those made by patients or their families? Palliat Med 1993; 7: 219–28.*

22. *Higginson I, Priest P, McCarthy M. Are bereaved family members a valid proxy for a patient's assessment of dying? Soc Sci Med 1994; 38(4): 553–7.*

23. *Higginson IJ. Health care needs assessment: palliative and terminal care. In: Stevens A and Raftery J (eds) Health care needs assessment. Oxford: Radcliffe Medical Press, 1997, pp. 1–28.*

24. *Morin L., et al. Estimating the need for palliative care at the population level: a cross-national study in 12 countries. PALLIATIVE MEDICINE. 2017; 31(6): 526-536.*

25. *Murtagh, Fliss EM, Bausewein C, Verne J, Groeneveld EI, Kaloki YE, Higginson IJ. How many people need palliative care? A study developing and comparing methods for population-based estimates. Palliat Med. 2014; 28: 49–58.*

26. *Nadine Scholten N., Günther A.L., Pfaff H., Karbach U. The size of the population potentially in need of palliative care in Germany - an estimation based on death registration data. BMC Palliative Care. 2016; 15:29.*

27. *Rosenwax LK, McNamara B, Blackmore AM, et al. Estimating the size of a potential palliative care population. Palliat Med 2005; 19(7): 556–562.*

28. *Seale C. A. Comparison of hospice and conventional care. Soc Sci Med 1991; 32(2): 147–52.*

29. *van den Beuken-van Everdingen MH et al. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. J Pain Symptom Manage. 2016; 51(6): 1070-1090.*

30. *White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: part 1 and 2. Recommendations from the European Association for Palliative Care, 2010. Available from: URL: http://www.eapcnet.eu/LinkClick.aspx?fileticket=z4a-8JkAnFo%3d&tabid=732.*

31. *WHO Definition of Palliative Care. WHO, 2007 www.who.int/cancer/palliative/definition/en*

РАДИОТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМИ ОПУХОЛЕВЫМИ ПРОЦЕССАМИ

Паллиативная лучевая терапия

Е.В. Хмелевский, С.В. Медведев, Н.М. Бычкова

Для цитирования: Паллиативная лучевая терапия / Е.В. Хмелевский, С.В. Медведев, Н.М. Бычкова // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 35—45.

ВВЕДЕНИЕ

Лучевая терапия (ЛТ) уже более века остается одним из самых востребованных методов контроля над онкологическими заболеваниями. Она может выступать и как самостоятельная опция, и в качестве составляющей программ радикального лечения, рассчитанных на полное излечение. Но не менее часто и в первую очередь, когда течение заболевания приобретает хронический характер, облучение применяется почти исключительно с паллиативной целью.

В отличие от радикальной ЛТ важнейшая задача паллиативного облучения – купирование или профилактика тяжелых клинических проявлений, сопровождающих рост первичной опухоли или метастазов. Наиболее значимые среди них – болевой и обструктивный синдромы, а также кровотечения.

Еще и сегодня важнейшим в реализации программ паллиативного облучения остается ***принцип разумной достаточности***, подразумевающий использование умеренных суммарных дозовых нагрузок, не требующих применения сложных технологий подведения дозы, а также большой продолжительности лечебного курса. Этим требованиям вполне удовлетворяют традиционные 2D- и 3D-конформная ЛТ с эквивалентными суммарными дозами в пределах 30–40 Гр. В то же время прогресс противоопухолевой лекарственной терапии уже привел к ощутимому увеличению продолжительности жизни больных, страдающих диссеминированными онкологическими заболеваниями (в том числе такими распространенными, как рак молочной железы и простаты), что потребовало от паллиативной лучевой терапии более стойких локальных эффектов, без заметного повышения уровня токсичности. Это повысило востребованность технологий фотонного облучения с модуляцией интенсивности пучка — IMRT/VIMAT, обеспечивающих большую гомогенность дозы в мишени, при меньшем риске как ранних, так и поздних постлучевых осложнений.

Еще одной новацией последнего десятилетия явилась тактика условно радикального высокодозного облучения солитарных или олигометастатических очагов с целью увеличения времени до прогрессирования заболевания и повышения общей выживаемости. Эта тактика оправдана в первую очередь при новообразованиях, потенциально чувствительных к какому-либо из вариантов противоопухолевой лекарственной терапии. В подобной ситуации несомненно преимущество более дорогостоящих, но и более надежных технологий прецизионного стереотаксического облучения, реализуемого либо в варианте однократного (стереотаксическая радиохирургия —SRS), либо — фракционированного воздействия (стереотаксическая радиотерапия – SRT/SBRT).

Уже при более распространенных метастатических процессах роль, аналогичную противоопухолевой лекарственной терапии, может выполнять и радионуклидная или радиолигандная (она же – радиотаргетная, радиопептидная) терапия. Сегодняшний этап развития этого направления радиотерапии характеризуется не только все большей «таргетностью» современных радиофармпрепаратов, но и значительным расширением спектра используемых радионуклидов и в первую очередь – за счет более эффективных α-излучателей.

Таким образом, новые требования, предъявляемые сегодня к паллиативной лучевой терапии, все чаще заставляют нас не ограничиваться простыми вариантами 2D- и 3D-конформного облучения, но прибегать к наиболее «продвинутым» технологиям современной радиационной онкологии, позволяющим, в свою очередь, эффективнее контролировать течение распространенных опухолевых процессов, делая все более условной границу между понятиями «паллиативное» и «радикальное» лечение.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

У больных с диссеминированным раком молочной железы паллиативная лучевая терапия на зону первичного поражения показана в случае прогрессирования локального процесса, угрожающего или сопровождающегося нарастанием отека, плексита, распадом и кровотечением.

В облучаемый объем включаются вся пораженная молочная железа с подлежащими тканями грудной стенки, а также группы одноименных аксиллярных, парастернальных и надключичных лимфоузлов. Следует учитывать, что в отдельных случаях опухолевая инфильтрация может распространяться на мягкие ткани спины, переднюю брюшную стенку, вторую молочную железу.

Стандартной остается технология 3D-конформного облучения, причем паллиативные программы отличаются от радикальных лишь большим разнообразием разовых очаговых доз — от 2 до 8 Гр, а суммарная очаговая доза на всю пораженную железу доводится до 60–70 изоГр; буст на остаточную опухоль, как правило, не используется. Доза на надподключично-подмышечную область обычно не превышает 54–56 изоГр, хотя остаточные лимфоузлы могут облучаться дополнительно — до 60–64 изоГр.

При паллиативном облучении зон первичного поражения с очаговыми дозами 60—70 Гр, а также в случае облучения вторично пораженной противоположной молочной железы локальный контроль в зоне воздействия на протяжении всего периода наблюдения сохраняется у 70–75% больных.

РАК ЛЕГКОГО

Рост первичной опухоли и регионарных метастазов при местно-распространенном раке легкого сопровождается целым набором клинически значимых проявлений: кашлем, одышкой, дисфагией, болями в грудной клетке, повторяющимися кровотечениями, а порой (чаще – при мелкоклеточном раке) и формированием синдрома верхней полой вены (СВПВ). Нарастание этих симптомов на фоне медикаментозного лечения является показанием для паллиативного облучения. В объем облучаемых тканей, наряду с первичной опухолью, как правило, включаются и регионарные метастазы, нередко составляющие с ней единый конгломерат. Облучением первичной опухоли можно ограни-

читься у больных периферическим раком легкого с выраженным болевым синдромом, формирующимся в зоне прорастания грудной стенки. Традиционным при центральной локализации остается режим 36–42 Гр за 12—14 ежедневных фракций по 3Гр, однако допускается использование и более высоких разовых очаговых доз (РОД): 4–8,5 Гр, с эквивалентными суммарными дозами (СОД) – 40–50 Гр. В случае облучения периферических новообразований с целью обезболивания, так же как для купирования СВПВ, применимы и суперкороткие курсы: 12–15 Гр однократно или 20–24 Гр за 2 фракции с интервалом 5–7 дней. Эндобронхиальная высокомощностная брахитерапия как самостоятельный метод используется крайне редко, однако при изолированных локальных рецидивах после хирургического лечения она может оказаться весьма эффективной, позволяя добиться локального контроля более чем в половине случаев и общей 5-летней выживаемости почти у четверти пациентов. В подобных же ситуациях все чаще сегодня применяется прецизионное стереотаксическое облучение. Даже при повторном облучении рецидивных опухолей уровень годичного локального контроля может достигать 90%, однако следует учитывать, что и частота тяжелых постлучевых повреждений (Gr 3–5 по шкале RTOG/EORTC) на протяжении всего периода наблюдения продолжает расти, составляя через 1,5 года величину 25–30%.

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Крайне тяжелым течением отличается местно-регионарное прогрессирование опухолей головы и шеи, большинство из которых составляют плоскоклеточные раки гортани, дна полости рта и ротоглотки, носоглотки и придаточных пазух. Процесс сопровождается такими тягостными симптомами, как распад опухоли и кровотечения, дисфагия, нарушение дыхания, болевой синдром. Целью паллиативной лучевой терапии является наиболее полное купирование подобных проявлений, доставляющих не только физические, но и тяжелые моральные страдания. Вероятно, именно в подобных ситуациях, из-за естественного стремления к большему радикализму (эти больные редко погибают в результате диссеминации), особенно сложно определить тонкую грань между возможностью получения стойкого противоопухолевого эффекта и риском трудноперенесимых постлучевых повреждений. Дифференцированный подход к выбору программ паллиативной лучевой терапии должен основываться в первую очередь на оценке рисков развития фатальных осложнений опухолевого роста: массивного кровотечения и некупируемых обструктивных проявлений. В случае высокой вероятности быстрого развития этих осложнений целесообразны максимально компактные варианты прецизионного облучения: 3–4 фракции по 6–8 Гр с интервалом 1–3 дня, с включением в облучаемый объем лишь основного массива опухоли. При сравнительно невысоком риске немедленных фатальных осложнений программа ЛТ может быть максимально приближена к радикальной: РОД– 1,8–3 Гр с эквивалентными СОД– 54–56 Гр, с включением в объем облучаемых тканей всех заинтересованных регионарных зон и с возможным бустом на зону первичного поражения до 60–70 Гр. Современные технологии как фотонной, так и протонной лучевой терапии позволяют все чаще использовать повторные курсы облучения при опухолях головы и шеи. Эффективность SBRT в подобных ситуациях может отличаться весьма высоким уровнем локального контроля: в районе 50% — к концу первого и 30% — второго года наблюдения и 2-летней общей выживаемостью – до 40%.

ОПУХОЛИ ТАЗА

Паллиативное облучение зоны первичного поражения при диссеминированном раке простаты, прямой кишки, мочевого пузыря, шейки и тела матки целесообразно у больных с кровотечениями, сдавлением полых органов и сосудистых пучков, болевым синдромом, нарастающими на фоне продолженного роста первичной опухоли и /или регионарных метастазов. Нередко в подобных ситуациях поражение занимает значительные объемы таза, распространяясь не только на мягкие ткани, но и на костные структуры. Наиболее универсальными остаются варианты 3D-конформного облучения до эквивалентных доз 36–50Гр за 12–25 ежедневных фракций по 2–3 Гр. В ситуациях, когда прогноз расценивается как крайне неблагоприятный, а прогнозируемая продолжительность жизни не превышает нескольких месяцев, предпочтительнее выглядят суперкороткие курсы: 1–2 фракции по 8–12 Гр. Следует иметь в виду, что проведение ЛТ на фоне прямого прорастания опухолью стенок полых органов почти неизбежно повлечет за собой формирование свищей и соустий. Превентивная колостомия и/или уретеро-, нефростомия могут оказаться в подобных случаях жизненно необходимыми.

Отдельно следует рассматривать ситуацию олигометастатического рака простаты. Попытки реализации у части больных самостоятельной ЛТ с включением в зону воздействия дополнительно нескольких (обычно – от 1 до 3) метастатических очагов представляются оправданными, в том числе из-за возможной отсрочки формирования гормонорезистентности. Очаговые дозы в целом заметно не отличаются от применяемых при радикальной ЛТ и достигают 50–54 изоГр на весь объем малого таза и 70–74 изоГр на простату. Отдельные метастатические очаги облучаются, как правило, с использованием технологий IMRT или SBRT с дозами 50–56 изоГр, подводимыми за 2–4 фракции по 6–12 Гр. Подобные программы обеспечивают локальный контроль в зоне первичного поражения у 80–85% больных, а в зоне метастатических очагов — до 90–100%.

РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Выявление данного заболевания на 4-й стадии имеет самый высокий среднероссийский показатель 59,5%, летальность больных в течение года с момента установления диагноза составляет 67,7%.

Необходимость контроля местного заболевания, предотвращения боли, кровотечения и непроходимости протоков, которые негативно влияют на качество жизни пациентов, является очевидной.

Показанием к проведению паллиативной лучевой терапии являются:

- нерезектабельные и неоперабельные опухоли;
- выраженный хронический или острый болевой синдром, слабо поддающийся анальгетической терапии;
- кровотечение из разрушенных опухолью сосудов;
- сдавление протоков поджелудочной железы, обструкция желчных путей, дуоденальная непроходимость при невозможности эндоскопических или хирургических способов коррекции;
- метастатическое поражение поджелудочной железы или рядом расположенных с ней лимфатических узлов;
- рецидив опухоли поджелудочной железы после хирургического лечения.

При проведении паллиативной лучевой терапии в объем облучения включают локально опухолевую ткань (головка, или тело, или хвост) и зону наиболее вероятного распространения опухоли (пораженные лимфатические узлы и зоны опухолевой инвазии), используются следующие технологии: 3D-конформная лучевая терапия; IMRT — лучевая терапия с модуляцией интенсивности; VMAT («RapidArc») — лучевая терапия с модуляцией интенсивности арками. Применяют короткие курсы радиотерапии, разовая очаговая доза от 3 до 7,5 Гр, 5 раз в неделю, ежедневно, до суммарной очаговой дозы 30–37,5 Гр соответственно. При гипофракционировании биологическую эквивалентную дозу (EQD2) для опухоли и критических тканей рассчитывают на основе LQ модели, сопоставляя полученные данные с таблицами толерантности критических структур. Купирование болевого синдрома при местно-распространенном или рецидивном раке поджелудочной железы после стереотаксической лучевой терапии составляет 70%, а медиана выживаемости — от 13 до18 мес.

РАК ЖЕЛУДКА

Рак желудка является пятым по распространенности злокачественным новообразованием в мире и третьим в структуре смертности. Локальная прогрессия опухоли является причиной появления таких симптомов, как: потеря аппетита, тошнота, рвота, дисфагия, боль, кровотечение (мелена, гематемезис) и непроходимость. Показанием к проведению паллиативной лучевой терапии являются: нерезектабельные и неоперабельные опухоли желудка; опухоли, не поддающиеся лекарственному лечению; в случае возникновения вышеперечисленной симптоматики на фоне высокой лекарственной токсичности или при отказе от проведения химиотерапии; болевой синдром, слабо поддающийся анальгетической терапии; желудочное кровотечение; обструкция кардиального и пилорического отдела желудка и, как следствие, возникновение непроходимости, которую невозможно разрешить с помощью проведения эндоскопических методов; симптомное метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов; рецидив опухоли желудка после ранее проведенного лечения.

Паллиативная радиотерапия при раке желудка привлекательна эффективностью и неинвазивностью. Часто это единственный предлагаемый вид воздействия на опухоль в случае отказа от всех иных локальных и системных паллиативных методов лечения: паллиативной резекции, желудочного шунтирования, стентирования, лазерной коагуляции, противоопухолевой лекарственной терапии. При проведении паллиативной лучевой терапии в объем облучения включают весь желудок либо пораженную часть желудка (при условии хорошей визуализации опухоли с помощью КТ, ПТ/КТ или МРТ). Используются такие технологии, как: трехмерная конформная лучевая терапия; статическая и динамическая лучевая терапия с модуляцией интенсивности фотонных пучков. Применяют короткие курсы радиотерапии, разовая очаговая доза 3 Гр, 5 раз в неделю, ежедневно, 10–12 фракций в течение двух — двух с половиной недель, до суммарной очаговой дозы 30–36 Гр соответственно. В недавно проведенных исследованиях было отмечено нарастание положительного эффекта при эскалации дозы с 30 до 36 Гр. Частота позитивных ответов при кровотечении, болевом синдроме и непроходимости составила 80%, 100% и 100% соответственно. Значительные улучшения также наблюдались при анорексии, тошноте и рвоте. Лечение хорошо переносилось, и лишь у 5% пациентов определялась токсичность 3-й степени.

МЕТАСТАЗЫ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ

Метастатическое поражение головного мозга отмечается у 20–40% онкологических больных. Сроки выявления метастазов (обычно – в течение первых трех лет после установления диагноза) зависят от стадии заболевания и биологических особенностей первичной опухоли. В структуре метастатического поражения головного мозга первое место занимает рак легкого — 48%, далее следуют рак молочной железы — 15%, меланома — 9%, рак толстой кишки — 5%, рак почки — 4%. Следует отметить, что благодаря успехам в терапии первичных опухолей, улучшению методов диагностики и визуализации и, как следствие, увеличению общей продолжительности жизни метастатическое поражение головного мозга выявляется в последнее время все чаще.

Паллиативная лучевая терапия проводится сегодня у 70% пациентов с метастазами в головной мозг. На основании результатов двух рандомизированных клинических исследований 3-й фазы, показавших улучшение общей выживаемости при использовании облучения всего головного мозга (ОВГМ) по сравнению с группой наблюдения, был сделан вывод, что лучевая терапия является основным методом лечения метастатического поражения ЦНС.

Показанием к проведению паллиативной лучевой терапии являются:

- нерезектабельный и неоперабельный метастатический очаг в головном мозге;
- множественные (более 4) метастатические очаги в головном мозге;
- отек головного мозга со смещением срединных структур (но не более 10 мм) при невозможности проведения хирургического лечения;
- метастатическое поражение оболочек центральной нервной системы (ЦНС).

При облучении больных с метастатическим поражением головного мозга применяются следующие технологии:

- 3D-CRT — трехмерная конформная лучевая терапия;
- статическая (IMRT) и динамическая (RapidArc/VIMAT) лучевая терапия с модуляцией интенсивности;
- SRS/SRT — стереотаксическая радиохирургия и радиотерапия.

Облучение всего головного мозга (ОВГМ) остается стандартной методикой паллиативной радиотерапии пациентов с множественным (более четырех очагов) метастатическим поражением головного мозга (МПГМ): РОД 3 Гр, 5 раз в неделю, 10 фракций, СОД 30 Гр. Риск поздних лучевых повреждений у больных, переживших 9 месяцев, составляет 10% (QUANTEC). При продолжительности жизни более 6 месяцев, а также при проведении лучевой терапии одновременно с химиотерапией целесообразно использовать РОД 2,5 Гр 5 раз в неделю до СОД 37,5 Гр. Наряду с ОВГМ при паллиативном лечении может быть предложена прецизионная стереотаксическая радиотерапия на отдельные очаги поражения– вид лучевой терапии, при которой доза от 24 до 48 Гр подводится за 1–5 фракций, в зависимости от размеров очага и толерантности критических органов. Показаниями к проведению стереотаксической радиотерапии являются: наличие от 1 до 4 метастазов суммарным объемом не более 40 $см^3$, размер наибольшего очага до 3,5 см, хорошая визуализация опухоли при МРТ-исследовании, а также состояние больного по шкале Карновского $\geqslant$70% и ожидаемая продолжительность жизни не менее трех месяцев. Относительные противопоказания к лучевой терапии: метастазы в головном мозге с распадом или кровоизлиянием, выраженный перифокальный отек или гидроцефалия, не ответившие на дегидратационную терапию, смещение срединных структур головного мозга на 10 мм и более, выраженная неврологическая симптоматика, не купирующаяся кортикостероид-

дами, стойкая дезориентированность пациента и иные состояния, при которых оценка по шкале Карновского не превышает 30 баллов.

Лучевая терапия при наличии перифокального отека проводится на фоне дегидратационной терапии: дексаметазон в суточной дозе от 8 до 24 мг за 2–3 введения; диакарб 250 мг утром, внутрь. При незначительном перифокальном отеке и отсутствии неврологической симптоматики возможно проведение лучевой терапии без назначения кортикостероидов.

Эффективность лучевой терапии на область головного мозга выше в комбинации с рядом препаратов, обладающих с ней синергизмом (темозоламид, топотекан, иммунотерапия, таргетная терапия и др.). При наличии генных мутаций (Her2/neu, Braf, ALK) и отсутствии выраженной общемозговой симптоматики проведение лучевой терапии целесообразно отсрочить (от 1 до 2 месяцев) до реализации положительного эффекта назначенных соответствующих таргетных препаратов, в случае регрессии интракраниальных очагов лучевую терапию следует провести только при их возобновленном росте или появлении новых очагов.

В настоящее время прогностические и предиктивные факторы у больных с метастатическим поражением головного мозга являются специфичными для каждого гистологического типа опухоли. Одной из шкал, которая может быть использована для их оценки, является «специфичная для заболевания шкала прогностической оценки» – Disease-Specific Graded Prognostic Assessment (DS-GPA). Продолжительность жизни пациентов с метастатическим поражением головного мозга зависит от суммации таких прогностических факторов, как: возраст, общее состояние пациента (индекс Карновского), гистологический тип опухоли, наличие генных мутаций в опухолевой ткани, число, локализация, размер и общий объем интракраниальных очагов, наличие канцероматоза оболочек головного мозга, наличие экстраракраниальных метастазов и возможность их контроля (доступность современной лекарственной противоопухолевой терапии) — и может составлять от 3 до 25, а в редких случаях и до 60 месяцев.

МЕТАСТАЗЫ В ПЕЧЕНЬ

Печень является наиболее частой локализацией гематогенного распространения метастатического процесса при различных опухолях. Богато развитая сосудистая система печени – как артериальная, так и венозная (портальная) — формирует благоприятные условия для развития метастазов из циркулирующих в кровотоке опухолевых клеток. У 20–30% всех онкологических пациентов метастатическое поражение печени выявляется при постановке первичного диагноза. В абсолютных показателях наиболее частой причиной развития метастатического поражения печени являются рак молочной железы, колоректальный рак и рак желудка.

Наличие метастазов в печени сегодня далеко не у всех пациентов является препятствием для выполнения хирургического лечения, но практически всегда требует проведения интенсивной системной противоопухолевой терапии, соответствующей гистологическому типу метастазов в печени.

Показанием к проведению паллиативной лучевой терапии являются:

• нерезектабельные и неоперабельные метастазы в печень, не поддающиеся системному воздействию;

• выраженный хронический или острый болевой синдром, слабо поддающийся анальгетической терапии;

• сдавление крупных желчевыводящих протоков, при невозможности хирургической или трансэндоскопической коррекции;

• рецидивный рост метастатического очага в печени, после ранее проведенных локальных методов (радиочастотная аблация, селиктивная химиотерапия, стереотаксическая лучевая терапия, гипертермия, хирургическое лечение).

В настоящее время лучевая терапия на весь объем печени используется крайне редко (исключением является поражение органа при лимфоме) из-за высокого риска повреждения паренхимы и возникновения печеночной недостаточности при подведении высоких доз ионизирующего излучения.

При проведении локальной паллиативной лучевой терапии в объем облучения включают визуализируемый метастатический очаг и зону вероятной опухолевой инвазии. Используются следующие технологии фотонного облучения: 3D-конформная лучевая терапия; статическое (IMRT) и динамическое (VMAT/RapidArc) облучение с модуляцией интенсивности пучка. Применяют короткие курсы радиотерапии с разовыми очаговыми дозами от 6 до 7,5 Гр, 5 раз в неделю, ежедневно, до суммарных очаговых доз 30–37,5 Гр соответственно. При гипофракционировании биологическую эквивалентную дозу (EQD2) для опухоли и критических тканей рассчитывают на основе LQ модели, сопоставляя полученные данные с таблицами толерантности критических структур. В случае хорошего прогноза общей выживаемости у пациентов с олигометастатическим (до 3 очагов) поражением органа, с размером очагов до 5,0–6,0 см и при отсутствии близко расположенных критических структур целесообразно проведение стереотаксической лучевой терапии высокими дозами на фоне контроля дыхания: РОД 15 Гр, 3 раза в неделю, СОД 45 Гр.

Современная лучевая терапия, даже на фоне неэффективной системной лекарственной терапии у больных с олигометастатическим поражением органа, позволяет достичь 2-летнего локального контроля в 80% случаев.

МЕТАСТАЗЫ В СКЕЛЕТ

Метастазы в скелет являются одним из наиболее частых проявлений прогрессирования онкологических заболеваний. Вероятность их развития при различных злокачественных новообразованиях составляет 40–45%. Рак молочной железы, простаты, щитовидной железы, легкого, почки, саркомы, меланома относятся к наиболее часто метастазирующим в кости опухолям. Паллиативная лучевая терапия наряду с различными вариантами лекарственного и хирургического лечения позволяет купировать болевой синдром, а также другие клинические проявления, связанные с такими осложнениями костных метастазов, как компрессия спинного мозга и периферических нервов, патологические переломы, и обеспечивает локальный контроль метастатических очагов. Выбор облучаемого объема при лечении костных метастазов требует учета ряда факторов: риска побочных эффектов, в том числе связанных с необходимостью сочетания облучения с системной лекарственной терапией, локализации и характера поражения, ожидаемой продолжительности жизни пациента. Зонное (широкопольное) облучение, предполагающее включение в облучаемый объем целой анатомической зоны или большей ее части (одного из отделов позвоночника, половины таза и т.д.), предпочтительнее в случае массивной диссеминации. Локальное облучение применяется при солитарном поражении или компактном расположении отдельных очагов. Используются методики 3D-конформного фракционированного облучения — 30 Гр за 10 фракций, 24 Гр за

6 фракций, 20 Гр за 5 фракций, а также однократное облучение в дозе 8 Гр. Однократное облучение ассоциируется с более высокой частотой рецидивов болевого синдрома и меньшей вероятностью достижения полного обезболивающего эффекта. Помимо традиционных методик возможно использование режимов с разовой дозой 6–10 Гр, 1–5 фракций. В последние годы на фоне широкого внедрения в клиническую практику технологий IMRT, IGRT, SBRT все чаще предпочтение отдается прецизионному облучению костных метастазов, включая методики однократного радиохирургического воздействия с дозой 20–24 Гр.

Помимо дистанционной лучевой терапии в лечении метастазов в скелет успешно применяется радионуклидная терапия. Спектр используемых радиофармпрепаратов достаточно широк. Для лечения костных метастазов используются радиофармпрепараты на основе 153Sm, 89Sr, 32P, 33P, 186Re, 188Re, 177Lu, 90Y, 131I, эффект которых достигается за счет β-излучения. Наиболее часто используемым в клинической практике источником α-излучения является 223Ra, препараты на основе которого применяются в лечении больных кастрационно-резистентным метастатическим раком предстательной железы. Радионуклидная терапия позволяет купировать болевой синдром, оказывает противоопухолевое воздействие на метастатические очаги в скелете, что позволяет снизить риск костных осложнений, затормозить прогрессирование заболевания, улучшить качество и увеличить продолжительность жизни больных.

МЕТАСТАЗЫ В ЛЕГКИЕ

Метастатические поражения легких в различные периоды заболевания развиваются у 30–40% больных, страдающих злокачественными новообразованиями. Используемая в прошлом методика тотального облучения легочной ткани в настоящее время не применяется. Стандартом, принятым во всем мире, является прецизионное высокодозное облучение в варианте стереотаксической лучевой терапии (SBRT) или стереотаксической радиохирургии (SRS). Данная методика демонстрирует хорошую эффективность в отношении метастатических поражений легких при невысокой токсичности. Стереотаксическая лучевая терапия может являться альтернативой хирургическому вмешательству, а в ряде случаев единственно возможным методом локального воздействия у больных с единичными метастазами в легких, в частности, при наличии единственного легкого и других противопоказаниях к хирургическому вмешательству. С целью исключения смещения мишени во время сеанса облучения используют системы интрафракционного слежения за опухолью, активного контроля за дыханием пациента. SBRT с контролем дыхания проводится больным с метастатическим поражением легких при следующих условиях: количестве метастазов не более пяти, размерах очага до 5 см, объеме вдоха $\geqslant$ 1,0 литра. Используются режимы облучения с суммарной очаговой дозой 26–60 Гр за 1–5 фракций. Уровень локального контроля в течение двухлетнего периода наблюдения составляет 75–95%, при этом не отмечается достоверных отличий в случае использовании SRS (однократного облучения) и SBRT (фракционированного облучения). Частота тяжелых постлучевых повреждений (Grade 3 и более по шкале RTOG/EORTC) не превышает 10% и коррелирует с уровнем дозы. При отсутствии внелегочных очагов диссеминации и контролируемой первичной опухоли общая двухлетняя выживаемость больных после стереотаксической лучевой терапии метастатических поражений легких может достигать 80%.

Литература

1. *Хмелевский Е.В. Лучевая терапия при раке молочной железы. – В кн.: Маммология: национальное руководство / Под ред. А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. М.: ГЭОТАР, 2016.*

2. *Fairchild A., Harris K., Barnes E., et al. Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer. A systematic review. J Clin Oncol, 2008, 26, 4001-11*

3. *Lutz S., Jones J., Chow E. Role of radiotherapy in palliftive care of the patient with cancer, J Clin Oncol, 2014, 32, 2913-19*

4. *Hennequin C., Bleichner O., Trédaniel J., et al. Long-term results of endobronchial brachytherapy: A curative treatment? Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 67(2):425-30*

5. *Kelly P., Balter P., Rebueno N., et. al. Stereotactic body radiation therapy for patient with lung cancer previously threated with thoracic radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 78(5): 1387-93*

6. *Trovo M., Minatel E., Durofil E., et al. Stereotactic body radiation therapy for re-irradiation of persistent or recurrent non-smoll cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014, 88(5):1114-9*

7. *Unger K., Lominska C., Deecen J. et al. Fractionated stereotactic radiosurgery for reirradiation of head-and-neeck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 77(5):1411-19*

8. *Vargo J., Wegner R., Heron D. Stereotactic body radiation therapy for locally recurrent previously irradiated nonsquamous cell cancer of the head and neeck. Head Neeck, 2012, 34(8), 1153-61*

9. *Cvik J., Knybel L., Skacelikova E. et al. Hyperstereotactic reirradiation for recurrent head and neck cancer. Strahlenther Oncol, 2016 192(1) 40-46*

10. *Wurschmidt F., Petersen C., Wahl A., et al. (18F) fluoroethilcoline-PET/CT imaging for radiation treatment planning of recurrent and primary prostate cancer with dose escalation to PET/CT-positive lymph nodes. Radiat Oncol, 2011, 6(1), 44*

11. *Decaestecker K., De Meerleer G., Lambert B. Repeated stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer recurrence. Radiat Oncol, 2014, 9(1), 135*

12. *Moreno., Albach C., Muelas R. Oligometastases in prostate cancer: restaging stage IV cancer and new radiotherapy option. Radiat Oncol, 2014, 9(1), 258*

13. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М., 2016, 236.*

14. *Siegel, R. L., Miller, K. D., Jemal, A. Cancer statistics 2015, CA Cancer J Clin, 2015, 65*

15. *Медведев С.В., Ткачев С.И. Рак поджелудочной железы. Терапевтическая радиология. Национальное руководство / Под ред. А.Д. Каприна, Ю.С. Мардынского. М., 2018, 15, 155–159.*

16. *Chuong, M.D., Springett, G.M., Freilich, J.M., et al. Stereotactic body radiation therapy for locally advanced and borderline resectable pancreatic cancer is effective and well tolerated, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 86, 516-522*

17. *Ткачев С.И., Медведев С.В., Знаткова Я.Р., Романов Д.С. и др. Возможности стереотаксической лучевой терапии при паллиативном лечении больных раком поджелудочной железы // Вопросы онкологии, 2015, 61, 1, 121–124.*

18. *Globocan 2012: Estimate Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. http://Globocan.iarc.fr/Default. Aspx. Accessed 20 Jul 2017.*

19. *Tey J., Soon Y., Koh W., at al. Palliative radiotherapy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget, 2017, Apr 11, 8, 15, 25797-25805 doi: 10.18632/oncotarget.15554.*

20. *Tey J., Zheng H., Soon Y., at al. Palliative radiotherapy in symptomatic locally advanced gastric cancer: A phase II trial. Cancer Med, 2019 Apr;8(4):1447-1458. doi: 10.1002/cam4.2021. Epub 2019 Feb 20.*

21. *Hashimoto K, Mayahara H, Takashima A, et al. Palliative radiation therapy for hemorrhage of unresectable gastric cancer: a single institute experience. J Cancer Res Clin Oncol, 2009, 135, 1117*

22. *Walker M.T., Kapoor V. Neuroimaging of parenchymal brain metastases. In: Raizer J.J., Abrey L.E., ed. Brain Metastasis. 1st ed. New York: Springer; 2007, 31–32*

23. *Gavrilovic I.T., Posner J.B. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. J Neurooncol, 2005, 75, 5–14*

24. *Patchell R.A., Tibbs P.A., Regine W.F. et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. JAMA, 1998, 280, 1485–1589*

25. *Andrews D.W., Scott C.B., Sperduto P.W., et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. Lancet, 2004, 363,1665–1672*

26. *Медведев С.В., Ткачев С.И., Москвина Е.А., Михина З.П. и др. Комплексное лечение больных с метастатическим поражением головного мозга при раке молочной железы // Вопросы онкологии, 2015, 61, 6, 965–967.*

27. *Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. J Clin Oncol, 2012, 30, 419-425*

28. *Патютко Ю.И., Поляков А.Н., Сагайдак И.В. Выбор объема резекции печени при метастазах колоректального рака // Анналы хирургической гепатологии, 2012, 3, 8–16.*

29. *Bayon, L. G., Izquierdo M.A., Sirovich I. Role of Kupffer cells in arresting circulating tumor cells and controlling metastatic growth in the liver. Hepatology, 1996, 23, 1224-1231*

30. *Kan, Z., Ivancev K., Lunderquist A. In vivo microscopy of hepatic metastases: dynamic observation of tumor cell invasion and interaction with Kupffer cells. Hepatology, 1995, 21, 487-494*

31. *Ткачев С.И., Медведев С.В., Романов Д.С. и др. Стереотаксическая радиотерапия при метастатическом поражении печени // Анналы хирургической гепатологии. М., 2012, 17, 50–57.*

32. *Chow R, Hoskin P, Chan S, Mesci A, Hollenberg D, Lam H, DeAngelis C, Chow E. Efficacy of multiple fraction conventional radiation therapy for painful uncomplicated bone metastases: A systematic review. Radiother Oncol. 2017 Mar;122(3):323-331.*

33. *Takahashi T, Nishimura K, Yamano T, Gika M (2014) Role of Palliative Radiotherapy for Bone Metastasis. J Palliat Care Med 4: 171.*

34. *Бычкова Н.М., Хмелевский Е.В. Особенности метастатического поражения костей при различных первичных опухолях и их значение для дистанционной лучевой терапии // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2016, 5(6):12.*

35. *Spencer KL, van der Velden JM, Wong E, Seravalli E, Sahgal A, Chow E, Verlaan JJ, Verkooijen HM, van der Linden YM. Systematic Review of the Role of Stereotactic Radiotherapy for Bone Metastases. J Natl Cancer Inst. 2019 Oct 1;111(10):1023-1032.*

36. *Maffioli I, Florimonte L, Costa D.C et al. New radiopharmaceutical agents for the treatment of castration-resistant prostate cancer. Q J Nucl Med Mol Imaging 2015; 59:420-38*

37. *Pacilio M, Ventroni G, Vincentis G et al. Dosimetry of bone metastases in targeted radionuclide therapy with alpha-emitting 223Ra-dichloride. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016 Jan;43(1):21–33*

38. *Rieber J, Streblow J, Uhlmann L, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for medically inoperable lung metastases—A pooled analysis of the German working group stereotactic radiotherapy. Lung Cancer. 2016; 97:51-58*

39. *Siva S, Slotman BJ. Stereotactic Ablative Body Radiotherapy for Lung Metastases: Where is the Evidence and What are We Doing With It? Semin Radiat Oncol. 2017; 27(3):229-239*

Радионуклидная терапия в паллиативном лечении больных с метастазами в кости

В.В. Крылов, Т.Ю. Кочетова, С.А. Иванов

Для цитирования: Радионуклидная терапия в паллиативном лечении больных с метастазами в кости / В.В. Крылов, Т.Ю. Кочетова, С.А. Иванов // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 46—61.

ВВЕДЕНИЕ

Метастазы в кости являются одним из наиболее распространенных осложнений течения онкологического заболевания. Их частота при раке молочной или предстательной железы на различных этапах болезни может достигать 85%, при раке щитовидной железы – до 60%, легких – до 65%, почки – до 40%. Костные метастазы нередко оказываются первым, а иногда и единственным проявлением заболевания. Метастатическое поражение скелета характеризуется длительным, усиливающимся по мере прогрессирования болевым синдромом. К ассоциированным с метастатическим поражением скелета осложнениям относятся патологические переломы, компрессия спинного мозга, гиперкальциемия, опухолевое замещение костного мозга опухолью с развитием панцитопении. Для лечения больных с костными метастазами применяются остеомодифицирующие агенты (бисфосфонаты, деносумаб), гормонотерапия, химиотерапия, лучевая терапия, радионуклидная терапия, хирургические методы лечения, симптоматическая терапия. Лечение таких пациентов направлено на улучшение качества жизни, предупреждение ассоциированных со скелетом осложнений и, по возможности, торможение прогрессирования заболевания.

Радионуклидная терапия (РНТ) – метод системной лучевой терапии, основанный на использовании остеотропных лекарственных радиофармпрепаратов (РФЛП), которые избирательно накапливаются в костных очагах с патологически усиленным метаболизмом. Лучевое воздействие реализуется за счет радионуклидов, входящих в состав этих РФЛП. Основное доказанное действие РНТ – стойкое уменьшение болевого синдрома, позволяющее отказаться от анальгетиков или уменьшить их дозировку. Описан и противоопухолевый эффект, выражающийся в снижении метаболической активности метастатических очагов в костях, уменьшении их количества, снижении уровня онкомаркеров и маркеров костной резорбции. Имеются данные об увеличении выживаемости пациентов на фоне РНТ. Лечение обычно хорошо переносится пациентами. Среди побочных действий основным и наиболее значимым является обратимая миелосупрессия. Иногда она может быть тяжелой и длительной, что в таких случаях ограничивает применение этого вида лечения.

К настоящему моменту в мире накоплен обширный опыт применения различных остеотропных РФЛП на основе ^{153}Sm, ^{89}Sr, ^{32}P, ^{33}P, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{117m}Sn, ^{177}Lu, ^{90}Y, ^{131}I, ^{223}Ra и др. Продолжаются разработки новых препаратов и схем их применения. В России зарегистрированы и используются 3 РФЛП: два отечественных – самарий оксабифор, ^{153}Sm и стронция хлорид, ^{89}Sr и один импортный – радия хлорид [223Ra] (препарат Ксофиго компании Байер). Выполнены клинические исследования еще двух отечественных препаратов нового поколения на основе генераторного ^{188}Re: ^{188}Re-КОЭДФ и ^{188}Re-Золедроновая кислота.

Современные технологии РНТ направлены на увеличение эффективности и безопасности, индивидуализацию клинических подходов, ориентацию не только на достижение симптоматического эффекта, но и на увеличение выживаемости пациентов.

МЕХАНИЗМЫ КОСТНОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ И РАЗВИТИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА. МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Метастазирование в кости – сложный процесс взаимодействия опухолевых клеток и организма. Гематогенное распространение циркулирующих опухолевых клеток и имплантация их в костную ткань – начало этого процесса. При попадании в костный матрикс при соответствующем микроокружении опухолевые клетки продуцируют вещества, стимулирующие ремоделирование кости, вследствие чего запускаются остеолитические процессы. При разрушении костного матрикса высвобождаются факторы роста, способствующие, в свою очередь, росту опухолевых клеток. Спектр выделяемых злокачественными клетками факторов паракринной регуляции во многом зависит от морфологического и иммуногистохимического типа опухоли. В одних случаях может преобладать стимуляция остеолизиса, в других – патологического костеобразования. Соответственно, метастатические очаги могут описываться как остеолитические, остеобластические и смешанные. Так, при раке предстательной железы чаще встречаются остеобластические метастазы, что связано с активной выработкой опухолевыми клетками эндотелина-1. При миеломе же наблюдаются остеолитические очаги, что связано не только со стимуляцией остеолизиса опухолевыми клетками, но и с подавлением ими активности остеобластов. Однако это деление условно, поскольку в каждом метастатическом очаге присутствуют как процессы разрушения, так и костеобразования. В ряде случаев у одного и того же пациента можно видеть литические и бластические метастазы одновременно. Характер метастатических очагов может меняться и во времени вследствие естественного течения заболевания или применения различных методов терапии.

Механизмы формирования болевого синдрома в деталях выяснены не до конца. Многое зависит от типа метастазов. При остеолитических процессах физической причиной боли могут быть инфильтрирующий рост в матрицу кости и микропереломы. Остеобластические процессы ведут к растяжению надкостницы, что также является физической причиной. Большое значение имеют и биохимические факторы. Химические процессы с участием брадикинина, простагландинов, интерлейкинов, фактора некроза опухолей активно участвуют в формировании болевого синдрома.

В лечении больных с множественными метастазами в кости существенное место занимает системная противоопухолевая терапия (гормонотерапия, химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия). Гормонотерапия позволяет повысить выживаемость больных при гормоночувствительном раке молочной, предстательной, щитовидной железы и при некоторых других заболеваниях. После появления таксанов в 1990-е годы существенно возросла роль химиотерапии. Применение таргетных препаратов позволило значительно увеличить выживаемость пациентов с наличием определенных мутаций в геноме опухолевых клеток; таргетная терапия стала неотъемлемой частью лечения больных неоперабельным раком легкого, радиойодрефрактерным раком щитовидной железы, раком почки, Her2 позитивным раком молочной железы и др. Применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа при ряде тяжелых заболеваний, таких как меланома, метастатический рак мочевого пузыря, метастатический рак почки и др., дает существенное преимущество в общей выживаемости. Остеомодифицирующая терапия стала необходимым компонентом лечения больных с метастазами в кости, увеличивая время до возникновения ассоциированных со скелетом осложнений. Так, применение золедроновой кислоты у больных раком молочной железы вызывает достоверное уменьшение количества таких осложнений с 45 до 19% за период наблюдения в 48 недель.

Ингибитор RANK-лигандов деносумаб позволяет достоверно увеличивать время до возникновения первого костного события на 8,2 месяца (с 19,4 до 27,6 месяца) и снижать риски костного события на 17%. Дистанционная лучевая терапия может уменьшить боль и снизить риск возникновения патологических переломов, неврологических осложнений, но воздействует локально.

При диссеминированном метастатическом поражении требуется воздействие одновременно на множество очагов, в этом случае предпочтительно применение РНТ.

Остеотропные РФЛП, фиксация которых происходит в очагах с патологически усиленным минеральным обменом, не являются опухолеспецифичными. Однако они оказывают непосредственное влияние как на различные биохимические звенья процесса развития метастазов в костной ткани, так и на физические и биохимические факторы, определяющие болевой синдром.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ОСТЕОТРОПНЫХ РФЛП

Все остеотропные РФЛП обладают сродством к костному матриксу в очагах повышенного метаболизма в костной ткани. Ионы ^{89}Sr и ^{223}Ra являются аналогами ионов кальция и активно встраиваются в костную ткань в процессе минерализации. Большинство остеотропных РФЛП представляют собой комплекс радионуклида (^{188}Re, ^{153}Sm, ^{99m}Tc и др.) с фосфоновыми кислотами, которые, в свою очередь, связываются с гидроксиапатитами и коллагеном типа 1 в очагах повышенного метаболизма. Свойства РФЛП зависят от физических характеристик радионуклида и особенностей носителя – фосфоновой кислоты.

Препараты, содержащие γ-излучающий ^{99m}Tc, являются диагностическими. Изображение, получаемое при остеосцинтиграфии с такими препаратами, позволяет визуализировать очаги повышенного метаболизма во всем скелете, а ОФЭКТ-КТ уточнить характер и анатомические особенности этих очагов. Если у диагностического РФЛП, содержащего ^{99m}Tc, и терапевтического, содержащего ^{188}Re или ^{153}Sm, имеется один и тот же транспортный молекул-носитель, то такие пары называют тераностик-парами. Проведение остеосцинтиграфии до РНТ является обязательным, так как именно этот метод может достоверно предсказать распределение терапевтического РФЛП в метастатических очагах.

Самарий оксабифор, ^{153}Sm – терапевтический РФЛП, который обладает схожей с ^{99m}Tc-Технефором (технеция оксабифор, ^{99m}Tc) кинетикой, так как имеет тот же носитель. Изотоп самарий-153 является радиоактивным лантанидом с периодом полураспада 46,3 часа, максимальные энергии b-излучения — 0,64, 0,71 и 0,81 MeV (средняя энергия – 0,29 MeV). Средняя длина пробега β-частиц в костной ткани – 1,7 мм, в мягких тканях – 3,1 мм. Гамма-излучение 103 keV хорошо подходит для получения сцинтиграфического изображения, что позволяет осуществлять индивидуальный подбор доз и оценивать эффект терапии в динамике.

Его терапевтическое действие основано на излучении β-частиц. Относительно короткий период полураспада ^{153}Sm в сочетании с «умеренной» энергией β-частиц и «умеренным» их пробегом в тканях обусловливает достаточно быстрое лучевое воздействие и быстрое наступление терапевтического эффекта без выраженной миелотоксичности.

Радионуклид ^{188}Re обладает более мощным β-излучением (средняя энергия — 0,78 МэВ, максимальная — 2,12 МэВ) и большим пробегом частицы (до 10 мм), но меньшим периодом полураспада – 17 часов, что обусловливает, с одной стороны — более сильное, а с другой — ограниченное по времени воздействие как на патологические клетки, так и

на критические органы. На стадии клинических исследований находятся два препарата ^{188}Re-КОЭДФ и ^{188}Re золедроновая кислота. Золедроновая кислота отличается от других фосфоновых кислот более активным и стойким включением в патологических очагах и меньшим включением в здоровой костной ткани. За счет этой особенности ^{188}Re золедроновая кислота может безопасно применяться в более высоких дозировках, чем ^{188}Re-КОЭДФ. Кроме того, золедроновая кислота обладает собственным терапевтическим действием, поэтому ^{188}Re золедроновую кислоту можно считать первым остеотропным препаратом с взаимно потенцирующим радиометаболическим эффектом.

Радионуклид ^{89}Sr действует за счет β-частиц (0,58 МэВ), практически не обладает γ-излучением, и его распределение в теле человека не удается адекватно оценить с помощью гамма-камеры. За счет того, что период полураспада ^{89}Sr составляет 50,5 суток, приходится использовать относительно низкие разовые активности. Терапевтический эффект наступает медленнее, чем при использовании других РФЛП, а миелотоксичность также может проявляться на более поздних сроках; период восстановления функции костного мозга длительнее и может занимать несколько месяцев, иногда до полугода.

Радия хлорид [^{223}Ra] отличается от других остеотропных РФЛП тем, что его действие основано на действии α-частиц, которые обладают более мощной энергией (до 7,6 МэВ), но очень коротким пробегом (менее 0,1 мм), в результате чего меньше повреждаются здоровые клетки, в том числе клетки костного мозга.

ЦЕЛИ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ МЕТАСТАЗАХ В КОСТИ

РНТ остеотропными РФЛП дает возможность повысить эффективность паллиативного лечения больных с метастазами в кости. С ее помощью достигается стойкое подавление болевого синдрома, снижается потребность в анальгетиках и повышается качество жизни пациентов. Повторно проводимые курсы РНТ, комбинированные и сочетанные схемы применения РФЛП позволяют тормозить прогрессирование костных метастазов и увеличивать выживаемость пациентов.

Показания к радионуклидной терапии при метастазах в кости

1. Множественные метастазы в кости.
2. Болевой синдром, вызванный костными метастазами.
3. Прогрессирование костных метастазов на фоне лечения.

Необходимое условие: позитивные результаты остеосцинтиграфии, то есть повышенное накопление в метастазах диагностических остеотропных препаратов на основе ^{99m}Tc. В этом же качестве может быть использована ПЭТ КТ с фторидом натрия, ^{18}F.

Противопоказания к радионуклидной терапии при метастазах в кости

1. Снижение гематологических показателей: уровень тромбоцитов ниже 100×10^9/л, лейкоцитов ниже $2{,}5\times10^9$/л, гемоглобина ниже 90 г/л.
2. Нарушение функции печени и почек: уровень креатинина более двукратного превышения верхней границы нормы, уровень трансаминаз более двукратного превышения верхней границы нормы.

Необходимо учитывать динамику гематологических показателей.

3. Тяжелое общее состояние (статус по шкале Карновского 50% и ниже).
4. Прогноз продолжительности жизни менее 3 месяцев.
5. Патологический перелом позвоночника с синдромом компрессии спинного мозга.

6. Быстрое прогрессирование внекостных метастазов (метастазы в печень, легкие, головной мозг и т.п.).

7. Необходимость проведения миелосупрессивной терапии (одновременно с РНТ или в течение четырех недель после ее завершения).

8. Беременность, лактация.

9. Любые острые состояния или обострение хронических состояний, требующие неотложного медицинского вмешательства.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ОСТЕОТРОПНЫХ РФЛП

К настоящему времени не выполнено крупных рандомизированных исследований, позволяющих сравнить эффективность и безопасность различных остеотропных РФЛП с высокой степенью доказательности. Существующие исследования охватывают небольшие группы пациентов, часто являются ретроспективными и касаются, как правило, однократных введений РФЛП. В этих исследованиях достоверно показано, что препараты ^{32}P обладают большей гематологической токсичностью. Разницы в достижении обезболивания при однократном использовании хлорида ^{89}Sr, ^{153}Sm-EDTMP, ^{186}Re-HEDP и ^{188}Re-HEDP не выявлено. Но различия в практическом применении остеотропных РФЛП имеются. Так, радионуклид ^{89}Sr с довольно длительным периодом полураспада (50,5 сут) используется в более низких активностях (150 МБк), чем РФЛП на основе ^{153}Sm или ^{188}Re (до 3 ГБк и более). Соответственно, в случае использования хлорида ^{89}Sr облучение метастатических очагов происходит с меньшей мощностью, но значительно дольше, чем при использовании других РФЛП, что определяет более медленную реализацию его эффектов. Проходит больше времени до развития обезболивающего эффекта. Он наступает обычно через 2 недели. Длительное воздействие относительно высокоэнергетических β-частиц на костный мозг может приводить к длительной миелосупрессии. Это существенно затрудняет назначение повторных курсов РНТ или использование других цитотоксических методов после терапии ^{89}Sr. Следует отметить, что проявление побочных эффектов зависит от исходного состояния пациентов. К факторам риска относятся ограниченный резерв костного мозга (длительная история применения химиотерапии, предыдущие курсы РНТ, многократные курсы ДЛТ или облучение большими полями), распространенное поражение скелета с замещением костного мозга, одновременное применение таргетной терапии. К неблагоприятным факторам относят также метастатическое поражение костей черепа и длинных трубчатых костей, наличие метастазов в висцеральные органы. Наличие подтвержденного по данным МРТ или трепанобиопсии поражения костного мозга опухолевыми клетками, а также распространенное тотальное поражение скелета по данным сцинтиграфии («суперскан») не являются противопоказаниями к проведению РНТ. Но в этих случаях следует отдавать предпочтение РФЛП с более коротким периодом полураспада. В России к таким препаратам относятся самария оксабифор, ^{153}Sm и препараты на основе ^{188}Re. Их следует выбирать и в случае выраженного, плохо контролируемого болевого синдрома, когда принципиальным является быстрое достижение симптоматического эффекта. Определенное значение также имеет размер костных очагов. При наличии крупных метастатических очагов рекомендовано отдавать предпочтение радионуклидам с большим пробегом β-частиц (^{89}Sr, ^{188}Re). Эти рекомендации построены на дозиметрических расчетах и относятся к однократному применению РНТ для снижения болевого синдрома. При си-

стематических повторных введениях РФЛП возможно существенно улучшить результаты лечения и повысить выживаемость пациентов. Противоопухолевый эффект повторных курсов был показан в нескольких небольших исследованиях на примере больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы при лечении препаратом ^{188}Re-HEDP. Он проявлялся в виде снижения ПСА и щелочной фосфатазы, в снижении накопления РФЛП по данным остеосцинтиграфии, а самое главное, в увеличении общей и безрецидивной выживаемости при двух- и трехкратном введении РФЛП по сравнению с однократным. Самарий оксабифор ^{153}Sm обладает схожими с ^{188}Re-HEDP физико-химическими свойствами и клиническими особенностями, что позволяет предположить сходный эффект повторных введений этого препарата, однако подобных исследований с этим препаратом не проводилось. Возможности повторных введений существенно ограничиваются риском кумулятивной гематологической токсичности, что проявляется в более глубоком подавлении кроветворения и более медленном и неполном его восстановлении после каждого последующего курса РНТ.

Особое место занимает радия хлорид [^{223}Ra]. Этот препарат и схема его применения ориентированы главным образом не на подавление болевого синдрома, а на увеличение выживаемости пациентов. Терапевтическое действие радия хлорида [^{223}Ra] осуществляется за счет α-частиц, которые обладают высокой энергией (до 7,6 МэВ), но очень малым пробегом (до 90 мкм), что определяет сравнительно низкую гематологическую токсичность и возможность безопасного многократного применения. В исследовании ALSIMPCA показано преимущество в выживаемости пациентов при использовании 6 курсов радия хлорида [^{223}Ra] с интервалом 4 недели по сравнению с плацебо в группе пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Таким образом, радия хлорид [^{223}Ra] используется для увеличения продолжительности жизни пациентов независимо от наличия у них болевого синдрома. Можно предположить, что подобные эффекты могут быть получены и с другими остеотропными РФЛП, имеющими либо короткий период полураспада радионуклидов (например, ^{153}Sm, ^{188}Re), либо короткий пробег β-частиц (например, ^{117m}Sn и ^{177}Lu). Однако это предположение требует исследований.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ РФЛП

Хлорид стронция, ^{89}Sr

Впервые хлорид стронция, ^{89}Sr был применен для лечения пациентов с костно-метастатическими болями еще в начале 40-х годов прошлого века. Препарат производится в различных странах. В России его начали применять с 1995 года. Сначала это был ввозимый из-за рубежа «Метастрон», затем было налажено отечественное производство.

Стронций, являясь биохимическим аналогом кальция, имеет аналогичный с ним механизм фиксации в костной ткани. При внутривенном введении хлорида стронция, ^{89}Sr его накопление идет преимущественно в костных метастазах, где происходят активные остеобластические процессы. Обычно его используют в стандартной дозировке 150 МБк или из расчета 2 МБк/кг массы тела. При однократном введении хлорида стронция, ^{89}Sr у больных раком молочной железы или простаты снижение болевого синдрома происходит через 2–4 недели после введения. Было показано, что системная РНТ усиливает действие локальной ДЛТ. У больных, получавших хлорид стронция, ^{89}Sr, реже, чем у пациентов, получавших дистанционную лучевую терапию, развиваются новые патологические очаги в костях, в ряде слу-

чаев можно видеть положительную динамику по данным остеосцинтиграфии и репаративные процессы при рентгенографии. Однако оценка влияния на общую выживаемость противоречива. В крупном исследования III фазы у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы с множественными метастазами в кости было показано преимущество локальной дистанционной лучевой терапии в общей выживаемости в сравнении с радионуклидной терапией хлоридом стронция, ^{89}Sr. В другой же работе было показано, что применение системной лучевой терапии хлоридом стронция, ^{89}Sr достоверно ($p<0,001$) улучшает показатели общей двухлетней выживаемости больных раком предстательной железы с множественными метастазами в кости при прогрессировании после локальной ДЛТ или с выраженным болевым синдромом; следует отметить, что в этом исследовании радионуклидная терапия назначалась до формирования гормонорезистентности и могла применяться многократно с минимальным интервалом в 3 месяца. Эти противоречия, очевидно, связаны как с отбором пациентов, так и с особенностями применения РНТ. Имеются данные о возможности безопасного применения хлорида стронция, ^{89}Sr в комбинации с капецитабином, бисфосфонатами и амифастином или даже с доксорубицином. Однако сведений об эффективности таких режимов недостаточно и в рутинной практике подобные комбинированные схемы не применяются.

Самарий оксабифор, ^{153}Sm (^{153}Sm-EDTMP)

Препараты на основе ^{153}Sm (^{153}Sm-EDTMP) широко применяются в мировой клинической практике с 80-х годов прошлого века. Препарат производится в разных странах под различными коммерческими названиями. В России производится отечественный аналог (самарий оксабифор, ^{153}Sm), применение которого было начато в конце 1997 года.

По своей химической природе ^{153}Sm-EDTMP (ЭДТМФ), самарий оксабифор, ^{153}Sm являются фосфонатными соединениями, которые транспортируют радионуклид ^{153}Sm в очаги с потребностью в усиленной минерализации (метастазы). Наиболее высокая концентрация препарата обнаруживается в периферических участках костных метастазов. В этих зонах локально создаются высокие дозы β-излучения, воздействующие на опухолевую ткань, участки перифокальной инфильтрации и воспаления, а также на остеокласты, разрушающие костную ткань. Все эти механизмы обеспечивают торможение опухолевой прогрессии и уменьшают интенсивность болевого синдрома.

Короткий период полураспада (менее 2 сут) позволяет использовать более высокие, чем у ^{89}Sr, активности, что обеспечивает более раннее наступление клинического эффекта и меньшую гематотоксичность. Однако по этой же причине препарат нельзя длительно хранить и сложно транспортировать в отдаленные регионы. Наличие γ-излучения позволяет хорошо визуализировать накопление препарата в теле пациента, что полезно для оценки результатов лечения и для клинико-дозиметрических целей. Вводят препараты на основе ^{153}Sm внутривенно капельно из расчета 0,5—1,5 мКи/кг. При этом прямой зависимости «доза-эффект» в указанном диапазоне вводимых активностей установить не удалось. Это наводит на мысль о том, что реализация терапевтического эффекта, вероятно, осуществляется не только за счет «внутреннего облучения» метастатической ткани, но и за счет воздействия на различные звенья патологических механизмов «порочного круга», запускаемого метастатическим процессом, а также за счет химических механизмов, связанных с действием фосфоновых кислот, являющихся транспортными агентами для ^{153}Sm-EDTMP (оксабифора). Это создает основу для возможности использования остеотропных РФЛП не только для подавления боли, но и для торможения опухолевой прогрессии. Показано, что снижение разовой вводимой активности до 0,5 мКи/кг или до фиксированной активности в 30 мКи существенно снижает вероятность развития гематологической

токсичности, без заметного уменьшения эффективности терапии. А многократные курсы терапии сравнительно низкими активностями позволяют длительное время поддерживать обезболивающий эффект и сохранять качество жизни пациентов без существенного риска гематологической токсичности.

Обычно обезболивающее действие ^{153}Sm-EDTMP (оксабифора) начинается через несколько дней после введения, хотя возможно и отсроченное начало клинического эффекта. Продолжительность подавления болей, так же как и у других препаратов, вариабельна, но обычно указывают на 3–6 мес. Эффективность в паллиативном лечении, отмеченная различными авторами, колеблется в среднем от 70 до 80%. Имеется богатый материал о мировом опыте применения ^{153}Sm-EDTMP как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими методами. ^{153}Sm-EDTMP, так же как и ^{89}Sr-хлорид, можно использовать в сочетании с низкими дозами химиопрепаратов или после химиотерапии, когда восстановятся показатели крови. Имеются работы, в которых показана безопасность комбинации стандартных терапевтических активностей ^{153}Sm-EDTMP (1,0 мКи/кг) и доцетаксела в дозе 25 мг/м^2 1 раз в неделю или 75 мг/м^2 1 раз в 3 недели у больных гормонорефрактерным раком предстательной железы. На основании исследований уровня ПСА (при метастатическом раке простаты) были сделаны выводы о наличии у ^{153}Sm-EDTMP собственной противоопухолевой активности. В одном из таких исследований, выполненном в США, у больных раком простаты с метастазами в кости был прослежен уровень ПСА после однократного введения ^{153}Sm-EDTMP. Через 1 мес. у одного пациента он снизился более чем на 50%, у трех — более чем на 20%, у трех — произошла стабилизация уровня ПСА. В исследованиях в Европе также были получены данные о снижении уровня ПСА у больных раком простаты с метастазами в кости при лечении ^{153}Sm-EDTMP.

В России наибольшим опытом использования этого РФЛП обладает МРНЦ им. А.Ф. Цыба (Обнинск), где были выполнены первые клинические исследования и развернуто его дальнейшее широкое использование. Было показано, что терапия самарием оксабифором, ^{153}Sm позволяет достичь стойкого подавления болевого синдрома, снизить потребность в анальгетиках и способствует повышению качества жизни больных с метастазами в кости. Наибольшая эффективность метода наблюдается при раке молочной железы и предстательной железы (75 и 77%). При других опухолях эффективность ниже. Так, например, при раке щитовидной железы, раке почки остеотропные РФЛП накапливаются в основном по периферии очага и не могут оказать достаточного лучевого воздействия на массу опухолевых клеток внутри очага. При быстро прогрессирующих заболеваниях, таких как рак легкого, медуллярный рак щитовидной железы, меланома и других, может наблюдаться быстрое ухудшение общего состояния пациентов на фоне прогрессирования основного заболевания. В случае прогрессирования внекостных метастазов результаты лечения и общий прогноз существенно ухудшаются. Эффективность РНТ самарием оксабифором, ^{153}Sm может быть повышена при сочетании РНТ с дистанционной лучевой терапией на отдельные очаги. Оптимизация комбинации РНТ (самарий оксабифор, ^{153}Sm) и бисфосфонатов (золедроновая кислота) позволила разработать методику, взаимно потенцирующую их эффекты. Также есть обнадеживающие результаты использования самария оксабифора, ^{153}Sm в комбинации с деносумабом. Комбинация с малоинвазивными хирургическими методами (вертебропластика) позволила не только улучшить результаты лечения у больных с метастатическим поражением позвоночника, но и преодолеть некоторые противопоказания к РНТ (угрозы переломов позвонков с компрессией спинного мозга). Дальнейшие перспективы применения самария оксабифора, ^{153}Sm состоят в изменении режима введений и развитии комбинированных и сочетанных методов терапии.

Некоторые особенности применения РФЛП на основе ^{89}Sr и ^{153}Sm представлены в таблице.

Таблица. ***Особенности применения хлорида стронция, ^{89}Sr и самария оксабифора, ^{153}Sm (по рекомендациям МАГАТЭ для РФЛП на основе ^{89}Sr и ^{153}Sm , 2007)***

Критерии	Хлорид стронция, ^{89}Sr	Самарий оксабифор, ^{153}Sm
Количество метастатических очагов	Менее 10	Любое, в т.ч. более 10
Поражение трубчатых костей	Не рекомендуется	Допускается
Болевой синдром	Умеренный	Любой, в т.ч. сильно выраженный
Функция костного мозга	Не рекомендовано при нарушении функции	Допустимо при ослаблении функции
Минимальный интервал между курсами	3 месяца	2 месяца
Время до наступления эффекта	2—4 недели	2—7 дней
Продолжительность эффекта	До 6 месяцев	До 6 месяцев

Препараты на основе ^{188}Re

Препараты на основе ^{188}Re перспективны в клиническом применении, так как изотоп ^{188}Re можно получать непосредственно в клинике из генератора ^{188}W/^{188}Re по мере необходимости, что решает многие проблемы с транспортировкой и хранением короткоживущих РФЛП.

Изотоп рения-188 испускает β-частицы с энергией 2,12 МэВ, что является одной из самых высоких среди всех известных радионуклидов, применяемых в паллиативной терапии. Однако короткий период полураспада (17 часов) позволяет избежать излишней миелотоксичности. Наличие γ-излучения (155 кэВ) дает возможность получать изображение на гамма-камере, контролировать накопление препарата в патологических очагах, проводить индивидуальную дозиметрию.

В мировой практике с 2000-х годов используется ^{188}Re-HEDP. При однократном применении этот препарат не отличается по эффективности и безопасности от ^{153}Sm-EDTMP и используется в таких же дозировках (1,0 мКи/кг). Проспективное рандомизированное исследование II фазы показало существенное увеличение выживаемости пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы при двукратном применении ^{188}Re-HEDP по сравнению с однократным его использованием. Комбинированное применение ^{188}Re-HEDP и доцетаксела описано в литературе. Так, разработана схема, предполагающая 6 циклов химиотерапии и 2 курса РНТ (через 3 недели после третьего и шестого цикла химиотерапии).

^{188}Re-ОЭДФ (Фосфорен) является отечественным аналогом ^{188}Re-HEDP. Клинические исследования показали его хороший терапевтический потенциал. Препарат обладает клинической эффективностью и профилем миелотоксичности, близкими к таковым у описанного выше самария оксабифора, ^{153}Sm.

^{188}Re Золедроновая кислота (Золерен) – инновационный отечественный РФЛП, в котором впервые в мире была реализована идея потенцированной радиметаболической терапии. Его отличительной особенностью является то, что в качестве носителя использована золедроновая кислота в терапевтической дозировке 4 мг, которая сама по себе обладает хорошо известным терапевтическим эффектом, что потенцирует лучевое воздействие ^{188}Re. Золедроновая кислота избирательнее, чем другие фосфоновые кислоты, фиксируется в очагах

повышенного метаболизма в костной ткани, что обусловливает меньшую задержку РФЛП в здоровых участках и меньшую лучевую нагрузку на костный мозг. Опыт первого в мире клинического применения ^{188}Re Золедроновой кислоты в МРНЦ им. А.Ф. Цыба (Обнинск) показал низкую гематологическую токсичность этого препарата, даже при использовании в более высоких дозировках, чем ^{188}Re-ОЭДФ (55МБк/кг и 37 МБк/кг соответственно). Из-за своей низкой миелотоксичности ^{188}Re Золедроновая кислота может стать одним из весьма перспективных РФЛП в отношении систематических повторных введений с целью достижения противоопухолевого эффекта и увеличения продолжительности жизни пациентов.

Радия хлорид [^{223}Ra]

Радия хлорид, [^{223}Ra] – первый и пока единственный в мире зарегистрированный альфа-излучающий РФЛП на основе альфа-излучателя. Изотоп радий-223 испускает альфа-частицы и имеет период полураспада 11,4 сут. Радиоактивный распад радия-223 до свинца-207 состоит из шести звеньев цепочки короткоживущих дочерних изотопов и сопровождается испусканием α-, β- и γ-частиц с разной вероятностью эмиссии и величиной энергии распада. Величина энергии α-излучения составляет 95,3% (диапазон энергии 5–7,5 МэВ), величина энергии β-излучения — 3,6% (среднее значение энергии 0,445 и 0,492 МэВ), величина энергии γ-излучения — 1,1% (диапазон энергии 0,01–1,27 МэВ). Крайне низкая величина гамма-излучения не позволяет получать адекватных посттерапевтических изображений на гамма-камерах.

Радия хлорид [^{223}Ra] зарегистрирован в настоящее время только для лечения больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРРПЖ) с костными метастазами, где он имеет доказанное влияние не только на подавление болевого синдрома, но и на увеличение выживаемости. Ранее применявшиеся радиофармпрепараты для лечения больных с метастазами в кости были позиционированы как средства для подавления болевого синдрома, снижения потребления анальгетиков и улучшения качества жизни. Они применялись, как правило, в виде однократных введений при прогрессирующем болевом синдроме. Терапия радия хлоридом [^{223}Ra] была организована по иному принципу и предназначалась не только для контроля боли, но и для повышения выживаемости. Основной целью международного многоцентрового плацебо-контролируемого исследования ALSYMPCA была оценка влияния терапии радия хлоридом [^{223}Ra] на общую выживаемость пациентов с множественными метастазами в кости. В ходе исследования было показано преимущество в выживаемости в группе больных, получающих лечебный препарат по сравнению с группой плацебо, что стало основанием для регистрации препарата, а также внесения этого метода лечения в клинические рекомендации профессиональных ассоциаций в различных странах мира. Оценка качества жизни, влияния радия хлорида [^{223}Ra] на выраженность болевого синдрома, динамику опухолевых и биохимических маркеров и время до первого ассоциированного со скелетом осложнения были вторичными точками в исследовании. Таким образом, основной целью лечения радия хлоридом [^{223}Ra] является продление жизни пациента, это лечение может назначаться как при наличии болевого синдрома, так и при его отсутствии.

Радий является химическим аналогом ионов кальция и конкурентно связывается с гидроксиапатитами кости. Это свойство дает возможность использования радия хлорида [^{223}Ra] в качестве остеотропного радиофармацевтического лекарственного средства (РФЛП) при наличии патологических процессов в костной ткани, сопряженных с повышенной минерализацией кости. При раке предстательной железы (РПЖ) кости являются основной локализацией отдаленных метастазов, эти метастазы, как правило, характеризуются множественностью, могут локализоваться во всех отделах скелета, также они обыч-

но имеют выраженный остеобластический компонент. Эти особенности дали основание предполагать наличие высокой терапевтической эффективности радия хлорида [^{223}Ra] у пациентов с множественными метастазами в кости. Эффективность радия хлорида [^{223}Ra] в лечении больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРРПЖ) с костными метастазами подтверждена рандомизированными плацебо-контролируемыми многоцентровыми клиническими исследованиями.

Показания к лечению радия хлоридом [^{223}Ra]: кастрационно-резистентный рак предстательной железы с множественными метастазами в кости без подтвержденных висцеральных метастазов.

Эффективность и безопасность радия хлорида [^{223}Ra] доказаны исследованиями третьей фазы только для этой категории пациентов. Возможности применения этого препарата при других онкологических заболеваниях продолжают изучаться.

Противопоказания к лечению радия хлоридом [^{223}Ra]: гиперчувствительность к действующему веществу или любому компоненту препарата, возраст до 18 лет (безопасность применения радия хлорида [^{223}Ra] у детей не изучалась).

По сравнению с другими остеотропными РФЛП радия хлорид [^{223}Ra] обладает минимальным влиянием на кроветворение, тем не менее неудовлетворительная функция костного мозга является противопоказанием к терапии и этим препаратом. Перед началом терапии и перед каждым из 6 циклов необходимо выполнять общий анализ крови. Перед первым введением радия хлорида [^{223}Ra] гематологические показатели должны быть не ниже следующих:

- Абсолютное число нейтрофилов $\geqslant$ 1,5 тыс/мкл.
- Количество тромбоцитов $\geqslant$ 100 тыс/мкл.
- Гемоглобин $\geqslant$ 100 г/л.

Перед вторым и последующими введениями радия хлорида [^{223}Ra]

- Абсолютное число нейтрофилов должно быть $\geqslant$ 1,0 тыс/мкл.
- Количество тромбоцитов $\geqslant$ 50 тыс/мкл.

Безопасность препарата в группе пациентов с нарушением функции печени не изучалась, тем не менее в клинических исследованиях повышение уровня трансаминаз в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы являлось критерием исключения. Таким образом, применение препарата в этой группе пациентов не рекомендуется.

Радия хлорид [^{223}Ra] противопоказан при тяжелых заболеваниях кишечника, таких как неспецифический язвенный колит и болезнь Крона, так как препарат выводится через кишечник и теоретически может вызвать обострение данных заболеваний.

К общим противопоказаниям также относятся:

- тяжелое общее состояние (статус по шкале Карновского 50% и ниже);
- прогноз продолжительности жизни менее 6 месяцев;
- патологический перелом позвоночника с синдромом компрессии спинного мозга;
- наличие внекостных метастазов, метастазов в висцеральные органы и головной мозг, крупных метастазов в лимфоузлы, размером 5 см и более в максимальном измерении;
- любые острые состояния или обострения хронических заболеваний, требующие срочного медицинского вмешательства.

Применение радия хлорида [^{223}Ra] у особых групп пациентов

В организме пациента радия хлорид [^{223}Ra] фиксируется в костной ткани, оказывает избирательное действие на костную систему, преимущественно на пораженные очаги. Препарат не метаболизируется, химически инертен, практически не обладает аллергизи-

рующим потенциалом, быстро элиминируется из системного кровотока, выводится преимущественно через кишечник.

У пациентов с легкой степенью снижения функции почек (клиренс креатинина 50–80 мл/мин) не наблюдалось значимых отличий в безопасности и эффективности терапии радия хлоридом [^{223}Ra]. Данных о применении препарата при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) в настоящее время нет. Так как выведение радия хлорида [^{223}Ra] через почки является незначительным, считается, что нарушение функции почек не влияет на фармакокинетику препарата, коррекции активности в этой группе пациентов не требуется.

У пациентов с сопутствующими заболеваниями радия хлорид [^{223}Ra] может безопасно применяться при наличии различных хронических заболеваний вне обострения (за исключением заболеваний кишечника), в том числе при наличии сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, аутоиммунных и бронхолегочных заболеваний.

Наличие иных злокачественных заболеваний в анамнезе не является противопоказанием к назначению радия хлорида [^{223}Ra]. В случае наличия двух злокачественных заболеваний и признаков прогрессирующего метастатического процесса в костной системе (появления новых очагов по данным остеосцинтиграфии) или устойчивого роста ПСА на фоне кастрационного уровня тестостерона назначение радия хлорида [^{223}Ra] является целесообразным, морфологическая верификация костных метастазов не требуется. При наличии КРРПЖ с множественными метастазами в кости и другого онкологического заболевания, требующего активной терапии, вопрос выбора метода лечения должен решаться индивидуально с учетом конкретной клинической ситуации.

НЕКОТОРЫЕ ПРАКТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ

Подготовка к радионуклидной терапии

Перед проведением радионуклидной терапии необходимо провести остеосцинтиграфию (не позднее чем за 8 недель), при которой должно быть выявлено повышение остеобластической активности в метастатических очагах. Если по данным рентгенографии метастазы имеют остеолитический характер, но при остеосцинтиграфии отмечается повышенное накопление изотопа в очагах, проводить терапию остеотропными радиофармпрепаратами целесообразно, так как терапевтические радионуклиды в этом случае также будут накапливаться в метастатических очагах.

Анализы крови для оценки состояния кроветворения следует оценивать в динамике, чтобы вовремя заметить снижение показателей крови, которое может быть не связано с применением РНТ, а быть вызвано другими причинами (прогрессирование заболевания, отравление, применение других видов миелотоксической терапии). Максимальная безопасность будет обеспечена, если анализ крови сделать в день введения РФЛП или накануне. При этом его следует сравнить с анализом 7–10-дневной давности. Показатели должны быть выше крайних значений, указанных в разделе «Противопоказания для радионуклидной терапии».

Особенности питания и приема жидкости перед РНТ

Во время проведения радионуклидной терапии перед введение РФЛП и после этого пациенту следует потреблять больше жидкости, чем обычно. Процедуру РНТ не следует выполнять на голодный желудок.

Применение радия хлорида [^{223}Ra] имеет особенности. Поскольку препарат выводится через кишечник, что вызывает определенную лучевую нагрузку на его стенки, следует избегать раздражающей кишечник пищи и с осторожностью применять препарат у пациентов с колитом.

Чего следует избегать перед радионуклидной терапией

Замещение красного костного мозга опухолью, применение радионуклидов, химиотерапии и внешнее облучение подавляют кроветворную функцию костного мозга. Поэтому перед введением лечебного РФЛП пациент не должен подвергаться массивной химиотерапии, подавляющей костный мозг (примерно в течение 4–6 недель), принимать полные дозы других миелосупрессивных препаратов, а также подвергаться системной радионуклидной терапии (примерно в течение 6–8 недель). Миелоагрессивные виды лечения не следует применять и после введения РФЛП в течение примерно 6–8 недель, чтобы избежать рисков дополнительного усиления лейкопении или тромбоцитопении. За 2–3 месяца до РТН не рекомендуется облучение больших площадей скелета, чтобы не подвергать костный мозг избыточному суммарному лучевому воздействию от внешних и внутренних источников. Допустимо проводить лишь локальную радиотерапию.

Сочетание терапии радионуклидами и ОМА

В ранних клинических рекомендациях отмечалось, что бисфосфонаты первых генераций (клодроновая кислота, пальмидроновая кислота), которые были рекомендованы для борьбы с гиперкальциемией, введенные за 2 недели перед радионуклидной терапией, могут снизить поступление радионуклидов в метастатические очаги и, соответственно, снизить результат лечения. Однако более современные исследования, выполненные с золедроновой кислотой, опровергли этот тезис. Так, было показано, что золедроновая кислота не снижает захвата ^{153}Sm EDTMP и не снижает его эффективности. Последующие работы показали целесообразность использования золедроновой кислоты за 24–72 часа до введения самария оксабифора, ^{153}Sm. В сочетанной терапии с деносумабом оптимальным оказалось его введение через сутки после инъекции самария оксабифора, ^{153}Sm.

Повторные введения радиофармпрепаратов

При применении бета-эмиттеров (стронция хлорид, ^{89}Sr и самарий оксабифор, ^{153}Sm) повторные введения допустимы через 8 и более недель после предыдущей инъекции. При повторных введениях обезболивающее действие может оказываться выше, чем при первом введении. Снижение боли при повторном введении РФЛП может наблюдаться даже тогда, когда первая инъекция не дала результатов, однако при каждом последующем введении возрастает риск поражения костного мозга.

Схема лечения радия хлоридом [^{223}Ra] изначально подразумевает повторные введения (6 введений через 4 недели по 55 кбк/кг массы тела), эта схема обеспечивает увеличение общей выживаемости пациентов с метастатическим КРРПЖ.

Информация для пациентов, готовящихся к радионуклидной терапии по поводу костных метастазов

Радиофармпрепараты полностью не излечивают рак, хотя часть раковых клеток в метастатических очагах погибает под их воздействием. Применение β-излучающих веществ снижает боль при костных метастазах на 25–80%. Шансы абсолютно полностью изба-

виться от нее реальны, но не слишком велики. Снижения боли можно ожидать через несколько дней после инъекции. Описаны случаи, когда это происходило даже на 25-й день.

У этого лечения есть два наиболее распространенных побочных эффекта:

Усиление (прилив) болей в течение 2 часов после инъекции и редко в период до 21 дня после нее, которое может продолжаться 2–5 дней и лечится повышением дозы анальгетиков, если в этом есть необходимость. Не следует снижать дозировки анальгетиков или отказываться от них сразу же после введения остеотропных РФЛП.

Миелотоксические проявления, выражающиеся в возможном снижении числа лейкоцитов и тромбоцитов. Выраженное снижение этих показателей (30–70% от допустимых значений) может привести к возникновению инфекционных осложнений или к кровотечению.

Пациенту следует объяснить, что после введения большинства РФЛП моча станет радиоактивной, поэтому важно стараться не пачкать мочой белье или пол вокруг унитаза. Рекомендуется мочиться в сидячем положении, поскольку это снижает вероятность загрязнения окружающих предметов. После мочеиспускания необходимо дважды смыть за собой. Помочившись, следует тщательно вымыть руки. Более 90% от выделяемой из организма радиоактивности выводится в течение 24 часов после инъекции. Радия хлорид [^{223}Ra] выводится преимущественно через кишечник, следовательно, здесь нужны несколько иные особенности мер гигиенической предосторожности.

Если пациент находится в больнице, то обслуживающие больного должны носить специальные перчатки и халаты. Мочу из судна следует сразу выливать в туалет, тщательно смывая водой (минимум дважды). Белье, испачканное мочой, следует стирать отдельно от другого белья.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние несколько лет многое изменилось в понимании роли РНТ в лечении больных с метастазами в кости. Традиционно этот метод позиционировали как симптоматический, и нередко применяли его, как терапию отчаяния при неконтролируемом болевом синдроме у пациентов, испытавших на себе все возможные виды лечения. Сейчас получены данные, что РНТ может иметь противоопухолевое действие и тормозить прогрессирование костных метастазов. Начинать применять ее следует до развития массивного метастатического процесса и наступления неуправляемого болевого синдрома. Установлены особенности действия различных РФЛП, разработаны и успешно реализованы сочетания и комбинации метода с лучевой, химиотерапией и другими видами лечения. Перспективы РНТ связаны с расширением ее возможностей от обезболивающей терапии к терапии, направленной на подавление опухолевого роста и увеличение выживаемости.

Литература

1. *Волков Н.М. Физиология метаболизма костной ткани и механизм развития метастазов в кости // Практическая онкология. 2011. Т. 12(3). С. 97–102.*

2. *Кочетова Т.Ю., Крылов В.В., Смолярчук М.Я., Волознев Л.В., Лунев А.С. 188Re Золедроновая кислота – новый отечественный терапевтический радиофармацевтический препарат: первый клинический опыт // Поволжский онкологический вестник. 2014. № 3. С. 41–47.*

3. *Кочетова Т.Ю., Крылов В.В., Петросян К.М., Карякин О.Б., Бирюков В.А., Алексеев Б.Я., Матвеев В.Б., Иванов С.А., Каприн А.Д. Радия хлорид [223Ra] в лечении больных раком предстательной железы с метастазами в кости. Рекомендации по клиническому применению // Онкоурология. 2020. № 1. Т.16. С. 114–123.*

4. *Крылов В.В., Цыб А.Ф., Дроздовский Б.Я. Радионуклидная терапия у больных с метастатическими поражениями костей // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2006. 51. № 3. С. 65–74.*

5. *Модников О.П., Новиков Г.А., Родионов В.В. Современные подходы к лечению множественного метастатического поражения костей // Курс лекций по паллиативной помощи онкологическим больным / Под ред. Г.А. Новикова, В.И. Чиссова, О.П. Модникова. М., 2004. Т. 1. С. 493–541.*

6. *Расулова Н.В., Джалалов Ф.З., Арыбжанов Д.Т., Крылов В.В., Ходжибеков М.Х. Первый опыт применения новых технологий лечения костных метастазов с патологическими переломами позвонков и угрозой сдавления спинного мозга // Хирургия Узбекистана. 2012. № 1 (53). С. 39–44.*

7. *Расулова Н., Любшин В., Арыбжанов Д. и др. Эффективность лечения костных метастазов самарием-153 оксабифором (Sm-153 Oxabofore) в комбинированной терапии с моноклональным антителом Деносумаб (Xgeva): первый опыт // Consilium. 2014. № 1–2. С. 58–63.*

8. *Русаков И.Г., Быстров А.А., Амосов Ф.Р. Современная гормонотерапия распространенных форм рака предстательной железы // Онкоурология. 2006. № 2. С. 54–58.*

9. *Ялфимов А.Н., Жаринов Г.М., Некласова Н.Ю. Непосредственная эффективность системной терапии стронцием-89 у больных генерализованным раком предстательной железы // Паллиативная медицина и реабилитация. 2005. № 2. С. 71.*

10. *Baczyk M, Baczyk E, Sowinski J. Preliminary results of combined application of radioisotopes and biphosphonates in the management of pain associated with osteoblastic-osteolytic bone metastases of breast cancer. Ortop Traumatol Rehabil. 2003 Apr 30;5(2): 234—237.*

11. *Boni G., Pastina I., Genovesi D. et al. 153 – Sm-EDTMP combined with docetaxel in patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer: preliminary data on toxicity and response. // Eur. J. Nucl. Med. & Molec. Imag., Vol. 33. Suppl. 2 Sept. 2006, P.195.*

12. *ColemanR., Hadji P, Body J.-J., et all. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelinesy //Annals of oncology, 2020, Vol 31, Issue 12, p.1650–1663.*

13. *Chittenden SJ, Hindorf C, Parker CC, Lewington VJ, Pratt BE, Johnson B, Flux GD. A Phase 1, Open-Label Study of the Biodistribution, Pharmacokinetics, and Dosimetry of 223Ra-Dichloride in Patients with Hormone-Refractory Prostate Cancer and Skeletal Metastases // J Nucl Med. 2015 Sep;56(9):1304–9.*

14. *Liepe K, Kotzerke J. A comparative study of 188Re-HEDP, 186Re-HEDP, 153Sm-EDTMP and 89Sr in the treatment of painful skeletal metastases // Nucl Med Commun, 2007, 28, No. 8, P. 623–630.*

15. *Lipton A., Fizazi K., Stopeck A.T., et al. Effect of denosumab versus zoledronic acid in preventing skeletal-related events in patients with bone metastases by baseline characteristics. Eur. J. Cancer. 2016;53:75–83*

16. *Lewis B, Chalhoub E, Chalouhy C, Sartor O. Radium-223 in Bone-Metastatic Prostate Cancer: Current Data and Future Prospects // Oncology (Williston Park). 2015 Jul;29(7):483-8.*

17. *Nestaval A., Chodacki A., Rosendorf V. Atlas of Samarium Therapy. First edition. Praha, 2002, P. 65.*

18. *Nilsson S, Larsen RH, Fosså SD, Balteskard L, Borch KW, Westlin JE, Salberg G, Bruland OS. First clinical experience with alpha-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases // Clin Cancer Res. 2005 Jun 15;11(12):4451-9.*

19. *Oosterhof GO, Roberts JT, de Reijke TM, Engelholm SA, Horenblas S, von der Maase H, Neymark N, Debois M, Collette L. Strontium(89) chloride versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer: a phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Genitourinary Group. Eur Urol. 2003 Nov;44(5):519-26.*

20. *Palmedo H, Manka-Waluch A, Albers P, et al. Repeated bone-targeted therapy for hormone-refractory prostate carcinoma: randomized phase II trial with the new, high-energy radiopharmaceutical rhenium-188 hydroxyethylidenediphosphonate // J Clin Oncol, 2003, 21, Suppl. 1, No. 15. P. 2869–2875.*

21. *Pecher C. Biological investigations with radioactive calcium and strontium: preliminary report on the use of radioactive strontium in the treatment of metastatic bone cancer. // Univ. Calif. Publ. Pharmacol. 1942; 2, p.1117–1149.*

22. *Rasulova N, Lyubshin V, Arybzhanov D, et al. Optimal timing of bisphosphonate administration in combination with samarium-153 oxabifore in the treatment of painful metastatic bone disease // World J Nucl Med, 2013, 12, No. 1. P. 14–18.*

23. *Roodman G.D. Mechanism of bone metastasis // N Engl J Med. 2004. No. 350. P. 1655–1664.*

24. *Silberstein E.B., Buscombe J.R., Mc. Ewans A., Taylor A. T. Society of nuclear medicine procedure guideline for palliative treatment of painful bone metastases. Society of nuclear medicine procedure guidelines manual. 2003. P. 145–153.*

25. *H. Sinzinger, K. Weiss, Ju. Hiltunen Background, Reasons and Benefits Using the Vienna Protocol for the Treatment of Painful Bone Recurrences with 153Samarium-EDTMP Anticancer Research //August 2009, 29 (8) 3393—3395.*

26. *Tu SM, Millikan RE, Mengistu B et al. Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate: a randomized phase II trial.// Lancet, 357: 336-41, 2001.*

27. *Turner J.H. Treatment of painful skeletal metastases. // Alasbimn Journal, Special Issue: 8-th World Congress of Nuclear Medicine, Number 17, Sept. 2002.*

28. *van Dodewaard-de Jong JM, de Klerk JM, Bloemendal HJ, et al. A phase I study of combined docetaxel and repeated high activity 186Re-HEDP in castration-resistant prostate cancer (CRPC) metastatic to bone (the TAXIUM trial) // Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2011, 38, No. 11. P. 1990–1998.*

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Лекарственная противоопухолевая терапия у паллиативных пациентов с генерализованными опухолевыми процессами

Л.В. Болотина

Для цитирования: Лекарственная противоопухолевая терапия у паллиативных пациентов с генерализованными опухолевыми процессами / Л.В. Болотина // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 62—78.

Лекарственная терапия, являясь системным методом лечения, представляет собой неотъемлемый компонент противоопухолевой терапии пациентов с диссеминированным опухолевым процессом. Неспроста употребляется термин «лекарственная терапия», так как в настоящее время этот вид противоопухолевого воздействия включает в себя разнообразные группы лекарственных препаратов, общим для которых является лишь способность оказывать системное воздействие на все проявления опухолевого процесса – от первичного очага до отдаленных, а иногда еще и недиагностируемых метастатических очагов, которые могут локализоваться в любых органах и тканях, включая головной мозг, костный мозг и др. В большинстве ситуаций при генерализованном опухолевом процессе именно лекарственная терапия является не только основным, но и самостоятельным видом паллиативного лечения. Вопросы интеграции паллиативной терапии в структуру помощи пациентам с онкологическими заболеваниями изучались на протяжении многих лет. Так, в 2012 году в рекомендациях панели экспертов по паллиативной помощи ASCO указано о необходимости начала подобной терапии в течение 8 недель от установления диагноза. В частности, в опубликованном в 2020 году исследовании Young-Rock Hong с соавторами отмечено, что в США с 2001 по 2015 год произошло сокращение времени до начала паллиативного лечения на 40% (с 13,6 до 8 недель). Также увеличилось число пациентов с клинически значимыми сопутствующими заболеваниями, которым назначалось паллиативное лечение. Еще одним важным выводом авторов из проведенного анализа явились сведения о том, что несмотря на то, что стоимость паллиативной помощи возрастает в силу более раннего ее начала, общая стоимость лечения пациента снижается. Дополнительным резервом снижения стоимости терапии является возможность ее оказания в условиях дневного стационара или амбулаторно. Отдельно авторы отметили значимое увеличение продолжительности жизни пациентов, получающих такой вид лечения. Для больных, получавших помощь в дневном стационаре, увеличение общей выживаемости составило 20%.

Среди лекарственной терапии выделяют несколько основных направлений. К ним относятся химиотерапия, гормональная терапия, использование таргетных (молекулярно-нацеленных) препаратов, иммуноонкологических средств, разработка и внедрение в клиническую практику которых произошли благодаря определению в опухолевых клетках молекулярных нарушений, определяющих их иммуногенность. Дополнительно в лечении пациентов применяются лекарственные средства, улучшающие качество жизни и помогающие создать условия для возможности проведения противоопухолевой терапии. Когда мы говорим о лечении паллиативной группы пациентов, то крайне важно стано-

вится определение целей, которых мы стремимся достичь. Это связано с тем, что речь идет о лечении пациентов, имеющих неизлечимое заболевание с неблагоприятным прогнозом. Кроме того, пациенты этой группы имеют сниженный функциональный статус, что ограничивает возможности применения высокотоксичных режимов терапии. Локализация метастатических очагов и связанные с ними клинические проявления также могут оказывать влияние как на возможность проведения противоопухолевого лечения, так и на выбор лекарственного препарата, а иногда метода его доставки к опухолевому очагу. Усложняет ситуацию и наличие у большинства пациентов сопутствующих заболеваний, которые могут декомпенсироваться на фоне генерализованного опухолевого процесса, интоксикации, а также в связи с возникновением нежелательных реакций при использовании противоопухолевых средств.

Основной целью лечения паллиативных пациентов является увеличение общей продолжительности жизни, а также сохранение или улучшение ее качества. Достижение этих целей является довольно сложной задачей, когда практикующему врачу необходимо определить наиболее оптимальный режим лекарственной терапии, который окажется не только эффективным при определенной нозологической форме заболевания, но будет обладать приемлемым профилем токсичности, а также может быть использован в сочетании с другими средствами, которые получает пациент в связи с сопутствующей патологией, с целью купирования болевого синдрома и т.д.

Как уже упоминалось, в лечении онкологических пациентов могут использоваться различные классы препаратов, которые иногда при довольно схожей эффективности имеют существенно отличающиеся профили безопасности. Наиболее часто приходится оценивать у паллиативных пациентов возможность применения цитостатиков, и, пожалуй, чаще всего оценке подлежит их кардиобезопасность, а также потенциальная нефротоксичность противоопухолевых средств. И если риски осложнений превышают ожидаемую клиническую пользу, необходимо использовать одну из стратегий снижения токсичности. Среди наиболее часто применяемых подходов можно выделить следующие:

- использование более безопасных форм химиопрепаратов *(например, липосомальный доксорубицин; конъюгаты вместо традиционных антрациклинов)*;
- последовательное применение цитостатиков, а не одновременное *(например, антрациклины, далее таксаны)*;
- инфузионное введение вместо болюсного;
- применение «метрономных» режимов (*еженедельное введение вместо 1 раз в 3 недели*), что позволяет вводить меньшую разовую дозу цитостатика;
- замена препаратов в пределах группы (*цисплатин на карбоплатин; рибоциклиб на палбоциклиб*);
- исходная коррекция дозы препаратов или редукция в процессе лечения;
- адекватный мониторинг и своевременная коррекция нарушений (консультации смежных специалистов) – мультидисциплинарная команда.

Существуют лекарственные препараты, от использования которых мы не можем отказаться с точки зрения онкологической целесообразности. При этом возможно использовать более безопасные формы цитостатиков, таких как липосомальные формы или конъюгаты, значимо снижающие негативное воздействие на здоровые ткани; в настоящее время уже отказались от одновременного использования антрациклинов и таксанов, прибегая к их последовательному применению; большинство болюсных введений заменили на инфузионные; в ряде случаев назначаются метрономные режимы с меньшей разовой дозой цитостатиков. В индивидуальных случаях может производиться замена препаратов

в пределах одной группы на менее кардио-, нейро- или нефротоксичные или исходно корректироваться стартовая доза препарата. Ну и, конечно, должна быть обеспечена коррекция существующей сопутствующей (кардиальной, гастроэнтерологической, эндокринной, неврологической и др.) патологии до начала противоопухолевого лечения, а также проводиться адекватный мониторинг развития возможных нежелательных реакций и их своевременная коррекция. Следует проинформировать смежных специалистов о том, что пациенту предстоит прохождение противоопухолевого лечения и, возможно, они скорректируют свои назначения. Так как ряд противоопухолевых препаратов (например, многие таргетные агенты) может сам по себе провоцировать развитие артериальной гипертензии, кожных проявлений, а иммунные препараты – развитие эндокринопатий, консультация любых специалистов может понадобиться и в процессе проведения лечения.

Одной из частых проблем является назначение цисплатина у больных с невозможностью применения гипергидратации, высокими рисками повреждения почек, органа слуха, со значительно сниженным функциональным статусом. Для решения вопроса о возможности применения цисплатина зачастую используется понятие «подходящих» больных. Данный термин вошел в клиническую практику исходно относительно пациентов, страдающих метастатическим уротелиальным раком, став в последующем общеупотребимым независимо от варианта злокачественного новообразования. Среди основных параметров оценивают следующие:

- ECOG PS 2 и более (Karnofsky 60—70%);
- клиренс креатинина менее 60 мл/мин;
- снижение слуха (аудиометрия) 2-й степени и выше;
- периферическая нейропатия 2-й степени и выше;
- кардиальная патология (NYHA класс III).

Больные, имеющие хотя бы один из вышеперечисленных критериев, не подходят для терапии цисплатином. Возможным решением данной проблемы может быть замена цисплатина на карбоплатин, который имеет несколько более широкие возможности применения, в том числе у более ослабленных пациентов со сниженной кардиальной функцией (табл. 1).

Таблица 1. ***Факторы, определяющие возможность использования препаратов платины***

Фактор	«Не подходит» для ЦИСПЛАТИН- ХТ	«Не подходит» для КАРБОПЛАТИН- ХТ
Возраст	>75 лет индивидуально	>80 лет индивидуально
PS	ECOG PS >1	ECOG PS >2
Почечная функция	< 60 мл/мин	< 45 мл/мин
Кардиальная функция	NYHA > I	NYHA > II
ОНМК	исключение	Неабсолютное ограничение
Неконтролируемая АГ	исключение	Неабсолютное ограничение

Нейропатия	>1 исключение	Неабсолютное ограничение
Снижение слуха	>1 исключение	Неабсолютное ограничение
Симптомные мтс в ГМ	исключение	Неабсолютное ограничение
Психические отклонения	исключение	Неабсолютное ограничение
Отсутствие ухода	исключение	Неабсолютное ограничение

Риски усугубления существующей кардиальной патологии на фоне противоопухолевого лечения характерны для лечения пациенток, страдающих раком молочной железы (РМЖ). Известно, что наиболее часто как в мире, так и в нашей стране спорадический РМЖ устанавливается в возрасте 62–64 лет. К этому времени не менее 20% пациенток имеют риски удлинения интервала QT, что связано с различными вариантами кардиальной патологии (сердечная недостаточность, брадиаритмия, перенесенный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия) или наличием электролитного дисбаланса (гипо-/гиперкалиемия, гипо-/гиперкальциемия, нарушение метаболизма магния или фосфатов). Дополнительно к этому некоторые препараты должны с осторожностью использоваться при удлинении интервала QT. В частности, к ним относятся гиполипидемические, гипогликемические средства, ингибиторы секреции соляной кислоты и т.д. Для обширной группы пациенток, имеющих люминальные HER-негативные типы диссеминированного РМЖ без признаков висцерального криза, клинические рекомендации всех профессиональных медицинских сообществ предполагают использование в качестве наиболее оптимального варианта 1 линии паллиативного лечения комбинированной эндокринотерапии на основе ингибиторов CDK 4/6 зависимых киназ. Однако для рибоциклиба, одного из препаратов данной группы, во всех проведенных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) были зафиксированы хоть и редкие, но документированные случаи удлинения интервала QT ⩾ 2 степеней (более 480 мс) (табл. 2).

Таблица 2. ***Удлинение интервала QT в исследованиях с рибоциклибом***

Параметр, %	Рибоциклиб + летрозол (MONALEESA-2)4	Рибоциклиб + фулвестрант (MONALEESA-3)5	Рибоциклиб + НсИА/ Там (MONALEESA-7)6
	QTcF	QTcF	QTcF
Максимальные значения, отличные от исходных, мс			
⩾480	3,3	5,6	7,0
Максимальное увеличение от исходного, мс			
⩾60	2,7	6,5	10,0

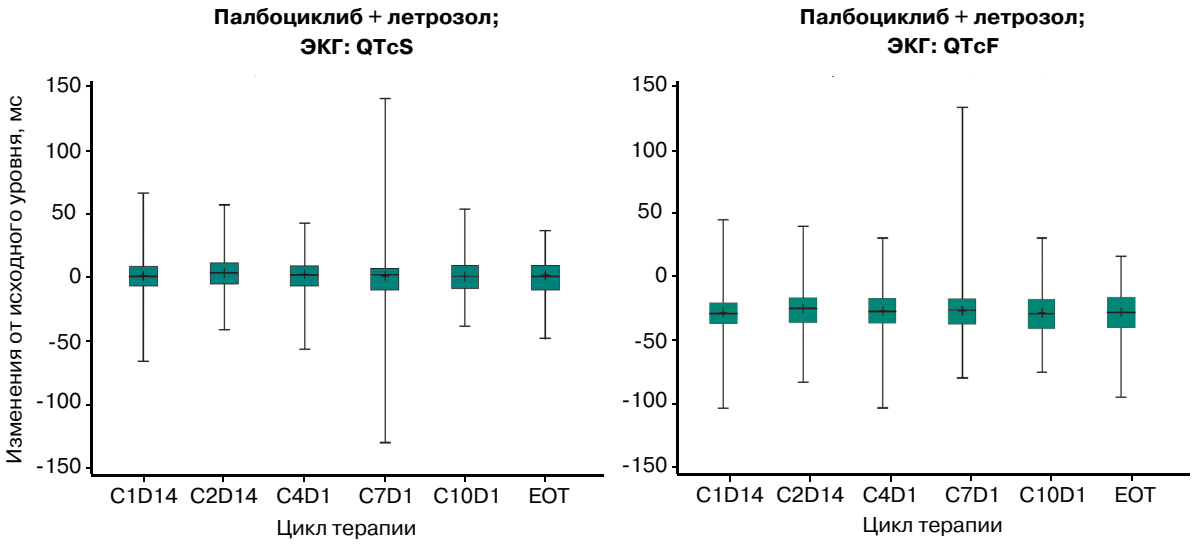


График 1. ***Отсутствие негативного влияния палбоциклиба на увеличение интервала QT в РКИ PALOMA-2 (не зафиксировано удлинения интервала QTc>480 мс или на >60 мс от исходного уровня)***

Решением этой проблемы может быть замена препарата внутри группы на палбоциклиб, для которого такого рода негативного влияния в рамках РКИ зарегистрировано не было даже при включении в исследование PALOMA-2 пациенток с исходным увеличением интервала QT 1-й степени (график 1).

Дополнительной иллюстрацией необходимости учета профиля безопасности препаратов одной группы могут быть результаты метаанализа, опубликованные в 2020 году, в которых представлены данные по частоте нежелательных реакций при использовании палбоциклиба, рибоциклиба или абемациклиба. Метаанализ объединил сведения из 8 исследований о лечении 2799 пациентов люминальным метастатическим РМЖ, из которых 873 получали палбоциклиб, 1153 — рибоциклиб и 773 — абемациклиб. В пяти протоколах CDK 4/6 ингибиторы применялись в сочетании с ингибитором ароматазы (1524 больных), а в трех – с фулвестрантом (1275 больных). При схожей эффективности терапии в отношении первичной конечной точки (ВБП) были обнаружены значимые различия в профиле безопасности каждого из ингибиторов. Для палбоциклиба более выраженной в сравнении с другими препаратами данной группы оказалась нейтропения 3–4-й степени, тогда как для рибоциклиба и абемациклиба достоверно выше в сравнении с палбоциклибом была гастроинтестинальная токсичность. Прием рибоциклиба часто сопровождался тошнотой и рвотой, а для абемациклиба характерно развитие диареи. Наиболее часто досрочно из-за нежелательных явлений пациенты прекращали терапию абемациклибом (графики 2, 3).

Еще одна обширная группа лекарственных средств – таргетные препараты, которые используются для лечения большого числа различных злокачественных новообразований (ЗНО) и для которых характерны кардиологические нежелательные реакции (НР). Так, например, в исследовании III фазы SELECT при высокодифференцированном РЩЖ наиболее частой НР было развитие артериальной гипертензии (АГ), частота ко-

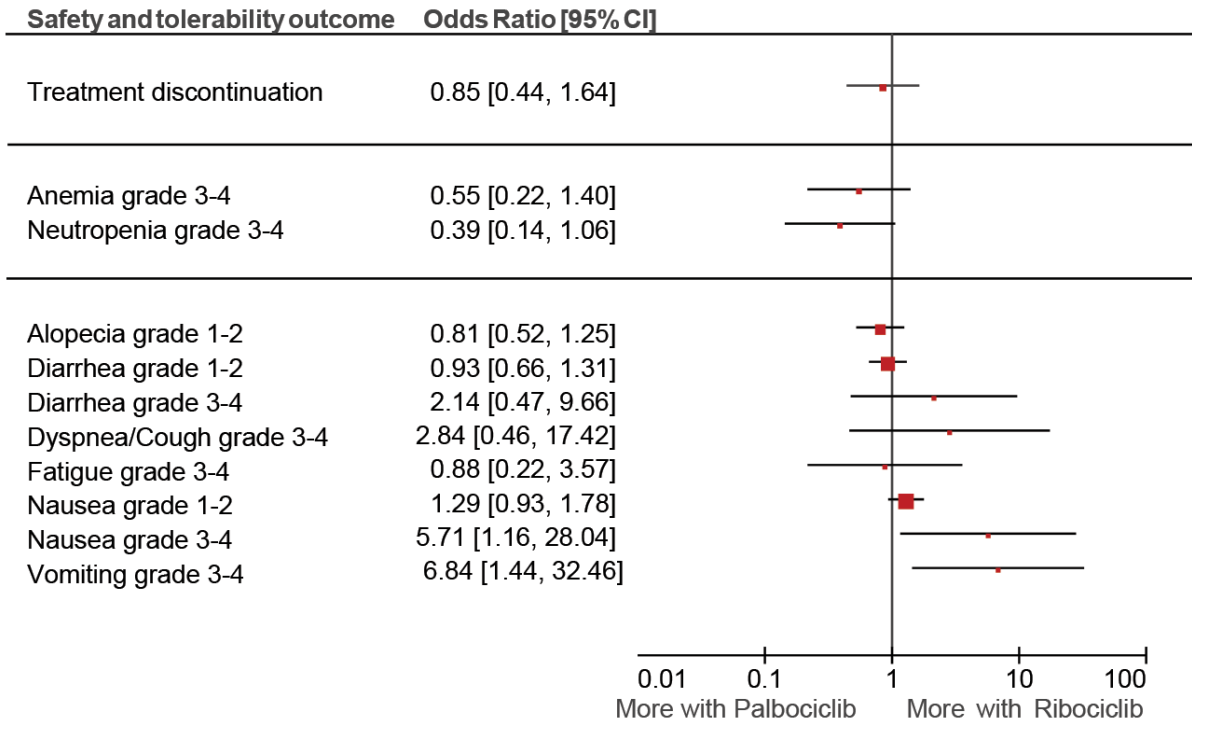


График 2. ***Характеристика нежелательных реакций на фоне приема палбоциклиба и рибоциклиба у пациенток с люминальным HER-негативным метастатическим РМЖ***

торой значимых степеней составила 43%. При этом стратегия редукции дозы позволила продолжать высокоэффективное противоопухолевое лечение, и частота отмены терапии из-за неконтролируемой АГ составила лишь 1%. Более того, очень интересным оказался тот факт, что возникновение АГ было своего рода суррогатным маркером эффективности терапии, так как ее возникновение было сопряжено с более высокими показателями частоты объективного ответа на терапию ленватинибом, времени беспрогрессивной и общей ВЖ. Абсолютно аналогичные закономерности были отмечены при использовании ленватиниба для лечения гепатоцеллюлярного рака: наиболее часто среди НР отмечалась АГ, частота ее также составила 42%. И аналогично раку щитовидной железы АГ коррелировала с увеличением общей продолжительности жизни. Помимо АГ возникновение диареи, протеинурии и гипотиреоидизма ассоциировалось с увеличением продолжительности жизни пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, получавших лечение в данном РКИ REFLECT. Таким образом, полученные данные подтверждают необходимость использования стратегии коррекции НР и при необходимости редукции дозы препарата, чтобы избежать преждевременной отмены таргетного агента с целью оптимизации терапии и получения максимальной пользы для больных паллиативной группы.

При отдельных ЗНО таргетные препараты могут использоваться в комбинированных режимах лекарственной терапии. В случае возникновения клинически значимых

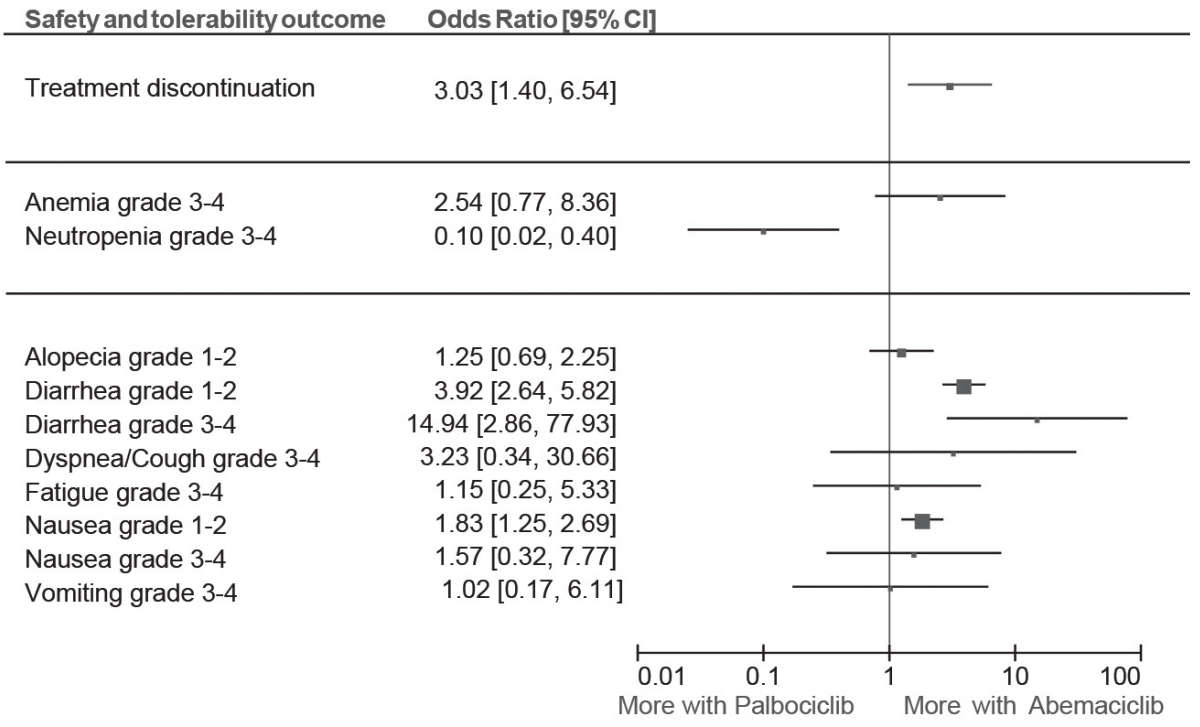


График 3. ***Характеристика нежелательных реакций на фоне приема палбоциклиба и абемациклиба у пациенток с люминальным HER-негативным метастатическим РМЖ***

НР в первую очередь необходимо оценить, с каким из препаратов связано проявление токсичности. Примером может служить комбинация ленватиниба с эверолимусом, применяемая при лечении почечно-клеточного рака. В РКИ 205 ведущим нежелательным явлением стала диарея, в то время как для монотерапии ленватинибом наиболее часто фиксировалась АГ. Это позволяет законно предположить существенный вклад эверолимуса в развитие диареи. Для того чтобы можно было не снижать дозу и тем более не прерывать или отменять лечение, в первую очередь необходимо информировать пациента о тех реакциях, которые могут возникнуть. Уже на этом этапе важна роль мультидисциплинарной команды – совместной работы смежных специалистов. Врач, назначающий противоопухолевую терапию, должен обязательно посоветовать пациенту до начала терапии посетить кардиолога, эндокринолога и других специалистов, чтобы скорректировать и подобрать оптимальную терапию сопутствующих заболеваний. Более того, пациент заранее должен знать, к какому из специалистов (кардиологу, терапевту, эндокринологу, нефрологу) он должен обратиться при первых признаках токсичности на лечение конкретным противоопухолевым средством. Необходимо отметить, что НР значимых степеней, требующие коррекции дозы, развиваются не сразу. Временной интервал от возникновения до утяжеления реакции до 3-й степени может колебаться от месяца до трех. Примером может служить все та же комбинация ленватиниба с эверолимусом (табл. 3).

Таблица 3. ***Ленватиниб + эверолимус, метастатический почечно-клеточный рак: медиана времени до развития новых или ухудшения уже имеющихся нежелательных явлений***

Нежелательное явление	Все степени, недели	Степень 3, недели
Диарея	4,1	8,1
Артериальная гипертензия	4,9	6,9
Протеинурия	6,1	20,1
Нарушения со стороны печени	6,7	14,2
Ладонно-подошвенная эритродизэстезия (ЛПЭ)	7,2	NA
Нарушение функции почек/ почечная недостаточность	8,1	8,1
Геморрагические явления	10,2	7,6
Снижение фракции выброса левого желудочка/ сердечная недостаточность	15,7	32,8
Венозные тромбоэмболические осложнения	28,1	20,6
Гипокальцемия	28,3	45,9
Удлинение интервала QT	35,1	
Артериальные тромбоэмболические осложнения	69,6	69,6

Для оптимальной коррекции комбинированного режима прежде всего необходимо оценить, с каким из лекарств связаны проявления токсичности. Если с большей вероятностью отмечается связь с приемом ленватиниба (кардиальные проявления, АГ, снижение веса), то следует редуцировать дозу именно ленватиниба. При связи НР с эверолимусом надо попытаться сохранить полную дозу ленватиниба и произвести редукцию дозы эверолимуса.

В целом применение таргетных препаратов для ЗНО с наличием определенных генетических изменений является высокоэффективной альтернативой традиционным режимам цитостатиков. Яркими примерами являются: немелкоклеточный рак легкого НМРЛ с наличием активирующих мутаций EGFR, ALK; рак молочной железы; рак яичников; рак поджелудочной железы с наличием герминальных мутаций в генах BRCA1,2. Использование монорежимов таргетных агентов позволяет обеспечить не только более выраженный противоопухолевый эффект, но и существенно более благоприятный профиль токсичности, что позволяет проводить полноценное лечение паллиативной группе пациентов.

Мировая ситуация 2020 года поставила перед медицинским онкологическим сообществом крайне сложный, но очень важный вопрос: возможно ли проведение или продолжение противоопухолевого лечения в период пандемии? Проведенные за короткий срок исследования позволили выявить связь между риском инфицирования и рядом факторов, связанных с пациентом. Среди них значимыми оказались наличие диссеминированного опухолевого процесса, проведение химиотерапии, наличие сопутствующей патологии и сниженный функциональный статус. Результаты анализа были опубликованы в журнале Lancet в 2020 году (табл. 4).

За год было создано большое число клинических рекомендаций, которые допускают изменение тактики лечения онкологических больных с целью минимизации социальных контактов и посещения медицинских учреждений. Для реализации данного подхода

Таблица 4. ***Факторы риска развития COVID-19 у пациентов с ЗНО***

	Bivariable odds ratio	Multivariable partially adjusted odds ratio*
Age, per 10 years†	1·88 (1·58–2·24)	1·84 (1·53–2·21)
Sex		
Female	1 (ref)	1 (ref)
Male	1·94 (1·30–2·88)	1·63 (1·07–2·48)
Race and ethnicity		
Non-Hispanic white	1 (ref)	1 (ref)
Non-Hispanic black	0·85 (0·50–1·45)	1·11 (0·63–1·97)
Hispanic	0·65 (0·36–1·17)	1·00 (0·54–1·86)
Other or unknown	0·57 (0·30–1·09)	0·55 (0·28–1·08)
Region of patient residence‡		
US-Northeast	1 (ref)	1 (ref)
US-Midwest	0·60 (0·35–1·04)	0·50 (0·28–0·90)
US-South	0·86 (0·46–1·58)	1·18 (0·61–2·26)
US-West	1·14 (0·65–2·01)	1·21 (0·66–2·23)
Canada	0·38 (0·11–1·26)	0·24 (0·07–0·84)
Spain	1·00 (0·48–2·08)	1·17 (0·54–2·55)
Smoking status		
Never smoked	1 (ref)	1 (ref)
Former smoker	2·35 (1·55–3·55)	1·60 (1·03–2·47)
Current smoker	1·27 (0·47–3·39)	1·34 (0·49–3·67)
Unknown	1·14 (0·46–2·79)	0·89 (0·34–2·27)
Obesity status		
Not specified	1 (ref)	1 (ref)
Obese	0·84 (0·50–1·41)	0·99 (0·58–1·71)
Number of comorbidities		
0	1 (ref)§	1 (ref)§
1	3·12 (0·87–11·19)	1·87 (0·51–6·85)
2	9·52 (2·89–31·40)	4·50 (1·33–15·28)
3	11·54 (3·37–39·53)	5·04 (1·42–17·93)
≥4	8·77 (2·62–29·29)	3·55 (1·03–12·30)
Unknown	12·33 (2·71–56·01)	6·77 (1·42–32·33)
Type of malignancy		
Solid tumour	1 (ref)	1 (ref)
Haematological malignancy	1·28 (0·78–2·09)	1·40 (0·83–2·37)
Multiple cancers	1·86 (1·09–3·17)	1·34 (0·77–2·34)
Cancer status		
Remission or no evidence of disease	1 (ref)	1 (ref)
Present, stable, or responding to treatment	1·57 (0·98–2·49)	1·79 (1·09–2·95)
Present, progressive disease	3·07 (1·77–5·33)	5·20 (2·77–9·77)
Other or unknown	2·24 (1·06–4·71)	2·71 (1·21–6·09)
ECOG performance status		
0 or 1	1 (ref)	1 (ref)
2	4·84 (2·75–8·52)	3·89 (2·11–7·18)
3 or 4	7·33 (3·83–14·01)	5·66 (2·79–11·47)
Unknown	1·59 (0·93–2·73)	1·43 (0·81–2·50)
Type of anticancer therapy		
None in the 4 weeks before COVID-19 diagnosis	1 (ref)	1 (ref)
Non-cytotoxic therapy	0·80 (0·49–1·32)	1·04 (0·62–1·76)
Cytotoxic systemic therapy	1·02 (0·61–1·69)	1·47 (0·84–2·56)
Unknown	0·80 (0·10–6·46)	1·60 (0·18–14·14)
Recent surgery¶		
None in the 4 weeks before COVID-19 diagnosis	1 (ref)	1 (ref)
Yes	1·50 (0·60–3·74)	1·52 (0·58–3·96)
Unknown	0·66 (0·23–1·89)	0·78 (0·26–2·33)
Treatment of COVID-19		
Hydroxychloroquine alone	1·43 (0·71–2·90)	1·06 (0·51–2·20)
Azithromycin alone	1·56 (0·79–3·06)	1·30 (0·65–2·64)
Azithromycin plus hydroxychloroquine	3·42 (2·14–5·45)	2·93 (1·79–4·79)
Neither	1 (ref)	1 (ref)
Unknown	4·82 (1·84–12·60)	3·97 (1·41–11·19)

(Table 3 continues in next column)

(Continued from previous column)

Data are odds ratio with 95% CI in parentheses. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. *Age is adjusted for sex, smoking status, and obesity; sex is adjusted for age, smoking status, and obesity; smoking status is adjusted for age, sex, and obesity; obesity is adjusted for age, sex, and smoking status; and all other variables are adjusted for age, sex, smoking status, and obesity. †Age ≥90 years transformed into exact age of 90 years for modelling purposes; odds ratios are per 10-year age increment. ‡US regions are census-tract defined. §Precision of estimation for this category is poor due to small number of events in the reference group. ¶Includes any surgery, including cancer-specific surgeries, done within 4 weeks of COVID-19 diagnosis.

Table 3: **Bivariable and multivariable regression models of potential prognostic variables associated with 30-day all-cause mortality**

предлагается рассмотреть возможность перевода паллиативных пациентов с внутривенных режимов лечения на пероральные формы противоопухолевых средств. При выборе конкретного лекарственного препарата следует отдавать предпочтение лекарствам без потенциальной легочной токсичности.

С учетом того, что проведение химиотерапии рассматривается как один из значимых факторов увеличения риска инфицирования SARS-CoV-2, еще более значимым становится возможность отложить время ее начала. Использование современных режимов комбинированной гормональной терапии при диссеминированном РМЖ и метастатическом раке предстательной железы позволяет отложить начало первой линии химиотерапии на 2,5–3 года, не только сохраняя контроль над болезнью, но и обеспечивая достижение выраженного ответа на малотоксичные режимы противоопухолевого воздействия. Накопление клинического опыта применения современных режимов гормональной терапии позволило продемонстрировать возможность их применения у пациентов с различными сопутствующими нарушениями со стабильным уровнем эффективности. Так, комбинация палбоциклиба с летрозолом обеспечила сопоставимый показатель медианы ВДП у пациентов с сопутствующими раку молочной железы нарушениями желудочно-кишечного тракта, скелетно-мышечными, метаболическими и сердечно-сосудистыми нарушениями (график 4).

Важно, что помимо сопоставимой с общей популяции эффективности изученного режима комбинированной терапии было показано отсутствие усугубления нежелательных реакций (табл. 5).

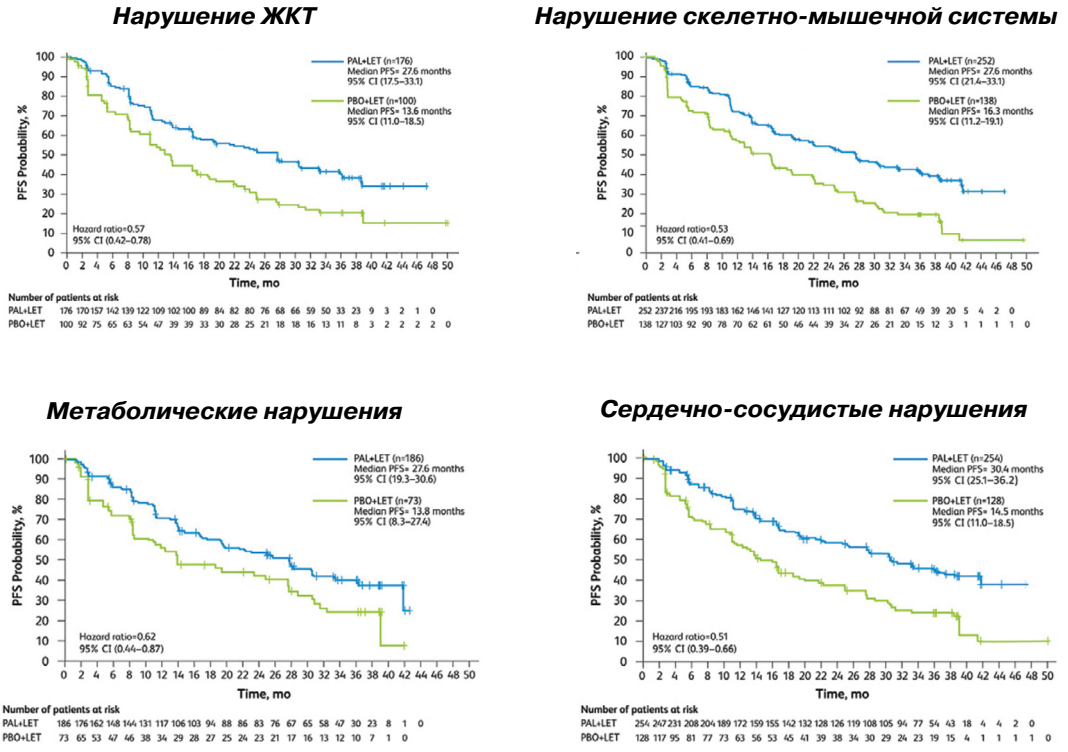


График 4. ***Стабильная эффективность комбинации палбоциклиб + летрозол у пациентов с различными сопутствующими нарушениями (PALOMA-2)***

Таблица 5. ***Сопутствующая патология не оказывает значимого влияния на профиль безопасности комбинации палбоциклиб + летрозол (PALOMA-2)***

НЯ, %	Нарушения ЖКТ				Нарушения скелетно-мышечной системы			
	PAL+LET (n=176)		PBO+LET (n=100)		PAL+LET (n=252)		PBO+LET (n=138)	
НЯ особого интереса	Все ст.	3/4 ст.	Все ст.	3/4 ст.	Все ст.	3/4 ст.	Все ст.	3/4 ст.
Фебрил. нейтропения	2.8	2.3/0.6	0	0/0	2.8	2.4/0.4	0	0/0
ТЭЛА	1.7	0.6/0.6	3.0	1.0/1.0	2.8	2.0/0.4	2.2	0.7/0.7
Гипертензия	12.5	8.0/0	8.0	7.0/0	9.5	5.6/0	10.1	7.2/0
Гипергликемия	5.1	0.6/0	9.0	1.0/0	2.8	0.8/0	6.5	1.4/0
Гиперхолистеринемия	0.6	0/0	3.0	0/0	1.2	0/0	1.4	0/0

НЯ, %	Метаболические нарушения				Сердечно-сосудистые нарушения			
	PAL+LET (n=186)		PBO+LET (n=73)		PAL+LET (n=254)		PBO+LET (n=128)	
НЯ особого интереса	Все ст.	3/4 ст.	Все ст.	3/4 ст.	Все ст.	3/4 ст.	Все ст.	3/4 ст.
Фебрил. нейтропения	2.2	1.6/0.5	0	0/0	3.1	2.4/0.8	0	0/0
ТЭЛА	2.2	2.2/0	2.7	0/1.4	2.0	1.2/0.4	3.1	1.6/0.8
Гипертензия	10.8	7.0/0	11.0	9.6/0	10.2	5.5/0	12.5	10.2/0
Гипергликемия	2.7	1.6/0	9.6	2.7/0	5.5	1.2/0	7.8	0.8/0
Гиперхолистеринемия	1.6	0/0	1.4	0/0	1.6	0/0	2.3	0/0

Как уже упоминалось, крайне важную роль в обеспечении проведения противоопухолевой лекарственной терапии паллиативной группе пациентов играет коррекция нутритивной недостаточности, наличие которой часто недооценивается. По данным некоторых авторов, не менее 50% онкологических больных, госпитализированных в клиники, имеют признаки нутритивной недостаточности. Более того, значимая потеря массы тела является значимым независимым фактором снижения показателя ОПЖ. Нечасто используемый в отечественной клинической практике термин «саркопения» характеризует важный, в особенности для пожилых пациентов, страдающих онкологическим заболеванием, процесс. Саркопения отражает процесс потери мышечной массы и снижения ее функциональных характеристик, связанный с нарушением питания или активацией процессов катаболизма. У пациентов старшей возрастной группы потеря массы тела и физической активности даже при отсутствии онкологической патологии является физиологическим процессом, а наличие хронических заболеваний может ускорить этот процесс. Саркопения рассматривается как важный прогности-

ческий маркер жизненного прогноза, особенно у пациентов с тяжелыми хроническими заболеваниями, так как оказалось, что скорость и объем потери мышечной массы имеют прямую зависимость с развитием полиорганной недостаточности. У онкологических больных развивается вторичная саркопения как результат недостаточности питания, сниженной физической активности, так и наличия диссеминированного онкологического процесса. При наблюдении за больными с хроническими заболеваниями сформировалось понятие «саркопенический порочный круг», которое поясняет процесс прогрессирования саркопении. Так, потеря мышечной силы, распространенное опухолевое заболевание и болевой синдром усугубляют снижение физической активности, иногда требуя постельного режима, что снижает необходимую нагрузку на мышцы, препятствуя их регенерации. Также низкая физическая активность приводит к снижению аппетита и поступлению белка, усиливая процесс катаболизма. Проведение же цитостатической терапии еще более усугубляет риски развития опухоле-ассоциированной кахексии и анорексии. Существуют дополнительные факторы, негативно влияющие на формирование нутритивной недостаточности (табл. 6).

Таким образом, своевременная и адекватная коррекция нутритивного статуса может привести к расширению возможностей оказания онкологической помощи и позитивно отразиться на показателях выживаемости.

Трансформация взглядов онкологов на целесообразность сочетания различных методов лечения у больных паллиативной группы позволила расширить возможности оказания специализированной помощи пациентам, которым в недалеком прошлом была бы предложена только симптоматическая терапия. Примером могут служить больные с локализованным или местно-распространенным раком поджелудочной железы с ослабленным функциональным статусом, значимой сопутствующей патологией, которые имеют высокие риски анестезиологического пособия, в связи с чем им не может быть предложено хирургическое вмешательство. Сегодня для этой группы может быть предложена комбинация системной противоопухолевой терапии в сочетании с методом физического воздействия — HIFU (высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой терапией — high intensity focused ultrasound therapy, HIFU-терапией). Этот неинвазивный метод локального воздействия, приводящий к термическим и кавитационным повреждениям опухолевых клеток, деструкции мелких кровеносных сосудов опухоли, вызывает биологический ответ в виде локальной и системной иммунной реакции на продукты клеточного распада. Проведение HIFU-терапии в комбинации с химиотерапией позволяет достичь локального контроля опухоли в 75—80% случаев с контролем болевого синдрома у 80—100% пациентов. Помимо этого удается добиться увеличения медианы общей продолжительности жизни при III стадии процесса у больных с ограниченными возможностями специального лечения, превышающей 1 год.

Еще одним примером эффективного взаимодействия хирургов и химиотерапевтов в рамках работы мультидисциплинарной команды может служить использование комбинации системной химиотерапии с внутрибрюшинным введением препаратов под давлением (PIPAC), который успешно применяется при лечении распространенного рака желудка с канцероматозом. В МНИОИ им. П.А. Герцена накоплен самый большой в мире опыт лечения пациентов паллиативной группы с применением процедуры PIPAC при данной локализации опухолевого процесса. Использование традиционного и локального введения цитостатиков позволило предотвратить системное прогрессирование процесса и добиться выраженного лечебного патоморфоза (PRGS 2) по результатам биопсии брюшины

у 55,6% больных, а в 13,9% наблюдений был зафиксирован полный патоморфоз (PRGS 1). Медиана выживаемости у этой сложной группы пациентов составила 16,0 мес.

Таблица 6. ***Физиологические изменения, связанные с возрастом, онкологическим заболеванием, побочными эффектами терапии, усиливающие нутритивную недостаточность***

Физиологические изменения, связанные с возрастом	Заболевания/состояния и побочные эффекты терапии	Социальные и психологические причины
Сенсорные нарушения снижение вкуса снижение обоняния снижение потребления жидкости	химиотерапия и лучевая терапия органов головы и шеи • изменение вкусовых ощущений • ксеростомия • боль • тошнота/рвота	• недостаточность пищевого рациона (ограниченные возможности) • снижение аппетита • трудности с глотанием • диетические ограничения • воспаления • недоедание/однообразное питание • еда в одиночестве • социальная изоляция • семейные конфликты • депрессия • тревожность • стресс • экономические проблемы • снижение повседневной активности
Гастроинтестинальные нарушения замедление эвакуации из желудка и усиление перистальтики кишечника	диспепсия: • желудочные/дуоденальные язвы/рефлюкс эзофагит • снижение уровня секреции желудочного сока, например, алкоголизм • запоры: прием антагонистов серотонина, опиатов • дивертикулез/ дивертикулит • химиотерапия: колит/илеит, диарея, мальабсорбция, • препараты: антибиотики, антидепрессанты, антагонисты дофамина	

Дополнительно к этому у группы больных с местно-распространенными опухолями органов головы и шеи (ОГШ) эффективно применяется методика локальной доставки цитостатиков к опухоли. Использование данного способа может быть более предпочтительно в сравнении с традиционным введением химиопрепаратов за счет целевой доставки цитостатика в питающий опухоль сосуд. Это приводит к значительному увеличению его концентрации в месте введения, что позволяет получить больший процент объективных ответов, в то время как частота и выраженность побочных эффектов химиотерапии снижаются. Такие особенности метода делают в ряде случаев его использование предпочтительным у пациентов, не подлежащих стандартному лечению.

Следует отметить, что существует группа пациентов с ОГШ в удовлетворительном функциональном статусе и без значимой сопутствующей патологии, которых исходно относят к паллиативной группе за счет массивного локального распространения опу-

холи, что не дает возможности предложить им радикальные методы лечения. Проведение им эффективного лекарственного лечения путем внутриартериальной доставки препаратов к опухоли с достижением выраженного уменьшения ее объема позволяет в последующем пересмотреть лечебный план с включением в него хирургического этапа.

Отдельно следует затронуть вопрос о проведении противоопухолевого лечения у пациентов, имеющих высокие риски развития осложнений, например, при метастатическом поражении костей скелета. Развитие метастазов в костях встречается в 45— 65% случаев при различных ЗНО. Для этих ситуаций предусмотрено назначение остеомодифицирующих агентов, которые имеют довольно благоприятный профиль токсических реакций и в связи с этим могут назначаться даже тем пациентам, которым более интенсивные режимы противоопухолевого лечения могут быть предложены не во всех случаях. Применение бисфосфонатов снижает риск развития костных осложнений (таких как патологические переломы, компрессия спинного мозга) и необходимости проведения паллиативного хирургического или лучевого лечения. Однако даже эти препараты следует назначать при соблюдении ряда условий:

• ожидаемая продолжительность жизни не менее 3 месяцев; адекватная функция почек (клиренс креатинина ⩾ 30 мл/мин), которую следует регулярно контролировать;

• лабораторный контроль за уровнем кальция, магния, фосфора;

• параллельно с бисфосфонатами следует принимать витамин D3 (400 МЕ/сутки) и препараты кальция (500 мг/сутки) для профилактики гипокальциемии.

Среди бисфосфонатов присутствуют как препараты для внутривенного введения, так и пероральные формы, что с одной стороны может быть более комфортным для пациента, но по данным исследований золедроновая кислота более эффективно снижает риски костных осложнений (на 20% по сравнению с памидронатом). Пероральный прием ибандроновой кислоты в меньшей степени снижает риск костных осложнений, но в любом случае продлевает время до его первого проявления.

Дополнительной терапевтической опцией при опухолях, метастазирующих в кости, является применение ингибитора RANK-лиганда (лиганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа В). По результатам рандомизированных исследований показано, что деносумаб обладает большей эффективностью в предупреждении костных осложнений, чем золедроновая кислота, а также более выраженно купирует болевой синдром. Помимо этого, препарат более удобен в применении, чем бисфосфонаты, так как имеет форму подкожной инъекции. Это особенно важно, если пациент не получает никаких внутривенных препаратов или имеются сложности с венозным доступом. Кроме того, в отличие от бисфосфонатов деносумаб может применяться даже у пациентов с тяжелыми поражениями почек. Хотя в этой ситуации необходимо помнить об увеличении риска развития гипокальциемии. Остеомодифицирующие агенты хорошо сочетаются с другими противоопухолевыми средствами. Среди нежелательных проявлений для всей группы остеомодифицирующих агентов хоть и довольно редко, но тем не менее характерно развитие некроза челюсти. Для снижения риска возникновения этого нежелательного явления перед началом лечения следует провести санацию ротовой полости.

Таким образом, появление современных методов противоопухолевого воздействия, новых классов лекарственных средств, понимание роли сопроводительной терапии, а также трансформация взглядов медицинского сообщества позволили существенно расширить популяцию пациентов, которым может быть оказана специализированная медицинская помощь при распространенных формах ЗНО.

Литература

1. *JCO Oncology Practice Source Reference: Huo J, et al «Timing, costs, and survival outcome of specialty palliative care in medicare beneficiaries with metastatic non-small-cell lung cancer» JCO Oncol Pract 2020; 16(12): e1532-e1542.*

2. *Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. Lancet Oncol. 2011; 12: 211–4.*

3. *Bell et al_Poster 631. Presented at the 35th Annual Miami Breast Cancer Conference (MBCC); March 8–11, 2018; Miami Beach, FL, USA.*

4. *Hortobagyi GN, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. N Engl J Med 2016; 375:1738–48.*

5. *Slamon et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Monaleesa-3. J Clin Oncol 36 (24), 2465-2472. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.9909*

6. *Tripathy D. et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): randomized phase 3 trial. Lancet Oncol 2018 Published Online May 24, 2018 http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30292-4.*

7. *Durairaj C, et al. Palbociclib has no clinically relevant effect on the QTc interval in patients with advanced breast cancer. Anti-Cancer Drugs 2018;29:271–280 DOI: 10.1097/CAD.0000000000000589.*

8. *Desnoyers A., Nadler M.B. Comparison of treatment-related adverse events of different Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in metastatic breast cancer: A network meta-analysis. Cancer Treatment Reviews. August 17, 2020 DOI:https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102086.*

9. *Schlumberger M et al. Treatment of distant metastases from follicular cell-derived thyroid cancer. NEJM 2015; 372: 621-30 DOI: 10.12703/P7-22.*

10. *Wirth, L et al. Treatment-emergent hypertension and efficacy in the phase 3 Study of (E7080) Lenvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid (SELECT). Presented at the Annual Congress of the European Society for Medical Oncology; Sep 26–30 2014; Madrid, Spain.*

11. *Kudo M, Finn RS, Qin S et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2018; 391 (10126): 1163–73.*

12. *Motzer RJ, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015; 16(15):1473-1482. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00290-9.*

13. *Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. Lancet. 2020; 395(10241):1907–1918.*

14. *Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии по оказанию онкологической помощи в условиях пандемии COVID19. Интернет-портал Российского общества клинической онкологии, 2020.*

15. *H.S. Rugo et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. Breast Cancer Res Treat 2019 Apr;174(3):719-729. doi: 10.1007/s10549-018-05125-4. Epub 2019 Jan 10.*

16. *Im S-A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer N Engl J Med. 2019. Jul 25;381(4):307-316. doi:10.1056/ NEJMoa 1903765. Epub 2019 Jun 4.*

17. *Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy—*

MONARCH 2: A randomized clinical trial [published online September 29, 2019]. JAMA Oncol. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4782.

18. *Beer TM, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med. 2014; 371:424–33.*

19. *Gelmon K, et al. Efficacy and safety of palbociclib (PAL) in patients (pts) with estrogen receptor-positive (ER+)/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) with preexisting conditions: A post hoc analysis of PALOMA-2 Abstract PS10-14. SABCS 2020.*

20. *Planas MA, ´lvarez-Hernandez J, Leon-Sanz M, et al: PREDyCES® researchers. Prevalence of hospital malnutrition in cancer patients: A sub-analysis of the PREDyCES® study. Support Care Cancer 24:429-435, 2016.*

21. *Muscaritoli M, Lucia S, Farcomeni A et al: Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: The PreMiO study. Oncotarget 8:79884-79896, 2017.*

22. *Muscaritoli M, Arends J, Aapro M: From guidelines to clinical practice: A roadmap for oncologists for nutrition therapy for cancer patients. Ther Adv Med Oncol 11:1758835919880084, 2019.*

23. *Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, et al: Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. J Clin Oncol 33:90-99, 2015.*

24. *МКБ-10 — международная классификация болезней Десятого пересмотра, код M 62.84.*

25. *Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al: Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. Lancet Oncol 12:489-495, 2011.*

26. *Baracos VE, Martin L, Korc M, et al: Cancer-associated cachexia. Nat Rev Dis Primers 4:17105, 2018.*

27. *Roeland EJ, Bohlke K, Baracos VE, et al: Management of cancer cachexia: ASCO Guideline. J Clin Oncol 38:2438-2453, 2020.*

28. *Liposits G, Orrevall Y, Kaasa S, et al: Nutrition in cancer care: a brief, practical guide with a focus on clinical practice. JCO Clinical Practice on January 23, 2021 from 176.121.062.2497*

29. *Zhou Y.F. HIFU in tumor ablation. World J Clin Oncol. 2011; 2(1): 8-27. https://doi.org/10.5306/wjco.v2.i1.8*

30. *Ji Y., Zhang Y., Zhu J., Zhu L., Zhu Y., Hu K., Zhao H. Response of patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma to high-intensity focused ultrasound treatment: a single-center, prospective, case series in China. Cancer Manag Res. 2018; 10: 4439-4446. https://doi.org/10.2147/cmar.s173740.*

31. *Tao S.F., Gu W.H., Gu J.C., Zhu M.L., Wang Q., Zheng L.Z. Focused Ultrasound (HIFU) In Combination With Gemcitabine And Oxaliplatin (Gemox) On Treating Elderly Middle And Advanced Pancreatic Cancer. OncoTargets and Therapy. 2019; 12: 9735–9745. https://doi.org/10.2147/ott.s220299.*

32. *Vidal-Jove J., Perich E., Del Castillo M.A. Ultrasound Guided High Intensity Focused Ultrasound for malignant tumors: The Spanish experience of survival advantage in stage III and IV pancreatic cancer. Ultrason Sonochem. 2015; 27: 703-706. https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2015.05.026.*

33. *Москвичева Л.И., Петров Л.О., Сидоров Д.В. Возможности современных методов абляции при нерезектабельном местно-распространенном раке поджелудочной железы // Исследования и практика в медицине. 2018; 5(2): 86-99. https://doi.org/10.17709/2409-2231-2018-5-2-10.*

34. *Хомяков В.М., Рябов А.Б., Колобаев И.В., Болотина Л.В., Уткина А.Б., Соболев Д.Д., Кузнецова О.С., Каприн А.Д. Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением в сочетании с системной химиотерапией – новый подход в лечении больных раком желудка с перитонеальным карциноматозом // Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(4): 49–58. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-49-58.*

35. *Chih-Fung Wu, Chih-Jen Huang, Kao-Ping Chang, Chun-Ming Chen. Continuous intra-arterial infusion chemotherapy as a palliative treatment for oral squamous cell carcinoma in octogenarian or older patients. C.-F. Wu et al. / Oral Oncology 46 (2010) 559–563.*

36. *Yi KI, Kim SD, Mun SJ, Roh HJ, Cho KS. Therapeutic efficacy of regional and systemic chemotherapy in advanced maxillary sinus cancer. Head Neck. 2019 Aug;41(8):2732-2740. doi: 10.1002/hed.25752. Epub 2019 Mar 29. PMID: 30924582.*

37. *Lipton A, et al. Pamidronate Prevents Skeletal Complications and Is Effective Palliative Treatment in Women with Breast Carcinoma and Osteolytic Bone Metastases: Long Term Follow-Up of Two Randomized, Placebo-Controlled Trials. Cancer, 88, 1082-1090.*

38. *Rosen LS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. Cancer 2004;100:2613–2621.*

39. *Saad F, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. J Natl Cancer Inst. 2004 Jun 2;96(11):879-82. doi: 10.1093/jnci/djh141*

40. *Stopeck, A.T., Lipton, A., Body, J.J., et al. Denosumab Compared with Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients with Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. Journal of Clinical Oncology, 2010, 28, 5132-5139. https://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.7101*

41. *Fizazi, K., Carducci, M., Smith, M., et al. (2011) Denosumab versus Zoledronic Acid for Treatment of Bone Metastases in Men with Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomised, Double-Blind Study. Lancet, 377, 813-822. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62344-6.*

Методы иммунотерапевтического сопровождения у онкологических больных паллиативного профиля

Л.Ю. Гривцова, И.А. Пасова, Н.А. Фалалеева, С.А. Иванов

Для цитирования: Методы иммунотерапевтического сопровождения у онкологических больных паллиативного профиля / Л.Ю. Гривцова, И.А. Пасова, Н.А. Фалалеева, С.А. Иванов // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 79—96.

ВВЕДЕНИЕ

Паллиативная помощь, заключающаяся в лечении симптомокомплекса, обусловленного прогрессирующей опухолью, и психологической поддержке, является ключевым элементом лечения онкологических пациентов с генерализованными формами опухолевого процесса. К сожалению, до недавнего времени паллиативное пособие оказывалось пациенту только тогда, когда весь комплекс лечебных мероприятий был исчерпан. Однако взгляды профессиональных сообществ изменяются, и одним из важных современных трендов онкологической клиники является осуществление всех возможных объемов паллиативной помощи сразу после того, как был диагностирован диссеминированный или метастатический процесс.

Одним из первых исследований эффективности ранней паллиативной поддержки (РПП) явилось исследование Temeletal.

В данном исследовании сообщалось о повышении выживаемости и улучшении качества жизни пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) IV стадии, в лечении которых одновременно со стандартной терапией были применены принципы ранней паллиативной помощи(РПП). Данное сообщение было встречено достаточно критично. Тем не менее последующие метаанализы показали, что пациенты, к которым был применен подход РПП, имеют преимущество в качестве жизни. Впоследствии было дано определение для «специалиста» по паллиативной помощи и «ранней» паллиативной помощи и подтверждена эффективность ранней интеграции паллиативной помощи в комплексное лечение больных с немелкоклеточным раком легкого. Однако эти данные все еще воспринимаются достаточно критично, поскольку эффективность применения ранней паллиативной помощи для ряда препаратов описана только в отношении качества жизни, тогда как в отношении вторичных исходов, в первую очередь выживаемости, были получены противоречивые сведения.

Вместе с тем установлены клинически значимые, статистически достоверные преимущества интеграции РПП в лечение онкологического больного. Так, метаанализ, посвященный экономическому эффекту ранней паллиативной поддержки, проводимой одновременно с основным лечением, показал, что этот подход существенно снижает затраты на лечение онкологических пациентов.

Полученные данные позволили рекомендовать раннее применение паллиативной поддержки у онкологического пациента.

Несомненно, интеграция методов ранней паллиативной помощи в комплексное лечение онкологического больного будет способствовать улучшению результатов лечения. Однако необходимо четко определять объемы оказания такой поддержки, поскольку имеются определенные доказательства того, что препараты, наиболее часто применяемые в контексте паллиативной помощи, могут, к примеру, снижать эффективность иммунотерапии ин-

гибиторами контрольных точек иммунитета, что является важным с учетом применения современных иммунотерапевтических лечебных схем у онкологического больного.

Все это требует применения альтернативных подходов к лечебной тактике, и особенно в контексте ранней паллиативной помощи. Одним из возможных решений представляется внедрение методов **иммунотерапевтического сопровождения**. К сожалению, несмотря на достаточно широкую линейку препаратов и методологий, а также имеющихся научных данных, данному аспекту не уделяется должного внимания.

Если рассматривать среднестатистического пациента, то, уже начиная с диагностического этапа, более 80% онкологических больных – это иммунокомпрометированные пациенты, с так называемым вторичным иммунодефицитом, у которых распространенность опухолевого процесса напрямую связана с тяжестью иммунологических нарушений. Влияние опухоли многогранно, она в некоторой степени формирует свой особый «иммунитет», модулируя функции основных иммунокомпетентных клеток (макрофагов, нейтрофилов, Т-клеток), вынуждая их вырабатывать факторы роста опухоли и биологические активные компоненты, подавляющие противоопухолевые реакции иммунокомпетентных клеток.

С точки зрения сохранности иммунной системы также важен возраст пациента, поскольку существуют обоснованные опасения, что противоопухолевый иммунитет скомпрометирован у пожилых людей из-за низкого количества наивных Т-клеток. Это может способствовать нарушению репертуара неоантигенов, «истощению» потенциально опухоль-специфичных Т-клеток памяти и накоплению большего количества клеток-супрессоров.

В силу указанных выше причин назначение иммунологического сопровождения онкологическим пациентам, особенно с диссеминированным опухолевым процессом, является обоснованным.

Основные цели иммунотропной терапии — это перевод иммунной системы из состояния, способствующего поддержанию роста опухоли, в состояние, способствующее ее максимальному сдерживанию, восстановление подавленных звеньев иммунной системы и снижение активации повышенных показателей и нормализации показателей иммунологического гомеостаза, что положительно отразится на качестве жизни онкологического больного. С точки зрения классификации иммунотропных препаратов таким задачам отвечают иммуномодуляторы – лекарственные средства (ЛС), которые в терапевтических дозах восстанавливают эффективную иммунную защиту. При этом иммунологический эффект иммуномодуляторов зависит от исходного состояния иммунитета больного: они нормализуют повышенные и повышают сниженные показатели, тем самым проводя коррекцию иммунитета.

В классической иммунологии, кроме применения заместительной терапии, иммуномодуляторов, иммуностимуляторов и иммунодепрессантов к методам воздействия на иммунную систему (то есть собственно иммунотропной терапии) относятся иммунизация (вакцинация и специфическая иммунотерапия) и, наконец, системная адаптация организма к условиям внешней среды. Такая адаптация развивается вследствие тренировки нервно-сосудистых реакций (процедуры закаливания), качественного и полноценного питания, поддержания или реконструкции в случаях нарушения равновесия между организмом человека, его эпителиальными барьерами и микробами-симбионтами, психологической адаптации и т.п. В этом контексте важно отметить, что некоторые синтетические иммунотропные препараты также обладают истресс-протекторным действием.

Правильно подобранная комплексная иммунотропная терапия способна улучшать показатели как клеточного, так и гуморального иммунитета, что отразится на гомеостазе, приведет к нормализации соматического статуса пациента. Это в совокупности позволит

реализовать больший объем запланированной стандартной противоопухолевой терапии, тем самым обеспечит повышение качества жизни. Кроме того, посредством иммунотропной терапии возможно усилить процессы системной адоптации организма к условиям внешней среды, включая и психологическую адаптацию, также важную для онкологического пациента с момента постановки диагноза.

Весь этот комплекс мероприятий принято называть иммунореабилитацией, однако данный термин скорее применим к радикально пролеченным онкологическим больным, без признаков рецидива и метастатической болезни.

В данной главе мы рассматриваем иммунологическое сопровождение, которое может быть интегрировано в комплекс ранней паллиативной помощи у онкологических больных с плохим прогнозом и пациентов с диссеминированным процессом.

С учетом всего вышеописанного в отношении такой модели онкологического больного более правильно рассматривать в первую очередь препараты и методы, способные обеспечить иммунокоррекцию, то есть восстановление нормального функционирования иммунной системы в целом при разнонаправленных нарушениях иммунного статуса, и одновременно вызвать специфический ответ и улучшить качество жизни.

В такой ситуации оправдано проведение иммунотерапии, включающей в зависимости от статуса больного применение иммунокорригирующей терапии или комбинацию иммунокорригирующих препаратов с адоптивной клеточной иммунотерапией (АИТ).

ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕЙ И АДОПТИВНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Говоря о возможностях иммунотропной терапии необходимо в первую очередь дать несколько определений. Так, под иммунотерапией понимают использование иммунологических принципов, методов и иммунотропных препаратов в лечении заболеваний. По механизму действия различают активную, когда иммунная система активно отвечает на введенный препарат (антиген, вакцина), и пассивную иммунотерапию, когда в организм вводятся готовые защитные факторы (антитела в виде антисывороток или иммуноглобулинов).

Также выделяют неспецифическую и специфическую иммунотерапию.

Неспецифическая иммунотерапия включает использование различных воздействий на иммунную систему, включая химические и физические факторы.

Специфическая иммунотерапия — это использование препаратов антигенов или антител, специфичных по отношению к возбудителю, аллергену, антигену.

Одним из видов специфической иммунотропной терапии является адоптивная[1] иммунотерапия. При этом иммунокомпетентные клетки получают готовую антиген-специфическую информацию, поэтому ее еще называют «воспринимающей». В качестве фактора переноса используются лимфоциты, как правило, Т-клетки, способные передать гиперчувствительность замедленного типа несенсибилизированным реципиентам. Адоптивная клеточная иммунотерапия стимулирует иммунореактивность, усиливает антителозависимую цитотоксичность, увеличивает число Т-лимфоцитов.

[1] Ад**о**птивный иммунитет — это приобретенный иммунитет, который формируется в результате контакта с антигеном и прочими факторами; не следует путать с понятием адаптивный или способный к саморегуляции.

Рассматривая иммунотропную терапию с применением иммуномодуляторов следует отметить, что мировой рынок иммуномодуляторов насчитывает более 100 наименований и Россия лидирует по производству данных лекарственных средств. По происхождению выделяют следующие группы иммуномодуляторов: эндогенные (тимические, костномозговые, цитокины, нуклеиновые кислоты), экзогенные (бактериальные/микробные) и синтетические, химически чистые препараты и иммунотропные препараты другой природы (витамины, адаптогены, препараты растительного происхождения).

Говоря об иммунотропной терапии в контексте паллиативной и ранней паллиативной помощи, в первую очередь следует обратить внимание на синтетические, химически чистые иммуномодуляторы, препараты с четко обозначенным механизмом действия, разрешенные к применению в онкологической практике. Среди препаратов иммунотропной терапии выделяют низкомолекулярные и высокомолекулярные.К первым относятся аминодигидрофталазиндион натрия (у онкологических больных может применяться только в комплексной терапии и профилактике послеоперационных гнойно-септических осложнений), треонил-глутамил-лизил-лизил-аргинил-аргинил-глутамил-треонил-валил-глутамил-аргинил-глутамил-лизил-глутамат (треонил-ГЛЛ), глутамил-цистеинил-глицин динатрия и аллоферон (последний не зарегистрирован к применению у онкологических пациентов), из высокомолекулярных соединений к настоящему моменту зарегистрирован только один препарат – азоксимера бромид.

В онкологической практике официально разрешены к применению:

• азоксимера бромид;

• аминодигидрофталазиндион натрия (у онкологических больных может применяться только в комплексной терапии и профилактике послеоперационных гнойно-септических осложнений);

• глутамил-цистеинил-глицин динатрия.

По уровню воздействия и механизмам действия треонил-ГЛЛ иглутамил-цистеинил-глицин динатрия можно отнести к индукторам интерферона с преимущественной активностью в отношении врожденной иммунной системы, а аминодигидрофталазиндион натрия и азоксимера бромид являются иммуномодуляторами со смешанной, антиоксидантной и детоксицирующей активностью.

В отношении применения иммуномодуляторов в онкологической практике наибольший опыт описан для **азоксимера бромида**, который представляет собой высокомолекулярный химически чистый иммуномодулятор со свойствами иммуноадъюванта. Данный препарат обладает четко доказанной разнонаправленностью действия на иммунную систему, обеспечивая нейтрализацию и вывод из организма токсических соединений (включая металлы и различные токсины), превосходя при этом гемодез, полиглюкин, альбумин и др. Препарат зарегистрирован к применению для терапии злокачественных опухолей до и на фоне химиотерапии для снижения иммуносупрессивного, нефро- и гепатотоксического действия лекарственных препаратов, а также после химио- и лучевой терапии, после хирургического удаления опухоли для профилактики иммунодепрессивного влияния опухоли, для коррекции иммунодефицита.

Применение азоксимера бромида у онкологических больных было изучено в большом числе исследований, в том числе посвященных оценке улучшения переносимости химиотерапии и массивных оперативных вмешательств, а также повышения качества жизни онкологических больных.

Одним из первых клинических исследований препарата было двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование по применению азоксимера бромида в адъювантном режиме в комбинации с 5-фторурацилом (5-FU) у больных с III–IV стадией рака толстой кишки,

перенесших условно-радикальное или паллиативное хирургическое лечение. Было сформировано 3 группы больных. Первая опытная группа – азоксимера бромид в дозе 6 мг (1 раз в день, ежедневно 5 введений) vs плацебо + 5-FU одновременно 2–3 курса, вторая группа — азоксимера бромид в дозе 12 мг (1 раз в день, через день 5 введений) vs плацебо + 5-FU одновременно и третья группа — 5-FU 2—3 курса, далее азоксимера бромид в дозе 12 мг (1 раз в неделю, 5 введений) vs плацебо. Субъективно хорошее самочувствие отметили 100% пациентов в опытных группах, по сравнению с 42,9% в группе контроля (49 пациентов). В группах, получающих иммунотропный препарат, положительные изменения иммунологических показателей отмечались у 87,2% пациентов. Наиболее значимым изменением было увеличение как относительного, так и абсолютного числа лейкоцитов периферической крови с фенотипом зрелых Т-клеток. Напротив, у 90,9% пациентов в группе плацебо отмечалась отрицательная динамика иммунологических показателей. Случаев общих или местных побочных или аллергических реакций, связанных с приемом азоксимера бромида, не зарегистрировано. Применение различных схем терапии позволило определить, что у больных с исходно низкими показателями иммунитета на фоне проводимой химиотерапии целесообразно применение препарата в курсовой дозе не менее 60 мг.

Также имеются данные о снижении частоты инфекционных осложнений бактериальной и вирусной природы на фоне применения азоксимера бромида в комбинации с ПХТ, по сравнению с группой только ПХТ ($p<0,05$) при лечении детей с солидными злокачественными новообразованиями. Здесь же продемонстрирован и положительный эффект препарата в отношении предотвращения гематологической токсичности, включая фебрильную нейтропению.

Применение азоксимера бромида у пожилых пациентов с В-клеточным лимфолейкозом II–III стадии способствовало повышению эффективности проводимой химиотерапии, а также антибактериальной терапии в процессе развития инфекционно-воспалительных осложнений. Клинико-иммунологический эффект препарата сохранялся в течение 140 дней.

Согласно имеющимся экспериментальным данным по применению азоксимера бромида при состояниях, опосредованных приемом химиотерапевтических препаратов, было показано, что азоксимера бромид демонстрирует высокую гемостимулирующую активность на модели дефицита костно-мозгового кроветворения. После однократного введения препарата происходило быстрое восстановление клеточности костного мозга, пула лимфоцитов, усиление митотической активности, увеличение количества моноцитов и гранулоцитов. Азоксимера бромид способствовал ускорению процесса восстановления общего количества ядросодержащих клеток костного мозга в основном за счет влияния на лимфоцитарный росток при гидрокортизон-индуцированном иммунодефиците и за счет воздействия на лимфоцитарные и гранулоцитарные ростки при циклофосфамид-индуцированном иммунодефиците.

Снижение частоты нейтропении на фоне применения азоксимера бромида было подтверждено в исследовании на пациентках с раком молочной железы, получающих адъювантную химиотерапию. Было продемонстрировано, что применение препарата бромида способствует снижению частоты нейтропении 3-й и 4-й стадии.

Хорошо изучено применение азоксимера бромида при раке легкого. В частности, при распространенной форме рака легкого добавление азоксимера бромида к стандартной химиотерапии у 194 пациентов с распространенным раком легкого (III–IV стадии) привело к достоверному ($p=0,0164$) повышению общей выживаемости больных. Пациентов разделили на 3 группы. Пациенты из группы 1 (группа сравнения, $n = 65$) получали только химиотерапевтическое лечение. Пациенты из группы 2 ($n = 63$) получали химиотерапев-

тическое лечение, а в период 4–8 курса химиотерапии также получали азоксимера бромид в дозе 6,0 мг внутримышечно ежедневно в течение 5 дней каждого курса (2 инъекции до начала ПХТ и 3 инъекции в дни проведения ПХТ). Пациенты из группы 3 (n = 66) получали химиотерапевтическое лечение и азоксимера бромид в дозе 6,0 мг внутримышечно по той же схеме, что и пациенты из группы 2, но в течение всех 8 курсов ПХТ. Так, в подгруппе пациентов, каждый курс химиотерапии у которых сопровождался введениями азоксимера бромида, было зарегистрировано достоверное увеличение общей выживаемости (p=0,0164). Кроме того, у этих пациентов было отмечено меньшее число осложнений на фоне химиотерапии по сравнению с группой сравнения. Полный объем противоопухолевой терапии получили: 75,8% пациентов в подгруппе «8к (АБ+ХТ)», 63,5% пациентов в подгруппе «3к ХТ + 5к (АБ+ХТ)» и 58,5% пациентов в группе сравнения (ХТ). Таким образом, применение азоксимера бромида при химиотерапии больных с распространенным раком легкого помимо увеличения общей выживаемости также способствует сокращению частоты и снижению тяжести течения инфекционных осложнений.

Было показано, что добавление азоксимера бромида к стандартной химиотерапии рака молочной железы оказывает гепатопротекторное действие, о чем свидетельствует снижение активности печеночных ферментов АСТ и АЛТ на фоне терапии.

Во всех описанных выше клинических наблюдениях и исследованиях показаны хорошая переносимость и высокая безопасность использования азоксимера бромида у больных с онкологическими заболеваниями. Дополнительно следует сказать, что безопасность применения азоксимера бромида подтверждена в международном пострегистрационном исследовании PASS, проведенном в странах ЕС.

Для включения в схемы раннего паллиативного сопровождения может быть рассмотрен препарат **глутамил-цистеинил-глицин динатрия** –синтетический аналог окисленного глутатиона (дисульфид глутатиона), который вместе с восстановленной формой глутатиона образует в клетке одну из основных редокс-систем, осуществляющих регуляцию многих клеточных функций.

Препарат разрешен к применению в онкологической практике. Согласно официальной инструкции производителя препарат может быть применен в составе комплексной терапии злокачественных новообразований – для профилактики и лечения токсических проявлений химио- и лучевой терапии (способствует снижению гемо- и гепатотоксического действия).

Глутамил-цистеинил-глицин динатрия способствует восстановлению функций костно-мозгового кроветворения при проведении противоопухолевой терапии, а также устраняет или сглаживает проявления неспецифического синдрома болезни (анемия, усталость, снижение аппетита, повышенная болевая чувствительность).

Продемонстрировано, что применение глутамил-цистеинил-глицин динатрия при адъювантной терапии у пациентов, оперированных по поводу рака желудка, практически в 2 раза снижает проявления гематологической токсичности (нейтропении и тромбоцитопении) по сравнению с группой контроля, не получающей иммуномодулятор.

Интересным является исследование по применению глутамил-цистеинил-глицин динатрия у пациенток после радикальной мастэктомии в послеоперационном периоде. При этом препарат вводился методом межостистых лимфотропных инъекций. В работе изучена частота послеоперационных осложнений, проведены лабораторные исследования раневого отделяемого из дренажа, установленного стандартно под лоскут после выполнения радикальной мастэктомии. Авторами исследования показано, что использование предложенной иммунотропной терапии с применением глутамил-цистеинил-

глицин динатрия сокращает сроки и объем раневого отделяемого из-под лоскута, предупреждает длительную лимфорею в послеоперационном периоде и при этом в лимфе наблюдаются положительная динамика и нормализация содержания лейкоцитов, лимфоцитов и трансаминаз.

Учитывая цитопротекторные свойства глутамил-цистеинил-глицин динатрия исследована клиническая эффективность применения препарата при проведении химиотерапевтического лечения по схеме FAC (8 курсов циклофосфамид + доксорубицин + фторурацил) у 76 пациенток, страдающих раком молочной железы (РМЖ), IIIB – IV стадии и у 140 пациенток с первично-операбельным РМЖ, получивших хирургическое лечение. С целью предотвращения гематологической и гепатотоксичности, а также осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) глутамил-цистеинил-глицин динатрия применяли в виде 3% раствора в ампулах по 2 мл (60 мг). В дни проведения химиотерапии препарат вводили внутривенно, в остальные дни – подкожно. Инъекции выполнялись преимущественно в утренние часы. Периоперационная терапия глутамил-цистеинил-глицин динатрия проводилась по схеме 60 мг внутривенно непосредственно перед операцией, затем по 60 мг подкожно с 1 по 5 день послеоперационного периода и далее еще 3 инъекции по 60 мг подкожно через день. Использование подобных схем лечения обеспечило существенное снижение частоты и выраженности нежелательных проявлений гематологической (достоверное снижение частоты лейкопении, нейтропении и тромбоцитопении) и гепатотоксичности (достоверное снижение прироста уровня общего билирубина и печеночных трансаминаз), а также гастроинтестинальной токсичности (достоверное снижение частоты проявлений тошноты и рвоты, а также стоматитов). При этом весь запланированный объем химиотерапевтического лечения был выполнен у 86,8% пациенток, получавших иммунотропный препарат, против 76,3% в группе контроля. На основании оценки онкологических результатов лечения авторами сделан вывод, что сочетание химиотерапии по схеме FAC с введениями глутамил-цистеинил-глицин динатрия не привело к снижению ее непосредственного противоопухолевого действия, а показало стойкую тенденцию к улучшению эффективности и отдаленных результатов. Интересно, что согласно опросникам оценки качества жизни применение глутамил-цистеинил-глицин динатрия к окончанию проведения 8 курсов химиотерапии способствовало достоверному улучшению психоэмоционального состояния пациенток. Включение глутамил-цистеинил-глицин динатрия в стандартную периоперационную терапию больных, прооперированных по поводу рака молочной железы, привело к достоверно более коротким срокам заживления операционной раны (в основной группе – 33,0±1,1 суток, в контрольной – 39,1±0,9, $p<0,001$), что свидетельствует о положительном влиянии применения глутамил-цистеинил-глицин динатрия на репаративные процессы у больных, перенесших радикальное хирургическое лечение по поводу РМЖ.

Эффективность препарата изучена и в комплексной химиолучевой терапии в том числе и с паллиативной целью у 35 больных местно-распространенным раком шейки матки II–III стадии. В качестве химиопрепарата все пациентки получали цисплатин, доза которого варьировала в зависимости от дозы и схемы лучевой терапии, и на протяжении всего курса химиолучевой терапии пациенткам в/м вводился 3% раствор глутамил-цистеинил-глицин динатрия по 2 мл 3 раза в неделю. Предложенная авторами схема позволила провести лечение без редукции доз препарата платины и с меньшим количеством осложнений.

Основные фармакологические эффекты иммунорегулятора разнонаправленного действия аминодигидрофталазиндион натрия (**у онкологических пациентов может применяться только в комплексной терапии и профилактике послеоперационных гнойно-септических**

осложнений) связаны с влиянием на функциональную активность макрофагов, а также с регуляцией функционально-метаболической активности клеток врожденного и адоптивного иммунитета (моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, натуральных киллеров и др.). Восстанавливая пониженную активность клеток врожденного и адоптивного иммунитета, препарат повышает резистентность организма к инфекционным заболеваниям бактериальной, вирусной и грибковой этиологии, способствует более быстрой элиминации возбудителя из организма, сокращает частоту, выраженность и длительность инфекций. В контексте гуморального иммунитета аминодигидрофталазиндион натрия нормализует антителообразование, повышает функциональную активность (аффинитет) антител, опосредованно регулирует выработку эндогенных интерферонов (ИФН-α, ИФН-γ) клетками-продуцентами.

Препарат нормализует избыточную функциональную активность фагоцитарных клеток, приводит к восстановлению их антиген-презентирующей и регулирующей функции, снижает уровень аутореакций. В итоге повышается неспецифическая резистентность организма к инфекционным болезням различной этиологии (вирусы, бактерии, грибы), происходит более быстрая элиминация возбудителя из организма, сокращение частоты, выраженности и длительности инфекций, активизируются процессы репарации поврежденных тканей, купируются симптомы интоксикации и диарейный синдром, восстанавливается адекватное функционирование иммунной системы. То есть развиваются клинические эффекты, чрезвычайно важные для ослабленного онкологического пациента.

Важно, что, обладая выраженным противовоспалительным действием, в отличие от кортикостероидов и нестероидных противовоспалительных препаратов аминодигидрофталазиндион натрия не только не оказывает повреждающего воздействия на желудочно-кишечный тракт, но, более того, препарат демонстрирует противоязвенные эффекты. Это делает его применение предпочтительным у пациентов с эрозивно-язвенными желудочно-кишечными заболеваниями и дает возможность рассматривать его в комплексной терапии онкологического больного, осложненного в отношении функций ЖКТ.

Среди клинических исследований препарата было проведено рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование влияния аминодигидрофталазиндиона натрия на эффективность лечения 65 больных с первично установленным диагнозом метастатический рак молочной железы или ранее получавших комбинированное или комплексное лечение по поводу данного заболевания, и у которых с течением времени выявлены отдаленные метастазы. Исследование показало, что применение иммуномодулирующего препарата аминодигидрофталазиндион натрия на фоне химиотерапии по схеме CAFy больных диссеминированным раком молочной железы привело к улучшению иммунного статуса пациентов,уменьшило восприимчивость пациентов к инфекционным агентам и повысило качество жизни больных.

В другом рандомизированном двойном-слепом плацебо-контролируемом исследовании изучено влияние аминодигидрофталазиндиона натрия на качество жизни пациентов с плоскоклеточным раком легкого, стадия IA–IIIA, T1-3N0-2M0, подвергшихся хирургическому лечению. Препарат применяли в дозе 100 мг внутримышечно в течение трех дней до хирургического вмешательства, включая день операции,и далее в течение двух дней после операции и далее каждые три дня до 51 суток после операции. В зависимости от распространенности опухолевого процесса выполнялся различный объем хирургического лечения. В результате при проведении хирургического лечения у больных немелкоклеточным раком легкого II–III стадии на фоне применения аминодигидрофталазиндиона натрия было отмечено клиническое улучшение их состояния. Это отра-

жал их опросный лист, а также оценка качества жизни по шкале Карновского, которая увеличилась с 65 до 75%.

На основании применения аминодигидрофталазиндиона натрия у больных с раком почки описан способ детоксикации организма в хирургии местно-распространенного гипернефроидного рака. Данный метод заключается в дооперационном и послеоперационном внутримышечном введении натриевой соли 5-амино-1,2,3,4-тетрагидрофталазин-1,4-диона (аминодигидрофталазиндиона натрия). Введение осуществляют внутримышечно ежедневно в дозе 0,1 г. До операции осуществляют 7 инъекций. После операции также выполняют 5 инъекций, а затем еще 10 инъекций через день в той же дозе. За счет предложенного режима введения аминодигидрофталазиндиона натрия достигается ускоренное завершение катаболической фазы послеоперационного периода при отсутствии побочного действия у больных гипернефроидным раком почки.

Рассматривая возможности ранней паллиативной иммунокоррекции следует упомянуть еще одни иммуномодулятор с иммунокоррегирующими свойствами, который также может рассматриваться к включению в комплексное лечение онкологических больных – препарат **аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин**.

Синтетический иммуномодулятор тимического происхождения аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин восстанавливает продукцию тимического гормона тимулина у тимэктомированных мышей до значений, характерных для нормальных животных; усиливает в опытах *invivoиinvitro*продукцию ИЛ-2 лимфоцитами, стимулированными Т-митогенами; модулирует продукцию провоспалительного цитокина ФНО: повышает пониженное и понижает повышенное образование ФНО; стимулирует *in vitro* образование IgG, IgA, IgM, причем стимуляция синтеза IgA происходит даже в культуре лимфоцитов больных с селективным IgA-дефицитом; активирует поглощение лейкоцитами бактерий и их переваривание; ингибирует образование IgE *invitro* в культуре лимфоцитов, полученных из периферической крови больных с аллергией; повышает иммуногенность вакцин против клещевого энцефалита и гепатита А.

Кроме того, препарат аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин способен усиливать антиоксидантную защиту организма путем стимуляции синтеза церулоплазмина и лактоферрина, а также повышения активности каталазы. Препарат нормализует перекисное окисление липидов, подавляет распад фосфолипидов в мембране клеток и образование арахидоновой кислоты, при этом снижается продукция медиаторов воспаления.

Введение препарата пациентам приводит к нормализации количества и функционального состояния основных субпопуляций Т-лимфоцитов как при их исходном снижении, так и при гиперактивности. Препарат аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин нормализует соотношение всех классов иммуноглобулинов и их авидность и даже способен снизить содержание в крови IgE у больных атопическим дерматитом. Препарат положительно влияет на фагоцитарную активность нейтрофилов, репарацию тканей и восстановление кроветворения после операций по поводу кровотечений у больных язвенной болезнью, а также при абдоминальных травмах. Но, пожалуй, достаточно интересным фактом, который, конечно, нуждается еще в проверке, является то, что, по мнению ряда авторов, препарат аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин оказывает выраженное стресс-протективное действие как в эксперименте, так и в клинической практике, однако данные эффекты препарата аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин у онкологических больных не исследованы.

Синтетический пептид **треонил-ГЛЛ** (не зарегистрирован к применению у онкологических пациентов) оказывает иммуномодулирующее и противовирусное действие. В основе

этих видов активности препарата лежат такие механизмы, как мобилизация и активация клеток моноцитарно-макрофагального ряда, индукция синтеза интерферонов-α и -β, подавление репликации вирусов в клетке, ингибирование продукции провоспалительных цитокинов/интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли(ФНО) и стимуляция синтеза антител к различным антигенам инфекционной природы.

Интегральный эффект треонил-ГЛЛ на механизмы иммунной защиты — повышение устойчивости организма к патогенным и условно-патогенным вирусам, бактериям и грибам. Действие треонил-ГЛЛ особенно заметно при лечении больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), так как треонил-ГЛЛ снижает концентрацию вируса в крови, увеличивает содержание CD4 Т-и NK-клеток в периферической крови, повышает функциональную активность CD8 Т-киллеров, играющих важную роль в защите организма от вирусной инфекции, повышает уровень антител к ВИЧ и возбудителям оппортунистических инфекций. Этот факт делает возможным рассмотрение препарата в комплексной терапии онкологических больных с ВИЧ-инфекцией.

Однако следует еще раз особо отметить, что согласно официальной инструкции треонил-ГЛЛ рекомендован для местного применения и может быть использован в составе комбинированной терапии в лечении инфекций слизистых оболочек и кожи, вызванных грибами Candida, а также для профилактики кандидозов. При этом инструкция препарата не содержит упоминания о возможности применения у онкологических пациентов.

В контексте обсуждаемой здесь тематики согласно исследованиям, проведенным в МРНЦ им. А.Ф. Цыба с 2002 года, треонил-ГЛЛ может быть рекомендован к включению в лекарственные схемы пациентов, имеющих местные лучевые повреждения. Согласно данному исследованию, включающему 72 пациента с поздними лучевыми язвами (26 человек), лучевыми циститами и проктитами (18 и 17 человек соответственно), лучевыми пневмофиброзами (11 человек), местное применение препарата в виде 0,04% раствора или мази обеспечило нормализацию микрофлоры раневой поверхности или даже ее стерилизацию. По сравнению с исходным уровнем, 10^{7-8}микробов на грамм ткани, к концу лечения треонил-ГЛЛ обсемененность сокращалась до 10^{2-3}и значительно повышалась чувствительность флоры к антибиотикам. Внутриполостное введение треонил-ГЛЛ уменьшало интенсивность болей и геморрагий и активировало показатели гуморального и клеточного иммунитета, существенно быстрее снижало выраженность воспалительного процесса в поврежденных облучением тканях и ускоряло регенерацию, что в итоге привело к сокращению продолжительности комплексной терапии с 28–36 до 15–23 дней в сравнении с группой пациентов, получающих стандартную комплексную терапию лучевых повреждений.

Положительный терапевтический эффект использования треонил-ГЛЛ в первую очередь может быть связан со снижением негативных последствий воспаления, таких как отек окружающих тканей, нарушение микроциркуляции, с активацией секреции иммуноглобулина, снижением уровня противовоспалительных цитокинов, активизации а-интерферона, снижением адгезивной функции клеток и их апоптоза, прекращении репликации вируса и повышении общей резистентности организма к инфекциям.

АДЪЮВАНТНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ И ЦИТОКИНЫ

Основным принципом воздействия адъювантов при применении противоопухолевой терапии является их свойство инициировать, поддерживать и удлинять во временном отношении иммунный ответ, возникающий у пациента в процессе лечения. В основном адъ-

юванты применяют в случае слабой иммуногенности опухолевых клеток, не позволяющей развить достаточный противоопухолевый иммунный ответ. В результате использования адъювантов могут происходить следующие процессы: увеличение эффективности вакцинотерапии и поддержание активности цитотоксических $CD8^+$ Т-клеток и NK-клеток без угнетения гуморального ответа.

Один из возможных к применению у онкологического пациента иммуноадъювантов **азоксимера бромид** подробно рассмотрен выше.

Описывая возможности иммунотропной терапии нельзя обойти стороной такой раздел, как цитокинотерапия, которая относится к активной иммунотерапии.

В отношении применения цитокинов у онкологических больных было проведено огромное количество исследований, однако открытие ингибиторов контрольных точек иммунитета сместило фокус научного и практического интереса. Ингибиторы контрольных точек иммунитета помешали разработке других модификаторов иммунного ответа, в том числе цитокинов, таких как IL2 и другие интерлейкины, участвующих в механизме Т-клеточного иммунного ответа. Вместе с тем цитокинотерапия — это один из интереснейших и многообещающих разделов иммунотропной терапии в онкологической практике, несмотря на сложность разработок, заключающуюся в плейотропности цитокинов, определяющей большое количество побочных эффектов.

Данные экспериментальных исследований применения цитокинов в составе комплексной терапии онкологических больных вселяют надежду. Были показаны иммуномодулирующие свойства гемцитабина в сочетании с IFN-α in vitro. На клеточных линиях колоректальной карциномы установлена эффективность химиотерапии с IFN-α. Однако клинические испытания сочетания 5-фторурацила с IFN-α, с левамизолом, а также сочетания с IFN-β или IFN-γ не дали положительных результатов и показали токсичность такого комбинированного лечения.

Результаты недавних клинических испытаний показали, что добавление к традиционной химиотерапии гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и IL-2 (режим GOLFIG) приводит к увеличению общей выживаемости и длительной ремиссии у больных КРР.

Опыт российских ученых показал, что включение рекомбинантного IL-2 в схемы комплексной терапии распространенного КРР совместно с традиционной химиотерапией позволяет добиться положительного эффекта у 77,2% пациентов, а также приводит к задержке роста и уменьшению размеров метастазов в печени при комбинации этого иммунопрепарата с регионарной артериальной химиоэмболизацией.

В данной главе нам представляется важным обратить внимание на один из российских рекомбинантных препаратов, полученный путем слияния генов ФНО и тимозина альфа-1. Этот препарат продемонстрировал низкую системную токсичность, при этом сохранил противоопухолевые спектр и активность природного ФНО, приобрел новые иммуностимулирующие свойства.

В ходе доклинических исследований препарата фактор некроза опухолей-тимозин альфа-1 рекомбинантный подтверждено прямое противоопухолевое действие препарата в виде апоптоза или ареста клеточного цикла опухолевых клеток. По мнению ряда авторов, препарат способствует увеличению эффективности целого ряда химиопрепаратов и снижает лекарственную резистентность опухолевых клеток. При этом препарат не оказывает цитотоксического действия на здоровые клетки, но вместе с тем обладает иммуномодуляцией, усиливая Т-зависимый антительный ответ, активирует врожденный иммунитет и усиливает фагоцитарные функции.

С 2006 года препарат зарегистрирован и разрешен для применения у онкологических пациентов.

Одно из исследований было посвящено оценке перитуморального использования препарата фактор некроза опухолей-тимозин альфа-1 в составе неоадъювантного лечения больных РМЖ IIB–IIIB стадии. В основной группе на фоне применения комбинации цитостатиков и иммунного препарата отмечалось статистически достоверное увеличение числа лечебного патоморфоза 3–4-й степени по сравнению с контрольной группой. Процент достижения объективного ответа в виде частичного и полного регресса опухоли и лимфоузлов в основной группе также оказался достоверно выше, чем в контрольной. Препарат характеризовался удовлетворительной переносимостью, не влиял на частоту и степень выраженности системных побочных реакций. Местные побочные реакции были клинически незначимы и купировались самостоятельно.

Это исследование позволяет рекомендовать препарат к более широкому клиническому изучению у онкологических пациентов.

АДОПТИВНАЯ КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ (АИТ)

При данном подходе иммунные клетки (аутологичные или аллогенные) генетически модифицируются (CAR-T-клетки) или обрабатываются химическими веществами (как правило, цитокинами) *ex vivo* для усиления их активности, а затем вводятся пациенту с целью улучшения противоопухолевого ответа иммунной системы.

Изначально применение АИТ для лечения рака возникло после обнаружения опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TIL – tumor infiltration lymphocytes), которые были инициирующими клетками, используемыми для АИТ. TIL могут быть извлечены из опухолевого материала или биопсийных образцов и лимфоцитов лимфатических узлов, дренирующих опухоль. Однако получение свежего образца опухоли или лимфатического узла, пораженного опухолью, затруднительно. Кроме того, хорошо известно, что TIL подавлены или дисфункциональны вследствие иммуносупрессии и негативного влияния на лимфоциты самой опухоли и ее микроокружения. Поэтому в качестве альтернативного источника клеток для АИТ используются мононуклеарные клетки периферической крови или даже пуповинной крови. При этом было разработано несколько стратегий для индукции дифференцировки различных иммунных клеток.

Адоптивная иммунотерапия, нацеленная на Т-лимфоциты, революционизирует лечение рака, но эффективна только в определенных подгруппах пациентов. Так, в фазе I/II исследования применения АИТ в составе адъювантной терапии при колоректальном раке медиана общей выживаемости составляла 28 месяцев против 14 месяцев (контроль), а сама терапия переносилась очень хорошо.

Во многих работах описаны эффекты комбинации адоптивной иммунотерапии с другими методами лечения. Для того чтобы систематизировать описанные в литературе эффекты ИТ, китайскими исследователями было проведено 29 исследований с участием 2610 пациентов с КРР. Сравнение проводили с химиотерапией и комбинацией химиотерапии с иммунотерапией цитокин-активированными лимфоцитами или сочетанием цитокин-активированных лимфоцитов и дендритно-клеточных вакцин. Метаанализ показал, что АИТ значительно продлевает общую выживаемость (OS) и выживаемость без заболевания (DFS) (1–5 лет OS, $P<0,01$; 1-, 2- 3- и 5-летняя DFS, $P<0,01$). Комбинированная терапия также улучшала общий ответ пациентов на лечение, уровень контроля над заболеванием и качество жизни ($P<0,05$).

В МРНЦ им А.Ф. Цыба проводятся исследования по изучению переносимости и эффективности сопроводительной АИТ активированными цитотоксическими лимфоцитами у онкологических больных. В исследование включен 21 пациент с диссеминированными формами рака ЖКТ в возрасте от 25 до 79 лет (средний возраст 54 года). У 13 пациентов диагностирован КРР.

АИТ состояла из нескольких последовательных внутрикожных введений активированных с помощью IL-2 *invitro* лимфоцитов в несколько точек паравертебрально на 3, 5, 7, 9 дни после активации в количестве 2–10 млн. Продолжительность одного курса АИТ в среднем длилась 1–3 месяца. Всем больным было проведено от 1 до 8 курсов АИТ. Выявлена безопасность использования активированных лимфоцитов для адоптивной иммунотерапии. У одного пациента (4,8%) был зафиксирован частичный регресс (уменьшение первичного очага и метастатических очагов более чем на 30%) продолжительностью 7 месяцев. Эта первично неоперабельная больная раком поджелудочной железы IV стадии получила 8 курсов АИТ параллельно с химиотерапией. У девяти больных (42,9%) зафиксирована стабилизация болезни. Продолжительность эффекта составила от 2 до 21 месяца. Максимальное время наблюдения было 37 месяцев. Среди больных с достигнутым ответом на лечение медиана длительности ответа составила 8,7 месяца. Медиана времени до достижения клинического ответа составила в среднем 2,1 месяца.

Приведенные результаты доказывают положительный эффект АИТ, который может способствовать снижению риска метастазирования и рецидива опухолевого роста. Кроме того, в сочетании с химиотерапией метод обеспечивает полноценность реализации противоопухолевого лечения с меньшим количеством побочных эффектов. Таким образом, комбинированная терапия с включением АИТ будет приоритетным выбором для терапии, и в том числе данный безопасный для пациента вид лечения должен быть интегрирован в алгоритмы оказания ранней паллиативной помощи онкологическим пациентам.

С учетом накопленного опыта имеются предпосылки, что посредством применения АИТ можно изменить статус условного паллиативного пациента на статус «курабельного».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние десятилетия противоопухолевая иммунотерапия превратилась из многообещающего терапевтического варианта в надежную клиническую реальность. Многие схемы иммунотерапии в настоящее время одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США и Европейским агентством по лекарственным средствам для применения у больных раком, а многие другие исследуются как самостоятельные терапевтические вмешательства или сочетаются с традиционными методами лечения в клинических исследованиях.

Абсолютно оправданным является наиболее раннее применение различных методов иммунотропной терапии, а с учетом собственного опыта представляется целесообразным более широкое использование адоптивной клеточной иммунотерапии цитокин-активированными лимфоцитами, комбинации препаратов цитокинов и иммуноадъювантов в комплексном лечении метастатических и диссеминированных форм рака. Важным представляется клиническое продвижение комплексных подходов к терапии онкологических пациентов, в которые будут интегрированы принципы ранней паллиативной помощи и подобная иммунотропная терапия.

Согласно вышесказанному можно дать несколько рекомендаций к применению иммунотропной терапии у онкологических больных в разделе ранней паллиативной помощи (см. табл.).

Таблица. ***Рекомендации к применению иммунотропной терапии в разделе РПП у онкологических больных***

Нозологический подтип заболевания	Иммунотропная терапия	Режим терапии
Рак желудка II–IV ст.	Глутамил-цистеинил-глицин динатрия	Адъювантно в комбинации с химиотерапией
	Азоксимера бромид	После хирургического удаления опухоли До и на фоне химиотерапии
Колоректальный рак II–IV ст.	АИТ	В сочетании с химиотерапией. На фоне применения иммуномодуляторов или в монорежиме
	Азоксимера бромид	В сочетании с химиотерапией После хирургического удаления опухоли
Лимфома Ходжкина III–IV ст.	Азоксимера бромид	В сочетании с химиотерапией
В-клеточный хронический лимфолейкоз II–III ст.	Азоксимера бромид	В сочетании с химиотерапией
Распространенный рак легкого	Азоксимера бромид	В сочетании с химиотерапией
Локализованный рак легкого	Азоксимера бромид	После хирургического удаления опухоли До и на фоне химиотерапии
Рак молочной железы IIIB–IV ст.	Азоксимера бромид	После химио- и лучевой терапии, после хирургического удаления опухоли До и на фоне химиотерапии
	Глутамил-цистеинил-глицин динатрия	В сочетании с химиотерапией
	АИТ	В сочетании с химиотерапией. На фоне применения иммуномодуляторов или в монорежиме
Метастатический рак молочной железы	Аминодигидро-фталазиндион натрия	В комплексной терапии и профилактике послеоперационных гнойно-септических осложнений
	Фактор некроза опухолей-тимозин альфа-1 рекомбинантный	До и на фоне химиотерапии
	Азоксимера бромид	В сочетании с химиотерапией
Локализованный рак молочной железы	Азоксимера бромид	После химио- и лучевой терапии, после хирургического удаления опухоли До и на фоне химиотерапии

Рак шейки матки II–III ст.	Азоксимера бромид	После химио- и лучевой терапии, после хирургического удаления опухоли До и на фоне химиотерапии
	Аминодигидро-фталазиндион натрия	В комплексной терапии и профилактике послеоперационных гнойно-септических осложнений
Рак почки	Аминодигидро-фталазиндион натрия	В комплексной терапии и профилактике послеоперационных гнойно-септических осложнений
	Азоксимера бромид	После химио- и лучевой терапии, после хирургического удаления опухоли До и на фоне химиотерапии
Рак поджелудочной железы	АИТ	В сочетании с химиотерапией. На фоне применения иммуномодуляторов или в монорежиме
	Азоксимера бромид	До и на фоне химиотерапии После химио- и лучевой терапии, после хирургического удаления опухоли

В заключение хочется особо отметить, что основным принципом назначения иммунотропной терапии являются комплексная оценка состояния всех звеньев иммунной системы и совокупная оценка общего статуса больного врачом-иммунологом, для учета индивидуальных особенностей течения болезни и состояния пациента.

В написании данной главы мы не упоминали целый раздел иммунотропной терапии – использование различных биологически активных добавок и адаптогенов, назначение которых с паллиативной целью у онкологического больного возможно и в целом оправданно. Однако объективных клинических исследований данного раздела препаратов не представлено и данный раздел нуждается в тщательном анализе.

Литература

1. *Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2010; 363: 733–742.doi: 10.1056 / NEJMoa1000678*

2. *KavalieratosD, CorbelliJ, ZhangD, et al.: Association between palliativecare and patientand caregiver outcomes: A systematic review and meta-analysis. JAMA 2016; 316: 2104–2114.doi: 10.1001/jama.2016.16840*

3. *Haun MW, Estel S, Rьcker G, et al. Early palliative care for adults with advanced cancer. Cochrane data base Syst Rev. 2017; 6:CD01112. doi: 10.1002/14651858.CD011129.pub2.*

4. *Gaertner J, Siemens W, Meerpohl JJ, et al. Effect of specialist palliative care services on quality of life in adults with advanced incurable illness in hospital, hospice, or community settings: Systematic review and meta-analysis. BMJ 2017; 357:j2925.doi: https://doi.org/10.1136/bmj.j2925*

5. *Gaertner J, Siemens W, Daveson BA, et al. Of apples and oranges: Lessons learned from the preparation of research protocols for systematic reviews exploring the effectiveness of Specialist Palliative Care. BMCPalliatCare. 2016;15:43.doi: 10.1186/s12904-016-0110-y.*

6. *Vanbutsele G, Pardon K, Van Belle S, et al. Effect of early and systematic integration of palliative care in patients with advanced cancer: A randomised controlled trial. LancetOncol 2018; 19(3):394–404.doi: 10.1016/S1470-2045(18)30060-3*

7. *May P, Normand C, Cassel JB, et al.: Economics of palliative care for hospitalized adults with serious illness: A meta-analysis. JAMA Intern Med 2018; 178(6):820–829. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.0750.*

8. *National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Guidelines-Non-small Cell Lung Cancer, Version 3.2020. https://www.nccn.org/global(Accessed February 11, 2020).*

9. *Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. AnnOncol 2019; 30:863-870. doi: 10.1093/annonc/mdy275.*

10. *Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science. 2011 Mar 25;331(6024):1565-70. doi: 10.1126/science.1203486.*

11. *Huang H, Liu Q, Zhu L, et al.Prognostic Value of Preoperative Systemic Immune-Inflammation Index in Patients with Cervical Cancer.Sci Rep. 2019 Mar 1;9(1):3284. doi: 10.1038/s41598-019-39150-0.PMID: 30824727*

12. *Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science. 2011 Mar 25;331(6024):1565-70. doi: 10.1126/science.1203486.*

13. *Osipov A, Saung MT, Zheng L, Murphy AG. Small molecule immunomodulation: the tumor microenvironment and overcoming immuneescape.JImmunother Cancer. 2019 Aug 22;7(1):224. doi: 10.1186/s40425-019-0667-0.*

14. *Duan S, Guo W, Xu Z, et al.Natural killer group 2D receptor and its ligands in cancer immune escape.Mol Cancer. 2019 Feb 27;18(1):29. doi: 10.1186/s12943-019-0956-8.*

15. *Rosenthal R, Cadieux EL, Salgado R., et al.Neoantigen-directed immuneescape in lung cancer evolution. Nature. 2019 Mar;567(7749):479-485. doi: 10.1038/s41586-019-1032-7.*

16. *Pawelec G. Does patient age influence anti-cancer immunity? SeminImmunopathol. 2019 Jan;41(1):125-131. doi: 10.1007/s00281-018-0697-6.*

17. *Хаитов Р.М. Иммунология: учебник для студентов медицинских вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 528 с.*

18. *Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: классификация, фармакологическое действие, клиническое применение // Фарматека. 2004;7:10–15.*

19. *Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.*

20. *Хаитов Р.М., Пащенков М.В., Пинегин Б.В. Иммунотерапия. Руководство для врачей. 2020, 352 с.*

21. *Козель Ю.Ю., Кузнецов С.А., Старжецкая М.В., Мкртчян Г.А., Пак Е.Е., Алавердян И.А. Применение иммуномодулятора Полиоксидония в сопроводительной терапии при лечении детей с солидными злокачественными опухолями. Современные проблемы науки и образования, no. 4 (2015): 421.*

22. *Гайнитдинова В.В. Применение Полиоксидония в комплексном лечении больных хроническим лимфолейкозом. Уфа, 2002.*

23. *Стеценко О.Н., Борзова Н.В., Линднер Д.П., Иванова А.С. Влияние иммуномодулятора Полиоксидония на восстановление костного мозга, поврежденного действием гидрокортизона и циклофосфана // Иммунология 26. 2005. Вып. 6.*

24. *Феденко А.А. Влияние некоторых иммуномодуляторов на иммунную систему и переносимость адъювантной химио- или химиолучевой терапии у больных раком молочной железы. Автореф.дисс.канд. мед.наук. М., 2007. 25 с.*

25. *Филоненко Е.В. Оптимизация химиотерапии больных распространенным раком легкого. Дисс к.м.н. – 2004, 152 с.*

26. *Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю., Злобнова О.А. и др. Влияние Полиоксидония на показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета при узловой форме рака молочной железы на начальных стадиях развития неоплазии // Фундаментальные исследования. 2012; 7(2): 420–23.*

27. *PruŽinec P, Chirun N, Sveikata A. The safety profile of Polyoxidonium in daily practice: results from postauthorization safety study in Slovakia. Immunotherapy. 2018; 10:131–7. doi: 10.2217/imt-2017-0116*

28. *Filomeni G, Rotilio G, Ciriolo MR. Cell signaling and the glutathione redox system. BiochemPharmacol 2002; 64: 1057—1064. doi:10.1016/S0006-2952(02)01176-0*

29. *Jordan P. A., Gibbins J. M. Extracellular disulfide exchange and the regulation of cellular function. Antioxidants & Redox Signalling 2006; 8: 4:312—324. doi:10.1089/ars.2006.8.312*

30. *Манихас Г.М., Жукова Н.В. Применение препарата Глутоксим у больных раком желудка, получающих платиносодержащую химиотерапию // Онкология. Журнал им. П.А.Герцена, 2012, 1, 44–46.*

31. *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; 40–44.*

32. *Шемеровский А.К. Роль глутоксима в химиотерапевтическом и хирургическом лечении рака молочной железы. Автореф. канд. дисс. СПб., 2013. 27 с.*

33. *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. В сб.: Современное состояние диагностики, лечения и реабилитации в онкогинекологии. СПб., 2010; 145–147.*

34. *Коробкова Л.И., Вельшер Л.З., Германов А.Б. и др. Роль иммуномодулятора Галавит в онкологической и хирургической практике // Российский биотерапевтический журнал. 2004,2;3: 78–84.*

35. *Вельшер Л.З., Габуния З.Р., Гришина Т.И. и др. Влияние иммуномодулятора Галавит на качество жизни больных немелкоклеточным раком легкого II–III стадии. Эффективная фармакотерапия. Онкология, Гематология и Радиология. 2004; 1https://umedp.ru/articles/vliyanie_immunomodulyatora_galavit_na_kachestvo_zhizni_bolnykh_nemelkokletochnym_rakom_legkogo_ii_ii.html (05.04.2021).*

36. *Харченко В.П., Каприн А.Д., Иванов С.А., Клименко А.А. Патент: Способ детоксикации организма в хирургии местно-распространенного гипернефроидного рака. 2009.*

37. *Ларина В.Н., Полякова И.Н., Рвачева А.В. и др. Опыт комплексной иммунокорригирующей терапии в лечении урогенитальных инфекций // Андрология и генитальная хирургия. 2000; 1: 27.*

38. *Бардычев М.С. Лечение местных лучевых повреждений с помощью активатора местного иммунитета // РМЖ. 2003; 11:646.*

39. *Fritz J, Karakhanova S, Brecht R. et al. In vitro immunomodulatory properties of gemcitabine alone and in combination with interferon-alpha. Immunol. Lett. 2015;168: 111-119. doi: 10.1016/j.imlet.2015.09.017.*

40. *Yang JL, Qu XJ, Russell PJ. Interferon-alpha promotes the anti-proliferative effect of gefitinib (ZD 1839) on human colon cancer cell lines. Oncology. 2005; 69(3): 224–38.doi: 10.1159/000088070.*

41. *Kit OI, Maksimov AY, Novikova IA. et al. Colorectal cancer immunotherapy: current state and prospects (review), Современныетехнологиивмедицине. 2017; 9(3):138-148,doi: 10.17691/stm2017.9.3.18.*

42. *Correale P, Botta C, Rotundo M.S. et al. Gemcitabine, oxaliplatin, levofolinate, 5-fluorouracil, granulocyte-macrophage colonystimulating factor, and interleukin-2 (GOLFIG) versus FOLFOX chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients: the GOLFIG-2 multicentric open-label randomized phase III trial, Immunother. (2014) 37(1), 26-35. doi: 10.1097/CJI.0000000000000004.*

43. *Goloshchapov RS, Kokov LS, Vishnevskiy VA. et al. Regional arterial chemoembolization and chemoimmunoembolization in complex treatment of colon cancer with liver metastases, Khirurgiya. 2003. 7: 66–71.*

44. *Подзорова Н.А. Применение рекомбинантного фактора некроза опухоли-тимозина-α1 в неоадъювантной химиотерапии у больных раком молочной железы. Дисс.канд. мед.наук. – Р, 2007, 138 с.*

45. *Zhen YH, Liu XH, Yang Y. et al.Phase I/II study of adjuvant immunotherapy with sentinel lymph node T lymphocytes in patients with colorectal cancer. Cancer Immunol, Immunother. 2015; 64(9): 1083-93.doi: 10.1007/s00262-015-1715-3*

46. *Zhang L, Mu Y, Zhang A. Cytokine-induced killer cells/dendritic cells-cytokine induced killer cells immunotherapy combined with chemotherapy for treatment of colorectal cancer in China: a meta-analysis of 29 trials involving 2,610 patients. Oncotarget. 2017;8(28): 45164-177doi: 10.18632/oncotarget.16665.*

47. *Абакушина Е.В., Пасова И.А., Почуев Т.П. и др. Адаптивная иммунотерапия активированными лимфоцитами в комплексной терапии больных раком желудочно-кишечного тракта // Российский биотерапевтический журнал. 2017;16(S1):3.*

48. *Abakushina EV, GelmYuV, Pasova IA, Bazhin AV. Immunotherapeutic approaches for the treatment of colorectal cancer. Biochemistry (Moscow). 2019;84(7): 720-728. doi: 10.1134/S0006297919070046*

ВОЗМОЖНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМИ ОПУХОЛЕВЫМИ ПРОЦЕССАМИ

Хирургическое лечение при генерализованных злокачественных опухолях головы и шеи

А.П. Поляков, И.В. Ребрикова, А.В. Мордовский

Для цитирования: Хирургическое лечение при генерализованных злокачественных опухолях головы и шеи / А.П. Поляков, И.В. Ребрикова, А.В. Мордовский // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 97—107.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Плоскоклеточный рак головы и шеи является шестым по распространенности злокачественным новообразованием в мире, в 2018 году было зарегистрировано 890 тыс. новых случаев заболевания. В России ежегодно выявляется более 37 тыс. новых случаев злокачественных опухолей головы и шеи, при этом заболеваемость ежегодно увеличивается. В 2019 году в России выявлено 9815 новых случаев с ЗНО полости рта, прирост за последние 10 лет составил 35,61%; ЗНО глотки — 5978 случаев, прирост за последние 10 лет — 32,25%; полость носа и придаточных пазух – 994 случая, прирост за последние 10 лет — 8,2%; гортани – 6914, прирост за последние 10 лет – 3,14%. В 95% среди всех ЗНО диагностируют плоскоклеточный рак.

Пациенты со злокачественными опухолями головы и шеи имеют плохой прогноз при увеличении стадии опухолевого процесса. Пятилетняя общая выживаемость пациентов в случае, если опухоль не распространяется за пределы органа, при ЗНО гортани составляет 78%, при ЗНО гортаноглотки – 59%, при ЗНО полости носа и параназальных синусов – 84%, при ЗНО носоглотки – 85%, ЗНО полости рта и ротоглотки – 85%, ЗНО слюнных желез – 95%; при распространении опухоли на окружающие ткани и органы или при наличии регионарных метастазов 5-летняя выживаемость при ЗНО гортани составляет 45%, при ЗНО гортаноглотки – 33%, при ЗНО полости носа и параназальных синусов – 51%, при ЗНО носоглотки – 71%, ЗНО полости рта и ротоглотки – 67%, ЗНО слюнных желез – 69%; при наличии отдаленных метастазов 5-летняя выживаемость при ЗНО гортани составляет 34%, при ЗНО гортаноглотки — 21%, при ЗНО полости носа и параназальных синусов – 42%, при ЗНО носоглотки – 49%, ЗНО полости рта и ротоглотки – 40%, ЗНО слюнных желез – 44% (www.cancer.net).

В среднем около 40% пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи имеют при обращении в лечебные учреждения распространенный опухолевый процесс, из них около 10% имеют отдаленное метастазирование, 20–30% пациентов генерализуются в дальнейшем. IV стадия заболевания из числа впервые выявленных злокачественных новообразований в России в 2019 году составила при ЗНО полости рта 34,4%, при ЗНО глотки – 49,7%, при ЗНО гортани — 21,6%. При появлении отдаленных метастазов медиана общей выживаемости составляет около 10 месяцев.

Несмотря на возможности современных методов лечения у 20–30% пациентов развиваются местные и/или региональные рецидивы с/без отдаленных метастазов, что имеет плохой прогноз со средней выживаемостью около 6 месяцев.

Выживаемость пациентов с инкурабельным раком головы и шеи непродолжительна, может составлять от нескольких дней до 3 лет, в среднем около 5 месяцев. Инкурабельным пациент с ЗНО головы и шеи может быть по нескольким причинам: неоперабельность, отсутствие других вариантов противоопухолевого лечения, в том числе при наличии тяжелой сопутствующей патологии и наличии отдаленных метастазов.

У пациентов с генерализованным плоскоклеточным раком головы и шеи хирургическое лечение, направленное на удаление первичного опухолевого очага, играет относительно небольшую роль в лечении по сравнению с симптоматической терапией, паллиативной противоопухолевой лекарственной и лучевой терапией. Хирургическое лечение генерализованным пациентам со ЗНО головы и шеи обычно выполняется с целью обеспечения питания, дыхания, устранения кровотечения и других симптомов и направлено на улучшение качества их жизни.

Пациентам с генерализованными плоскоклеточными ЗНО головы и шеи в большинстве случаев показано лекарственное противоопухолевое или симптоматическое лечение, а также хирургическое лечение, направленное на обеспечение адекватного питания, дыхания, устранение неблагоприятных симптомов.

Удаление локорегионарного опухолевого процесса у генерализованного пациента может быть выполнено по индивидуальным показаниям с целью уменьшения болевого синдрома, остановки кровотечения, санации гнойно-некротического процесса при минимизации послеоперационных осложнений и ожидаемой продолжительности жизни не менее чем при других методах лечения. Хирургическое лечение в большинстве случаев выполняется без реконструктивного этапа с оформлением оро-, фаринго- или эзофагостом, трахеостом. Аутотрансплантаты, чаще перемещенные, используются для изоляции магистральных сосудистых пучков, структур основания черепа.

Циторедуктивное хирургическое лечение может быть выполнено с целью уменьшения объема опухоли (первичной опухоли, регионарных и отдаленных метастазов), создания благоприятного фона для последующей противоопухолевой лекарственной или лучевой терапии, эффективность и сама возможность проведения которой зависят от объема опухоли, оставшейся в организме.

При операбельном опухолевом процессе в области головы и шеи и наличии единичных отдаленных операбельных метастазов может быть выполнено хирургическое лечение локорегионарного процесса и удаление отдаленных метастазов.

НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ (ТИПИЧНЫЕ) ВАРИАНТЫ ОПУХОЛЕВОЙ ИНВАЗИИ ОРГАНОВ ГОЛОВЫ И ШЕИ, ГДЕ МОГУТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНЫ ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Близость анатомических структур полости рта обеспечивает быстрый рост опухоли на смежные ткани, что способствует увеличению стадии опухолевого процесса, а также особенно при опухолях полости рта, верхних дыхательных и пищеварительных путей быстро приводит к нарушению функции поражаемых органов, в том числе таких важных, как дыхание, прием пищи, речеобразование.

Одним из наиболее частых клинических симптомов местно-распространенных или рецидивных форм ЗНО головы и шеи является орофарингеальная дисфагия. Затруднение или дис-

комфорт при глотании (дисфагия) встречается у 60–75% инкурабельных пациентов данной локализации. Существует пять степеней дисфагии – от способности есть нормальную пищу до избирательной способности есть твердую, полужидкую и жидкую пищу и полной дисфагии.

Основной причиной возникновения дисфагии является механическое препятствие — первичный или вторичный опухолевый процесс, локализующийся в орофарингеальной зоне, который вызывает нарушение глотательной функции или нарушение пассажа пищевого комка по верхним отделам желудочно-кишечного тракта. К дополнительным причинам относят: 1) функциональную обструкцию вышеупомянутой локализации, связанную с изменением анатомии, свойств тканей и степени нарушения моторной и/или сенсорной иннервации; 2) побочные явления, вызванные противоопухолевыми методами лечения (хирургическое вмешательство, лучевая и лекарственная терапия); 3) выраженный болевой синдром при приеме пищи. Таким образом, степень нарушения функции глотания зависит от размера и местоположения опухоли, а также от проведенного ранее лечения.

У большинства пациентов с распространенными опухолями головы и шеи наблюдается значительная степень дисфагии, которая способствует снижению веса и недоеданию, что отрицательно сказывается на течении заболевания и качестве жизни. Неадекватный прием пищи у онкологических больных встречается сравнительно часто и, как правило, ассоциирован с существенной потерей массы тела. Неадекватным следует считать питание, при котором пациент не может сам обеспечить поступление более 60% своих энергетических потребностей в течение 1–2 недель.

Помимо неэффективного глотания, дисфагия является основным предрасполагающим фактором для явлений хронической аспирации, которая может привести к пневмонии и способствовать истощению, обезвоживанию и в некоторых случаях смерти. Явление аспирации может протекать бесследно у 40% пациентов.

Еще одним часто встречающимся клиническим симптомом местно-распространенных или рецидивных форм ЗНО головы и шеи является нарушение дыхания через верхние дыхательные пути. Причинами этого могут быть: стенозы гортани, трахеи у пациентов с первичными опухолями верхних дыхательных путей, с местно-распространенным опухолевым процессом в области шеи с вовлечением гортани и/или трахеи или возвратных гортанных нервов, с постлучевым отеком; нарушение анатомии дыхательных путей вследствие опухолевого процесса или в послеоперационном периоде; нарушение разграничительной функции надгортанника ввиду опухолевого процесса, в послеоперационном периоде или после лучевой терапии, при нарушении иннервации.

Учитывая кровоснабжение тканей и органов головы и шеи, местно-распространенные опухоли изъязвленной или смешанной формы роста могут быть причиной кровотечения в области головы и шеи, которое возникает примерно у 6–10% пациентов с запущенными злокачественными опухолями. Наиболее опасным является кровотечение из крупных магистральных сосудов (наружная, внутренняя или общая сонные артерии) или ветвей наружной сонной артерии.

УРГЕНТНЫЕ СОСТОЯНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ ЗНО ГОЛОВЫ И ШЕИ; ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

К основным ургентным состояниям, возникающим в результате распространения опухолей головы и шеи, относятся острая дыхательная недостаточность при нарушении проходимости верхних дыхательных путей и кровотечение из опухоли.

Важно проводить дифференциальную диагностику для оценки причины дыхательной недостаточности. Необходимо определить, является ли данное состояние причиной стеноза верхних дыхательных путей или аспирации содержимого желудка или это следствие отека или сопутствующих состояний (аллергическая реакция, приступ астмы и др.). При осмотре и анализе данных инструментальных методов исследования необходимо оценить распространенность опухолевого процесса и причину нарушения дыхания.

Чаще всего обтурационная дыхательная недостаточность развивается вследствие стеноза гортани, вызванного опухолевым процессом или сдавлением извне.

По степени сужения просвета хронические стенозы гортани по Myer, Cotton,1976 классифицируются следующим образом:

- I степень – до 50% просвета;
- II степень – 51–70% просвета;
- III степень – 71–99 % просвета;
- IV степень – просвета нет.

Стенозы гортани также различаются по скорости развития и степени компенсации. Ургентные состояния вызывают молниеносные стенозы (закупорка крупным инородным телом, ларингоспазм), развивающиеся в течение нескольких минут, и острые, развивающиеся в течение нескольких часов (дней).

В развитии острых стенозов выделяют четыре стадии: компенсации, субкомпенсации, декомпенсации и асфиксии. Стадии развития стеноза могут быть скоротечными. Хронические стенозы гортани в случае декомпенсации клинически протекают подобно острым.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА СТЕНОЗОВ ГОРТАНИ

1. Компенсированный стеноз характеризуется редкими и глубокими дыхательными экскурсиями, уменьшением пауз между вдохом и выдохом, урежением пульса, одышкой при физической нагрузке. При физической нагрузке возможна инспираторная одышка, тенденция к брадикардии, по данным КОС – компенсированный дыхательный ацидоз.

2. Субкомпенсированный стеноз проявляется инспираторной одышкой в покое, со стридором (шумное дыхание), учащением дыхания с участием в нем вспомогательных мышц, втяжением надключичных, подключичных, яремных ямок и межреберных промежутков, бледностью кожных покровов, цианозом, беспокойством, ортопноэ. По данным КОС — субкомпенсированный дыхательный или смешанный ацидоз.

3. Декомпенсированный стеноз характеризуется нарастающим цианозом, частым, поверхностным дыханием, потливостью, малым и частым пульсом (с замедлением пульса или выпадением пульсовой волны на вдохе – так называемый «парадоксальный пульс»), чувством страха, иногда возбуждением. В акт дыхания включаются наружные мышцы гортани, и она совершает максимальные экскурсии при вдохе и выдохе. Больные могут принимать вынужденное положение с запрокидыванием головы назад и опорой на руки. По данным КОС, выявляется декомпенсированный дыхательный и метаболический ацидоз. Возникают нарушения ритма сердца, являющиеся предвестниками перехода в стадию асфиксии.

4. Асфиксическая стадия – терминальное состояние, утрата сознания до комы, с судорожным синдромом, диффузный цианоз, агональный тип дыхания или отсутствие его, отсутствие пульса на периферии, мидриаз, непроизвольное мочеиспускание и дефекация, остановка сердца.

Продолжительность стадий варьирует в зависимости от течения стеноза. Выбор метода лечения стеноза гортани в первую очередь определяется стадией стеноза, а во вторую — причиной, его вызвавшей.

В плане диагностики необходимо выполнить сбор жалоб и анамнеза заболевания (у пациентов в стадии компенсации или субкомпенсации), осмотр пациента (оценка выражения лица, окраски кожных покровов, наличия вынужденного положения, тип одышки, конфигурация лица и шеи), полости рта, пальпацию мягких тканей и регионарных лимфоузлов, измерение гемодинамических и дыхательных показателей, ЭКГ, аускультацию легких, пульсоксиметрию, термометрию, определение параметров кислотно-щелочного состояния, клинико-лабораторную диагностику. Из инструментальных методов исследования по показаниям пациентам в состоянии компенсированного и субкомпенсированного стеноза гортани возможно выполнение непрямой и прямой ларингоскопии, фиброларинготрахеобронхоскопии, лучевой диагностики (рентгенография шейного отдела позвоночника, КТ (МРТ), ультразвуковая диагностика).

Пациентам необходимо создать эмоциональный и психический покой, обеспечить респираторную поддержку кислородом, выполнить мониторинг витальных показателей, проводить консервативную противоотечную терапию.

Пациентам со стенозом гортани в стадии декомпенсации и асфиксии необходимо согласно клиническим рекомендациям экстренное восстановление проходимости верхних дыхательных путей. При опухолевых процессах, локализованных выше шейного отдела трахеи, для обеспечения дыхания должна быть выполнена экстренная коникотомия или трахеотомия/трахеостомия. При распространении опухоли в области передних отделов нижней трети шеи необходимо пытаться выполнить интубацию трахеи или вскрыть трахею доступом через опухоль.

Другим ургентным состоянием, вызванным ЗНО головы и шеи, является кровотечение из опухоли. В зависимости от источника кровотечение в области головы и шеи может быть артериальное, венозное, капиллярное, смешанное.

По скорости кровопотери может быть молниеносным (чаще массивным), острым, хроническим.

В повседневной клинической практике обычно используют классификацию тяжести кровопотери, основанную как на оценке клинических критериев (уровень сознания, признаки периферической дисциркуляции, АД, ЧСС, ЧДД, ортостатическая гипотензия, диурез), так и на оценке основополагающих показателей картины красной крови – величин гемоглобина и гематокрита (В.К. Гостищев, М.А. Евсеев, 2005). Классификация различает четыре степени тяжести острой кровопотери:

I степень (легкая кровопотеря) – характерные клинические симптомы отсутствуют, может иметь место ортостатическая тахикардия, уровень гемоглобина выше 100 г/л, гематокрит – не менее 40%. Отражает величину дефицита ОЦК до 15%.

II степень (кровопотеря средней тяжести) – из клинических симптомов определяется ортостатическая гипотензия со снижением АД более чем на 15 мм рт. ст. и ортостатическая тахикардия с увеличением ЧСС более чем на 20 ударов в минуту, уровень гемоглобина в пределах 80–100 г/л, гематокрит – в пределах 30–40%. Отражает величину дефицита ОЦК 15–25%.

III степень (тяжелая кровопотеря) – клинически определяются признаки периферической дисциркуляции (дистальные отделы конечностей холодные на ощупь, выраженная бледность кожи и слизистых), гипотония (систолическое артериальное давление находится в пределах 80–100 мм рт. ст.), тахикардия (ЧСС более 100 в минуту), тахипноэ (ЧДД более 25 в минуту), явления ортостатического коллапса, диурез снижен (менее 20 мл/час), уровень гемоглобина находится в пределах 60–80 г/л, гематокрит – в пределах 20–30%. Отражает величину дефицита ОЦК 25–35%.

IV степень (кровопотеря крайней степени тяжести) – из клинических симптомов характерными являются нарушение сознания, глубокая гипотония (систолическое артериальное давление — менее 80 мм рт. ст.), выраженные тахикардия (ЧСС более 120 в минуту) и тахипноэ (ЧДД более 30 в минуту), признаки периферической дисциркуляции, анурия; уровень гемоглобина находится ниже 60 г/л, гематокрита – 20%. Отражает величину дефицита ОЦК больше 35%.

Осложнения кровопотери обусловлены гиповолемией, гипотонией и гипоксией. Немаловажное значение также имеют нарушения коллоидно-осмотического и кислотно-щелочного баланса. Универсальность воздействия перечисленных факторов на организм приводит к тому, что осложнения развиваются одновременно в нескольких органах и системах, что обусловливает развитие синдрома полиорганной недостаточности, что резко ухудшает прогноз. По данным Я.А. Жизневского (1994), при вовлечении в процесс двух систем органов летальность составляет 30–40%, трех — 70–90%, четырех и более — 100%.

Кровотечение из опухолей в области головы и шеи чаще всего бывает наружным. Если источник кровотечения располагается в области гортаноглотки или пищевода оно может быть скрытым. Диагностика наличия кровотечения у пациентов обычно не вызывает сложностей. Сложности могут быть связаны с обнаружением источника кровотечения и остановкой его в полости рта, носа, глотки.

Для определения тяжести кровотечения необходим контроль гемодинамических и дыхательных показателей, лабораторных показателей, оценка распространенности опухолевого процесса клинически и по инструментальным методам обследования.

При любом кровотечении важно как можно скорее устранить его источник. Временной остановкой кровотечения может быть прижатие сосуда (общей или наружной сонной артерии или ее ветвей), давящая повязка, лигатура или зажим на кровоточащий сосуд. При кровотечении в полости носа, полости рта глотки вариантом остановки кровотечения может быть прижатие сосуда, тугая тампонада с обеспечением проходимости верхних дыхательных путей.

При массивном артериальном кровотечении пациент должен быть экстренно транспортирован в операционную, где ему необходимо выполнить перевязку наружной сонной артерии. Более современным, эффективным и малоинвазивным методом борьбы с кровотечением является эмболизация сосудов, позволяющая более селективно, чем хирургическое лечение, блокировать сосуды, кровоснабжающие опухоль.

В зависимости от тяжести кровотечения проводится консервативная терапия, направленная на обеспечение адекватного газообмена, восполнение дефицита ОЦК, лечение органной дисфункции и профилактику полиорганной недостаточности, профилактику инфекционных осложнений.

При операбельном опухолевом процессе и стабильном состоянии пациента возможно выполнение хирургического лечения по удалению опухоли. Остановка или предотвращение кровотечения из опухоли в области головы и шеи может способствовать продолжению онкологического лечения.

ОПИСАНИЕ МЕТОДИКИ

Вариантами паллиативного хирургического лечения при ЗНО головы и шеи являются: поддержание и обеспечение проходимости дыхательных путей (трахеостомия, коникотомия, стентирование), обеспечение возможности питания (чрескожная эндоскопическая

гастростомия или открытая еюностомия и гастростомия), удаление опухоли, закрытие свища, абляция опухоли, остановка кровотечения (эмболизация, перевязка сосудов), фотодинамическая терапия, обезболивание (резекция, блокада нервов), защита роговицы (тарзоррафия).

Основными видами паллиативной хирургической помощи являются обеспечение возможности энтерального питания, проходимости дыхательных путей, а также остановка кровотечения.

Обеспечить возможность энтерального питания в случае наличия высокого риска аспирации или когда прием пищи через рот не обеспечивает адекватного питания или невозможен, первоначально возможно путем установки назогастрального зонда. Однако длительное использование назогастрального зонда (более 6 месяцев) может приводить к развитию выраженного воспаления в носовых ходах, околоносовых пазухах, ротоглотки и пищевода с формированием пролежней по ходу зонда и созданием условий для регургитации, аспирации и гастроэзофагеального рефлюкса. В таких случаях методом выбора является чрескожная эндоскопическая гастростомия, которая является более предпочтительной по сравнению с хирургической гастростомией. При выполнении данной методики гастростомическая трубка проводится в желудок через чрескожный вход в брюшную полость под контролем эндоскопа под местной анестезией. Существует более 100 разновидностей хирургических гастростомий, основными являются: по Витцелю, по Штамму-Кадеру, по Топроверу, стебельчатая гастростома и др.

Трахеостомия является стандартным методом обеспечения адекватной функции дыхания. Существует две техники формирования трахеостомы: открытая и пункционная. При открытой трахеостомии доступ осуществляют тупым и острым путем непосредственно через кожу, послойно под зрительным контролем, после чего производят вскрытие просвета трахеи между полукольцами. При необходимости наличия постоянной трахеостомы выполняют подшивание кожи к полукольцам трахеи. При пункционной технике канал через все слои тканей до просвета трахеи формируют с помощью специальной иглы и дилататоров, а правильность траектории и глубину прохождения иглы контролируют со стороны трахеи с помощью бронхоскопа.

Если опухоль прорастает трахею, трахеостомия может быть неэффективна, в таком случае следует рассмотреть эндоскопическое удаление опухоли в просвете органа, реканализацию просвета трахеи, установку стента.

Описано также применение паллиативной медиастинальной трахеостомии у пациентов со стенозом шейного отдела пищевода, вызванным неоперабельными распространенными опухолями.

Основными методиками остановки кровотечения являются перевязка наружной сонной артерии или ее ветвей и эмболизация сосудов опухоли. В случае массивного продолжающегося артериального кровотечения в большинстве случаев необходимо выполнять перевязку наружной сонной артерии или ее ветвей в соответствии с источником кровотечения. Доступ к сосудам осуществляется на шее в области сонного треугольника. Однако в настоящее время этот метод является менее предпочтительным, чем эмболизация ветвей наружной сонной артерии, и чаще выполняется при ургентных ситуациях. Метод также имеет ограничения. Так, например, перевязка наружной сонной артерии затруднительна и сопряжена с высоким риском осложнений при выраженном рубцовом процессе в области шеи, измененной анатомии после ранее перенесенного хирургического вмешательства, невозможна при распространенном опухолевом процессе в области шеи с вовлечением наружной сонной артерии.

Ангиографические исследования, выполненные в различные сроки после перевязки ветвей наружной сонной артерии, показали восстановление гемоциркуляции в пораженном органе за счет быстрооткрывающихся коллатералей из смежных ветвей и сосудистых анастомозов контралатеральной сонной артерии, что нередко ведет к повторным кровотечениям. В случае возникновения рецидива кровотечения на фоне лигированной наружной сонной артерии невозможно выполнить эндоваскулярное вмешательство (эмболизацию, химиоэмболизацию). Таким образом, при наличии в учреждении соответствующих специалистов и оборудования предпочтительнее выполнять селективную эмболизацию сосудов опухоли. Процедура выполняется в условиях рентгеноперационной. По методу Сельдингера выполняются пункция и катетеризация бедренной артерии, далее выполняются селективная катетеризация афферентных артерий опухоли, исходящих из наружной сонной артерии, и их эмболизация.

ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Хирургическое лечение пациента с генерализованным плоскоклеточным раком полости рта может быть выполнено при операбельном локорегионарном опухолевом процессе и наличии солитарных единичных метастазов, которые также возможно удалить (например, выполнить резекцию легкого или печени при солитарном метастазе).

Паллиативное хирургическое лечение, направленное на уменьшение объема опухолевой ткани с целью улучшения качества жизни, но не продолжительности ее, может быть выполнено пациентам с распадающимися кровоточащими местно-распространенными опухолями с целью устранения симптомов с минимизацией послеоперационных и витальных осложнений.

Возможно также проведение циторедуктивного хирургического лечения, направленного на уменьшение объема опухоли (первичной, регионарных и отдаленных метастазов) с целью создания благоприятного фона для последующей противоопухолевой лекарственной или лучевой терапии, эффективность и сама возможность проведения которой зависят от объема опухоли, оставшейся в организме.

Показаниями к трахеостомии при наличии ЗНО головы и шеи являются декомпенсированный стеноз гортани, трахеи и асфиксия, нарушение дыхания через верхние дыхательные пути вследствие изменения анатомии дыхательных путей, нарушения разграничительной функции надгортанника.

Реканализация, эндоскопическое удаление опухоли или стентирование трахеи могут быть выполнены при невозможности выполнения трахеостомии ввиду распространения опухоли в просвете трахеи.

Показаниями к гастростомии являются дисфагия, нарушение акта глотания или послеоперационные анатомо-функциональные дефекты, при которых невозможно питание через рот, угроза кровотечения в полости рта или глотки.

Показанием к перевязке наружной сонной артерии, ветвей наружной сонной артерии или эмболизации сосудов опухоли является состоявшееся, продолжающееся кровотечение из опухоли или угроза кровотечения.

На рисунке представлен алгоритм действий при основных состояниях, возникающих у генерализованных пациентов с ЗНО головы и шеи.

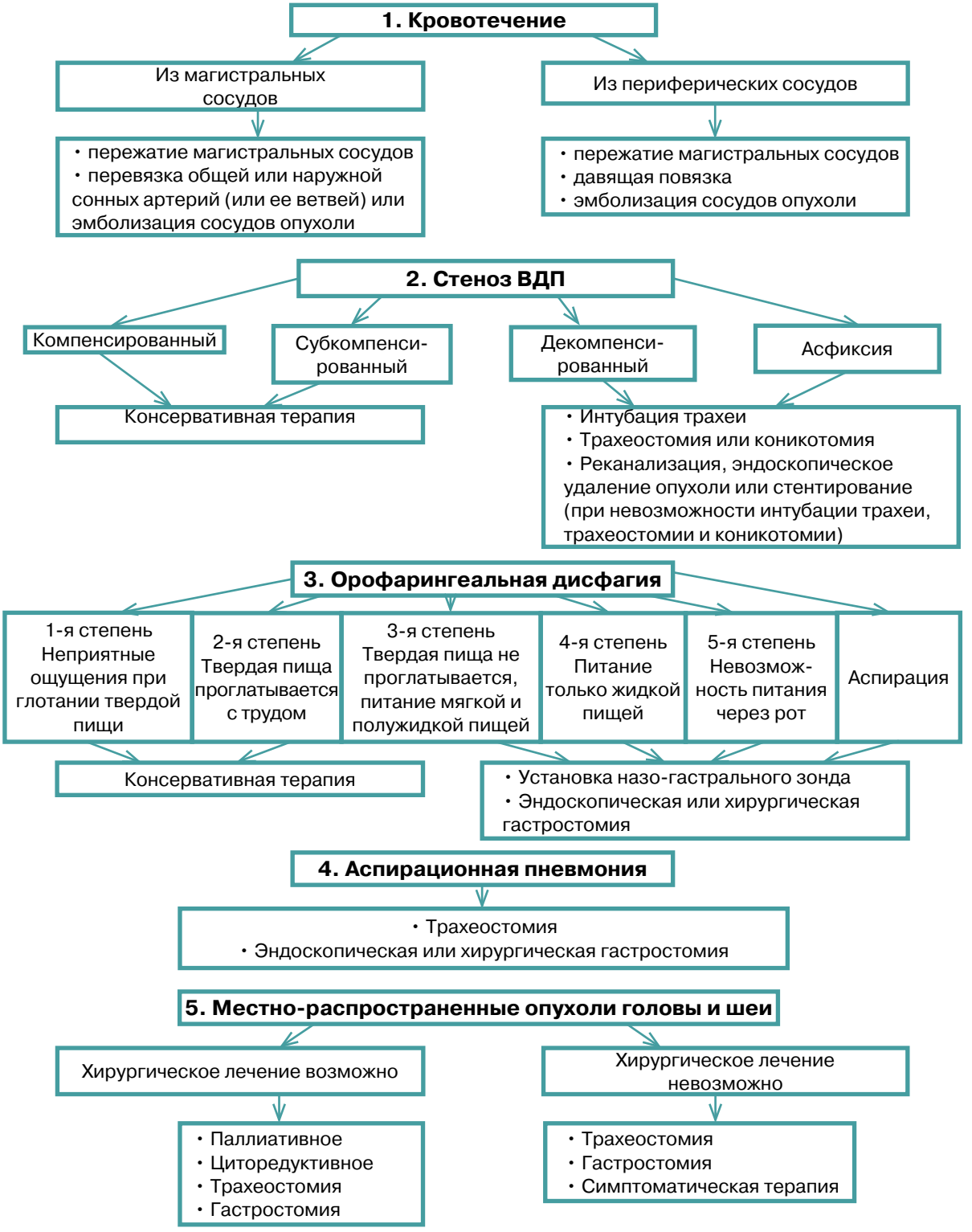


Рис. ***Алгоритм действий при основных состояниях, возникающих у генерализованных пациентов с ЗНО головы и шеи***

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ

Противопоказанием к хирургическому лечению является высокий риск осложнений вплоть до летального исхода, например, при удалении местно-распространенных опухолей с инвазией магистральных сосудов или интракраниальным распространением или при наличии тяжелой сопутствующей патологии.

Перевязка наружной сонной артерии невозможна при наличии опухолевого конгломерата, вовлекающего магистральные сосуды, при тяжелом состоянии пациента.

Трахеостомия может быть невозможна при распространенном опухолевом процессе в области шеи, вовлекающем переднюю стенку трахеи и обтурирующем просвет шейного и грудного отдела трахеи.

ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПРОГНОЗ

Хирургическое лечение генерализованных пациентов в большинстве случаев направлено на улучшение качества жизни, устранение жизнеугрожающих симптомов. Однако иногда удаление локорегионарного опухолевого процесса и солитарных метастазов или циторедуктивные хирургические вмешательства могут приводить к улучшению выживаемости генерализованных пациентов.

Литература

1. *Johnson D.E., Burtness B., Leemans C.R. et al. Head and neck squamous cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers 6, 92 (2020).*

2. *Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020.*

3. *Roland N.J., Bradley P.J. The role of surgery in the palliation of head and neck cancer. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2014 Apr; 22(2): 101-8.*

4. *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020.*

5. *Vermorken J.B., Specenier P. Optimal treatment for recurrent/metastatic head and neck cancer. Ann Oncol 2010; 21 (Suppl 7): 252– 261*

6. *Ledeboer Q.C., van der Schroeff M.P., Pruyn J.F., de Boer M.F. Baatenburg de Jong RJ, van der Velden LA. Survival of patients with palliative head and neck cancer. Head Neck. 2011; 33(7): 1021–6.*

7. *Hoesseini, A., Offerman, M.P.J., van de Wall-Neecke, B.J. et al. Physicians' clinical prediction of survival in head and neck cancer patients in the palliative phase. BMC Palliat Care 19, 176 (2020).*

8. *Rogers S.N. Symptom palliation of disease of the head and neck (including dentistry). Surgical palliative care. In: Dunn GP, Johnson AG, editors. Oxford: Oxford University Press; 2004: 135–151*

9. *Cocks H., Ah-See K., Capel M., Taylor P. Palliative and supportive care in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol. 2016; 130(S2): 198-207.*

10. *Malagelada J.R., Bazzoli F., Boeckxstaens G. et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Dysphagia — Global Guidelines and Cascades Update. J. Clinical Gastroenterol; 49: 370–8*

11. *Lam L., Samman N. Speech and swallowing following tongue cancer surgery and free flap reconstruction--a systematic review. Oral Oncol. 2013 Jun; 49(6): 507-24.*

12. *Hui D., dos Santos R., Chisholm G.B., Bruera E. Symptom Expression in the Last Seven Days of Life Among Cancer Patients Admitted to Acute Palliative Care Units. J Pain Symptom Manage. 2015 Oct; 50(4): 488-94.*

13. *Pereira J., Mancini I., Bruera E. The management of bleeding in patients with advanced cancer. In: Portenoy RK, Bruera E, eds. Topics in Palliative Care, Volume 4. New York: Oxford University Press, 2000: 163-183*

14. *Zhao L.B., Shi H.B., Park S., et al. Acute bleeding in the head and neck: angiographic findings and endovascular management. AJNR Am J Neuroradiol. 2014; 35(2): 360-366.*

15. *Rzewnicki I., Kordecki K., Lukasiewicz A., et al. Palliative embolization of hemorrhages in extensive head and neck tumors. Pol J Radiol. 2012; 77(4): 17-21.*

16. *Алымов Ю.В., Мудунов А.М., Подвязников С.О., Марголин Г. Пункционная трахеостомия при опухолях головы и шеи: обзор литературы и анализ собственного опыта // Опухоли головы и шеи. 2020. № 1.*

17. *Yamamoto Y, Toyazaki T, Kosaka S. Simple palliative mediastinal tracheostomy. Ann Thorac Surg 2013; 95: 2185–2187*

18. *Корытова Л.И., Сокуренко В.П., Масленникова А.В. Современные тенденции в терапии местно-распространенного рака ротоглотки и полости рта / Под ред. А.М. Гранова. СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011; 45–72.*

19. *Riles T.S., Bernstein A., Fisher F.S. et al. Reconstruction of the ligated external carotid artery for embolization of cervicofacial arteriovenous malformation. J Vasc Surg. 1993; 17(3): 491-98*

20. *Коротких Н.Г., Ольшанский М.С., Степанов И.В. и др. Мультидисциплинарные аспекты остановки аррозивных кровотечений из распадающихся опухолей головы и шеи // Онкохирургия. 2013. Т. 5. № 2.*

Хирургическое лечение при метастатическом поражении костей

А.В. Бухаров, М.Д. Алиев, В.А. Державин, А.В. Ядрина, Д.А. Ерин

Для цитирования: Хирургическое лечение при метастатическом поражении костей / А.В. Бухаров, М.Д. Алиев, В.А. Державин, А.В. Ядрина, Д.А. Ерин // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 108—136.

Лечение новообразований костей скелета является актуальным и сложным направлением клинической онкологии. По данным крупнейших клиник мира, стандартизированные показатели частоты заболеваемости первичными опухолями костной системы составляют всего 1,1–3,9 на 100 тыс. населения и частота их встречаемости невелика. Однако метастатические опухоли костей выявляются намного чаще и составляют 96% всех новообразований костной системы и могут диагностироваться у 70% онкологических пациентов.

В современной онкологии четко прослеживается тенденция, когда результаты лечения больных со злокачественными опухолями зависят не только от успешного лечения первичного очага, но и от эффективной борьбы с отдаленными метастазами. Именно они в первую очередь сокращают срок жизни и ухудшают ее качество у онкологических больных. Одной из наиболее частых зон метастазирования различных злокачественных опухолей являются кости, и метастазы в скелет занимают третье место по частоте встречаемости после метастатического поражения легких и печени.

По литературным данным, чаще всего встречается множественное поражение костей, достигающее 72,5%, при этом наиболее часто они выявляются в костях позвоночника — 55–60%, костях таза — до 50%, ребрах — 30%, бедренных костях — до 24% и костях свода черепа — 20% (табл. 1).

Таблица 1. **Метастатическое поражение скелета**

Локализация метастазов	Частота поражения (в %)
Позвоночный столб	59
Кости таза	49
Ребра	30
Бедренная кость	24
Кости черепа	20
Плечевая кость	13
Другие	3

Частота метастатического поражения костей зависит от морфологического типа первичной опухоли. Так, рак молочной железы метастазирует в кости у 60–85% больных, рак легкого — у 32–40%, предстательной железы — у 48–89%; щитовидной железы — у 60–65%, рак почки — у 24–33%, печени — у 10–16%, рак прямой кишки — у 13%, опухоли желудочно-кишечного тракта — у 11%, рак яичников — у 9%, пищевода — у 5–7% пациентов.

Течение метастатического опухолевого процесса в скелете, особенно при литических формах метастазов, которые превалируют и составляют порядка 78–86%, часто осложняется возникновением патологического перелома в пораженном сегменте. Эти осложнения приводят к нарушению активности и значительно снижают качество жизни больных.

Чаще метастазы поражают кости, формирующие осевой скелет человека, что обусловлено распределением в них красного костного мозга. Однако, по мнению R.E. Coleman и соавт. (30,31), отчасти такая особенность метастазов может быть обусловлена анатомически. Клетки опухоли шунтируют малый круг кровообращения через венозно-вертебральные сплетения Батсона. Данная система состоит из плотной сети переплетающихся между собой тонкостенных бесклапанных сосудов с низким интраламинарным течением, которая соединяется с межреберными сосудами и системой непарной вены. Краниальным расширением системы являются синусы головного мозга. Через вертебральную венозную систему осуществляется связь сосудов спинного мозга и тел позвонков. Эти сплетения характеризуются низким давлением и отсутствием клапанов. Клетка, попавшая в капилляры костного мозга, может легко мигрировать в кость в связи с отсутствием базальной мембраны в этих капиллярах. Однако для развития собственно метастатического очага только присутствия опухолевой клетки в сосудах костного мозга недостаточно, часто необходимы еще и другие биологические условия.

Одним из пусковых механизмов развития метастаза является повышенная экспрессия паратгормонподобного белка (PTHrP), который как паратгормон способен активизировать костный обмен. О важной роли в метастатическом процессе этого белка свидетельствуют экспериментальные данные с использованием нейтрализующих его антител. Их введение позволило значительно снизить частоту появления остеолитических костных метастазов у экспериментальных животных.

В зависимости от разрушения или замещения костной ткани костные метастазы могут быть остеолитическими, остеобластическими и смешанными.

При наличии остеолитических поражений разрушение кости (остеолиз) происходит за счет повышенной активности остеокластов. При этом наблюдается усиленная продукция PTHrP, в первую очередь в костной микросреде. Это является следствием выделения TGF-J3 (трансформирующий фактор роста), который в активной форме выделяется при костной резорбции. Таким образом, образуется порочный круг, когда деструкция кости, вызванная наличием опухолевого процесса, приводит к продукции активной формы TGF-p, который, в свою очередь, взаимодействуя с опухолевыми клетками, усиливает продукцию PTHrP. Также литическое поражение обусловлено прямым разрушением костной ткани опухолью с помощью секреции коллагеназы и других ферментов.

Механизм развития остеобластических метастазов мало изучен. Тем не менее известно, что при этом происходит образование костной ткани вокруг опухолевых клеток на поверхности трабекул. Однако осуществляется не только патологическое костеобразование, но имеет место и процесс остеолиза, так как уровень известных маркеров костной резорбции при этом всегда повышен. Из отдельных факторов, стимулирующих этот процесс, следует указать эндотелий, который является индуцирующим фактором для остеобластов. Костеобразование при остеобластических метастазах носит патологический характер и плотность образующейся костной ткани становится выше нормальной. В смешанных метастатических очагах в равной мере происходят как процессы патологического костеобразования, так и остеолизиса.

Примерно у трети больных с метастазами в кости появляются такие осложнения, как гиперкальциемия, патологические переломы костей (компрессионные переломы позвонков, протрузионные переломы костей таза, переломы длинных костей). Так, метастатиче-

ское поражение позвоночника часто может сопровождаться патологическим переломом позвонка с возможной компрессией спинного мозга, что приводит к нарушению функций тазовых органов и неврологическому дефициту ниже области поражения. Вышеизложенные изменения ухудшают соматический статус больного и его качество жизни. Все это затрудняет проведение дополнительного и специального лечения, реабилитацию и уход за больным, а присоединение вторичных инфекций и развитие полиорганной недостаточности ведут к фатальным последствиям.

За последние 20 лет благодаря совершенствованию ранней диагностики опухолевого поражения и внедрению новых эффективных методик лекарственного лечения количество пациентов с отдаленными метастазами, в том числе и в костях, увеличилось, а сроки их выживаемости выросли. Подобные положительные тенденции в развитии диагностики и лечения обусловливают возросшую актуальность паллиативных хирургических вмешательств, так как не только продление жизни этой обширной категории больных, но и обеспечение ее адекватного качества являются приоритетными задачами современной онкологической службы.

Основными целями паллиативного лечения больных с метастазами в костную систему являются: восстановление функции поврежденного сегмента; снижение болевого синдрома; адекватный локальный контроль над опухолью; облегчение врачебной и сестринской помощи — улучшение качества жизни больного.

Проблема улучшения качества жизни в современной онкологии обладает своими особенностями. Если для излеченных пациентов качество жизни имеет определяющее значение в плане их социальной и трудовой реабилитации, то для онкологических больных с метастатическим поражением функциональный статус влияет не только на комфортное существование, но и на возможность получать паллиативное лечение, то есть продлить жизнь этой сложной категории пациентов.

Улучшение качества жизни связано в первую очередь с уменьшением болевого синдрома, который присутствует у 55–75% онкологических больных и чаще всего обусловлен метастатическим поражением костей. При этом не у всех пациентов боль адекватно не купируется имеющимися в арсенале врачей лекарственными препаратами. Вышеизложенные факторы значительно снижают качество жизни, уменьшают мобильность и затрудняют проведение специального лечения.

Важную роль в развитии боли имеет раздражение нервных волокон надкостницы за счет резорбции, механической нестабильности и деформации кости. Проведенные исследования указывают на более сложный механизм возникновения болевого синдрома, включающий активацию остеокластов, секрецию опухолевых цитокинов и компрессию нервных окончаний опухолью. Кроме того, кровоизлияния в области литической деструкции вызывают выделение брадикинина, простагландинов, гистамина, которые могут раздражать нервные окончания, вызывая боль. Болевой синдром при множественном метастатическом поражении скелета может носить диффузный характер, или локализованный, при наличии солитарного или единичных опухолевых очагов в костях.

ДИАГНОСТИКА МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОСТЕЙ

Первыми и основными симптомами при поражении костей являются: боль, нарушение функции пораженной конечности и ее деформация. За счет увеличения размеров костного метастаза болевой синдром имеет постепенно нарастающий характер, не зависит от активности пациента и часто может возникать в покое. Однако у ряда пациентов с

поражением длинных трубчатых костей верхней конечности могут возникать так называемые «замершие» метастазы, то есть болевой синдром отсутствует либо клинически не выражен. Ограничение или нарушение функции пораженной конечности, как правило, вначале может являться следствием болевого синдрома, а в последующем – состоявшегося патологического перелома.

Деформация, уменьшение абсолютной и относительной длины конечности, а также изменение ее нормальной оси являются результатом возникшего патологического перелома длинной трубчатой кости. Под патологическим переломом понимается нарушение целостности кости в результате изменения ее структуры при остеопорозе, первичных доброкачественных, злокачественных и метастатических опухолях.

Доминирующей формой метастатического поражения костной ткани, при которой чаще и происходят патологические переломы, является остеолитическая.

По данным центральных травматологических и онкологических клиник, патологические переломы занимают незначительную часть в структуре всех типов переломов и составляют порядка 1%, и у 2/3 пациентов они вызваны костными метастазами. Частота появления перелома на фоне метастатического поражения варьирует от 5 до 30%. При локализации поражения в проксимальных отделах длинных трубчатых костей вероятность возникновения патологического перелома возрастает до 40–60%. Так, при метастатическом поражении бедренной кости патологические переломы возникают в подвертельной области у 30–40 %, а при переломе шейки бедренной кости — у 25–33% пациентов.

Основными лабораторными показателями, косвенно свидетельствующими о вторичном неопластическом процессе в костях, являются: лейкоцитоз, повышение уровня щелочной и кислой фосфатаз костной фракции сыворотки крови, гиперкальциемия.

Наиболее частым осложнением костных метастазов после патологических переломов считается гиперкальциемия (содержание кальция сыворотки крови превышает 3,0 ммоль/л), которая чаще встречается при литических формах метастазов у 10–15% пациентов. По литературным данным, увеличенное содержание кальция в крови встречается при раке молочной железы (30–40%), раке легкого (20%) и раке мочевого пузыря (8–10%).

Гиперкальциемия может иметь клинические проявления – такие как: слабость, тошнота, рвота, запоры, анорексия, депрессия, нарушения психики, миастения, атаксия, гипотония, полиурия, нарушения на ЭКГ (аритмия). Гиперкальциемия приводит к гиперкальциурии, с последующими морфологическими нарушениями в тканях и органах.

Повышенная концентрация опухолевых маркеров в сыворотке крови служит для определения: первичной локализации опухоли, тактики, метода терапии, а также достоверно помогает судить об эффективности проводимого лечения в динамике (РЭА, СА125, СА 199, СА15-5, ПСА и др.). Эти маркеры имеют высокую информативную ценность для пациентов, у которых единственным клиническим проявлением злокачественного новообразования является вторичное поражение костной системы.

Плановая рентгенография является высокоточным, доступным и недорогим методом для дифференциации метастазов от доброкачественных и злокачественных опухолей длинных костей, однако мало информативна при поражении позвоночника.

Основными рентгенологическими характеристиками вторичных изменений длинных трубчатых костей являются:

• поражение метафизарной части длинных трубчатых костей (80%);

• в связи с тем, что метастатический процесс развивается, как правило, из костного мозга, надкостница вовлекается в поздних периодах. Вовлечение надкостницы отмечается при раке предстательной железы или раке легкого;

• множественность поражения;

• возможное наличие мягкотканного компонента, чаще при свершившемся патологическом переломе.

В зависимости от характера разрушения костной ткани при рентгенографии выявляются:

• остеолиз (литические метастазы) – встречается у 76–88% больных;

• остеобластоз (бластические метастазы) – у 5–11% пациентов;

• смешанные метастазы – сочетание признаков остеолиза и остеобластоза, часто с преобладанием того или иного компонента – 0,2% пациентов.

При остеолизе кости на рентгенограмме определяются изменения по типу «изъеденности молью» (множественная, мелко- и среднеочаговая деструкция). Эти очаги могут сливаться между собой, образуя протяженные дефекты с возможной диффузной инфильтрацией. Такое поражение костей характерно для метастазов рака молочной железы, рака легкого и рака почки.

Остеобластические метастазы встречаются реже и более характерны для метастазов рака предстательной железы. К признакам остеобластоза относятся: а) округленные, отдельно лежащие очаги (хорошо ограниченные, равномерной плотности); б) пятнистые (несимметричные области различной степени склероза); в) диффузные повреждения больших размеров.

Степень склероза указывает на фазы роста опухоли: «плотные» очаги — признак медленного роста метастаза. Для быстрого роста вторичной костной опухоли характерны смешанные или литические очаги поражения. А очаги склероза в костной ткани говорят о появлении репаративных процессов. Формы костных метастазов различны по морфологии и в ряде случаев могут нести в себе дифференциально-диагностическую ценность (табл. 2).

Таблица 2. ***Рентгенографические формы костных метастазов в зависимости от морфологии первичного очага***

Первичная опухоль	Рентгенографические признаки (формы метастатического поражения)
Молочная железа	Литическая, реже смешанная и бластическая
Легкие	Литическая, смешанная, редко бластическая
Почки	Литическая
Щитовидная железа	Литическая
Предстательная железа	Обычно бластическая, редко литическая или смешанная
Голова и шея	Обычно литическая
Пищевод	Литическая или смешанная
Желудок	Литическая или смешанная, редко бластическая
Толстый кишечник	Литическая или смешанная, редко бластическая

Прямая кишка	Литическая или смешанная, редко бластическая
Поджелудочная железа	Литическая или смешанная, случайно бластическая
Печень	Литическая или смешанная
Желчный пузырь	Литическая или смешанная
Мочевой пузырь	Литическая, редко бластическая
Надпочечники	Литическая
Шейка матки	Литическая или смешанная, редко бластическая
Тело матки	Литическая
Злокачественная меланома	Литическая

Сцинтиграфия костей – один из основных методов исследования опухолевого поражения костей, заключающийся в способности опухолевой ткани в костях накапливать «тропные» к ней химические вещества. К ним относится 99mТехнеций, цезий, стронций.

Данный метод имеет высокую разрешающую способность в диагностике локализации, протяженности внутрикостного поражения и степени диссеминации опухолевого процесса по костной системе, однако о морфологии метастаза по данным этого метода судить невозможно (табл. 3).

Таблица 3. ***Классификация определения степени поражения костей с учетом данных сцинтиграфии***

0 — нормальная сканограмма
1 — кол-во костных метастазов менее 2
2 — кол-во костных метастазов от 6 до 20
3 — кол-во метастазов превышает 20, но меньше чем «superscan»
4 — «superscan», то есть поражены более 75% ребер, позвонков или костей таза

Компьютерная и магниторезонансная томографии – дополнительные и уточняющие методы стандартной рентгенографии, позволяющие визуализировать изменения костной ткани, определить границы внутри- и внекостного распространения опухолевого поражения скелета, уровень резекции кости и объем удаляемых мягких тканей, то есть метод помогает адекватно провести предоперационное планирование. Полученные данные при использовании этих методов, по сравнению с рентгенологическим исследованием, могут более точно конкретизировать течение метастатического процесса в костной системе (остеолизис, остеобластоз или их сочетание), определить объем и степень деструкции кости, а также с высоким процентом вероятности прогнозировать угрозу возникновения

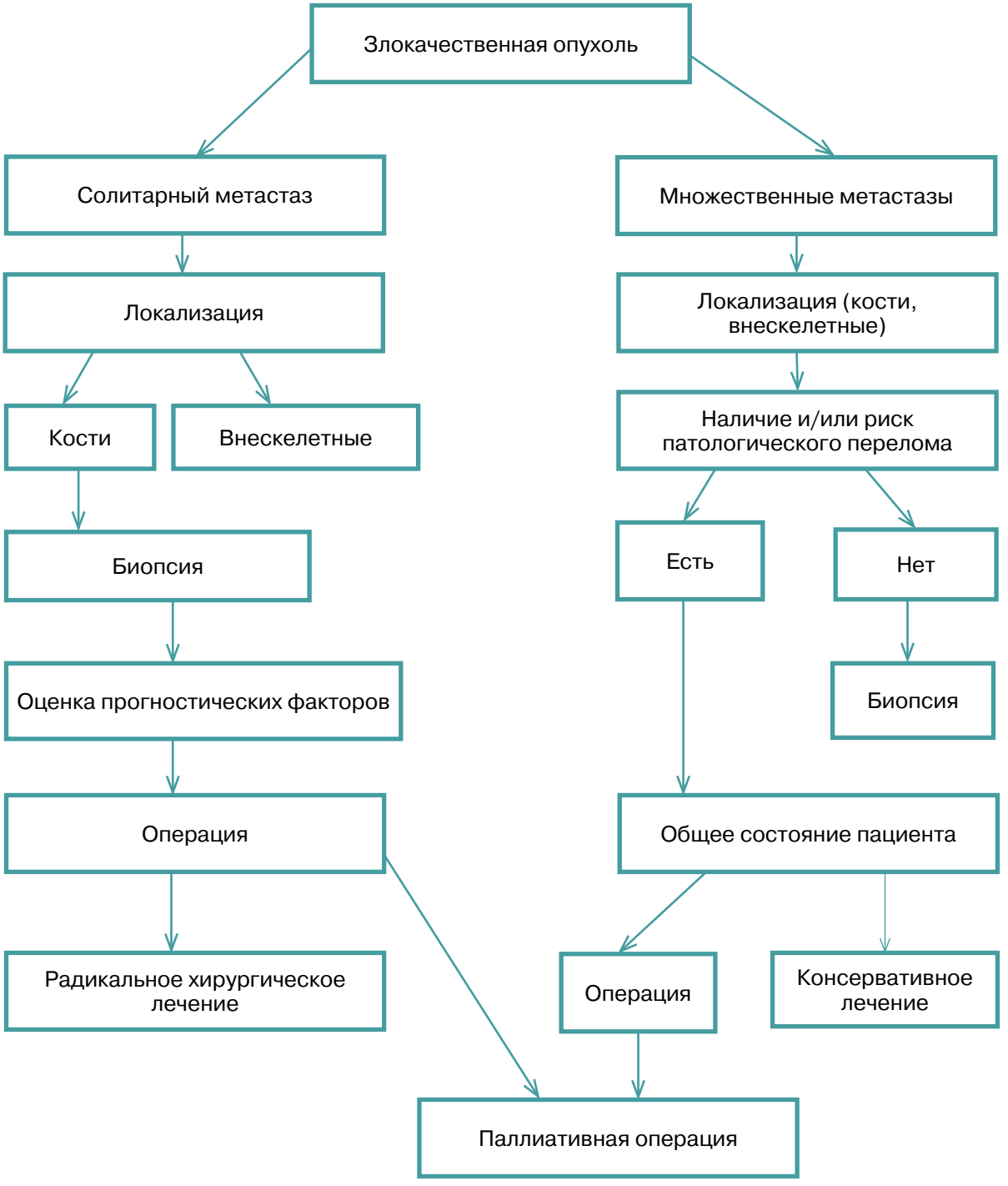


Рис. 1. **Диагностический алгоритм при наличии риска патологического перелома (первичный очаг известен)**

патологического перелома. Компьютерная и магниторезонансная томографии у больных с метастазами в кости должны применяться наряду со стандартной рентгенографией.

Ангиография – вспомогательный метод исследования, имеет ограниченную информативность и служит для определения вовлечения в процесс магистральных сосудов, степени васкуляризации метастаза. При помощи ангиографии возможно проведение селективной эмболизации патологических сосудов богато васкуляризированных новообразований (метастазы рака почки), что способствует снижению возможного риска и объема интраоперационной кровопотери.

Позитронно-эмиссионная томография – метод в диагностике метастазов костной системы у пациентов с невыявленным первичным очагом. Основан на способности патологических тканей с повышенным уровнем метаболизма (в том числе опухоль) накапливать высокий уровень «меченой» глюкозы 6-фосфат.

К числу необходимых и важнейших диагностических мероприятий относятся морфологический (гистологический) и цитологический методы исследования. Материал для этих методов может быть получен путем проведения биопсии очага поражения (пункционная — трепонобиопсия или открытая – «ножевая» биопсия). Ценность и информативность этих методов составляют 85–90%.

Сложности клинической диагностики в интерпретации окончательного диагноза метастатического поражения костей приводят к применению дополнительных методов исследования. Методы лабораторного и инструментального анализа необходимы для диагностики, определения степени диссеминации процесса и формирования окончательной концепции тактики лечения этой группы пациентов (хирургическое, комбинированное, комплексное, паллиативное). При проведении хирургического этапа лечения данные этих методов позволяют адекватно проводить предоперационное планирование и уменьшить риск интра- и послеоперационных осложнений.

Многие авторы рекомендуют использовать различные диагностические протоколы для оценки метастатического поражения. Эти блок-схемы помогают хирургам-ортопедам и онкологам установить правильный диагноз и спланировать наиболее корректное лечение. Протокол, который в 2017 году был опубликован M.Szendrői и коллегами, представлен на рис. 1.

При вторичном поражении костей у пациента с онкологическим заболеванием в анамнезе основным фактором выработки тактики лечения является количество метастазов. При солитарном поражении необходимо оценить прогностические факторы, связанные с общим состоянием пациента и первичной опухолью (см. прогностические факторы и выживаемость ниже). Биопсию необходимо выполнять только при подозрении о появлении второго онкологического заболевания или если показана операция, направленная на радикальное удаление опухоли. Оценив данные обследования, состояние пациента и местную распространенность опухоли, мы можем решить, проводить радикальную или паллиативную операцию.

При множественном метастатическом поражении скелета хирургическое вмешательство всегда является паллиативным. Вопрос здесь заключается в локальном статусе пораженной кости независимо от состояния пациента. Риск перелома может быть определен в соответствии со шкалой Mirels, где учитываются четыре фактора: локализация вторичного процесса (верхняя, нижняя конечность или ацетабуло-трохантерная область); процент разрушения костной массы по данным рентгенограмм и компьютерных томограмм (меньше 1/3 диаметра кости, 1/3 — 2/3 диаметра кости, больше 2/3 диаметра кости); тип метастаза (остеобластический, смешанный или остеолитический); наличие и выраженность болевого синдрома (выраженный, умеренный, незначительный) (табл. 4).

Таблица 4. ***Шкала Mirels***

Баллы		1	2	3
Критерии оценки	Локализация	Верхняя конечность	Нижняя конечность	Ацетабуло-трохантерная зона
	Боль	Незначительная	Умеренная	Выраженная
	Тип метастаза	Бластический	Смешанный	Литический
	Размер	Меньше 1/3 диаметра кости	1/3 – 2/3 диаметра кости	Более 2/3

Каждую клиническую ситуацию оценивают в баллах (1, 2 или 3), которые суммируют для получения общего числа. Если суммарный балл составляет 7 или меньше, рекомендуется наблюдать за патологическим процессом, а при суммарном балле 8 и более риск развития патологического перелома высокий, что требует хирургической коррекции. Таким образом, самый высокий риск развития патологического перелома наблюдается при локализации процесса в ацетабуло-трохантерной зоне, поражении более 2/3 диаметра кости, при остеолитическом типе метастаза и при наличии выраженного болевого синдрома (суммарный балл — 12). В данных случаях, согласно шкале Mirels, показано выполнение хирургического вмешательства.

Биопсия (тонкоигольная аспирационная биопсия или трепан-биопсия) необходима, если в анамнезе у пациента присутствуют два различных первичных злокачественных заболевания. В случае высокого риска патологического перелома необходима тщательная оценка всех аспектов, таких как: тип первичной опухоли, химиочувствительность, радиочувствительность, количество метастазов и общее состояние больного.

Если нам неизвестна первичная опухоль, то необходимо дополнительно исследовать опухолевые маркеры: ПСА, гормоны щитовидной железы и др. Хирург-ортопед должен иметь в виду, что рак молочной железы, щитовидной железы, легких, почек и предстательной железы в 70% случаев является основным источником метастатического поражения костей. МРТ всего тела, КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза, остеосцинтиграфия и ПЭТ-КТ помогают выявить первичную опухоль. ПЭТ-КТ обладает высокой чувствительностью, но низкой специфичностью. Данное исследование необходимо выполнять при всех опухолях, обладающих высоким риском метастатического поражения костей, например, таких как рак молочной железы, почек и т.д. С целью проведения морфологического исследования всегда требуется выполнение биопсии, которая также поможет выявить первичный очаг. Биопсия должна проводиться в конце комплекса диагностических исследований, поскольку нарушается целостность пораженной кости и это может привести к патологическому перелому.

Примерно 20% пациентов с костными метастазами направляются с наличием патологического перелома в отделение травматологии. Важно, чтобы тактика лечения этих пациентов обязательно обсуждалась с онкологом, так как лечение патологических переломов отличается от лечения травматических. При травмах для сопоставления отломков требуется срочный остеосинтез, лечение же патологического перелома, как правило, может быть отсрочено. Гораздо важнее оценить общее состояние пациента и прогностические

факторы, определить характер опухоли (первичный или метастатический), нежели просто выполнить какой-либо вариант хирургического лечения, например, эндопротезирование или цементную пластику.

Таким образом можно избежать ошибок в тактике лечения пациентов, таких как применение интрамедуллярного остеосинтеза на протяжении всей кости при первичной остеосаркоме.

Несмотря на то что пациенты с патологическими переломами конечностей часто находятся в тяжелом состоянии, проведение обследования для выявления первичной опухоли необходимо. Эндоскопическое исследование желудочно-кишечного тракта, МРТ, остеосцинтиграфия, КТ органов грудной клетки, брюшной полости и таза, а также рентгенография позволяют выявить пять наиболее частых первичных опухолей.

ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА

Предотвращение развития осложнений метастатического поражения костей, снижение интенсивности болевого синдрома, восстановление функции поврежденного костного сегмента и улучшение качества жизни пациента являются основными задачами паллиативного лечения пациентов с диссеминированным опухолевым процессом. Паллиативное лечение включает в себя различные консервативные и хирургические методики коррекции, а современная онкология сегодня располагает значительным арсеналом доступных средств и методов специальной противоопухолевой терапии (табл. 5).

Таблица 5. ***Возможные виды паллиативного воздействия при лечении костных метастазов***

Локорегионарное	Системное	Поддерживающее
Хирургическое Дистанционная лучевая терапия	Химиотерапия Гормонотерапия Таргетная терапия Иммунотерапия Радиофармтерапия Бисфосфонаты и т.д.	Анальгетики Психологическая помощь Социальная поддержка

Если доброкачественные опухоли костей, по мнению большинства ортопедов и онкологов, подлежат только хирургическому удалению, то для лечения больных с метастазами в кости применяются комбинированные методы, включающие: лекарственное лечение (химиотерапия, гормонотерапия, иммунотерапия), лучевую терапию и онкоортопедическое пособие. Основополагающим моментом в определении лечебной стратегии у пациентов с опухолевым поражением костей является онкологический статус, оценка которого осуществляется по следующим основным параметрам: морфологическая структура опухоли, степень костной и висцеральной диссеминации, ожидаемая продолжительность жизни больных, чувствительность опухоли к химиолучевому лечению, а также наличие болевого синдрома в пораженном костном сегменте. С обезболивающей целью назначают неопиоидные и опиоидные анальгетики. Однако дозы препаратов, способные купировать болевой синдром при опухолевом поражении костей, довольно высоки, требуют увеличе-

ния при прогрессировании опухолевого процесса и часто сопровождаются неблагоприятными побочными явлениями.

Лучевая терапия впервые была применена для лечения костных метастазов через несколько месяцев после открытия рентгеновских лучей в 1895 году. Первое сообщение о противоболевом эффекте лучевой терапии при лечении метастазов рака молочной железы в кости таза приходится на 1907 год, на протяжении последующих лет она стала эффективным методом специальной противоболевой терапии костных метастазов.

Лучевая терапия в настоящее веремя является неотъемлемой опцией в лечении метастатического поражения костей с болевым синдромом и/или наличием стабильного патологического перелома, при этом регресс боли в течение четырех недель отмечается у 70% пациентов. Проведение лучевой терапии ограничено «чувствительностью» опухоли к данному виду лечения, иммуносупрессивным действием на костный мозг, а также невозможностью повторного использования метода в связи с высоким риском повреждения смежных мягких тканей и развития осложнений. Кроме того, после облучения не происходит укрепления пораженных костных структур, соответственно сохраняется угроза патологического перелома и возобновления болевого синдрома. Рецидив болевого синдрома в ранее облученных областях в большинстве случаев становится весьма сложной проблемой: толерантность нормальных тканей в значительной степени лимитирует применение повторной дистанционной лучевой терапии.

Системными методами лечения метастатического поражения костей являются химиотерапия и лечение радиоактивными препаратами. Однако они также имеют ограниченные показания в связи с различной «чувствительностью» опухолей в зависимости от гистологической принадлежности и общего соматического состояния больного. Также следует учитывать продолжительность и токсичность данного вида лечения.

К препаратам системного воздействия относят и бисфосфонаты, которые к настоящему времени стали еще одной альтернативой лечения нелокализованных, распространенных болей, обусловленных метастатическим поражением костей. Самый большой опыт по применению бисфосфонатов для купирования болевого синдрома накоплен при лечении распространенных форм рака молочной железы с метастазами в кости, однако в других исследованиях было показано уменьшение выраженности болевого синдрома и при других опухолях.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ

Хирургическое лечение костных метастазов, в том числе осложненных патологическим переломом, основывается на прогнозе продолжительности жизни пациента, который играет основную роль в формировании лечебной концепции. Следует избегать обширных хирургических вмешательств при небольшой ожидаемой продолжительности жизни пациента. Одними из факторов, связанных с неблагоприятным прогнозом, являются: короткий временной интервал между проведением специального лечения и появлением метастазов; агрессивный рост первичной опухоли; множественность поражения костей и висцеральных органов; отсутствие ответа на проводимое лечение; большие размеры вторичной опухоли и неудовлетворительное состояние пациента.

Как правило, пациенты с костными метастазами имеют плохой онкологический прогноз. В течение первого года после установления диагноза – метастатического поражения костей – погибает 17% больных раком предстательной железы, от 22 до 62%

пациентов с метастазами рака молочной железы и 78% больных раком легких. Выживаемость у больных раком почки и щитовидной железы зависит от дифференцировки опухолевых клеток.

Открытые хирургические вмешательства, сопровождающиеся, как правило, обильной кровопотерей, тяжелым послеоперационным периодом и длительной реабилитацией, не всегда оправданы в лечении этой тяжелой группы больных и возможны только у 9–11% пациентов с метастазами в кости с сохранным соматическим статусом и высокой предполагаемой продолжительностью жизни. К тому же экономические затраты при выполнении дорогостоящих оперативных вмешательств в паллиативном лечении диссеминированных пациентов не всегда обоснованны. В ряде случаев малоинвазивные хирургические вмешательства позволяют адекватно помочь больному с метастазами в кости и при этом являются экономически обоснованными.

Прогностические факторы выживаемости пациентов с метастатическим поражением костей неоднократно были изучены различными авторами. Разработано достаточное количество прогностических моделей выживаемости пациентов на основе скрининговых систем. Однако ни одна из них не смогла на 100% спрогнозировать необходимую для определения тактики лечения фактическую выживаемость пациентов с метастатическим поражением костей. Необходимо учитывать множество факторов при поражении длинных костей или позвоночного столба. Большинство авторов до сих пор рассматривают гистологический тип первичной опухоли как один из наиболее важных прогностических факторов выживаемости. Основываясь на крупных исследованиях, выявили следующие дополнительные важные факторы: общее состояние в соответствии с индексом Карновского; наличие висцеральных метастазов; уровень гемоглобина и количество метастазов.

Спорным вопросом является наличие патологического перелома как прогностического фактора. Некоторые авторы не нашли статистически доказанной релевантной корреляции в этом отношении, в то время как большинство в своем метаанализе литературы выявили меньшую выживаемость, если у пациента имелся патологический перелом. В одномерном анализе Каплана—Мейера локализация, временной интервал между выявлением онкологического заболевания и метастазированием (более трех лет), дополнительные консервативные методы лечения и тип хирургического вмешательства также были значимыми факторами в случаях с солитарными метастазами. В другом исследовании возраст, пол, способ хирургической фиксации и локализация в различных длинных костях существенной роли не играли.

При анализе прогностических факторов обнаружена значительная разница в продолжительности жизни пациентов в зависимости от синхронного или метахронного появления метастазов в анамнезе. Когда интервал между диагностикой первой опухоли и появлением метастазов составлял более 24 месяцев, отмечено увеличение коэффициента выживаемости.

По данным литературы, у пациентов со злокачественными опухолями молочной железы и метастатическим поражением костей факторами риска их развития по результатам исследования были: размер опухоли (> 5 см), низкая степень дифференцировки опухоли, подтип опухоли и количество пораженных лимфатических узлов. Факторами, влияющими на выживаемость данной группы пациентов, являются: распространенность заболевания (множественность метастазов, наличие висцеральных метастазов) и длительность симптомов. В качестве благоприятных прогностических факторов отмечены: эстрогенположительный рецепторный статус, солитарный характер метастатического поражения и включение в терапию бифосфонатов. В качестве негативных факторов необходимо отметить также возраст (старше 60 лет) и уровень гемоглобина менее 110 г/л.

Лечение пациентов с метастатическим поражением костей при раке легких и меланоме имеет плохие результаты (табл. 6). У пациентов, имеющих рак легких, метастазы в основном множественные. Медиана выживаемости у данной группы составляет менее одного года. В настоящее время выделяют следующие факторы, которые положительно влияют на выживаемость больных раком легкого: гистологический подтип аденокарциномы, солитарные поражения, отсутствие висцеральных метастазов, хорошее общее состояние здоровья пациента и использование химиотерапии, применение таргетной терапии (ингибитор EGFR).

Таблица 6. ***Выживаемость онкологических больных, которым проводилось хирургическое лечение метастазов в кости***

Авторы, год публикации исследования	Кол-во пациентов	Локализация первичной опухоли	Медиана выживаемости (месяцы)	6 месяцев (%)	1 год (%)	2 года (%)	3 года (%)	5 лет (%)	10 лет (%)
Lin 2007	295	Рак почки			47	30		11	
Hwang 2014	135	Рак почки			72		45	28	
Toyoda 2007	50	Рак почки	12			37			
Szendrői 2010	64	Рак почки			58	39,5	30	19,2; При солитарных 35,5	
Dürr 2002	70	Рак молочной железы			59	36		13; При солитарных 39	7
Ahn 2013	110	Рак молочной железы	55						При солитарных 34,9
Weiss 2014	301	Рак молочной железы			45	27		8	
Oster 2013	621	Рак молочной железы			66,3		32,8		
Sugiura 2008	118	Рак легкого	9,7	59,9	36	11			

Weiss and Wedin 2011	98	Рак легкого	3	24	13	6			
Oster 2013	477	Рак легкого			19		2,5		
Ratasvuori 2013	1107	Все типы первичной опухоли		58	41			2	
Harvey 2012	158	Все типы первичной опухоли			51	29			
Mavrogenis 2012	110	Все типы первичной опухоли			54	30	20	16	
Wedin 2012	208	Все типы первичной опухоли			40	21	16		
Hansen 2004	474	Все типы первичной опухоли			39	26	18		
Nakayama 2014	40	Рак щитовидной железы			77			64	45

Некоторые данные последних исследований выживаемости онкологических больных, которым проводилось хирургическое лечение метастазов в кости, представлены в табл. 6. В исследованиях, где включены все типы первичной опухоли, показатели однолетней выживаемости находились в диапазоне от 40 до 50%, при этом показатели значительно ниже, чем при метастазах рака молочной железы, почки, предстательной железы и дифференцированного рака щитовидной железы, но выше, чем при метастазах рака легких. Отмечены высокие значения однолетней выживаемости при раке молочной железы и почки (от 45 до 59%), в течение первых пяти лет показатели выживаемости снижаются (от 8 до 20%). Наилучшие пятилетние результаты были достигнуты у тех пациентов, которым выполнено хирургическое лечение солитарных метастазов.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Хирургическое пособие не является основным методом лечения метастазов в кости. При множественных метастазах в кости различные типы паллиативной системной терапии, такие как химио-, радио- или гормональная терапия, таргетная терапия или иммунотерапия, являются основными. Вероятность патологического перелома может быть

эффективно снижена при использовании бисфосфонатов и деносумаба. Хирургическое вмешательство выполняется при осложненном течении метастатического процесса в костях – патологический перелом или его угроза, компрессия спинного мозга, выраженный болевой синдром, а также при солитарном поражении.

Основными целями хирургического лечения являются: уменьшение болевого синдрома, профилактика развития патологического перелома либо его фиксация, восстановление мобильности пациента и улучшение качества его жизни.

В начале XX века наиболее часто применяемым и эффективным паллиативным методом лечения патологических переломов на фоне метастатического поражения костей была внешняя иммобилизация пораженного костного сегмента с последующей лучевой терапией. Прогресс, произошедший в науке в целом и, в частности, в медицине, обусловил появление новых химиотерапевтических препаратов и модернизацию методик лучевой терапии, что привело к увеличению эффективности лечения и, соответственно, продолжительности жизни пациентов с метастатическим поражением костей. Все это дало толчок к бурному развитию онкоортопедии, заключающийся в модификации, модернизации, расширении показаний для существующих и появлению новых малоинвазивных хирургических методов лечения метастазов в кости.

Ортопедические хирургические вмешательства в онкологии чаще стали носить органосохранный характер при лечении пациентов с метастазами в кости вследствие расширения анестезиологических, хирургических показаний, а также усовершенствования подходов и методов лечения онкологических больных с IV стадией заболевания. Ранее при хирургическом вмешательстве онкологическим пациентам выполнялись калечащие операции и основным вопросом, стоявшим перед врачами, было сохранение жизни больного, в крайнем случае максимального ее продления. Обеспечение качества жизни не было приоритетной задачей.

В настоящее время онкоортопедическое пособие, оказываемое пациентам с метастатическим поражением костей, можно разделить на два вида: радикальные оперативные вмешательства, оказываемые при солитарном поражении, и паллиативные, применяемые при множественных метастазах. В настоящее время при лечении метастазов в кости наиболее часто применяются такие оперативные вмешательства, как: эндопротезирование, интрамедуллярный, накостный, чрескостный внеочаговый остеосинтез, аппараты наружной фиксации, кюретаж опухоли, остеосинтез с использованием костного цемента, декомпрессивные операции при поражении позвоночника и другие методы онкоортопедической хирургии. Эндопротезирование и интрамедуллярный остеосинтез являются основными методиками, используемыми в лечении метастазов в длинные кости. Адекватное онкоортопедическое пособие при поражении различных отделов скелета позволяет улучшить качество жизни больного и проводить впоследствии специальную терапию в комфортных для пациента и медицинского персонала условиях.

В последние годы в онкологии активно развивается принцип профилактического хирургического лечения метастатического поражения костей, направленного на снижение угрозы патологического перелома, для того чтобы избежать проблем при его возникновении. Выявление пациентов с высоким риском возникновения патологического перелома и выполнение им онкоортопедического пособия в настоящее время является общепризнанным и необходимым за счет экономических (снижения государственных затрат на лечение, сокращает время пребывания в клинике), медицинских аспектов (адекватно купирует болевой синдром, позволяет проводить раннюю реабилитацию, уменьшает процент и частоту интра- и послеоперационных осложнений) и социальной сферы (короткие сроки адаптации).

Выраженный болевой синдром, не купируемый консервативными методами лечения, и наличие патологического перелома являются безусловными показаниями к хирургическому вмешательству. При наличии угрозы патологического перелома показания к хирургическому вмешательству требуют более дифференцированного подхода. Необходимо учитывать общее состояние пациента, гистологическую структуру первичной опухоли, а также предположительную эффективность других консервативных методов лечения, которые должны быть оценены до принятия решения о проведении операции. Безусловно, хирургическое вмешательство несет в себе риски для пациента, однако результаты многих исследований свидетельствуют о том, что консервативная тактика при угрозе патологического перелома редко бывает эффективной.

Сегодня существует множество различных хирургических методик для остеосинтеза и реконструкции костных дефектов. Гистологическая структура первичной опухоли, общее состояние здоровья пациента, другие прогностические факторы ожидаемой продолжительности жизни и локальная степень распространения метастаза в кости несут определяющую роль в планировании операции. В редких случаях, например, при солитарном метастазе в кость, небольшом поражении или когда опухоль можно удалить без большой операционной травмы, опухоль должна быть удалена радикально, чтобы избежать дальнейшего продолженного роста опухоли и рецидива болевого синдрома. В большинстве случаев хирургический подход с использованием мини-инвазивной методики оправдан в качестве сугубо паллиативной помощи в исходе заболевания для предотвращения осложнений.

ДЛИННЫЕ КОСТИ

В настоящее время при лечении метастазов длинных трубчатых костей применяются: эндопротезирование, погружной (интрамедуллярный и накостный), чрескостный внеочаговый остеосинтез, аппараты наружной фиксации, кюретаж опухоли, остеосинтез с использованием костного цемента и другие методы онкоортопедической хирургии.

Принимая во внимание достаточно большое разнообразие хирургических методик коррекции метастатического поражения костей в зависимости от опыта и оснащенности лечебного учреждения, может превалировать одна из них.

1. Эндопротезирование – сегментарная, радикальная резекция кости с устранением дефекта путем имплантации протеза (рис. 2).

Показания для выполнения сегментарной резекции с эндопротезированием:

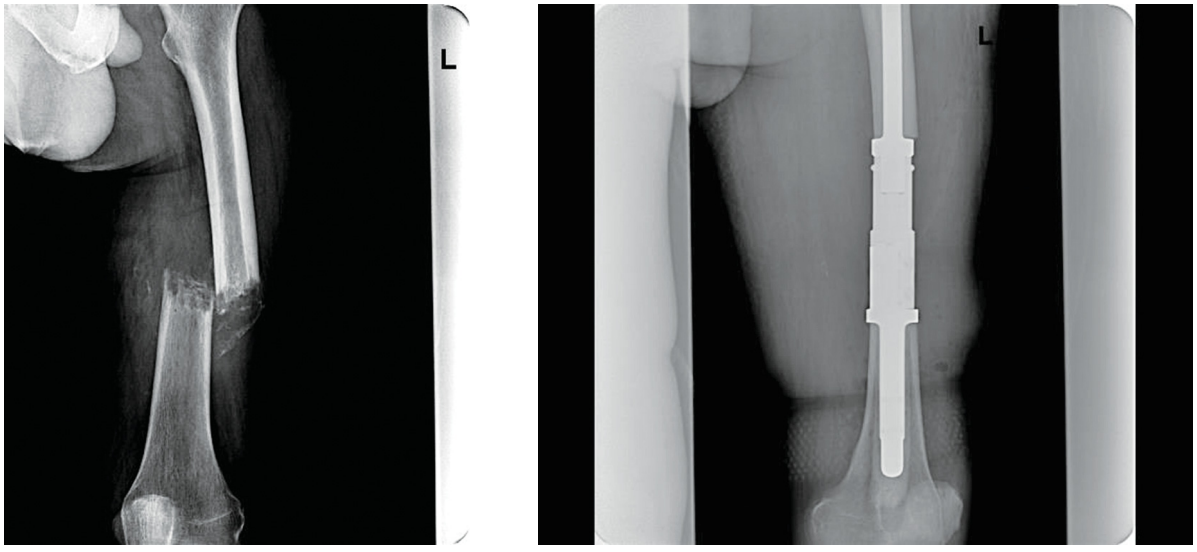
• солитарный характер метастатического поражения;

• угроза и/или состоявшийся патологический перелом при благоприятном онкологическом прогнозе.

2. Интрамедуллярный остеосинтез – фиксация костных отломков путем антеградного и ретроградного введения штифта в костно-мозговой канал длинной трубчатой кости (рис. 3).

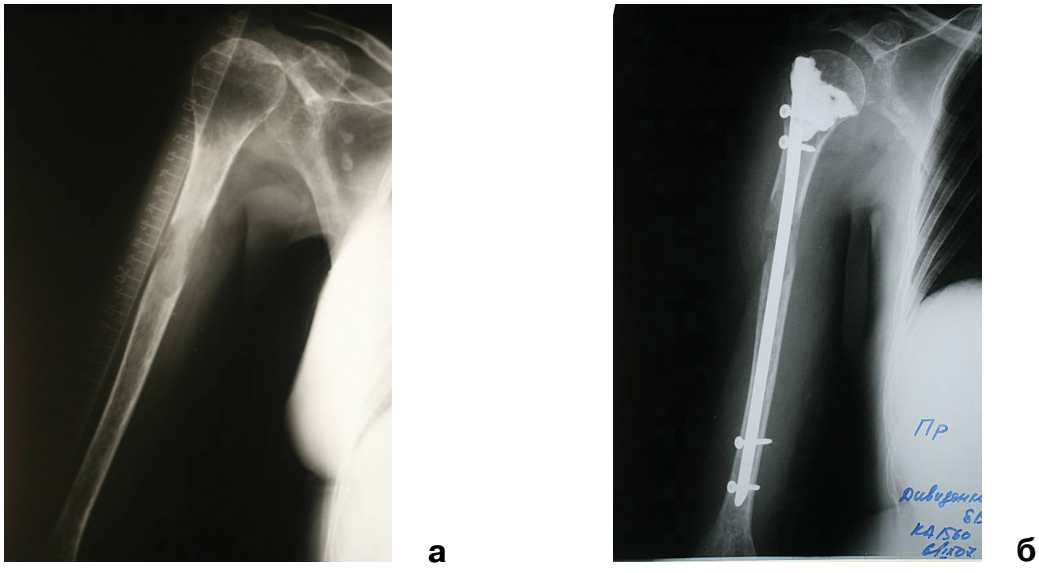
3. Накостный остеосинтез — использование пластины на поверхности кости для репозиции и фиксации (рис. 4).

4. Кюретаж опухоли с использованием костного цемента. Самостоятельно метод используется при лечении метастазов плоских костей, однако при поражении длинных трубчатых костей данный вид хирургического лечения требует проведения дополнительной фиксации в виде интрамедуллярного или накостного остеосинтеза за счет значительной осевой нагрузки скелета.



а б

Рис. 2:
а – рентгенография левой бедренной кости – патологический перелом диафиза бедренной кости со смещением на фоне метастаза рака почки;
б – рентгенография левой бедренной кости после хирургического лечения – состояние после сегментарной резекции диафиза бедренной кости с эндопротезированием диафиза



а б

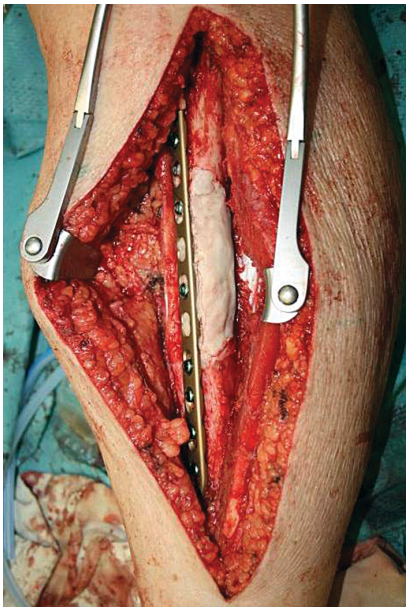
Рис. 3:
а – рентгенография правой плечевой кости – литический метастаз рака молочной железы в диафизе и головке левой плечевой кости с угрозой патологического перелома диафиза;
б – рентгенография правой плечевой кости – интрамедуллярный остеосинтез правой плечевой кости с остеопластикой головки



а



б



в



г

Рис. 4:

а – рентгенография костей левой голени – литический метастаз рака молочной железы в диафиз б/берцовой кости с угрозой патологического перелома;

б – интраоперационная фотография – выполнен кюретаж опухоли диафиза б/берцовой кости с накостным остеосинтезом пластикой;

в – интраоперационная фотография – выполнена остеопластика дефекта диафиза левой б/берцовой кости;

г – послеоперационная рентгенография костей левой голени – накостный остеосинтез б/берцовой кости с остеопластикой

Показания для выполнения внутрикостного и накостного остеосинтеза:

• угроза и/или состоявшийся патологический перелом при множественном метастатическом поражении.

5. Чрескостный остеосинтез аппаратами наружной фиксации при лечении патологических переломов, а также их угрозы в отечественной и мировой литературе мало освещены и в настоящее время носят историческое значение и практически не применяются.

6. Сегментарные резекции с замещением дефектов массивными аллотрансплантатами.

Ампутации и экзартикуляции – данные хирургические методы не отличаются от подобных операций, выполняемых по другим показаниям, но требуют соблюдения онкологических принципов (зональности, футлярности и радикальности). Выполнение данной операции в литературе описывается крайне редко и рекомендуется при отсутствии альтернативных возможностей лечения.

7. Частота послеоперационных осложнений, хирургического лечения пациентов с метастазами в кости может составлять от 9 до 22% при поражении верхней конечности, и от 10 до 30% при поражении нижней конечности. Пациенты, которым показано проведение хирургической коррекции метастатического очага в костях, представляют из себя группу людей немолодого возраста, с наличием хронических заболеваний и часто имеют множественное поражение, в том числе и паренхиматозных органов. Вышеизложенное определяет частоту послеоперационных осложнений, наиболее частыми из которых являются соматические, со стороны различных органов и систем, а также инфицирование металлоимпланта.

МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПОЗВОНОЧНИКА

Кости позвоночного столба – наиболее частая локализация метастазов различных солидных опухолей. Частота симптомных метастазов позвоночника постоянно растет вместе с ростом онкологической заболеваемости и увеличившейся выживаемостью. Учитывая особенности анатомии и биомеханики позвоночника, ранняя диагностика и адекватное лечение метастазов в позвоночник имеют решающее значение для сохранения качества жизни пациента. Определение показаний к хирургическому вмешательству является ключевым вопросом, и оно тесно связано с клиническим проявлением и общим прогнозом.

После проведения комплексного обследования пациента, проводимого по поводу метастатического поражения костей, при наличии метастазов в позвонки, необходимо оценить биомеханическую стабильность позвоночного столба. Нестабильность связана с последующими патологическими переломами и неврологическими нарушениями, которые значительно снижают качество жизни пациента, а также влияют на продолжительность его жизни. Раннее выявление очагов нестабильности имеет решающее значение в выборе метода лечения. Это является сложной задачей, поскольку необходимо учитывать совокупность как рентгенологических, так и клинических данных. Опухолевая нестабильность характеризуется потерей структурной целостности позвоночника на фоне неопластического процесса, который может сопровождаться болевым синдромом при движении, появлением неврологических нарушений и деформацией позвоночного столба при физиологических нагрузках.

Первая научно обоснованная, комплексная и простая в использовании шкала оценки нестабильности позвоночника при метастатическом поражении была опубликована в 2010 году исследовательской группой по изучению онкологических заболеваний позвоночника (SOSG). Онкологическая шкала нестабильности позвоночника (SINS) — это балльная система, основанная на шести признаках (табл. 7).

Таблица 7. ***Онкологическая шкала нестабильности позвоночника (SINS)***

Локализация		
3 балла:	Переходный уровень (C0-C2, C7-T2, T11-L1, L5-S1)	
2 балла:	Мобильный сегмент (C3-C6, L2-L4)	
1 балл:	Полуригидный (T3-T10)	
0 баллов:	Ригидный (S2-S5)	
Исчезновение боли горизонтально и/или боль при нагрузке/перемене положения		
3 балла:	Да	
1 балл:	Нет (периодически при надавливании)	
0 баллов:	Безболезненно	
	Характеристика метастаза	
2 балла:	Литический	
1 балл:	Смешанный (литическое/бластическое)	
0 баллов:	Бластический	
Рентгенологическая картина		
4 балла:	Подвывих / нестабильность	
2 балла:	De novo деформация (кифоз / сколиоз)	
0 баллов:	Без патологии	
Снижение высоты тел позвонков		
3 балла:	>50% коллапс	
2 балла:	<50% коллапс	
1 балл:	Без коллапса, >50% тела позвонков поражено	
0 баллов:	Ничего вышеперечисленного	

Вовлечение задних элементов (фасетки, ножки или реберно-позвоночные суставы)	
3 балла:	Двустороннее
1 балл:	Одностороннее
0 баллов:	Ничего вышеперечисленного
Интерпретация	
0–6:	Стабильное поражение
7–12:	Умеренная нестабильность
13–18:	Выраженная нестабильность
При наличии 7 баллов и более необходимо направить пациента на консультацию к вертебрологу.	

Сумма этих параметров оценивается баллами (от 0 до 18), где более высокий указывает на большую нестабильность позвоночника. Шкала была разработана для помощи онкологу поликлинического звена с целью определения возможных показаний или противопоказаний к онкоортопедическому пособию уже на стадии первичного обследования, облегчая тем самым логистику пациентов с метастазами в позвоночник. Консультация онкоортопеда с целью определения возможностей хирургической коррекции показана пациентам с баллом $\geqslant 7$ (потенциально нестабильные и нестабильные повреждения). Достоверность и специфичность данной шкалы были доказаны в различных независимых исследованиях. В своем исследовании члены SOSG выявили высокую достоверность и чувствительность (95,7%) и умеренную специфичность (79,5%) шкалы SINS.

В настоящее время опубликованы результаты клинического использования шкалы SINS в онкологии. Сегодня она включена в клинические рекомендации и протоколы западноевропейских стран. В SINS используются такие критерии, как: степень неврологических нарушений, онкологические параметры заболевания, механические критерии стабильности позвоночного столба, системные критерии заболевания (NOMS), а также показатели физического статуса (LMNOP).

За последние несколько лет был опубликован ряд исследований, касающихся клинического прогностического значения шкалы SINS, наиболее высокий балл был достоверно связан с необходимостью повторного облучения и с возникновением неврологических нарушений после проведения лучевой терапии метастатических очагов. Было установлено, что выживаемость после хирургического лечения не связана с количеством баллов SINS, но последующий компрессионный перелом позвоночника, в случаях с более высоким показателем шкалы SINS, значительно снижал качество жизни пациентов.

В настоящее время при лечении метастатического поражения позвоночника применяются различные по объему и периоперационным рискам хирургические вмешательства. К ним относятся: корпорэктомия с замещением дефекта аутотрансплантатом либо эндопротезом тела позвонка с передним или задним спондилодезом, вертебрэктомия с

эндопротезированием и транспедикулярной фиксацией, ламинэктомия с крючковой или транспедикулярной фиксацией, чрескожная вертебропластика.

Показания для выполнения вертебрэктомии с эндопротезированием и задней стабилизацией:

• Солитарный характер метастатического поражения позвоночника с переходом опухоли на задние отделы позвоночника у пациентов с хорошим онкологическим прогнозом (рис. 5).

Показания для выполнения корпорэктомии с эндопротезированием:

• Солитарный характер метастатического поражения позвоночника без перехода на дужки задние отделы позвонка у пациентов с хорошим онкологическим прогнозом.

• Метастатическое поражение шейного отдела позвоночника с патологическим переломом и компрессией спинного мозга (рис. 6).

Показания для выполнения декомпрессивной ляминэктомии с фиксацией:

• Метастатическое поражение позвоночника с компрессией спинного мозга.

• Неврологический дефицит (пара-, тетраплегия не более 7 суток, с положительным стероидным тестом).

• Нестабильный патологический перелом позвонка.

• Выраженный болевой синдром, при отсутствии эффекта от консервативных методов лечения (рис. 7).

Показаниями для выполнения малоинвазивных методов (вертебропластика, радиочастотная термоабляция) лечения метастатического поражения позвоночника являются:

• Метастатическое поражение позвоночника с наличием и/или угрозой перелома позвоночника.

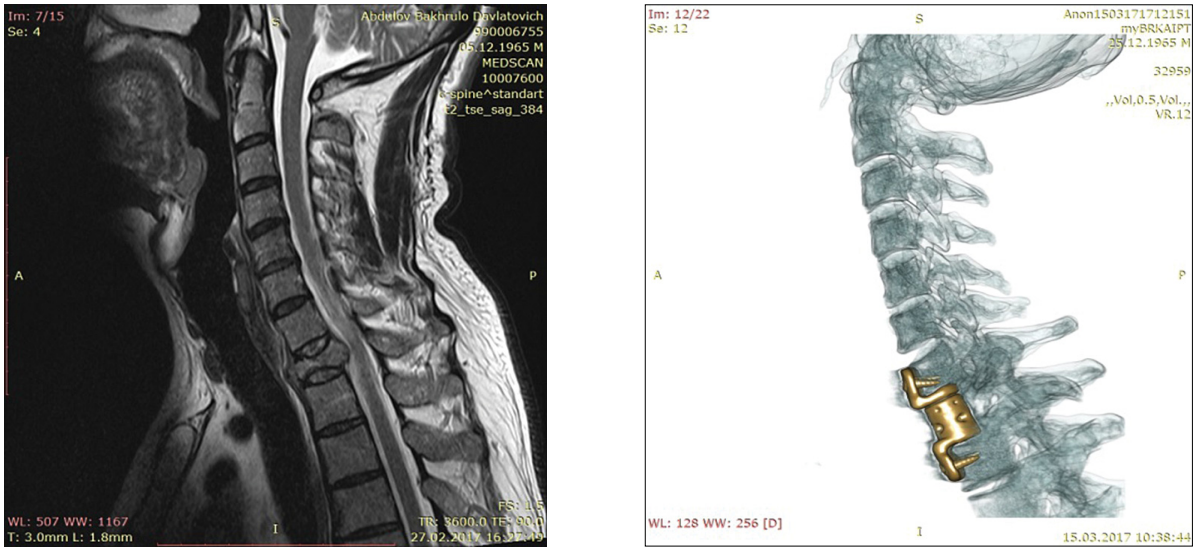


• Болевой синдром при метастатическом поражении позвонков литического характера, при отсутствии признаков компрессии элементов спинного мозга (рис. 8).

МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ КОСТЕЙ ТАЗА

Кости таза представляют собой важную статико-динамическую структуру скелета, выполняющую защитную, опорную, а также кроветворную функции. В зоне наибольшей нагрузки

Рис. 5. ***Рентгенография поясничного отдела позвоночника после вертебрэктомии L1 позвонка с эндопротезированием раздвижным эндопротезом с передним спондилодезом и задней транспедикулярной фиксацией по поводу солитарного метастаза рака почки***



а **б**

Рис. 6:

а – магниторезонансная томография шейного отдела позвоночника с патологическим переломом С7 позвонка с компрессией спинного мозга на фоне метастатического поражения;

б – компьютерная томография с 3Д-моделированием шейного отдела позвоночника после корпорэктомии С7 позвонка с эндопротезированием раздвижным эндопротезом

кости таза, срастаясь между собой, формируют вертлужную впадину, которая совместно с головкой бедренной кости образует тазобедренный сустав.

Метастатическое поражение костей таза оказывает значительное влияние на снижение качества жизни, не только вызывая болевой синдром, но и существенно ограничивая пациентов в передвижении, зачастую приводя к инвалидизации. Существующие в настоящее время хирургические методики позволяют предотвратить патологические переломы, уменьшить болевой синдром, улучшить качество жизни этой категории больных.

В настоящее время при лечении метастазов в кости таза выполняются такие хирургические вмешательства, как: радикальные резекции с реконструктивно-пластическим компонентом, кюретаж с пластикой цементом, остеопластика и радиочастотная термоабляция под контролем компьютерной томографии.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ВЫПОЛНЕНИЯ РАДИКАЛЬНЫХ РЕЗЕКЦИЙ С РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИМ КОМПОНЕНТОМ

Основным показанием для выполнения радикальных резекций костей таза является солитарное метастатическое поражение. Так как эти операции являются трудоемкими для выполнения и сопровождаются частым развитием осложнений, то пациент на этапе уточняющей диагностики должен быть полностью обследован для получения данных о степени распространенности опухолевого процесса (рис. 9), что позволит прецизионно выполнить хирургический этап лечения (рис. 10).



а



б

Рис. 7:

а – магниторезонансная томография нижнегрудного и поясничного отделов позвоночника с метастатическим поражением TH12 позвонка с компрессией спинного мозга;

б – рентгенография нижнегрудного и поясничного отделов позвоночника после декомпрессивной ляминэктомии на уровне TH12 с транспедикулярной фиксацией



а б в

Рис. 8:

а – компьютерная томография L2 позвонка с наличием литического метастаза в теле;
б – игла для вертебропластики введена в тело L2 позвонка парапедикулярно;
в – заполненная литическая полость тела позвонка после вертебропластики

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ МАЛОИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОСТЕЙ ТАЗА (ОСТЕОПЛАСТИКА И РАДИОЧАСТОТНАЯ ТЕРМОАБЛЯЦИЯ ПОД КТ-КОНТРОЛЕМ)

Малоинвазивные методики хирургической коррекции наиболее широко используются при метастатическом поражении тазового кольца. Основным показанием к их применению является множественное или единичное поражение с наличием патологического перелома или его угрозой или выраженным болевым синдромом (рис. 11).

МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ГРУДНОЙ СТЕНКИ

Метастатическое поражение костей грудной стенки (ребра, грудина), как правило, не приводит к существенному снижению качества жизни, даже в случае патологического перелома ребер, поскольку грудная стенка не несет осевой нагрузки. В связи с этим

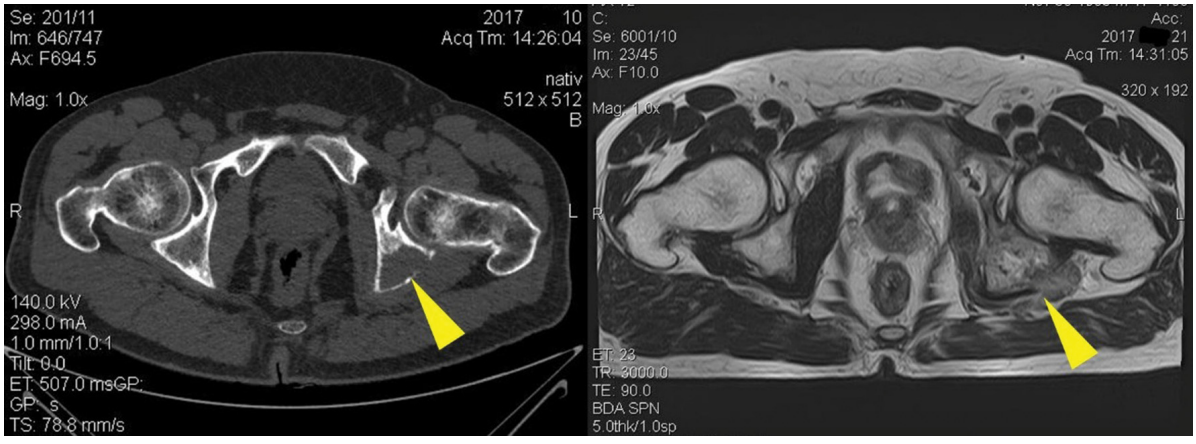


Рис. 9. ***Компьютерная томография костей таза и магнитно-резонансная томография костей таза пациента с метастатическим поражением параацетабулярной области до проведения хирургического лечения***

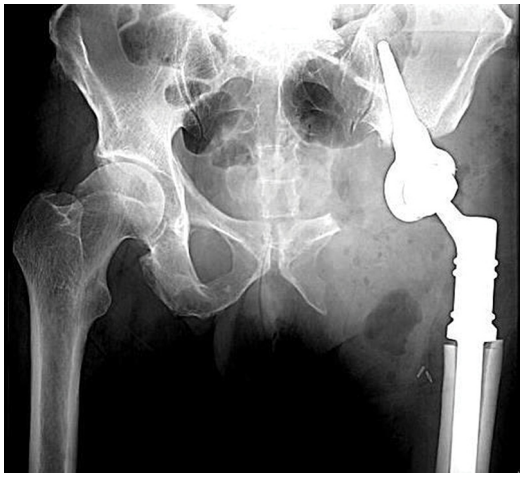


Рис. 10. ***Рентгенография костей таза в прямой проекции после выполнения параацетабулярной резекции с эндопротезированием модульным эндопротезом на основе конической ножки***

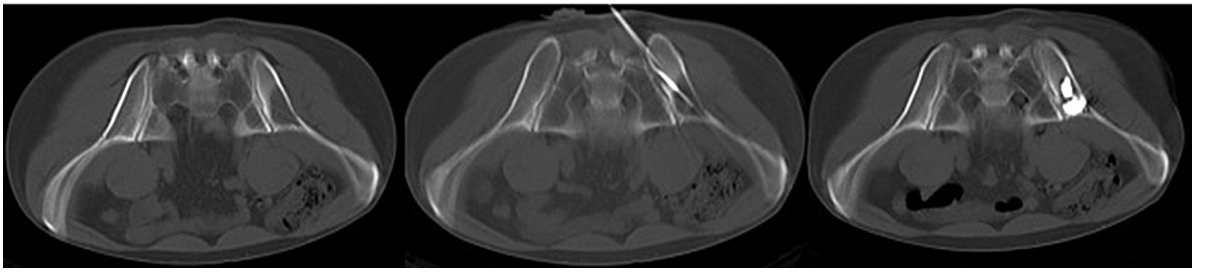


Рис. 11. ***Компьютерная томография костей таза до проведенного лечения, во время радиочастотной термоабляции и после выполненной остеопластики. Литический компонент метастатической опухоли практически полностью заполнен костным цементом***

выполнение хирургического лечения с паллиативной и симптоматической целью может выполняться только в случае распада опухоли с угрозой кровотечения. В других случаях рекомендуется применять лучевую терапию.

При солитарном метастатическом поражении грудной стенки возможно выполнение резекций грудной стенки с реконструктивно-пластическим компонентом. В этом случае операция направлена на увеличение выживаемости данной группы больных.

Несмотря на успехи в лечении злокачественных опухолей и неуклонное улучшение общей выживаемости онкологических больных, лечение метастатического поражения костей остается сложной задачей. Помощь данной категории пациентов включает в себя комбинацию медикаментозной терапии, лучевой терапии или хирургического вмешательства.

Достижения современной медицинской диагностической визуализации привели к более раннему выявлению метастазов в кости в ходе лечения онкологического заболевания, что позволяет на сегодняшний день на ранней стадии опухолевого процесса установить объективные показания к возможной хирургической коррекции до свершения патологического перелома. В современной ортопедической хирургии имеется широкий спектр имплантатов и вариантов лечения, которые повышают роль онкоортопедов в принятии решений при рассмотрении стратегии лечения пациентов с метастатическим поражением костей.

Целями хирургического лечения пациентов с метастатическим поражением костей являются облегчение боли, восстановление функции и в конечном счете улучшение качества жизни пациентов. Сложность ведения пациентов с метастазами в кости требует мультидисциплинарного подхода и тщательного планирования для достижения наилучшего качества жизни онкологических больных.

Литература

1. *Бухаров А.В., Державин В.А., Ядрина А.В., Голубев П.В. Ортопедическое пособие при метастатическом поражении длинных костей // Исследования и практика в медицине. 2019. Т. 6. № S. С. 58.*

2. *Бухаров А.В., Алиев М.Д., Державин В.А., Ядрина А.В. Стратегия персонализированного хирургического лечения онкологических больных с метастазами в костях // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2020. Т. 9. № 3. С. 61–65.*

3. *Бычкова Н.М., Хмелевский Е.В. Современные подходы к лучевой терапии метастатических поражений скелета // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2019. Т. 8. С. 295–302.*

4. *Державин В.А., Бухаров А.В., Ядрина А.В., Ерин Д.А. Результаты онкологического эндопротезирования коленного сустава у пациентов с первичными и метастатическими опухолями бедренной и большеберцовой костей // Гений ортопедии. 2020. Т. 26. № 3. С. 347–352.*

5. *Державин В.А., Бухаров А.В., Ядрина А.В., Ерин Д.А. Резекция костей таза с модульным эндопротезированием у больного с метастазом колоректального рака в вертлужной впадине // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2020. Т. 9. № 4. С. 49–54.*

6. *Заборовский Н.С., Пташников Д.А., Топузов Э.Э., Левченко Е.В., Михайлов Д.А., Наталенко К.Е. Эпидемиология опухолей позвоночника у пациентов, получивших специализированную ортопедическую помощь // Травматология и ортопедия. 2019.Т. 25. № 1. С. 104–112.*

7. *Кабардаев Р.М., Мусаев Э.Р., Кулага А.В., Валиев А.К., Карпова Е.С., Алиев М.Д. Результаты хирургического лечения больных с опухолями позвоночника // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2018. Т. 10. № 4. С. 29–33.*

8. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с.*

9. *Карпенко В.Ю., Бухаров А.В., Державин В.А., Илуридзе Г.Д. Интервенционные вмешательства при метастатическом поражении костей // Исследования и практика в медицине. 2017. Т. 4. № 2. С. 58.*

10. *Карпенко В.Ю., Бухаров А.В., Державин В.А. Хирургическое лечение при солитарном поражении позвоночного столба // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2017. Т. 6. № 1. С. 12–18.*

11. *Кулага А.В., Мусаев Э.Р., Валиев А.К., Борзов К.А., Кабардаев Р.М., Алиев М.Д. Факторы прогноза при метастатическом поражении позвоночника (Литературный обзор) // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2018. № 3. С. 23–30.*

12. *Усманова Е.Б., Щелкова О.Ю., Сушенцов Е.А., Софронов Д.И., Валиев А.К. Качество жизни и выживаемость пациентов с опухолевым поражением костей // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2019. Т. 11. № 2. С. 34–39.*

13. *Abdallah BM. Marrow adipocytes inhibit the differentiation of mesenchymal stem cells into osteoblasts via suppressing BMP-signaling. J Biomed Sci. 2017; 24(1): 11.*

14. *Aboulafia AJ, Levine AM, Schmidt D, Aboulafia D. Surgical therapy of bone metastases. Semin Oncol. (2007) 34:206–14.*

15. *Angelini A, Trovarelli G, Berizzi A, Pala E, Breda A, Maraldi M, Ruggieri P. Treatment of pathologic fractures of the proximal femur. Injury. 2018 Nov;49 Suppl 3:S77-S83.*

16. *Angileri SA, Granata G, Savoldi AP, Rodà GM, Di Meglio L, Grillo P, Tortora S, Arrichiello A, Papa M, Liguori A, Ierardi AM, De Filippo M, Paolucci A, Carrafiello G. Cooled radiofrequency ablation technology for painful bone tumors. Acta Biomed. 2020 Sep 23;91(10-S):e2020007.*

17. *Arvinius C, Parra JL, Mateo LS, Maroto RG, Borrego AF, Stern LL. Benefits of early intramedullary nailing in femoral metastases. Int Orthop. (2014) 38:129–32.*

18. *Ashford RU, Benjamin L, Pendlebury S, Stalley PD. The modern surgical and non-surgical management of appendicular skeletal metastases. Orthop Trauma (2012) 26:184–99. 10.1016/j.mporth.2012.02.002*

19. *Ashford RU. Palliative orthopaedic surgery for skeletal metastases. Eur Oncol. (2009) 51:30–4. 10*

20. *Bauer HC. Controversies in the surgical management of skeletal metastases. J Bone Joint Surg Br. (2005) 87:608–17.*

21. *Bollen L, van der Linden YM, Pondaag W, et al.. Prognostic factors associated with survival in patients with symptomatic spinal bone metastases: a retrospective cohort study of 1,043 patients. Neuro Oncol 2014;16:991-998.*

22. *British Association of Surgical Oncology Guidelines. The management of metastatic bone disease in the United Kingdom. The Breast Specialty Group of the British Association of Surgical Oncology. Eur J Surg Oncol. (1999) 25:3–23*

23. *Brown JE, Handforth C, Compston JE, Cross W, Parr N, Selby P, Wood S, Drudge-Coates L, Walsh JS, Mitchell C, Collinson FJ, Coleman RE, James N, Francis R, Reid DM, McCloskey E. Guidance for the assessment and management of prostate cancer treatment-induced bone loss. A consensus position statement from an expert group. J Bone Oncol. 2020 Aug 2;25:100311.*

24. *Bucknor MD, Chan FP, Matuoka JY, Curl PK, Kahn JG. Cost-effectiveness analysis of magnetic resonance-guided focused ultrasound ablation for palliation of refractory painful bone metastases. Int J Technol Assess Health Care. 2020 Dec 3:1-7.*

25. *Capanna R, Campanacci DA. The treatment of metastases in the appendicular skeleton. J Bone Joint Surg Br. (2001) 83:471–81.*

26. *Cappellari A, Trovarelli G, Crimì A, Pala E, Angelini A, Berizzi A, Ruggieri P. New concepts in the surgical treatment of actual and impending pathological fractures in metastatic disease. Injury. 2020 Nov 11:S0020-1383(20)30952-9.*

27. *Charles T, Ameye L, Gebhart M. Surgical treatment for periacetabular metastatic lesions. European Journal of Surgical Oncology. 2017 Sep;43(9):1727-1732.*

28. *Choi J, Raghavan M. Diagnostic imaging and image-guided therapy of skeletal metastases. Cancer Control (2012) 19:102–12.*

29. *Clezardin P, Coleman R, Puppo M, Ottewell P, Bonnelye E, Paycha F, Confavreux CB, Holen I. Bone Metastasis: Mechanisms, Therapies and Biomarkers. Physiol Rev. 2020 Dec 24.*

30. *Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J, ESMO Guidelines Working Group. Bone health in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol. (2014) 25:124–137.*

31. *Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. Clin Cancer Res. (2006) 12:6243s–9s.*

32. *Damron TA, Sim FH. Surgical treatment for metastatic disease of the pelvis and proximal end of the femur. J Bone Joint Surg Am. (2000) 49:114–26.]*

33. *Daniel AM, Capanna R. The surgical treatment of pelvic bone metastases. Adv Orthop. (2015) 2015:525363 10.1155*

34. *Dürr HR, Müller PE, Lenz T, et al.. Surgical treatment of bone metastases in patients with breast cancer. Clin Orthop Relat Res 2002;396:191-196.*

35. *Ehne J, Tsagozis P. Current concepts in the surgical treatment of skeletal metastases. World J Orthop. 2020 Jul 18;11(7):319-327.*

36. *Enneking W, Dunham W, Gebhardt M, Malawar M, Pritchard D. A system for the classification of skeletal resections. La Chirurgia degli Organi di Movimento (1990) 75:217–40.*

37. *Forsberg JA, Eberhardt J, Boland PJ, Wedin R, Healey JH. Estimating survival in patients with operable skeletal metastases: an application of a Bayesian belief network. PLoS ONE (2011) 6:e19956. 10.1371.*

38. *Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 1982;6:655–663.*

39. *Hansen BH, Keller JØ. Surgical treatment of skeletal metastases in the pelvis and extremities. Ugeskr Laeger. 2005 Nov 28;167(48):4559-62.*

40. *Harries M, Taylor A, Holmberg L, et al.. Incidence of bone metastases and survival after a diagnosis of bone metastases in breast cancer patients. Cancer Epidemiol 2014;38:427-434.*

41. *Harrington KD. New trends in the management of lower extremity metastases. Clin Orthop Relat Res. (1982) 169:53–61.*

42. *Heindel W, Gübitz R, Vieth V, Weckesser M, Schober O, Schäfers M. The diagnostic imaging of bone metastases. Dtsch Arztebl Int. (2014) 111:741–47.*

43. *Iib R, Huang Z, Hu C, Yuan L, Li Y, Zhao C, Hu C. Prognostic factors, risk factors, and nomograms for bone metastasis . BMC Cancer. 2020 Nov 27;32 (1):1385.*

44. *Jacofsky DJ, Papagelopoulos PJ, Sim FH. Advances and challenges in the surgical treatment of metastatic bone disease. Clin Orthop. (2003) (415S):14–8.*

45. *Jiao D, Yao Y, Li Z, Ren J, Han X. Simultaneous C-arm Computed Tomography-Guided Microwave Ablation and Cementoplasty in Patients with Painful Osteolytic Bone Metastases: A Single-center Experience. Acad Radiol. 2020 Nov 4:S1076-6332(20)30587-0.*

46. *Jones DH, Nakashima T, Sanchez OH, Kozieradzki I, Komarova SV, Sarosi I. et al. Regulation of cancer cell migration and bone metastasis by RANKL. Nature (2006) 440:692–6.*

47. *Katagiri H, Okada R, Takagi T, et al.. New prognostic factors and scoring system for patients with skeletal metastasis. Cancer Med 2014;3:1359-1367.*

48. *Kirkinis MN, Spelman T, May D, Choong PFM. Metastatic bone disease of the pelvis and extremities: rationalizing orthopaedic treatment. ANZ J Surg. 2017 Nov;87(11):940-944.*

49. *Kumar N, Patel R, Tan JH, Song J, Pandita N, Hey DHW, Lau LL, Liu G, Thambiah J, Wong HK. Symptomatic Construct Failure after Metastatic Spine Tumor Surgery. Asian Spine J. 2020 Oct 29.*

50. *Laufer I, Rubin DG, Lis E, et al.. The NOMS framework: approach to the treatment of spinal metastatic tumors. Oncologist 2013;18:744-751.*

51. *Liu D, Wu J, Lin C, Andriani L, Ding S, Shen K, Zhu L. Breast Subtypes and Prognosis of Breast Cancer Patients With Initial Bone Metastasis: A Population-Based Study. Front Oncol. 2020 Dec 2;10:580112.*

52. *Mirels H. Metastatic disease in long bones. a proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. Clin Orthop Relat Res. (1989) 249:256–64.*

53. *Ratasvuori M, Wedin R, Keller J, Nottrott M, Zaikova O, Bergh P, et al. Insight opinion to surgically treated metastatic bone disease: Scandinavian Sarcoma Group Skeletal Metastasis Registry report of 1195 operated skeletal metastasis. Surg Oncol. (2013) 22:132–38. 10.1016/j.suronc.2013.02.008*

54. *Ryan C, Stoltzfus KC, Horn S, Chen H, Louie AV, Lehrer EJ, Trifiletti DM, Fox EJ, Abraham JA, Zaorsky NG. Epidemiology of bone metastases. Bone. 2020 Dec 1:115783.*

55. *Sherry HS, Levy RN, Siffert RS. Metastatic disease of bone in orthopedic surgery. Clin Orthop. (1982) 169:44–52.*

56. *Soeharno H, Povegliano L, Choong PF. Multimodal Treatment of Bone Metastasis-A Surgical Perspective. Front Endocrinol (Lausanne). 2018 Sep 7;9:518.*

57. *Szendrői M, Kiss J, Perlaky T, Antal I, Szalay K, Szendrői A. Change of paradigm in the surgical treatment of metastatic diseases of bone. Part I. Bony metastases of the extremities and pelvis. Orv Hetil. 2017 Oct;158(40):1563-1569.*

58. *Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Oda H, Oshima M, Ryu J. A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis.*

Spine *(Phila Pa 1976). 2005 Oct 1;30(19):2186-91.*

59. *Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T, Yoshida A, Murakami H, Akamaru T. Surgical strategy for spinal metastases. Spine (Phila Pa 1976). 2001 Feb 1;26(3):298-306.*

60. *Toyoda Y, Shinohara N, Harabayashi T, et al. Survival and prognostic classification of patients with metastatic renal cell carcinoma of bone. Eur Urol 2007;52:163-168.*

61. *Wang H, Zhang W, Bado I, Zhang XH. Bone Tropism in Cancer Metastases. Cold Spring Harb Perspect Med. 2020 Oct 1;10(10):a036848.*

62. *Wedin R, Hansen BH, Laitinen M, Trovik C, Zaikova O, Bergh P, Kalén A, Schwarz-Lausten G, Vult von Steyern F, Walloe A, Keller J, Weiss RJ. Complications and survival after surgical treatment of 214 metastatic lesions of the humerus. J Shoulder Elbow Surg. 2012 Aug;21(8):1049-55.*

Хирургическое лечение у паллиативных пациентов с опухолями молочной железы

А.Д. Зикиряходжаев, И.М. Широких, А.С. Сухотько

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Для цитирования: Хирургическое лечение у паллиативных пациентов с опухолями молочной железы / А.Д. Зикиряходжаев, И.М. Широких, А.С. Сухотько // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 137—145.

Проблема лечения пациентов с диссеминированной формой рака молочной железы (РМЖ), с наличием отдаленных метастазов в настоящее время все также актуальна, так как мнения специалистов о необходимости и целесообразности проведения хирургического лечения с паллиативной целью разрозненны. Из года в год РМЖ занимает лидирующую позицию в структуре онкологических заболеваний у женщин и, по последним данным, составляет 21,2% от доли всех злокачественных новообразований.

Тем не менее, несмотря на стремительную эволюцию в диагностике и лечении РМЖ, попрежнему наблюдается высокий удельный вес больных с поздними стадиями заболевания. Так, в структуре онкологической заболеваемости удельный вес злокачественных новообразований молочной железы, выявленных в III стадии, из числа впервые выявленных злокачественных новообразований в России на 2019 год составил 20,2%, в IV стадии – 7,5%, чем обусловлено значительное количество больных, нуждающихся в паллиативной помощи.

Такие больные представляют собой неоднородную клиническую группу. У одних болезнь быстро прогрессирует, метастазируя в жизненно важные органы, что приводит к быстрому летальному исходу, у других болезнь развивается медленно, значительно ухудшая качество жизни больного (рис. 1–4 — распадающиеся опухоли молочной железы).

При местно-распространенном процессе это происходит за счет возникающего опухолевого лимфагиита, лимфостаза верхней конечности, прорастания опухоли мягких тканей грудной клетки и кожи, сдавления опухолью подключичной вены, кровотечения из опухоли, болевого синдрома и др. При наличии отдаленных метастазов состояние больного значительно ухудшается за счет сопутствующего опухолевого поражения других тканей и органов.

По последним статистическим данным, наиболее часто отдаленные метастатические поражения при генерализованном РМЖ встречаются в костях, что в 70–80% случаев сопровождается патологическим переломом. Также часто встречается поражение легких и плевры, печени и головного мозга.

При оценке морфологической структуры первичной опухоли у таких пациентов наиболее часто встречался инфильтративный протоковый рак (77%), реже инфильтративный дольковый рак (6,6%), в единичных случаях встречаются другие формы рака молочной железы.

При анализе сведений о контингенте больных с РМЖ, состоящих на учете на 2019 год, выявлено, что и в регионах, и в Центральном округе число больных составило примерно равный процент, что говорит об успешном образовании онкологов в регионах и модернизации онкологической помощи на местах. Смертность от данного заболевания на первом году от выявления болезни в Центральном регионе составила 5,2%, в других округах – 5,7%.

Минимальные показатели активного выявления злокачественных новообразований молочной железы наблюдаются в Псковской области (4,4%), Севастополе (14,3%), Калининградской области (15,3%), Кабардино-Балкарской (17,7%) и Чеченской (20,1%) республиках (среднерос-



Рис. 1



Рис. 2



Рис. 3



Рис. 4

сийский показатель – 44,1%). Максимальные показатели активного выявления злокачественных новообразований молочной железы зафиксированы в Тамбовской (89,4%), Тюменской (69,7%) областях, Чукотском автономном округе (66,7%); шейки матки – в Тамбовской (87,7%), Воронежской (83,8%) областях, республиках Чувашия (75,6%) и Алтай (72,7%).

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ У ПАЛЛИАТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПРОГНОЗ ПОСЛЕ ТАКИХ ОПЕРАЦИЙ

Лечение больных метастатическим РМЖ представляет сложную задачу. Пожалуй, нет другого заболевания, при котором существовало бы такое множество мнений и суждений об эффективности того или иного метода лечения. Согласно известным крупным исследованиям женщины с метастатическим РМЖ, перенесшие хирургическое лечение первичной опухоли, имели лучшую выживаемость, чем группа женщин, которым не выполнялось удаление первичной опухоли. В другом исследовании такая группа женщин имела лучшую выживаемость только в первые три года после хирургического лечения. Однако все эти исследования, включенные в метаанализы, были ретроспективными и имели типичные ограничения для проведения хирургического лечения, и, как правило, операцию выполняли только тем женщинам с метастатическим заболеванием, у которых были лучший прогноз (по клинико-морфологическим данным) и молодой возраст.

В 2018 году была опубликована крупная обзорная статья двух исследований, включающих 624 метастатических больных РМЖ, анализирующая необходимость проведения хирургического лечения в сопоставлении с системной терапией. Достоверных различий в общей выживаемости у таких больных не выявлено (0,83, 95% CI 0,53). По результатам исследований авторы делают вывод, что решение о проведении операции на молочной железе у таких больных должно быть индивидуальным и основываться на мнении врача и пациентки, с учетом потенциальных рисков и выгод, а также последующего качества жизни.

Другое крупное ретроспективное исследование было проведено на основании материалов базы данных National Cancer Data Base of the American College of Surgeons Commission on Cancer. В исследовании проведен анализ 16 тыс. женщин с IV стадией РМЖ на момент постановки диагноза. По результатам исследования авторы обнаружили, что у женщин после удаления первичной опухоли риск летального исхода ниже, чем у неоперированных женщин. Авторы исследования сделали предположение, что общая опухолевая масса оказывает ключевое влияние на продолжительность жизни.

В исследовании, выполненном на базе МНИОИ им. П.А. Герцена, в отделении онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы под руководством д.м.н. А.Д. Зикиряходжаева, проанализировано 196 больных РМЖ с наличием отдаленных метастазов (из них метастазы в кости составили 30,1% больных, в легкие – 21,9%, в печень – 19,9%, сочетанное поражение – 28,1%). Средний возраст больных составил 56,5 лет. Все больные получили комплексное лечение: больным первой группы (n = 124) одним из этапов лечения выполнялось удаление первичной опухоли (мастэктомия), причем в 21,8% случаев хирургическое лечение было выполнено на первом этапе, так как присутствовали такие осложнения, как распад, изъязвление и кровотечение. Больным второй группы (n = 72) были выполнены химиотерапия с включением препаратов антрациклинового и таксанового ряда, лучевая терапия и гормональная терапия.

В ходе исследования выявлено, что паллиативная мастэктомия при генерализованном раке молочной железы у ряда пациенток оправданна и позволяет в 51,3% случаев улучшить показатели 3-летней, а у 34,1% больных достичь 5-летней выживаемости. Выявление множественных метастатических очагов в пределах одного органа ухудшает прогноз (5-летняя выживаемость – 41,1% vs 24,6%), однако не является абсолютным противопоказанием к паллиативной мастэктомии. Причем удаление первичного очага необходимо проводить после проведения системной терапии.

Таким образом, были сформулированы показания и противопоказания к выполнению паллиативной мастэктомии.

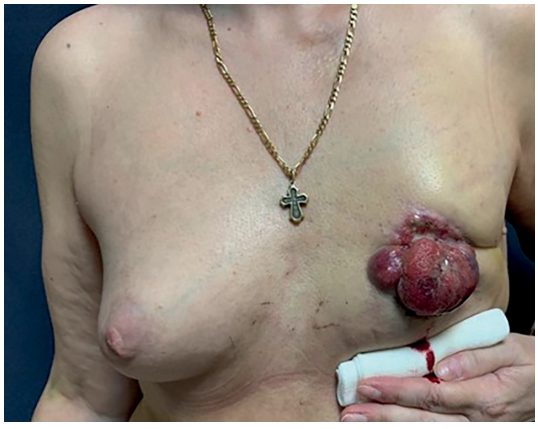


Рис. 5. ***Кровотечение из опухоли молочной железы***



Рис. 6. ***Распад опухоли, присоединение патологической микробной флоры***

Абсолютные показания:

• изолированные солитарные и единичные метастазы в костях, легких и печени;

• наличие таких благоприятных факторов, как высокодифференцированные опухоли (G1), РЭ+, РП+, отрицательная экспрессия онкобелка her2/neu;

• достижение полной или частичной ремиссии, а также стабилизации опухолевого процесса в отношении первичного очага и отдаленных метастазов после системного лечения;

• выполнение ургентных мастэктомий в связи с угрожающим жизни состоянием – кровотечением (рис. 5, 6);

• при условии инфицирования распадающейся опухоли молочной железы и присоединения патогенной флоры хирургическое лечение по жизненным показаниям возможно лишь в специализированном отделении гнойной хирургии.

Относительные показания:

• множественные метастазы в пределах одного органа;

• изолированные солитарные и единичные метастазы в костях, легких и печени и в случае прогрессирования опухолевого процесса после проведения системного лечения 1-й линии;

• при достижении ответа на проведенную лекарственную терапию, несмотря на наличие таких неблагоприятных факторов, как низко дифференцированные опухоли, РЭ -, РП-, положительная экспрессия онкобелка her2/neu.

Условные показания:

Сочетанное метастатическое поражение различных органов. Хирургическое удаление

первичной опухоли можно выполнять при ответе на консервативную терапию и наличие осложнений со стороны первичной опухоли.

Противопоказания:

• противопоказано выполнение хирургического вмешательства в связи с невозможностью сопоставления кожных покровов после удаления первичной опухоли, а также невозможностью укрытия дефектов кожными лоскутами (рис. 7–11);

• противопоказано выполнение хирургического вмешательства при тяжелом состоянии пациента, требующем коррекции консервативной вспомогательной терапии.



Рис. 7. ***Распад опухоли молочной железы с ее инфицированием и кровотечением***



Рис. 8. ***Распад опухоли, кожные саттелиты***



Рис. 9. ***Распад опухоли, присоединение патологической флоры***



Рис. 10. ***Распадающаяся опухоль молочной железы***

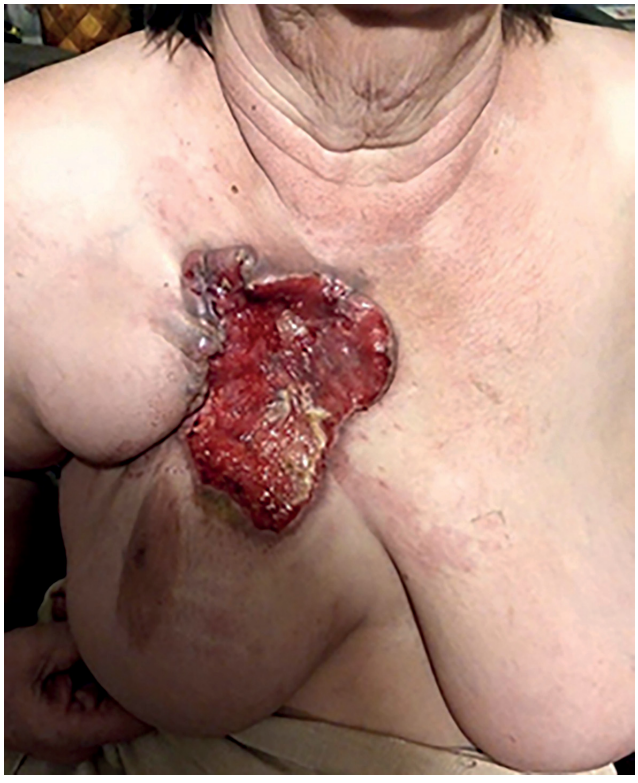


Рис. 11. ***Кожная язва, распад первичного очага РМЖ. При наличии эффективных альтернативных нехирургических методов лечения этой патологии следует отдать им предпочтение. Как, например, внутриартериальная эмболизация (ВАХЭ) первичной распадающейся опухоли молочной железы (рис. 12, 13)***



Рис. 12. ***Распад опухоли молочной железы, вид пациентки до ВАХЭ***



Рис. 13. ***Распад опухоли молочной железы, вид пациентки после ВАХЭ, положительная динамика***

ОПИСАНИЕ МЕТОДИКИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

При небольших очагах распада первичной опухоли молочной железы (рис. 14, 15) и возможности хирургического сопоставления краев раны или возможности забора лоскута для укрытия кожного дефекта и отсутствии опухолевого конгломерата, спаянного с магистральными сосудами в аксиллярной области, возможно выполнение радикальной мастэктомии по Маддену.

При наличии опухолевого конгломерата, прорастающего магистральные сосуды, не стоит прибегать к выполнению лимфаденэктомии, так как это не только затруднит техническую возможность выполнения самой операции, увеличит риск развития послеоперационных осложнений, даст выраженный постмастэктомический синдром, но и не имеет целесообразности, так как не улучшит прогноз жизни данного пациента и значительно ухудшит его качество жизни после операции (выраженный болевой синдром, лимфостаз верхней конечности).

В ряде случаев зачастую стоит прибегать к выполнению мастэктомии по Пирагову или к выполнению простой санационной мастэктомии, ликвидации источника кровотечения. Смысл операции заключается в удалении молочной железы и фасции большой грудной мышцы с оставлением региональной клетчатки и грудных мышц. Выполняется данная операция при невозможности выполнения радикальной мастэктомии, с паллиативной (санационной) целью, при изъязвлении и кровотечении из опухоли.

Безусловно, как и в предыдущие годы, в настоящее время большинство авторов не рассматривают хирургическое лечение в качестве варианта выбора в комплексной терапии при генерализованном РМЖ. Однако в ближайшем будущем ситуация может измениться



Рис. 14. ***Подрастание к коже опухоли молочной железы***

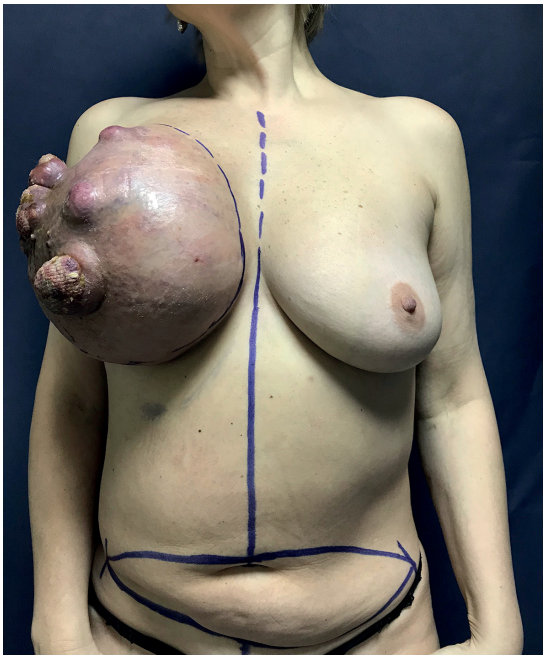


Рис. 15. ***Рак Педжета с распадом***

в связи с развитием иммунной и таргетной терапии, для повышения эффективности которых будет важным уменьшение биологической массы опухоли.

Таким образом, на основании приведенных сведений из различных источников литературы и результатов собственного исследования можно сделать вывод, что для улучшения результатов лечения больных генерализованным РМЖ возможно удаление первичной опухоли, однако данное решение должно носить индивидуальный персонализированный подход к каждому клиническому случаю.

Случай из практики

Пациентка М., 45 лет.

Диагноз при поступлении: [C50] Рак правой молочной железы IV стадии cT4bN2M1 (hep,pulm,oss). Тройной негативный тип.

Из анамнеза известно, что пациентка в течение года лечилась нетрадиционными методами. В связи с увеличением опухоли в размерах и появлением болей обратилась к онкологу по месту жительства, где был установлен диагноз. Далее пациентке в связи с быстрым ростом опухолевых очагов и угрозой висцерального криза была проведена ПХТ по схеме паклитаксел + карбоплатин + деносумаб. После двух курсов химиотерапии отмечена отрицательная динамика в виде бурного роста опухолевого образования (рис. 16, 17). Учитывая угрозу распада опухоли и кровотечения, по жизненным показаниям пациентке выполнено хирургическое лечение – санационная мастэктомия справа. Однако в связи с генерализацией опухолевого процесса пациентка скончалась в течение недели после выписки из стационара.



Рис. 16. ***Распад опухоли молочной железы***



Рис. 17. ***Разметка кожно-мышечного лоскута для укрытия дефекта после мастэктомии***

Литература

1. *Каприн А.Д., Старинский В.В. Заболеваемость и смертность в 2019 году. М., 2020.*

2. *Широких И.М. Использование аутологичных, биологических и синтетических материалов в реконструктивной хирургии при раке молочной железы: дисс. … канд. мед. наук: 14.00.12, 14.01.17 / Широких Ирина Михайловна. — М., 2019. – 146 с.*

3. *Сухотько А.С. Паллиативные мастэктомии в комплексном лечении больных раком молочной железы: автореф. дисс. … канд. мед. наук: 14.00.12 / Сухотько Анна Сергеевна. – М., 2014. – 9 с.*

4. *Кузнецов А.В., Лактионов К.П., Портной С.М., Веригина О.С. Возможности хирургического удаления первичного очага при лечении больных диссеминированным раком молочной железы // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010. Т. 21. № 1.*

5. *Petrelli F, Barni S. Surgery of primary tumors in stage IV breast cancer: an updated meta-analysis of published studies with meta-regression. Medical Oncology 2012;29(5): 3282–90*

6. *Harris E, Barry M, Kell MR. Meta-analysis to determine if surgical resection of the primary tumour in the setting of stage IV breast cancer impacts on survival. Annals of Surgical Oncology 2013;20(9):2828–34*

7. *Tosello G, Torloni MR, Mota BS, Neeman T, Riera R. Breast surgery for metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 3. Art. No.: CD011276. DOI: 10.1002/14651858.CD011276.pub2*

8. *Khan S. A., Stewart A. K., Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? // Surgery. — 2002. — Vol. 132. — P. 620—626.*

Злокачественный плеврит

Д.А. Вурсол, Е.В. Филоненко, О.В. Пикин, А.Б. Рябов

Для цитирования: Злокачественный плеврит / Д.А. Вурсол, Е.В. Филоненко, О.В. Пикин, А.Б. Рябов // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 146—153.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Плевральные выпоты являются распространенной патологией, осложняющей течение весьма широкого спектра заболеваний. В структуре общей заболеваемости удельный вес плевритов составляет 3,4–3,8%.

Первое место как причину плеврального выпота прочно удерживают болезни сердечно-сосудистой системы, сопровождающиеся сердечной недостаточностью, далее следуют парапневмонические плевральные выпоты, туберкулез и злокачественные новообразования. Плевральная жидкость воспалительного происхождения называется экссудатом. Жидкость, накопившаяся вследствие нарушения соотношения между коллоидно-осмотическим давлением плазмы крови и гидростатическим давлением в капиллярах, является транссудатом.

Опухолевую этиологию плевральных выпотов констатируют у 15–25% больных, что, как правило, свидетельствует о далеко зашедшем опухолевом процессе.

Злокачественный плеврит (метастатический плеврит, опухолевый плеврит, злокачественный плевральный выпот) – синдром скопления экссудата в плевральной полости, обусловленный первичным (мезотелиома) или метастатическим опухолевым поражением плевры.

Чаще злокачественный плеврит выявляют при раке легкого у 24–50% больных, молочной железы – у 48%, яичников – у 10% и у 26% пациентов с лимфомой. При других злокачественных опухолях (рак желудка, толстой кишки, поджелудочной железы, саркома, меланома и др.) частота злокачественного выпота не превышает 1–6%.

По локализации метастатический плеврит бывает односторонний или двухсторонний. По характеру метастатического поражения плевры бывают диффузная, узловая, диффузно-узловая формы. Также плеврит бывает диффузный или осумкованный (отграниченный), который подразделяется на верхушечный (апикальный), пристеночный (паракостальный), костнодиафрагмальный, диафрагмальный (базальный), парамедиастинальный, междолевой (интерлобарный). В зависимости от темпов накопления жидкости: быстрые, медленные.

Частота развития мезотелиомы плевры составляет 2–9 случаев на 100 тыс. населения. Заболевание встречается преимущественно у лиц старше 40 лет. По сводным данным литературы, ежегодно в мире выявляют до 30 тыс. больных с данной патологией, из них в 84% заболевание сопровождается выпотом в плевральной полости.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления заболевания различны. При варианте быстрого накопления экссудата заболевание сопровождается нарастающей одышкой, которая также может сопровождаться лихорадкой, болью в грудной клетке. В случае медленного развития плеврита лишь постепенно нарастающая одышка заставляет обратиться больного к врачу и

только при обследовании выявляют жидкость в плевральной полости. Чаще наблюдается одностороннее поражение, у некоторых пациентов обнаруживается наклонность к осумкованию выпота.

Злокачественный плеврит в большинстве случаев характеризуется изнуряющими для больного большими темпами накопления жидкости в плевральной полости, что приводит к коллапсу легкого, смещению органов средостения с последующим нарушением сердечной, дыхательной деятельности. Проведение частых разгрузочных плевральных пункций приводит к потере белков, плазменных элементов крови, снижая качество жизни пациентов, что не позволяет в полной мере использовать современные методы лечения основного заболевания, ускоряя истощение и гибель больных.

Поэтому лечение должно быть в первую очередь направлено на устойчивое облегчение симптомов, улучшение качества жизни пациентов, приемлемость и доступность методик, а также предпочтение должно отдаваться менее инвазивным процедурам.

ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ПЛЕВРИТАХ

Системная химиотерапия проводится при химиочувствительных опухолях (рак молочной железы, яичников, мелкоклеточный рак легкого) по стандартным схемам. Эффект системной химиотерапии проявляется также и в приостановлении накопления жидкости в плевральной полости, который наступает в 30–60% случаев.

Терапевтический торакоцентез

Терапевтический торакоцентез является первой линией лечения злокачественного плеврита, протекающего с клинической симптоматикой. Он выполняется с помощью иглы/катетера. Для обеспечения безопасности манипуляцию целесообразно проводить под ультразвуковым контролем. Торакоцентез определяет симптоматическую реакцию на эвакуацию плеврального выпота, проводится оценка способности легкого к «расправлению» и темпов последующей реаккумуляции плеврита. Во время манипуляции необходимо внимательно следить за симптомами дискомфорта в груди и кашлем, чтобы определить количество удаляемой жидкости и избежать развития осложнений. Оптимальным объемом эвакуируемой жидкости за процедуру терапевтического торакоцентеза считается 1,5 л.

Дренирование плевральной полости

Дренирование плевральной полости целесообразно выполнять при больших объемах жидкости с целью поэтапного удаления последней (в течение нескольких часов или дней) для облегчения симптомов.

К пациентам с быстрой реаккумуляцией злокачественного плеврита (в течение месяца после эвакуации) широко применяется методика длительного дренирования плевральной полости катетером, которая также показана тем пациентам, у которых не расправилось легкое после эвакуации гидроторакса.

Катетер устанавливается в плевральную полость под ультразвуковым контролем на срок 2–12 недель. Процедура не требует госпитализации в стационар и выполняется амбулаторно. Плевральный катетер удаляется при отделении по нему менее 50 мл жидкости за сутки в течение трех дней.

Несколько рандомизированных исследований и один метаанализ показали, что длительное дренирование плевральной полости обеспечивает облегчение симптомов и может

индуцировать спонтанный плевродез в 40–70% случаев, оптимально подходит пациентам, получающим химиотерапию.

Основными недостатками методики являются более длительное время пребывания катетера в плевральной полости по сравнению с методами плевродеза и риск инфицирования, что требует тщательного ухода и патроната.

Плевродез

Плевродез приводит к облитерации плевральной полости путем индукции воспаления с последующим фиброзом плевры с помощью склерозанта или механического воздействия, является методом выбора лечения больных злокачественным плевритом.

Проведение плевродеза целесообразно пациентам с рецидивирующим метастатическим плевритом, с предполагаемым сроком продолжительности жизни не менее 3–6 месяцев, у которых легочная ткань после эвакуации жидкости полностью занимает плевральную полость.

Совокупный опыт различных исследований показывает, что внутриполостное введение противоопухолевых препаратов позволяет создавать в серозных полостях высокие их концентрации с весьма эффективным местным воздействием, вызывая неспецифическое воспаление, приводящее к плевродезу. Токсическое влияние препаратов на организм выражено в меньшей степени по сравнению с внутривенным или внутримышечным введением.

Для внутриплевральной химиотерапии используют такие препараты, как цисплатин, блеомицин, адриамицин, 5-фторурацил, этопозид и др. У 36–94% больных удается достичь положительного эффекта в виде приостановления накопления жидкости в плевральной полости. Побочные реакции при внутриплевральном введении противоопухолевых препаратов сводятся к повышению температуры тела, тошноте, рвоте, боли в грудной клетке, угнетению кроветворения.

Также при метастатических плевритах нашла применение внутриплевральная иммунотерапия модификаторами биологического ответа (интерлейкин-2, интерферон, фактор некроза опухолей), которая расширяет возможности лекарственного противоопухолевого лечения и удовлетворительно переносится больными. Эффективность иммунотерапии при злокачественном плеврите различной этиологии объясняют противоопухолевым действием клеток-киллеров, которые способны лизировать опухолевые клетки. Наиболее эффективным, по данным зарубежной литературы (до 94,8%), оказалось сочетание интерлейкина-2 и других иммуномодуляторов с лимфокинактивированными клетками-киллерами. Практически аналогичные данные приводит в своем исследовании Б.Е. Полоцкий (2004 г.), после внутриплеврального введения интерлейкина-2 и лимфокин-активированных клеток 25 больным со злокачественным плевритом полный эффект достигнут у 14 (56%) больных, частичный — у 8 (32%).

Для осуществления плевродеза при метастатических плевритах достаточно широко используются неспецифические препараты: тальк, доксициклин, бетадин и др.

Способность различных внутриплеврально введенных фармакологических препаратов вызывать уменьшение или прекращение накопления жидкости при метастатических плевритах определяется цитотоксическим эффектом на мезотелий плевры, возникновением «химического» плеврита с последующим развитием мезотелиального фиброза и облитерации мелких сосудов, а не специфической опухолевой активностью, что подтверждают экспериментальные исследования.

Наилучший эффект плевродеза при внутриплевральном введении неспецифических препаратов, по данным многих авторов, возникает на фоне дренированной плевральной

полости и активной аспирации, которая проводится для восстановления отрицательного давления в плевральной полости, полного расправления легкого и осуществления длительного контакта листков плевры с целью обеспечения наилучшей эвакуации жидкости.

В настоящее время в практике наиболее широкое распространение получила методика плевродеза тальком. В 1935 году N. Bethune впервые показал хорошую эффективность достижения облитерации плевральной полости при внутриплевральном введении стерильного талька у больного со спонтанным пневмотораксом. В 1958 году J.S. Chambers применил внутриплевральное введение стерильного талька у 20 больных с канцероматозом плевры и плевритом – положительный эффект был достигнут у 17 больных (85%). В последующем для достижения плевродеза при плевритах у онкологических больных были предложены различные методики введения чистого или йодированного талька. J.S. Chambers (1958 г.) рекомендует вводить суспензию талька через дренаж с последующим активным дренированием плевральной полости до 20 дней. G. Roche (1963 г.), D. Weissberg (1981 г.) и др. предлагают припудривать листки плевры тальком при помощи специального пульверизатора через троакары торакоскопа с последующим длительным дренированием, что позволяет также при торакоскопии осмотреть плевру и произвести прицельную биопсию для верификации диагноза. R.C. Camishion (1962 г.), D.C. Mac Gregor (1966 г.) и др. выполняли торакотомию, декортикацию легкого и втирание талька в плевральные листки с последующим длительным дренированием.

Методика торакоскопического плевродеза тальком

В настоящее время наиболее оптимальной является методика торакоскопического плевродеза талька. За 1–2 дня до процедуры в плевральную полость устанавливают катетер и максимально эвакуируют жидкость. При рентгенологическом исследовании контролируют способность легкого к расправлению. В случае ригидного легкого и невозможности занять объем плевральной полости плевродез противопоказан. Видеоторакоскопию выполняют в условиях общей анестезии. Используют троакары диаметром 10 мм для оптики и один и/или два диаметром 5 мм. Аспирируют жидкость, фибринозные сращения разделяют, плотные спайки рассекают электрокоагуляцией. Тщательно осматривают париетальную и висцеральную плевру, выполняют биопсию из подозрительных участков. Оценивают способность легкого к расправлению в условиях повышенного давления в бронхиальном дереве. При неполном расправлении рассматривается вопрос о возможности выполнения декортикации. Для плевродеза используют 5 г порошка стерильного очищенного талька, который инсуффлируют через специальный распылитель под визуальным контролем**.** Плевральную полость дренируют одним дренажом, который удаляют при количестве отделяемого менее 100 мл в сутки (обычно через 5 дней).

По данным G. Cardillo и соавт. (2002 г.), которые выполнили торакоскопический плевродез тальком у 611 больных, осложнения констатированы у 3,1% больных, летальность составила 0,8%. Средняя продолжительность госпитализации составила 5,8 сут. Эффективность использованной методики составила 92,7%. Сходные показатели эффективности плевродеза тальком у 105 и 393 больных приводят Schulze и de Campos – 93,0% и 93,4% соответственно.

К побочным явлениям при плевродезе тальком относятся повышение температуры, развитие эмпиемы плевры и респираторного дистресс-синдрома, с чем могли быть связаны высокие цифры (8,8–13%) летальности.

На частоту развития респираторного дистресс-синдрома влияет размер частиц талька. Так, в исследовании, проведенном J.P. Janssen (2007 г.) у 558 больных, которым проводили плевродез методом торакоскопии с введением 5 г талька с помощью пневматического

атомайзера препаратом талька Steritalc, частицы которого имели средний размер 24,5 μм, а объемная концентрация мелких частиц (<5 μм), не было отмечено ни одного случая острого респираторного дистресс-синдрома. Следовательно, можно избежать токсичности талька при использовании больших размеров частиц.

Таким образом, плевродез тальком является высокоэффективным, относительно безопасным методом лечения больных злокачественным плевритом, легко воспроизводимым в клинической практике.

Хирургическое лечение в объеме частичной или полной плеврэктомии при первичном или метастатическом поражении плевры, осложненном экссудативным плевритом, является спорным моментом. Может быть оправдано лишь при локализованных формах опухолевого поражения – узловой форме мезотелиомы или узловой форме метастатического поражения плевры и является методом выбора.

Фотодинамическая терапия (ФДТ)

В последние годы для лечения опухолевого плеврита при первичном (мезотелиома) и метастатическом поражении плевры в лечебной практике стала применяться фотодинамическая терапия.

Впервые интраоперационная ФДТ при мезотелиоме плевры была применена Tochner в 1994 году. Последующие публикации по использованию ФДТ при мезотелиоме и метастатическом поражении плевры сообщают о применении данного метода в качестве адъювантного лечения после плеврэктомии — после резекции как можно большей массы опухоли производилось облучение всей плевральной полости. Как продолжение этих исследований Takita и Dougherty опубликовали предварительные результаты применения ФДТ в качестве адъювантной терапии при резекции злокачественной мезотелиомы плевры: 41 больному выполнена плеврэктомия или пневмонэктомия с плеврэктомией с последующей ФДТ плевральной полости. В целом медиана выживаемости у всех больных составила 12 мес., хотя у пациентов с I и II стадией заболевания она составила 37 мес. В 2004 году S.F. Joseph, M. Rosemarie опубликовали данные о результатах лечения 22 больных немелкоклеточным раком легкого с метастазами по плевре. До операции у 13 больных была стадия T4N2, у 7 – T4N0 и у одного – T4N1. Неоадъювантная химиотерапия проведена 19 больным, одному – химиолучевое лечение, двоим — не проводилось предоперационного лечения. Всем пациентам выполнена торакотомия с сублобарной резекцией легкого (5), лобэктомия (3), пневмонэктомия (12). Пробная торакотомия выполнена лишь у двух больных. Интраоперационная фотодинамическая терапия проведена 20 пациентам, с препаратом (фотосенсибилизатор) фотофрин, 2 мг/кг за 24 часа до операции, доза облучения составила 30 J/cm^2. Средняя продолжительность жизни всех больных составила 21,7 мес., однолетняя выживаемость — 68%. Средний безрецидивный период составил 6,6 мес.

Внутриплевральная пролонгированная фотодинамическая терапия с препаратом Фотосенс

В МНИОИ им. П.А. Герцена в 2003 году разработана оригинальная методика внутриплевральной пролонгированной фотодинамической терапии с препаратом Фотосенс при злокачественном плеврите. Суть ее заключается в следующем. Лазерное облучение подводят пролонгированно, с фракционированием дозы, при помощи гибкого моноволоконного световода с цилиндрическим внутриплевральным 9 мм диффузором.

На первом этапе выполняли видеоторакоскопию с определением местной распространенности опухолевого процесса, производился забор необходимого количества материала для морфологического исследования.

Далее путем торакоцентеза осуществляли установку 2–5 диффузоров к максимально пораженным участкам плевры под визуальным контролем или под местной анестезией с использованием УЗИ навигации (рис. 1).

1-й сеанс ФДТ проводили через 1–3 часа после внутриплеврального однократного введения фотосенсибилизатора Фотосенса в дозе 20 мг (рис.2). Энергия лазерного облучения с одного диффузора во время одного сеанса ФДТ — 60–120 Дж. Количество сеансов 5–7 с интервалом в 24 ч. Лечение выполнялось на фоне активной аспирации плевральной полости.

В качестве источников лазерного излучения использовали диодные лазеры отечественного производства с длиной волны 670 нм: «Биоспек» или «Кристалл».

С целью повышения эффективности лечения мы также разработали методику видеоторакоскопической интраоперационной ФДТ, где впервые лазерное облучение доставляется в плевральную полость через 2 мм диффузор, который вводится через торакопорт непосредственно к опухолевым изменениям на плевре под контролем видеоторакоскопа (рис. 3).

Больному внутривенно вводили Фотосенс в дозе 0,2 мг/кг. Сеанс лазерного облучения проводили через 1–2 часа после введения препарата. В зависимости от локализации опухолевого поражения под визуальным контролем сначала облучали париетальную плевру – костальную, диафрагмальную и медиастинальную, а затем висцеральную.

После сеанса интраоперационной ФДТ к местам наибольшего опухолевого поражения плевры устанавливали 2–5 диффузоров для осуществления в последующем курса пролонгированной ФДТ по вышеописанной методике.

Под нашим наблюдением находилось 105 больных, которым по поводу злокачественного плеврита была проведена внутриплевральная пролонгированная фотодинамическая терапия с использованием фотосенсибилизатора Фотосенс. Преобладали пациенты женского пола, в возрасте 50–59 лет (средний возраст больных – 54,6 года).

Злокачественный плеврит подтвержден морфологически у всех больных, ранее леченных или у которых в процессе обследования диагностирован рак молочной железы — у 31, рак легкого – у 21, мезотелиома плевры – у 15, рак яичников – у 10, рак почки – у 19. Другие злокачественные опухоли (рак желудка, рак кишки, меланома, метастатическое поражение плевры из не выявленного первичного очага) – у 9 пациентов.

До лечения в анамнезе у всех пациентов выполнялись многократные (до 23) плевральные пункции. 45 больным проводили без эффекта в отношении злокачественного плеврита системную химиотерапию. Безуспешная попытка плевродеза путем внутриплеврального введения противоопухолевых препаратов осуществлялась у 10 пациентов.

Диффузоры для подведения лазерного облучения 41 пациентам устанавливали во время видеоторакоскопии. При морфологически подтвержденном злокачественном плеврите — 64 больным, которым не была показана видеоторакоскопия, под местной анестезией.

После завершения курса лечения у 86 (82%) пациентов отмечено значительное уменьшение болевого синдрома вплоть до его купирования, кашля, одышки. У 96 (91,4%) клинически и рентгенологически зафиксировано резкое снижение темпов экссудации с последующим прекращением накопления плеврита, то есть достигнут плевродез.

Наиболее эффективно методика внутриплевральной пролонгированной ФДТ проявила себя при злокачественном плеврите, обусловленном раком молочной железы, почки, яичников, мезотелиоме плевры. Менее эффективной она оказалась при раке легкого и меланоме, что было обусловлено геморрагическим характером экссудата.

При сочетании интраоперационной и пролонгированной ФДТ эффект плевродеза достигнут у 18 из 19 больных. Внутриплевральная пролонгированная ФДТ, когда диффу-

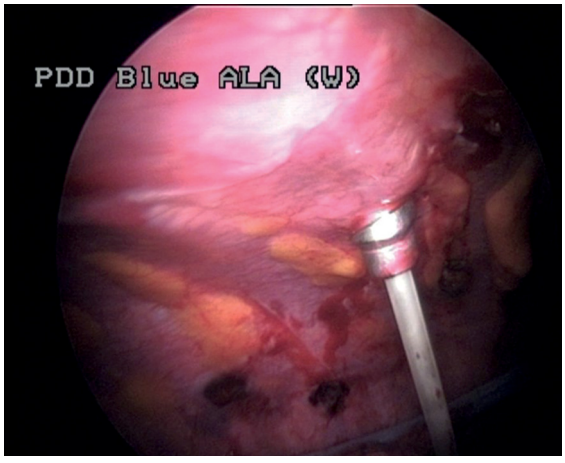
зоры устанавливали во время видеоторакоскопии, оказалась эффективной у 20 из 22, а путем торакоцентеза – у 58 из 64 больных.

Переносимость ФДТ хорошая. Осложнения в виде кожной фототоксичности отмечены лишь у 3 (4,5%) больных при несоблюдении светового режима.

При динамическом наблюдении через 3 мес. у 5 (7,6%) больных отмечен рецидив накопления жидкости в плевральной полости. Средний срок наблюдения за пациентами составил 20,1 мес., максимальный срок наблюдения — 30 мес.

Таким образом, внутриплевральная фотодинамическая терапия злокачественных плевритов позволяет добиться хорошего непосредственного и порой длительного эффекта, а также улучшить качество жизни у этой категории больных и может являться методом выбора лечения при злокачественном плеврите.

Рис.1. ***Методы установки диффузоров***



а) во время торакоскопии



б) путем торакоцентеза

Рис. 2. ***Сеанс внутриплевральной ФДТ***

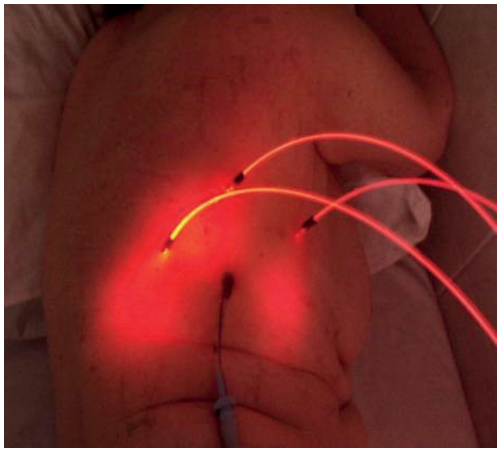
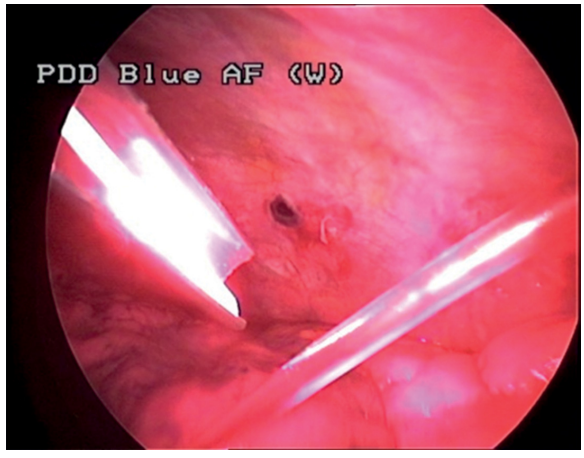


Рис. 3. ***Сеанс торакоскопической ФДТ***



Литература

1. *Basso SM, Mazza F, Marzano B, et al. Improved quality of life in patients with malignant pleural effusion following videoassisted thoracoscopic talc pleurodesis. Preliminary results. Anticancer Res 2012; 32:5131.*

2. *Bhatnagar R, Piotrowska HEG, Laskawiec-Szkonter M, et al. Effect of Thoracoscopic Talc Poudrage vs Talc Slurry via Chest Tube on Pleurodesis Failure Rate Among Patients With Malignant Pleural Effusions: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2020; 323:60.*

3. *Boshuizen RC, Vd Noort V, Burgers JA, et al. A randomized controlled trial comparing indwelling pleural catheters with talc pleurodesis (NVALT-14). Lung Cancer 2017; 108:9.*

4. *Davies HE, Lee YC. Management of malignant pleural effusions: questions that need answers. Curr Opin Pulm Med 2013; 19:374.*

5. *Feller-Kopman DJ, Reddy CB, DeCamp MM, et al. Management of Malignant Pleural Effusions. An Official ATS/STS/STR Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2018; 198:839.*

6. *Ferreiro L, Suárez-Antelo J, Valdés L. Pleural procedures in the management of malignant effusions. Ann Thorac Med 2017; 12:3.*

7. *Iyer NP, Reddy CB, Wahidi MM, et al. Indwelling Pleural Catheter versus Pleurodesis for Malignant Pleural Effusions. A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Am Thorac Soc 2019; 16:124.*

8. *Kleontas A, Sioga A, Pandria N, et al. Clinical factors affecting the survival of patients diagnosed with non-small cell lung cancer and metastatic malignant pleural effusion, treated with hyperthermic intrathoracic chemotherapy or chemical talc pleurodesis: a monocentric, prospective, randomized trial. J Thorac Dis 2019; 11:1788.*

9. *Porcel JM, Gasol A, Bielsa S, et al. Clinical features and survival of lung cancer patients with pleural effusions. Respirology 2015; 20:654.*

10. *Трахтенберг А.Х., Пикин О.В., Филоненко Е.В., Вурсол Д.А. Торакоскопическая флуоресцентная диагностика и внутриплевральная фотодинамическая терапия у больных с первичным и метастатическим плевритом // Российский онкологический журнал. 2009. № 2. С. 8–11.*

11. *Полоцкий Б.Е., Киселевский М.В., Волков С.М. Лечение больных с опухолевым плевритом. Протоколы заседания Московского онкологического общества. 2004. С. 48.*

Хирургическое лечение метастазов в головной мозг

А.М. Зайцев, О.Н. Кирсанова

Для цитирования: Хирургическое лечение метастазов в головной мозг / А.М. Зайцев, О.Н. Кирсанова // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 154—162.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Метастазы в головном мозге составляют 20–30% всех внутричерепных новообразований. По оценкам, у 20% всех больных раком развиваются метастазы в головном мозге, причем большинство из них представляют из себя метастазы рака легких, молочной железы, толстой кишки, меланомы и почечно-клеточного рака. Статистические исследования, проведенные в США, показали, что прижизненная диагностика метастазов в общей популяции взрослых онкологических больных составляет 9,6%, тогда как по данным аутопсий — 24–45%. За последние 20 лет выявляемость метастазов в головной мозг выросла в 20 раз. Данный факт связывают как с улучшением методов визуализации в виде использования информативных исследований, таких как компьютерная и магнитно-резонансная томография (КТ и МРТ), так и с ростом продолжительности жизни онкологических больных, что предоставляет промежуток времени для развития метастатических очагов. Средняя продолжительность жизни больных с метастатическим поражением головного мозга составляет 5–9,5 мес., количество больных, переживших год после обнаружения метастазов в головном мозге, не превышает 40%, 5-летняя выживаемость – 10%, полное излечение отмечается в единичных случаях.

В патогенезе метастазирования в целом играют роль три наиболее значимых фактора: накопление изменений в метастазирующей клетке, наличие благоприятного микроокружения органа-мишени и завершение сложного каскада молекулярно-биологических событий, называемых «метастатический каскад».

Лептоменингеальные метастазы представляют собой диссеминацию опухолевых клеток по оболочкам, они обнаруживаются как на оболочках, так и в ликворе. Прогноз у пациентов с лептоменингеальным поражением крайне неблагоприятный. Злокачественные эпителиальные опухоли и саркомы чаще метастазируют в паренхиму мозга. МГМ при лейкозах преимущественно поражают мягкие мозговые оболочки, аденокарцинома молочной железы имеет тенденцию к метастазированию как в мозговые оболочки, так и в ткань мозга. Для карциномы предстательной железы наиболее распространенным является непосредственное поражение костей черепа, что приводит к развитию субдуральных поражений. Прорастая через твердую мозговую оболочку, метастазы могут врастать и дислоцировать ткань головного и спинного мозга.

При определенных биологических подтипах злокачественных опухолей метастазы в головном мозге встречаются чаще. Например, у больных раком молочной железы с гиперэкспрессией HER-2 риск метастатического поражения головного мозга достигает 30–55%.

ПАТОГЕНЕЗ

Большинство метастазов встречается на границе между серым и белым веществом, где диаметр сосудов существенно сужен, что способствует опухолевой эмболии (единственным исключением является меланома, метастазы которой развиваются преимущественно

в сером веществе). Мозговой кровоток омывает преимущественно гемисферы (80%), затем — мозжечок и ствол мозга. Поэтому 85% случаев внутримозговых метастазов обнаруживаются в больших полушариях, 10—15% — в мозжечке и 3% — в стволе мозга. Так, метастатические очаги возникают в результате проникновения циркулирующих опухолевых клеток в микроциркуляторное русло головного мозга; в этой уникальной микросреде стимулируется рост опухоли и ограничивается проникновение химио-, иммуно- и таргетных препаратов. Развитие метастазов в головном мозге по-прежнему вносит существенный вклад в общую смертность от злокачественных новообразований, поскольку прогноз остается плохим, несмотря на мультимодальное лечение, которое включает комбинацию нейрохирургии, лучевой терапии, химиотерапии, иммунотерапии и таргетной терапии. Таким образом, возникает большой интерес к пониманию механизмов, способствующих возникновению внутримозговых метастазов и разработке терапевтических стратегий. Более глубокое молекулярное понимание проблемы метастазирования в головной мозг также будет способствовать дальнейшему развитию новых иммунотерапевтических и таргетных препаратов, которые обладают более высокой биодоступностью за пределами гемато-энцефалического барьера. По мере того как эти открытия и инновации переходят из области фундаментальной науки в доклиническое и клиническое применение, результаты для пациентов с метастазами в головном мозге почти наверняка улучшаются и данная группа пациентов переходит из паллиативной в курабельную.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Течение заболевания при метастатическом поражении головного мозга чаще всего острое с быстрым возникновением и нарастанием симптомокомплекса поражения церебральных структур, что характерно для инсультоподобного варианта развития опухолей головного мозга.

Клинические проявления внутримозговых МТС включают общемозговую, пароксизмальную (судорожный синдром), очаговую и менингеальную симптоматику (табл. 1).

Таблица 1. ***Клинические проявления внутримозговых МТС***

Общемозговая симптоматика
Головная боль
Спутанность сознания
Пароксимальная симптоматика
Эпиприступы
Очаговая неврологическая симптоматика
Слабость в конечностях
Нарушение речи

Нарушение походки и координатные расстройства
Чувствительные расстройства
Психические нарушения
Окклюзионная симптоматика
Менингиальная симптоматика (при карциноматозе мозговых оболочек)

В зависимости от количества очагов в головном мозге выделяют:
единичные метастазы (1 очаг в г/м);
олигометастатическое поражение головного мозга (2–4 очага в г/м);
множественные метастазы (⩾5 очагов в г/м).

Дифференциальная диагностика при метастатическом поражении головного мозга проводится с абсцессами, первичными опухолями мозга, лимфомами ЦНС, демиелинизирующими или воспалительными изменениями. Основой дифференциального диагноза являются анамнез (так, одиночное объемное образование в головном мозге у больного с онкологическим анамнезом в 95% случаев является метастазом и лишь в 5% случаев – первичным новообразованием) и МР-картина.

ДИАГНОСТИКА

Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга с внутривенным контрастированием. При наличии абсолютных противопоказаний к выполнению МРТ возможно использование КТ головного мозга с контрастным усилением. Обязательной является оценка распространенности первичной опухоли, что желательно выполнить наиболее быстрым и информативным методом (предпочтительно – ПЭТ-КТ всего тела с 18ФДГ).

ЛЕПТОМЕНИНГЕАЛЬНЫЙ КАРЦИНОМАТОЗ

Отдельным синдромом опухолевого поражения ЦНС является лептоменингеальный карциноматоз. Подразделяют:

- лептоменингеальный карциноматоз (канцеро – *устар.*) – поражение оболочек головного и спинного мозга первичной солидной эпителиальной опухолью;
- карциноматозный менингит – присутствие раковых клеток в ЦСЖ;
- саркоматоз – прогрессирование сарком с поражением ТМО;
- менингеальный глиоматоз – диссеминация злокачественных глиом по оболочкам;
- лимфоматозный менингит – прогрессия лимфом;
- нейролейкемия – вариант прогрессии острых лейкозов.

Клинически карциноматоз манифестирует у 5% пациентов с метастатическими опухолями, однако обнаруживается от 8 до 20% при аутопсиях. Частота встречаемости лептоменингеального карциноматоза растет в связи с улучшением диагностики, «дожитием» пациентов до времени метастазирования в оболочки и широким использованием проти-

воопухолевых препаратов, ограниченно проникающих через гемато-энцефалический и ликворо-цефалический барьеры. Распределение лептоменингеальных метастазов по типу первичной опухоли представлено в табл. 2.

Таблица 2. ***Распределение лептоменингеальных метастазов по типу первичной опухоли***

Тип опухоли	Распределение лептоменингеальных метастазов по типу первичной опухоли, %
Рак молочной железы (чаще трипл-негативный и дольковый)	12–34 %
Рак легкого	10–26 %
Меланома	17–25 %
Опухоли желудочно-кишечного тракта	4–14 %
Опухоли БВПО	1–7 %

Клиническая картина включает головные боли, тошноту и рвоту, психические изменения, атаксию, мозаичное поражение черепно-мозговых нервов, поражение корешков спинного мозга.

Золотым стандартом диагностики является обнаружение опухолевых клеток в ликворе. Важно отметить, что однократная люмбальная пункция имеет чувствительность 50%, двухкратная – 85%, трехкратная – 90%. Чувствительность МРТ головного мозга и всего длинника спинного мозга с контрастным усилением составляет 65–71%. Чувствительность ПЭТ-КТ с 18ФДГ оценивается в 75%.

К сожалению, прогноз пациентов с лептоменингеальным карциноматозом остается неутешительным. Естественное течение заболевания – 4–6 недель, после чего наступает гибель от неврологических осложнений. В то же время медиана выживаемости на фоне лечения составляет 7–12 мес., причем гибель наиболее часто наступает от системной прогрессии заболевания.

В плане лечения на момент выявления карциноматоза 25–30% пациентов имеют ECOG 4 и требуют только паллиативной помощи. Она включает адекватную анальгезию (предпочтение следует отдавать наркотическим и ненаркотическим анальгетикам и диуретикам – ацетазоламиду, уменьшающему внутричерепную гипертензию). Глюкокортикостероиды в плане снятия отека неэффективны. Сформулированные рекомендации лечения в настоящий момент в Российской Федерации отсутствуют. В зарубежных рекомендациях, например, ESMO, присутствуют указания о целесообразности системной терапии, интратекального введения ограниченного ряда препаратов и проведения краниоспинального облучения.

Краниоспинальное облучение является единственным «локальным» методом воздействия, доказано влияющим на контроль симптомов заболевания. Однако его проведение требует достаточно высокой дозы, что вызывает миелосупрессию и потенциально может затормозить проведение системного противоопухолевого лечения.



В отношении интратекального введения противоопухолевых препаратов не существует единой точки зрения. Так, многочисленные исследования, проведенные с начала 1970-х годов, на больших выборках пациентов не подтвердили ни увеличения опухоль-специфической выживаемости, ни улучшения контроля симптомов или улучшения качества жизни. Причинами этого является, вероятно, ограниченное количество препаратов, разрешенных для интратекального введения, минимальное (1–3 мм) их проникновение в оболочки и нарушение ликвородинамики, возникающее при опухолевом поражении мягкой, арахноидальной и твердой мозговых оболочек.

Системное лечение подразумевает введение таргетных препаратов при наличии драйверных мутаций либо проведение химиотерапии согласно общим принципам терапии метастатического рака. Предпочтение при выборе препаратов следует отдавать лекарственным веществам, создающим терапевтические концентрации в ликворе.

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС

Симптоматическая терапия, необходимая пациентам при выявлении внутримозговых метастазов с отеком и масс-эффектом, включает:

- глюкокортикостероидные гормоны;
- дексаметазон 4 мг 1–2–3 р/сут (6.00; 12.00; 18.00) с постепенной отменой после лечения;
- обязательно омепразол/ лансопразол и т.д.

При опухолях задней черепной ямки и компенсированной окклюзионной гидроцефалии:

• диакарб (ацетозоламид) 250 мг х 1 р/сут утром;

• обязательно препараты калия – аспаркам/панангин.

Экстренная помощь:

• дексаметазон 8 мг в/м или в/в;

• омез 20 мг;

• маннитол 20% 400 мл в/в кап, далее через 15 минут лазикс 20–40 мг в/в или ГидроХАЕС 500 мл в/в кап, далее через 15 минут лазикс 20–40 мг в/в.

Категорически нельзя:

• раствор глюкозы;

• раствор янтарной кислоты.

Выполнение исследований, сопровождающихся повышением ВЧД (ФБС, гастро-колоноскопии, ФВД), – только в стационарных условиях после подготовки.

Цель нейрохирургического лечения (микрохирургическое удаление новообразования головного мозга) – обеспечение локального контроля метастатических очагов, уменьшение/ликвидация неврологической симптоматики, ликвидация угрожающих жизни состояний, уменьшение риска смерти от интракраниальной прогрессии, сохранение качества жизни, увеличение общей выживаемости в отдельных клинических ситуациях, а также создание условий для проведения дальнейшего противоопухолевого лечения.

ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Нейрохирургическое лечение – микрохирургическое удаление новообразований головного мозга – рекомендуется пациентам с метастазами в головной мозг в следующих случаях:

• при наличии локальных рецидивов после ранее проведенного локального лечения (нейрохирургического и/или лучевого) метастатических очагов в головном мозге;

• при наличии метастатического очага с максимальным диаметром 2,5 см и более;

• при наличии метастатического очага, определяющего клиническую картину внутричерепной гипертензии, дислокации срединных структур мозга, обширного перифокального отека, а также при наличии угрозы блокирования ликворных путей;

• при наличии крупного метастатического очага с целью установления/уточнения морфологического диагноза в случае, если другие методы морфологической верификации болезни невозможны;

• при рецидиве метастаза после стереотаксической радиохирургии, подтвержденном МРТ с к/у, КТ перфузией и ПЭТ-КТ с метионином, холином или фтором, с наличием перифокального отека, масс-эффекта.

Противопоказания к хирургическому лечению при метастатическом поражении ЦНС включают:

• множественные мелкие, многоуровневые, многодолевые, топически разобщенные МТС в полушариях большого мозга и мозжечка;

• МТС в подкорковых узлах;

• МТС в стволе мозга;

• генерализация опухолевого процесса, при которой тяжесть экстракраниального поражения превалирует над неврологическими симптомами.

Ургентные ситуации при лечении пациентов с метастатическим поражением ЦНС включают:

• кровоизлияние в метастатическую опухоль. Наиболее часто встречается при метастазах меланомы и рака почки. При значительном (более 30 мл) объеме и смещении срединных структур требуется экстренное хирургическое вмешательство в объеме удаления метастаза с возможной декомпрессивной краниэктомией;

• окклюзионную гидроцефалию. Риск данного осложнения имеется при метастазах в структуры задней черепной ямки. При неоперабельном очаге (очаг в стволе головного мозга или вентральной поверхности моста) может быть выполнена декомпрессия задней черепной ямки либо установка вентрикуло-перитонеального шунта. При локализации очага в полушариях мозжечка предпочтение следует отдавать микрохирургическому удалению опухоли.

ОПИСАНИЕ МЕТОДИКИ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ

Хирургическое удаление должно выполняться в объеме тотального удаления метастатического очага с целью разрешения внутричерепной гипертензии, уменьшения неврологического дефицита и получения достаточного количества морфологического материала. Операции выполняются в специализированном нейрохирургическом отделении с опытом нейроонкологических операций. Обязательными условиями хирургии опухолей ЦНС являются применение хирургического микроскопа, микрохирургической техники. При операциях в анатомической близости от моторных зон коры или моторных путей, а также в области проекции ядер черепно-мозговых нервов и по ходу черепно-мозговых нервов, рекомендовано использование интраоперационного нейрофизиологического мониторинга. Для повышения радикальности нейрохирургического вмешательства могут быть использованы нейронавигационные системы, метаболическая навигация с использованием фотосенсибилизаторов.

ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПРОГНОЗ

Прогностические факторы, влияющие на продолжительность жизни пациентов с метастазами в головном мозге, сформулированы нейрохирургами и нейрорадиологами в виде критериев RPA (табл. 3).

Таблица 3. ***Модель классификации рекурсивного анализа разделения (RPA)***

Класс	Рекурсивный парциальный анализ (RPA)	Медиана продолжительности жизни (мес.)
I	Общее состояние по шкале Карновского >70% Возраст < 65 лет Контроль первичной опухоли Отсутствие экстракраниальных метастазов	7,1
II	Все пациенты, не подпадающие под I или III класс	4,2
III	Общее состояние по шкале Карновского <70%	2,3

Таким образом, прогноз пациентов с метастатическим поражением головного мозга в целом остается неблагоприятным. Однако данная группа больных является неоднородной, в первую очередь за счет появления новых методов системного лечения. Так, пациенты с множественными метастазами аденогенного рака легкого с драйверными мутациями на фоне комплексного лечения демонстрируют медиану выживаемости более 24 мес. Пациенты с метастатической меланомой с мутациями BRAF в ряде исследований на фоне комбинированной таргетной терапии переживают медиану в 19 мес. Ввиду этого современный взгляд на пациента с метастатическим поражением ЦНС не является пессимистичным и требует быстрых и слаженных действий команды онкологов, нейрохирургов, лучевых терапевтов, морфологов и химиотерапевтов.

Литература

1. *Лошаков В.А. Интракраниальные метастатические опухоли: Клиническая неврология / Под ред. А.Н. Коновалова, 2005 год, т. III, ч. 1, гл. 20.2, с.402–408.*

2. *Palmieri, Diane (Ed.) Central Nervous System Metastasis, the Biological Basis and Clinical Considerations. 2012*

3. *Posner JB, Chernik NL: Intracranial metastases from systemic cancer. Adv Neurol 19:579-592, 1978.*

4. *Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA: Brain metastases: Histology, multiplicity, surgery, and survival. Cancer 78:1781-1788, 1996.*

5. *Robert R. Langley1 and Isaiah J. Fidler. The Biology of Brain Metastasis. Clinical Chemistry January 2013 vol. 59 no. 1 180-189*

6. *Takeshima H, Kuratsu J, Nishi T «Prognostic factors in patients who survived more than 10 years after undergone surgery for metastatic brain tumors: report of 5 cases and review of the literature» – Surg. Neurol 58: 118123,2002*

7. *Jeffrey J. Raizer, Lauren E. Abrey. Brain Metastases. Springer, 2007, глава 1, с. 2–3.*

8. *Vannucci RC, Baten M: Cerebral metastatic disease in childhood. Neurology 1974; 24(10): 981–985.*

9. *Graus F, Walker RW, Allen JC: Brain metastases in children. J Pediatr 1983; 103(4):558–561.*

10. *Ротин Д.Л. Клинико-морфологические и молекулярно-биологические аспекты развития метастазов в головной мозг // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, 2012 – 2; с. 70–76.*

11. *Disibio G., French S.W. Mettastatic patterns of cancers: results from the large autopsy study. Arch Path Lab Med 2008; 132: 931—939*

12. *Hwang Close T.P., Grego J.M. et al. Predilection of brain metastasis and gray and white matter junction and vascular border zones. Cancer 1996; 77: 8: 1551—1555*

13. *He B.P., Wang J.J., Zhang X. et al. Differential reactions of microglia to brain metastasis of lung cancer. Mol Med 2006; 12: 7—8: 161—170*

14. *Follmore C.M., Kuperwasser C. Human breast cancer cell lines contain stem-like cells that self renew. Breast Cancer Res 2008; 140: 62—73.*

15. *Погорелова Ю.А., Францианц Е.М., Балязин И.В., Комарова Е.Ф., Черярина Н.Д. Состояние свободнорадикальных процессов в ткани опухолей мозга и метастазов рака различной локализации в головной мозг // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. 2011 – 3: 112–116.*

16. *Patrick Hanssens, Bengt Karlsson, Tseng Tsai Yeo, Ning Chou, Guus Beute, Detection of brain micrometastases by high-resolution stereotactic magnetic resonance imaging and its impact on the timing of and risk for distant recurrences // Journal of neurosurgery. – 2011. – T. 115. No 3. C. 499–504.*

17. *Marc C., The Neurologist 2006: 12: 179-187*

18. *Adv Neurol, 1978;19:579-92. Intracranial metastases from systemic cancer. J B Posner, N L Chernik; Leptomeningeal metastases in the MRI era. Clarke JL, perez HR, jacks LM, panageas KS, deangelis LM neurology. 2010 may 4; 74(18):1449-54*

19. *Clarke JL, Perez HR, Jacks LM, Panageas KS, Deangelis LM. Leptomeningeal metastases in the MRI era. Neurology. 2010 May 4; 74(18):1449-54*

20. *Surg Neurol Int. 2013; 4(Suppl 4): S265–S288. Carcinomatous meningitis: Leptomeningeal metastases in solid tumors. Rhun, Taillibert, C. Chamberlain*

21. *Wasserstrom WR, glass JP, posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients. Cancer. 1982;49(4):759–772*

22. *Singh SK, leeds NE, ginsberg LE. MR imaging of leptomeningeal metastases: comparison of three sequences. Am J neuroradiol. 2002;23(5):817–821*

23. *Neuroradiol J. 2014 dec; 27(6): 685–689. Potential of F-18 PET/CT in the detection of leptomeningeal metastasis. Ryan G short*

24. *EANO-ESMO Leptomeningeal Metastasis Clinical Practice Guidelines. 2017 – Ann Oncol (2017) 28 (suppl 4): iv84–iv99. Authors: E. Le Rhun, M. Weller, D. Brandsma, M. Van den Bent, E. de Azambuja, R. Henriksson, T. Boulanger, S. Peters, C. Watts, W. Wick, P. Wesseling, R. Rudà and M. Preusser*

25. *Michal Devecka, Marciana Nona Duma, Jan J. Wilkens, Severin Kampfer, Kai Joachim Borm, Stefan Münch, Christoph Straube, Stephanie E. Combs. Craniospinal irradiation(CSI) in patients with leptomeningeal metastases: risk-benefit-profile and development of a prognostic score for decision making in the palliative setting. BMC Cancer. 2020; 20: 501. Published online 2020 Jun 1. doi: 10.1186/s12885-020-06984-1*

26. *Leptomeningeal Metastasis From Systemic Cancer: Review and Update on Management. N. Wang, Mia S. Bertalan, P. K. Brastianos, Cancer, 2017*

27. *Vogelbaum, M.A. Resectable brain metastases / M.A. Vogelbaum, J.H. Suh // Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2006. – Vol. 24, №8. – P.1289–1294*

28. *Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Surgery in the Management of Adults With Metastatic Brain Tumors / B.V. Na-hed, C. Alvarez-Breckenridge, P.K. Brastianos, H. Shih, A. Sloan, M. Ammirati, J.S. Kuo, T.C. Ryken, S.N. Kalkanis, J.J. Olson // Neurosurgery. – 2019. – Vol. 84, №3. – E152-E155*

29. *Абсалямова О.В., Бекяшев А.Х., Голанов А.В., Кобяков Г.Л., Коновалов А.Н., Коновалов Н.А., Кривошапкин А.Л., Насхлеташвили Д.Р., Пицхелаури Д.И., Пронин И.Н., Потапов А.А., Смолин А.В., Трунин Ю.Ю. Клинические рекомендации по лечению первичных опухолей центральной нервной системы. 2019 год.*

Паллиативное хирургическое лечение при осложненном раке желудка IV стадии

В.М. Хомяков, А.Б. Рябов, А.В. Чайка

Для цитирования: Паллиативное хирургическое лечение при осложненном раке желудка IV стадии / В.М. Хомяков, А.Б. Рябов, А.В. Чайка // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 163—171.

ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка остается одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей человека, занимая пятое место в структуре онкологической заболеваемости и третье – в структуре смертности от злокачественных новообразований в мире. Несмотря на существенное улучшение ранней диагностики, благодаря развитию эндоскопических технологий и внедрению программ популяционного скрининга в некоторых странах Азии, в глобальной мировой статистике среди вновь выявляемых случаев преобладают распространенные формы заболевания. Так, по данным отечественного популяционного ракового регистра, почти 70% вновь выявленных случаев рака желудка приходятся на III–IV стадию заболевания. Таким образом, практическим онкологам чаще приходится иметь дело именно с местно-распространенным и метастатическим раком желудка.

Основным методом лечения больных раком желудка IV стадии является паллиативная химиотерапия, в отдельных случаях дополняемая циторедуктивными вмешательствами при резектабельном олигометастатическом процессе. При тяжелом общем состоянии ограничиваются лишь симптоматической терапией. Несмотря на проводимое лечение, у значительной доли больных с распространенным раком желудка отмечается дальнейшее прогрессирование опухолевого процесса на фоне системной химиотерапии, а достигаемые ремиссии крайне редко носят продолжительный характер. Возможность реализации программ системного лекарственного лечения, а также время дожития на фоне симптоматической терапии (так называемая лучшая поддерживающая терапия, от *англ.* Best supportive care) нередко определяются развитием ургентных осложнений опухолевого процесса – кровотечением, перфорацией желудка, опухолевым стенозом или кишечной непроходимостью на фоне перитонеального карциноматоза. В подобных случаях паллиативное хирургическое лечение является единственным шансом на продление жизни больного раком желудка, независимо от того, подлежит он в дальнейшем специальному противоопухолевому лечению или только симптоматической терапии. Важнейшим аспектом является выбор оптимального метода паллиативной помощи исходя из общего состояния, прогноза и ожидаемой продолжительности жизни. Общепринятым принципом паллиативной помощи является минимизация объема операции с целью скорейшей реабилитации для начала или возобновления лекарственной терапии. В случаях терминального состояния больных следует принять трудное решение и отказаться от активной тактики. Такое решение может быть принято врачебной комиссией учреждения на основании консилиума.

В данной главе будут рассмотрены основные ситуации, требующие паллиативного хирургического лечения при распространенном раке желудка, возможные показания и противопоказания к данному виду паллиативной помощи.

ОСЛОЖНЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА, ТРЕБУЮЩИЕ ПАЛЛИАТИВНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

Наиболее частыми осложнениями рака желудка, которые могут потребовать паллиативного хирургического лечения, являются: острое или рецидивирующее желудочное кровотечение, декомпенсированный стеноз желудка при любой его локализации (кардия, тело желудка, выходной отдел), перфорация или распад опухоли желудка с развитием перитонита, механическая желтуха, кишечная непроходимость вследствие опухолевой обструкции тонкой или толстой кишки (перитонеальный карциноматоз, врастание в кишку, метастазы в яичниках и параректальной клетчатке с вовлечением кишечника), а также распад метастатических узлов брюшной стенки, надключичных метастазов и т.д. Специфическим осложнением является также развитие венозных тромбозов, в том числе требующих хирургического вмешательства, однако эти осложнения являются темой отдельного обсуждения.

Во всех случаях лечебная тактика строится исходя из принципа наименьшего объема вмешательства. Так, в первую очередь рассматривается возможность проведения консервативной терапии, а также применения эндоскопических и рентгеновских методик, которые на сегодняшний день обладают широкими возможностями для остановки кровотечения, стентирования зон опухолевого стеноза, в том числе желчных протоков и толстой кишки. И лишь при неэффективности или невозможности применения этих методов прибегают к лапароскопическому или открытому оперативному вмешательству на брюшной полости.

ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ПАЛЛИАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА

Для лечения вышеописанных осложнений применяются следующие виды оперативных вмешательств:

- остановка кровотечения;
- ушивание перфорации желудка;
- еюностомия, илеостомия, колостомия;
- шунтирующие операции;
- гастроэнтероанастомоз;
- холецистоэнтероанастомоз;
- энтеро-энтероанастомоз;
- паллиативная резекция желудка и гастрэктомия;
- паллиативная тубовариоэктомия;
- паллиативное удаление метастазов иной локализации.

Остановка кровотечения из опухоли желудка

Желудочное кровотечение является одним из наиболее частых осложнений при распространенном раке желудка, поскольку рост опухоли сопровождается изъязвлением слизистой, а также формированием ишемических некрозов.

При развитии массивного желудочного кровотечения пациентов экстренно госпитализируют в стационар. Оценивают возможность проведения консервативных мероприятий и эндоскопического гемостаза. При неэффективности эндоскопических методов, рецидивирующем характере кровотечения принимают решение о хирургическом вмешательстве. Объем операции может варьировать исходя из тяжести состояния, источника

кровотечения (локальное изъязвление, диффузное кровотечение большой площади или распад опухоли), а также резектабельности процесса. Минимальный объем вмешательства может включать перевязку левой желудочной артерии, прошивание кровоточащей опухолевой язвы, иссечение источника кровотечения. При распадающейся опухоли, невозможности достичь гемостаза минимальным вмешательством на желудке прибегают к паллиативной резекции или гастрэктомии (см. паллиативная резекция желудка).

S. Sheibani и соавт. провели ретроспективный анализ 2166 больных с кровотечением из верхних отделов ЖКТ. 106 (5%) из них имели опухолевую природу. 75% больных с кровотечением из опухолей верхних отделов ЖКТ имели метастатическую стадию заболевания, причем у 79% кровотечение было манифестирующим симптомом заболевания. У подавляющего большинства пациентов кровотечение удалось остановить эндоскопическими методами или на фоне консервативной гемостатической терапии. Лишь 2% потребовали хирургического вмешательства.

Альтернативными методами гемостаза при желудочном кровотечении при раке желудка также являются транскатетерная артериальная эмболизация (ТАЕ) и крупнофракционная лучевая терапия. Клиническая эффективность ТАЕ варьирует от 40 до 65%, крупнофракционное облучение позволяет остановить кровотечение в 69–91% случаев.

Ушивание перфорации желудка

Перфорация опухоли желудка является редким (0,6–3,9%), но грозным осложнением опухолевого процесса. В структуре перфораций желудка на долю рака приходится 10–16%, летальность варьирует от 10 до 80%.

В литературе описаны методы эндоскопического закрытия острых перфораций желудка, однако указанные технологии применяются главным образом при ятрогенных перфорациях в ходе эндоскопического лечения. При распространенных опухолях перфорация желудка, как правило, приводит к перитониту и требует экстренного хирургического вмешательства.

В зависимости от местной распространенности и тяжести состояния больного принимают решение о выборе объема операции. Минимальный объем включает в себя ушивание перфоративного отверстия с применением сальникового лоскута. Данный объем вмешательства предпочтителен при распространенном опухолевом процессе, массивной перитонеальной диссеминации, тяжелом общем состоянии больного и низкой ожидаемой продолжительности жизни. При резектабельном опухолевом процессе, удовлетворительном общем состоянии, перспективах проведения лекарственного лечения с целью достижения клинической ремиссии или длительной стабилизации целесообразно рассмотреть вопрос о паллиативной резекции желудка или гастрэктомии. Также учитывают тяжесть и давность развившегося перитонита. В тяжелых случаях требуется выполнение программных санаций брюшной полости.

ЕЮНОСТОМИЯ, ИЛЕОСТОМИЯ, КОЛОСТОМИЯ

Еюностомия с целью обеспечения энтерального питания показана при декомпенсированном стенозе на уровне кардии или верхней трети желудка, а также при субтотальном или тотальном поражении желудка, когда наложение обходного гастро-энтероанастомоза технически невозможно. Широкое распространение эндоскопического стентирования значительно сузило показания к данному виду операции, однако на практике нередки ситуации, когда постановка стента невозможна технически либо отмечается миграция стента.

Формирование еюностомы может быть выполнено лапароскопически, из мини-доступа с лапароскопической ассистенцией и открытым способом. Основные способы еюностомии, применяемые на практике, это еюностомия по Витцелю и по Майдлю (Roux-en-Y еюностомия). Достоинствами первого способа являются отсутствие необходимости формирования анастомоза и возможность пользоваться стомой сразу после операции. Основные недостатки еюностомы по Витцелю – малый диаметр катетера и риск его обструкции, что требует введения только жидких пищевых смесей. Существует риск несостоятельности швов в зоне выведения катетера и фиксации петли тощей кишки к брюшной стенке, что приводит к развитию перитонита. В свою очередь еюностома по Майдлю позволяет обеспечить питание полужидкой и даже кашицеобразной пищей за счет большего диаметра зонда, а также позволяет легко поменять зонд в случае его обструкции. Недостатками еюностомы по Майдлю является необходимость формирования межкишечного анастомоза, а также частое подтекание кишечного отделяемого с развитием парастомических кожных осложнений.

Оба варианта еюностомии могут быть выполнены в лапароскопическом варианте. Большие технические сложности возникают при необходимости еюностомии на фоне распространенного перитонеального карциноматоза с массивной опухолевой инфильтрацией брыжеек и петель кишечника. В некоторых случаях данная операция становится технически невозможной.

При развитии кишечной непроходимости вследствие прямого прорастания опухоли желудка или метастазов в кишку либо развития спаечной непроходимости на фоне перитонеального карциноматоза нередко требуется выведение илеостомы или колостомы . Как правило, показанием к илеостомии является наличие опухолевого конгломерата в области илеоцекального угла (карциноматоз, метастаз в правом яичнике) с развитием низкой тонкокишечной непроходимости. В зависимости от клинической ситуации может быть сформирована концевая или двуствольная илеостома. В случае развития толстокишечной непроходимости на уровне поперечной ободочной кишки, нисходящей ободочной кишки или дистальнее выполняют колостомию, чаще двуствольную. Непроходимость на уровне тощей кишки или многоуровневая кишечная непроходимость требуют выполнения шунтирующей операции — формирования обходного анастомоза (см. ниже).

ШУНТИРУЮЩИЕ ОПЕРАЦИИ

При развитии опухолевых стенозов выходного отдела желудка, тонкой и толстой кишки (прорастание, карциноматоз брюшины), холедоха, применяют шунтирующие операции.

Стеноз выходного отдела желудка – частое осложнение распространенного рака желудка. Данное осложнение приводит к тошноте, рвоте, электролитным нарушениям, невозможности перорального питания и прогрессирующей потере веса, что не позволяет проводить специальное лечение и в конечном итоге способно привести к летальному исходу. С целью восстановления пассажа прибегают к эндоскопическому стентированию, формированию обходного гастро-энтероанастомоза или паллиативной резекции желудка (или гастрэктомии). Стентирование и шунтирующие операции имеют примерно одинаковую эффективность (95%), но время до наступления рестеноза при эндоскопическом стентировании гораздо короче. Кроме того, технически стентирование не всегда возможно, а также имеется риск миграции стента и других осложнений. Согласно международным публикациям, включая прямые сравнительные исследования и систематические обзоры, стентирование показано пациентам с короткой ожидаемой продолжительностью

жизни, в то время как шунтирующие операции рекомендуются у пациентов с более благоприятным прогнозом. Наличие перитонеального карциноматоза достоверно ухудшает непосредственные результаты шунтирующих операций.

Предложены различные методы гастроеюностомии. Наиболее функционально выгодным на наш взгляд является метод формирования гастроэнтероанастомоза на отключенной по Ру петле с расположением желудочно-тощекишечного соустья на большой кривизне или задней стенке желудка. Операция может быть выполнена как в открытом, так и в лапароскопическом варианте. Более простой вариант анастомоза с впередиободочным расположением длинной петли и Брауновским соустьем с формированием гастроэнтероанастомоза на передней стенке желудка часто приводит к нарушению эвакуации. Рентгенологически у таких больных эвакуация из желудка достигается лишь в положении лежа на животе.

В связи с развитием рентгеноэндоваскулярных и эндоскопических методов необходимость выполнения шунтирующих операций при механической желтухе, вызванной сдавлением общего желчного протока, практически отпала. Тем не менее в особых случаях, например при наличии показаний к иному симптоматическому вмешательству, возможно одномоментное формирование холецистоэнтероанастомоза.

Перитонеальный карциноматоз является одним из наиболее частых вариантов распространения рака желудка. По мере прогрессирования карциноматоза появляются вначале интермиттирующие, а затем и постоянные симптомы кишечной непроходимости, вызванной обструкцией петель кишечника за счет сдавления и/или прорастания стенки кишки узлами-диссеминатами. При развитии непроходимости на уровне терминального отдела подвздошной кишки, прямой или ободочной кишки операцией выбора является илео- или колостомия. В случаях непроходимости на уровне тощей кишки или многоуровневой непроходимости производят формирование одного или нескольких обходных анастомозов, обычно по методике бок-в-бок ручным или механическим способом. Предварительно осуществляют декомпрессию кишки назоинтестинальным зондом, который оставляют открытым в течение 3–5 суток после операции.

К сожалению, при развитии непроходимости на фоне диссеминированного опухолевого процесса частота повторной непроходимости варьирует от 6 до 47%, повторные операции требуются в 2–15% наблюдений, от 38 до 78% больных нуждаются в повторной госпитализации.

ПАЛЛИАТИВНАЯ РЕЗЕКЦИЯ ЖЕЛУДКА И ГАСТРЭКТОМИЯ

Максимальным объемом операции при осложненном раке желудка IV стадии является паллиативное удаление первичной опухоли – субтотальная резекция желудка или гастрэктомия. Данный вид операции применяется при рецидивирующем желудочном кровотечении, перфорации, распаде опухоли, формировании желудочно-ободочных свищей, реже при стенозе кардии, тела или выходного отдела желудка. При заведомо паллиативном характере операции не рекомендуется выполнение расширенной лимфаденэктомии, удаление отдаленных метастазов (за исключением биопсии и овариоэктомии – см. ниже), а объем вмешательства на желудке может быть ограничен его субтотальной резекцией даже при диффузном гистологическом типе и распространении на тело желудка с целью минимизации риска послеоперационных осложнений. В случае выполнения операции по витальным показаниям (профузное кровотечение, перфорация, перитонит) допускаются

мобилизация желудка и обработка сосудов в пределах опухолевого поражения, поскольку речь идет об устранении жизнеугрожающих осложнений.

При неосложненном раке желудка IV стадии паллиативные операции не улучшают выживаемость, по данным крупного рандомизированного исследования REGATTA, и рутинно не рекомендуются. Эта рекомендация не касается циторедуктивных операций при олигометастатическом поражении, выполняемых после успешной химиотерапии (конверсионная хирургия).

В литературе можно найти многочисленные ретроспективные исследования, которые свидетельствуют о более высокой выживаемости в группе паллиативных гастрэктомий по сравнению с неоперированными пациентами. Однако следует критично оценивать результаты таких нерандомизированных исследований, поскольку в подобных работах в группу хирургического лечения включались пациенты с заведомо меньшей распространенностью процесса, резектабельной первичной опухолью и удовлетворительным общим состоянием, в то время как в группу неоперированных больных, как правило, попадали все остальные пациенты, включая запущенные стадии заболевания. Так, по данным крупнейшего метаанализа (Cowling и соавторы, 2020), включавшего 40 публикаций (1974–2018) и более 56 тыс. больных, паллиативные гастрэктомии достоверно улучшали одногодичную выживаемость по сравнению с другими видами паллиативной терапии (химиотерапия, нерезекционная хирургия и симптоматическая терапия), однако при анализе 2–3-летней выживаемости различия в выживаемости уже не были столь явными. Авторы отмечают также большую гетерогенность оперированной группы больных и влияние на выживаемость различных критериев отбора пациентов на операцию.

В целом необоснованное выполнение паллиативной гастрэктомии снижает переносимость лекарственной терапии, отодвигает сроки ее начала, а в случае развития послеоперационных осложнений делает невозможным реализацию современных программ лекарственной терапии.

ПАЛЛИАТИВНАЯ ТУБОВАРИОЭКТОМИЯ

Метастазы в яичниках (метастазы Крукенберга) являются одним из наиболее частых вариантов распространения рака желудка. Факторами риска являются молодой возраст, диффузный тип по Lauren, прорастание серозной оболочки и наличие лимфогенных метастазов. По нашим данным, при наличии перитонеального карциноматоза яичники поражаются почти у 40% пациенток. По мере прогрессирования метастазы Крукенберга могут достигать больших размеров, значительно ухудшают качество жизни из-за увеличения живота, затрудняют реализацию программ лекарственного лечения, а при врастании в петли кишечника могут приводить к развитию кишечной непроходимости. По данным различных авторов, паллиативная тубовариоэктомия при метастатическом поражении достоверно увеличивает продолжительность жизни при раке желудка. Так, по данным Yu и соавторов, в группе из 152 женщин с раком желудка и метастазами в яичниках медиана выживаемости составила 19 мес. после тубовариоэктомии в сочетании с химиотерапией и лишь 11,8 мес. – при проведении только лекарственного лечения. При небольших размерах яичников операция может быть выполнена лапароскопическим способом, при гигантских метастазах требуется широкая нижнесрединная лапаротомия. В случае одностороннего поражения, целесообразно выполнить удаление контралатерального яичника с профилактической целью.

ПАЛЛИАТИВНОЕ УДАЛЕНИЕ МЕТАСТАЗОВ ИНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Распространенный рак желудка может сопровождаться метастатическим поражением различных органов, мягких тканей брюшной стенки, пупочной области, кожи, надключичных лимфатических узлов. При поверхностной локализации опухолевых очагов (кожа, брюшная стенка, периферические лимфоузлы) и их симптомном характере (изъязвление, распад, выраженный болевой синдром) может потребоваться удаление метастазов с симптоматической целью. Как правило, объем таких санирующих операций ограничивается удалением метастаза в пределах здоровых тканей, при этом достижение статуса R0 в данном случае не является приоритетной задачей.

Клинический пример

Пациент Р., 43 года. При обследовании в терапевтическом стационаре при ЭГДС диагностирован рак желудка IIA стадии T3N0M0, морфологически – умеренно-дифференцированная аденокарцинома. Проведено комбинированное лечение с предоперационной химиотерапией (FLOT) и последующим оперативным вмешательством (D2 дистальная субтотальная резекция желудка). Пациент находился под динамическим наблюдением.

Через 6 мес. после завершения первичного лечения у пациента появилась клиника высокой тонкокишечной непроходимости. Был госпитализирован в онкологический стационар. Заподозрено прогрессирование рака желудка. Учитывая возникшее осложнение, невозможность проведения лекарственной терапии, было принято решение о выполнении паллиативной операции. При лапаротомии выявлено прогрессирование заболевания в виде массивного перитонеального карциноматоза (PCI 21) с вовлечением отводящей кишки дистальнее гастро-энтероанастомоза. Произведена паллиативная резекция оперированного желудка и отводящей кишки с реконструкцией по Ру. По данным биопсии верифицированы метастазы умеренно дифференцированной аденокарциномы (HER2neu отрицательная экспрессия, MSI не выявлена, PDL-1 отрицательная экспрессия). После операции явления непроходимости полностью разрешились, однако через месяц после операции у пациента отмечено нарастание общего и прямого билирубина, при УЗИ и СКТ отмечены признаки билиарной гипертензии за счет опухолевого инфильтрата в воротах печени. Проведена серия паллиативных малоинвазивных вмешательств – чрескожное чреспеченочное дренирование желчных протоков, установка наружно-внутреннего билиарного дренажа, стентирование общего желчного протока. Через 3 мес. после паллиативной операции начата системная химиотерапия по схеме FOLFOX. В течение 6 мес. проведено 8 курсов, отмечена стойкая клиническая ремиссия. В течение последующих 8 мес. пациент находился под динамическим наблюдением в удовлетворительном состоянии.

Через 16 мес. после реоперации на брюшной полости вновь появились боли в животе, тошнота, рвота после приема пищи. При обследовании заподозрено прогрессирование опухолевого процесса, рентгенологически и эндоскопически отводящая кишка полностью непроходима за счет сдавления извне. Принято решение о повторной операции по жизненным показаниям. При лапаротомии по всем отделам висцеральной и париетальной брюшины определяются множественные диссеминаты от просовидных до сливных 3–4 см, формирующие многоуровневую кишечную непроходимость. В эпигастральной области определялся конгломерат с вовлечением петель тонкой кишки, поперечно-ободочной кишки и брюшной стенки с резким сужением просвета кишечника. Произведена интраоперационная эзофагогастроеюноскопия, назо-интестинальная интубация с одномоментным разделением опухолевых сращений. Сформирован обходной илео-илеоанастомоз анастомоз, а также выполнена еюностомия по Витцелю. После реабилитации возобновлена системная химиотерапия по схеме FOLFOX с редукцией доз препаратов на 20% на фоне поддерживающей терапии (энтеральное зондовое и парентеральное питание). В процессе химиотерапии пассаж по кишечнику полностью

восстановился, пациент вернулся к пероральному питанию в полном объеме, еюностомический зонд удален. Проведено 11 курсов химиотерапии, достигнута клиническая ремиссия по данным ПЭТ КТ.

Через 8 мес. после второй паллиативной операции вновь наросли явления многоуровневой тонкокишечной непроходимости. Предпринята попытка очередной паллиативной операции, в ходе которой отмечен выраженный спаечный процесс на фоне карциноматоза. Произведено частичное рассечение спаек, назо-интестинальная интубация. Начата химиотерапия паклитакселом на фоне парентерального питания. В ходе проводимой терапии у пациента сохранялись явления интермиттирующей кишечной непроходимости, через 2 мес. после третьей паллиативной операции развился острый мезентериальный тромбоз, послуживший непосредственной причиной смерти пациента через 3 года с момента постановки диагноза.

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует важную роль паллиативных вмешательств при реализации программ лекарственной терапии у пациентов с осложненными формами распространенного рака желудка. В данном случае у молодого пациента отмечено раннее прогрессирование рака желудка после комбинированного лечения в виде распространенного перитонеального карциноматоза, осложненного явлениями кишечной непроходимости и механической желтухой. Выполнение серии паллиативных вмешательств (устранение непроходимости, шунтирующие операции, еюностомия, интервенционные вмешательства на желчных путях) и множественных курсов системной химиотерапии позволило продлить жизнь пациента в общей сложности на 27 мес. с момента выявления карциноматоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, паллиативная хирургия занимает важное место в лечение осложненных форм рака желудка IV стадии. Несмотря на развитие малоинвазивных технологий (эндоскопических, интервенционных), по прежнему имеют место клинические ситуации, когда единственным способом помощи пациенту является хирургическое вмешательство. Объем паллиативной операции может варьировать от минимального воздействия для устранения жизнеугрожающего состояния (прошивание кровоточащей язвы или выведение стомы) до больших резекционных объемов (паллиативная гастрэктомия с резекцией соседних органов). Паллиативные вмешательства, существенно не влияя на течение онкологического процесса, оказывают опосредованное воздействие на выживаемость, поскольку позволяют устранить те осложнения опухоли, которые могут явиться непосредственной причиной гибели онкологических больных. Это в свою очередь создает условия для реализации современных программ лекарственной терапии, направленных на достижение клинической ремиссии и значительное продление жизни пациентов с распространенными формами рака желудка. В случае неэффективности химиотерапии или возобновления опухолевого роста после ранее достигнутой ремиссии паллиативные вмешательства направлены на сохранение приемлемого качества жизни больных.

Литература

1. *Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с.*

2. *Harada K et al. Palliative care for advanced gastric cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2020 Jul;20(7):575-580. doi: 10.1080/14737140.2020.1781620. Epub 2020 Jun 23.*

3. *Sheibani S et al. Natural history of acute upper GI bleeding due to tumours: short-term success and long-term recurrence with or without endoscopic therapy. Aliment Pharmacol Ther. 2013 Jul;38(2):144-50.*

4. *Meehan T et al. Outcomes of transcatheter arterial embolization for acute hemorrhage originating from gastric adenocarcinoma. J Vasc Interv Radiol, 25(6), 847–851 (2014).*

5. *Park S et al. Transcatheter Arterial Embolization for Gastrointestinal Bleeding Associated with Gastric Carcinoma: Prognostic Factors Predicting Successful Hemostasis and Survival. J Vasc Interv Radiol, 28(7), 1012–1021 (2017).*

6. *Yu J et al. Role of palliative radiotherapy in bleeding control in patients with unresectable advanced gastric cancer. BMC Cancer. 2021 Apr 15;21(1):413.*

7. *Harada K et al. Palliative care for advanced gastric cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2020 Jul;20(7):575-580. doi: 10.1080/14737140.2020.1781620. Epub 2020 Jun 23.*

8. *Ignjatovic N, et al. Perforation of gastric cancer - What should the surgeon do? Bosn J Basic Med Sci. 2016 Jul 2;16(3):222-6.*

9. *Hata T et al. The best surgical approach for perforated gastric cancer: One-stage vs. two-stage gastrectomy. Gastric Cancer 2014;17(3):578-87.*

10. *Lotti M et al. Laparoscopic Witzel jejunostomy. J Minim Access Surg. 2021 Jan-Mar;17(1):127-130.*

11. *Chen P et al. Surgical intervention for malignant bowel obstruction caused by gastrointestinal malignancies. World J Gastrointest Oncol. 2020 Mar 15;12(3):323-331.*

12. *Troncone E et al. Malignant gastric outlet obstruction: Which is the best therapeutic option? World J Gastroenterol. 2020 Apr 28;26(16):1847-1860.*

13. *Jeurnink SM et al. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. BMC Gastroenterol. 2007 Jun 8;7:18.*

14. *Bednarsch J et al. Influence of peritoneal carcinomatosis on perioperative outcome in palliative gastric bypass for malignant gastric outlet obstruction - a retrospective cohort study. World J Surg Oncol. 2020 Jan 31;18(1):25*

15. *Bleicher J et al. Current management of malignant bowel obstructions: a survey of acute care surgeons and surgical oncologists. Trauma Surg Acute Care Open. 2021 Jun 16;6(1):e000755.*

16. *Fujitani K. et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): A phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016, 17, 309–318.*

17. *Mariette C et al; FREGAT Working Group. Palliative resection for advanced gastric and junctional adenocarcinoma: which patients will benefit from surgery? Ann Surg Oncol. 2013 Apr;20(4):1240-9.*

18. *Park JY et al. Impact of Palliative Gastrectomy in Patients with Incurable Gastric Cancer. Medicina (Kaunas). 2021 Feb 26;57(3):198.*

19. *Cowling J, et al. Peri-operative Outcomes and Survival Following Palliative Gastrectomy for Gastric Cancer: a Systematic Review and Meta-analysis. J Gastrointest Cancer. 2021 Mar;52(1):41–56.*

20. *Cunningham D et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N. Engl. J. Med. 2006, 355, 11–20.*

21. *Yamashita K et al. Risk Factors for Poor Compliance with Adjuvant S-1 Chemotherapy for Gastric Cancer: A Multicenter Retrospective Study. Ann. Surg. Oncol. 2017, 24, 2639–2645.*

22. *Хомяков В.М., Рябов А.Б., Колобаев И.В., Болотина Л.В., Уткина А.Б., Соболев Д.Д., Кузнецова О.С., Каприн А.Д. Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением в сочетании с системной химиотерапией – новый подход в лечении больных раком желудка с перитонеальным карциноматозом // Сибирский онкологический журнал. 2020;19(4):49–58.*

23. *Cho JH et al. Comparison of Surgery Plus Chemotherapy and Palliative Chemotherapy Alone for Advanced Gastric Cancer with Krukenberg Tumor. Cancer Res Treat. 2015 Oct;47(4):697-705.*

24. *Yu P et al. Treatment strategy and prognostic factors for Krukenberg tumors of gastric origin: report of a 10-year single-center experience from China. Oncotarget. 2017 Aug 1;8(47):82558-82570.*

Паллиативное лечение больных раком желудка с карциноматозом брюшины с использованием внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением

В.М. Хомяков, А.Б. Рябов, А.Б. Уткина, Д.Д. Соболев, А.В. Чайка, А.К. Кострыгин, С.А. Аксенов, Л.В. Болотина, О.С. Кузнецова

Для цитирования: Паллиативное лечение больных раком желудка с карциноматозом брюшины с использованием внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением / В.М. Хомяков, А.Б. Рябов, А.Б. Уткина, Д.Д. Соболев, А.В. Чайка,А.К. Кострыгин, С.А. Аксенов, Л.В. Болотина, О.С. Кузнецова // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 172—178.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на неуклонное снижение заболеваемости в последние десятилетия, рак желудка (РЖ) по итогам 2019 года занимает 6-е место (5,7%) в структуре онкологической заболеваемости и 3-е место среди причин смертности от злокачественных новообразований в Российской Федерации.

Несмотря на совершенствование методов диагностики, среди заболевших по прежнему преобладают пациенты с распространенным опухолевым процессом. Одним из основных проявлений генерализации при РЖ остается перитонеальный карциноматоз. Более чем у 50% пациентов, погибших в результате прогрессирования РЖ, на вскрытии обнаруживают перитонеальные метастазы.

Развитию перитонеального карциноматоза способствуют инвазия опухоли серозной оболочки желудка, наличие свободных опухолевых клеток в брюшной полости, регионарное метастазирование, а также диффузный тип первичной опухоли.

Наличие перитонеального карциноматоза у пациента с РЖ зачастую расценивается как терминальная стадия заболевания с ожидаемой продолжительностью жизни в отсутствии специального лечения от 3 до 5 мес. Данный контингент больных, как правило, не подлежит радикальному хирургическому лечению за исключением небольшой группы больных с ограниченной диссеминацией.

Более 20% больных с диссеминацией по брюшине, находящихся на лечении в общехирургических стационарах, получает лишь симптоматическую помощь по неотложным показаниям. Нередко паллиативная помощь сводится лишь к повторным лапароцентезам для эвакуации асцитической жидкости из брюшной полости. Основным методом специального лечения диссеминированного РЖ, согласно существующим клиническим рекомендациям, является системная химиотерапия на основе фторпиримидинов, препаратов платины и таксанов. Однако даже применение современных схем системного лечения не позволяет преодолеть медиану выживаемости в 7–10 мес., поскольку эффективность системного лечения при перитонеальном карциноматозе ниже, чем при гематогенных метастазах, особенно при перстневидноклеточном раке.

Для диагностики перитонеальной диссеминации наиболее эффективным методом является диагностическая лапароскопия, которая позволяет визуально оценить как состояние первичной опухоли, так и наличие диссеминации по париетальной и висцеральной брюшине, ее распространенность и наличие асцита. На сегодняшний день одним из перспективных методов паллиативного лечения перитонеального карциноматоза является внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (ВАХД). Впервые данная процедура была осуществлена в Мюнстерском университете в Германии в 2011 году. В

ходе последующих исследований была продемонстрирована высокая эффективность применения цитостатиков в виде терапевтического аэрозоля в условиях карбоксиперитонеума по сравнению с другими способами внутрибрюшного лекарственного воздействия. По данным доклинических исследований, при аэрозольном введении цитостатиков в условиях повышенного давления достигается более глубокое их проникновение в опухолевую ткань, а также более гомогенное распределение по брюшной полости по сравнению с обычным внутрибрюшным введением или гипертермической интраоперационной внутрибрюшной химиотерапией. Работы, посвященные применению ВАХД при перитонеальном карциноматозе у больных РЖ, также продемонстрировали обнадеживающие результаты. Так, у 25% пациентов наблюдался полный патоморфологический ответ на проведенное лечение, у 34% пациентов отмечен частичный ответ либо стабилизация опухолевого процесса.

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России стал первым учреждением в стране, освоившим методику ВАХД при диссеминированном РЖ в 2013 году. В институте был разработан протокол лечения больных первичным и рецидивным РЖ с перитонеальным карциноматозом, согласно которому больным проводят повторные сеансы ВАХД с препаратами цисплатин (30 мг/м^2) и доксорубицин (6 мг/м^2) в комбинации со стандартной системной химиотерапией.

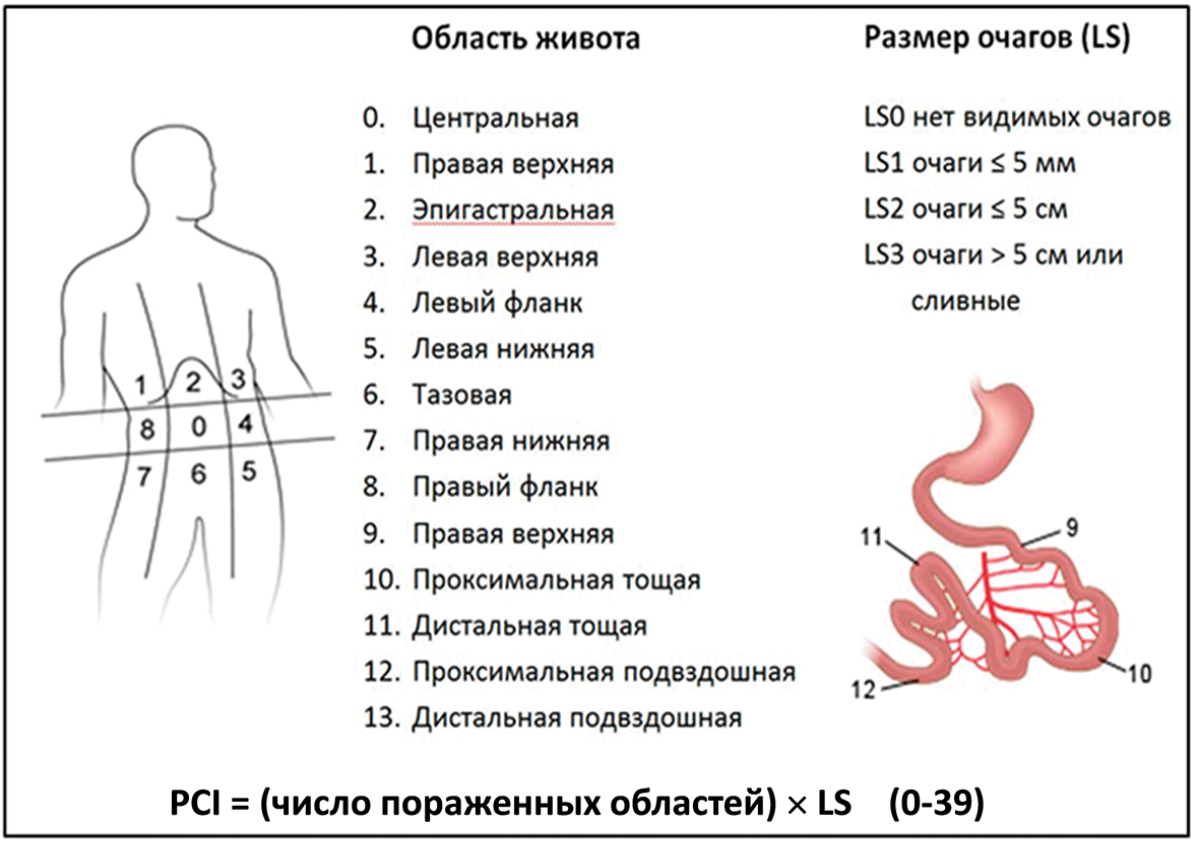


Рис. 1. ***Перитонеальный раковый индекс (Peritoneal Cancer Index, PCI)***

МЕТОДИКА ВАХД

ВАХД – новый способ доставки препаратов в виде аэрозольной взвеси в брюшную полость. Длительное поддержание пневмоперитонеума и преобразование растворов с противоопухолевыми препаратами в мелкодисперсную взвесь способствуют лучшему их проникновению в пораженные опухолью ткани. Главной особенностью внутрибрюшного действия препаратов является хорошая переносимость без выраженных побочных эффектов, связанных, прежде всего, с наличием гематоперитонеального барьера, который позволяет сохранить минимальную концентрацию противоопухолевых агентов в кровяном русле без развития системной токсичности. Сочетание данного метода с курсами системной химиотерапии может улучшить выживаемость и качество жизни больных РЖ с перитонеальной диссеминацией.

Показанием к выполнению ВАХД является наличие гистологически подтвержденного диссеминированного рака желудка либо перитонеальный рецидив после ранее проведенного радикального лечения при отсутствии других отдаленных метастазов, ургентных осложнений опухолевого процесса и удовлетворительном общем состоянии больного (ECOG 0-1).

Интраоперационно во время процедуры ВАХД выполняется оценка распространенности перитонеального карциноматоза по системе PCI (перитонеальный раковый индекс), разработанной P.H. Sugarbaker (рис. 1).

Предложенный метод оценки PCI имеет важное прогностическое значение, так как характеризует не только исходную распространенность перитонеального карциноматоза, но и позволяет оценить динамику на фоне лечения, а также определяет показания для циторедуктивной операции. Многолетний опыт МНИОИ им. П.А. Герцена продемонстрировал простоту, хорошую воспроизводимость и высокую эффективность данного метода при оценке распространенности перитонеального карциноматоза.

Для проведения сеанса ВАХД используют общую комбинированную мультимодальную анестезию с искусственной вентиляцией легких.

После обработки операционного поля осуществляют лапароскопический доступ в брюшную полость и производят последовательный осмотр доступных видеоревизии отделов брюшной полости с подсчетом PCI по методу Sugarbaker.

Для верификации карциноматоза и оценки лечебного патоморфоза выполняют множественную биопсию измененных участков (не менее 3–4 фрагментов).

Через дополнительно установленный троакар в брюшную полость устанавливают устройство для подачи аэрозоля и осуществляют распыление растворов химиопрепаратов. Терапевтический аэрозоль выдерживают в брюшной полости в течение 30 минут на фоне постоянного карбоксиперитонеума 12 мм рт. ст. (рис 2, 3). По окончании времени экспозиции производят эвакуацию остатков аэрозоля в централизованную систему удаления медицинских газов через два последовательно установленных фильтра.

В раннем послеоперационном периоде больным проводятся инфузионная терапия, обезболивание, контроль жизненных функций и лабораторных показателей.

После выписки из стационара пациенту возобновляют курсы системной химиотерапии по одной из стандартных схем (XELOX, FOLFOX, FLOT), но не ранее чем через неделю после процедуры.

Повторные сеансы ВАХД проводятся с интервалом 6–8 недель.

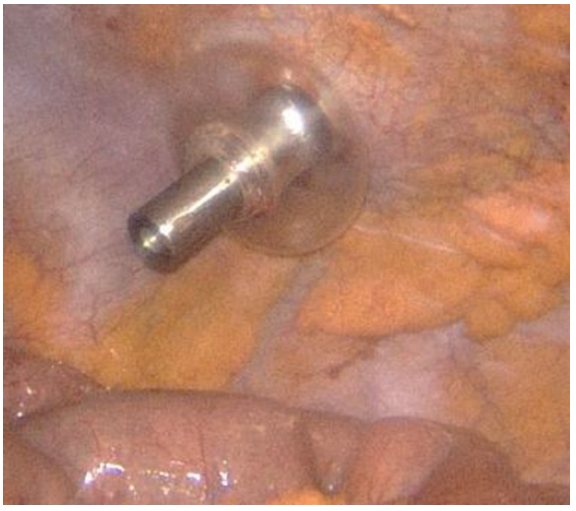


Рис. 2. ***Видеонаблюдение по монитору за процессом внутриполостного распыления растворов***



Рис. 3. ***Вид операционного поля с проекционным расположением портов***

ОЦЕНКА ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ

Оценка клинического ответа опухоли проводится по методу RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Основными критериями эффективности по данным инструментального обследования (ЭГДС, УЗИ или КТ) являются: уменьшение протяженности опухоли, толщины стенок желудка в зоне поражения, уменьшение в размерах измененных лимфатических узлов, размеров очагов по брюшине, отсутствие асцита либо уменьшение его объема и темпов накопления.

Объективная оценка лечебного ответа на лечение при перитонеальных метастазах остается сложной задачей из-за малого объема исследуемого материала и отсутствия единого стандарта.

Немецким патологом W. Solass была предложена специальная шкала для оценки лечебного патоморфоза в очагах перитонеального карциноматоза –Peritoneal Regression Grading Score (PRGS): PRGS 1 – полный ответ (*англ.* complete response); PRGS 2 – выраженный ответ (major response); PRGS 3 – слабый ответ (minor response); PRGS 4 – отсутствие ответа (см. рис. 4).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДА

В торакоабдоминальном хирургическом отделении МНИОИ им. П.А. Герцена ВАХД проведена 251 больному РЖ. Средний возраст составил 53 года (22–78 лет). Среди пролеченных было 102 (40,6%) мужчины и 149 (59,3%) женщин. В 202 (80,5%) случаях был диагностирован синхронный перитонеальный карциноматоз, а в 49 (19,5%) наблюдениях отмечен перитонеальный рецидив РЖ после ранее проведенного хирургического или комбинированного лечения. Значение индекса PCI варьировало от 2 до 39 баллов. В зависимости от распространенности перитонеального карциноматоза пациенты были разде-

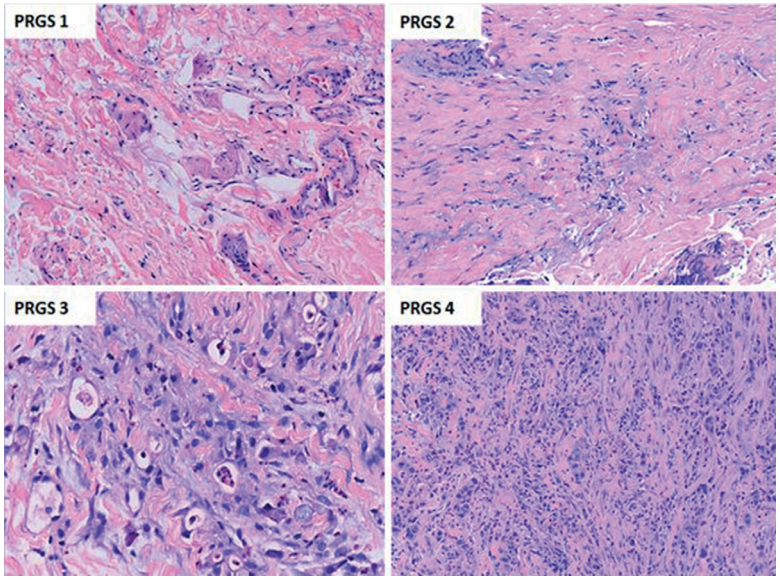


Рис. 4. ***PRGS 1 – полный ответ: отсутствие опухолевых клеток; PRGS 2 – выраженный ответ: преобладание регрессионных изменений (фиброз, некрозы, скопления муцина) в очагах над остаточными опухолевыми элементами; PRGS 3 – слабый ответ: преобладание остаточной опухоли над регрессионными изменениями; PRGS 4 – отсутствие ответа: опухолевая ткань без признаков регресса***

лены на 3 группы: у 137 (54,6%) больных значение PCI составило менее 10 баллов, PCI от 10 до 18 баллов наблюдался у 56 (22,3%) больных, 18 баллов и более – у 58 (23,1%). Диффузный тип опухоли являлся преобладающей гистологической формой РЖ (226 больных, 90%), кишечный тип был диагностирован у 18 больных (7,2%), смешанный – у 7 пациентов (2,8%).

Частота послеоперационных осложнений составила 16,9%, летальность – 0,34%.

Самым частым нежелательным явлением в первые сутки после операции была боль в местах установки троакаров (65,1%), купируемая приемом анальгетиков. Нередко пациенты предъявляли жалобы на тошноту без позывов на рвоту в раннем послеоперационном периоде. В двух случаях (4,6%) была десерозирована тонкая кишка при установке троакаров, что потребовало наложения серозно-мышечных швов. В одном наблюдении при выполнении биопсии диафрагмы диагностирована перфорация с развитием карбокситоракса, что потребовало дополнительного дренирования плевральной полости (CTCAE 3). Подкожная эмфизема в месте введения иглы Вереша зафиксирована у двух больных, грыжа в области установки троакара – в одном наблюдении. Средний срок нахождения в стационаре составил 3 дня. Тяжелые осложнения в виде перфорации тонкой кишки и перитонита развились у трех больных. В двух случаях причиной перфорации явилось, вероятнее всего, ятрогенное повреждение кишки на фоне спаечного процесса; еще у одной пациентки имелось ущемление троакарной грыжи. В двух случаях подобные осложнения привели к летальному исходу вследствие некупируемого гнойно-воспалительного процесса.

Лечебный патоморфоз по данным повторной биопсии с помощью международной шкалы PRGS был оценен у 104 больных, получивших более одного сеанса ВАХД. Лишь у 9 больных (8,7%) в повторных биоптатах брюшины было зафиксировано отсутствие лечебного патоморфоза (PRGS 4), слабо выраженные признаки лечебного патоморфоза (PRGS 3) были выявлены у 28 (27%) больных, у 43 больных (41,3%) был отмечен выраженный лечебный патоморфоз (PRGS 2) и у 24 (23%) отмечен полный морфологический ответ в виде

фиброзной ткани без элементов опухоли (PGRS 1). Случаи полного ответа подтверждены иммуногистохимическим исследованием на панцитокератин.

Был проведен анализ динамики показателя PCI на втором сеансе ВАХД. Для исключения влияния субъективного фактора был введен допуск, при котором изменения индекса в пределах ±25% от исходного расценивали как стабилизацию. Соответственно нарастание PCI более чем на 25% характеризовали как прогрессирование. В 17,4% наблюдений показатель PCI стал ниже стартового, у 58,8% пациентов отмечена стабилизация на прежнем уровне, а у 24,8% была констатирована отрицательная динамика. Следует отметить, что изменение индекса PCI не всегда коррелировало с лечебным патоморфозом: были зафиксированы случаи нарастания PCI на фоне выраженного лечебного патоморфоза в биоптатах брюшины и наоборот. В большинстве наблюдений полного и частичного ответа очаги карциноматоза замещаются фиброзной тканью.

При оценке выживаемости больных с синхронным перитонеальным карциноматозом медиана выживаемости составила 15 мес., годичная выживаемость (Kaplan-Meier) – 69,7%. При метахронном карциноматозе медиана выживаемости была выше и составила 18 мес., годичная выживаемость – 70%.

Была произведена оценка выживаемости больных в зависимости от основных прогностических факторов: начального уровня PCI и ответа на системную химиотерапию.

При сравнении выживаемости больных РЖ с синхронным карциноматозом в группе, получавшей химиотерапию в комбинации с ВАХД, и в ретроспективной группе, получавшей только системную терапию, методом псевдорандомизации зафиксировано достоверное увеличение медианы выживаемости в группе ВАХД ($p<0,0001$, Propensity Score Analysis).

Таким образом, ВАХД – безопасная и эффективная методика лечения больных РЖ с изолированным синхронным или метахронным перитонеальным карциноматозом. ВАХД может быть рекомендована для использования в комбинации с системной лекарственной терапией. Предлагаемый метод может применяться в центрах, оснащенных необходимым оборудованием для проведения процедуры ВАХД при наличии прошедшего обучение медицинского персонала.

Литература

1. *Каприн А.Д., ред. Злокачественные новообразования в России в 2019 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. М., 2020: 4–11.*

2. *Atsushi Nashimoto, Kohei Akazawa, Yoh Isobe, Isao Miyashiro, Hitoshi Katai, Yasuhiro Kodera, Shunichi Tsujitani, Yasuyuki Seto, Hiroshi Furukawa, Ichiro Oda, Hiroyuki Ono, Satoshi Tanabe, Michio Kaminishi. Gastric cancer treated in 2002 in Japan: 2009 annual report of the JGCA nationwide registry. Gastric Cancer. 2013;16(1):1-27. DOI: 10.1007/s10120-012-0163-4*

3. *Irene Thomassen, Yvette R van Gestel, Bert van Ramshorst, Misha D Luyer, Koop Bosscha, Simon W Nienhuijs, Valery E Lemmens, Ignace H de Hingh. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors. Int J Cancer 2014 Feb 1;134(3):622-8. doi: 10.1002/ijc.28373.*

4. *F Roviello, D Marrelli, G de Manzoni, P Morgagni, A Di Leo, L Saragoni, A De Stefano, Italian Research Group for Gastric Cancer. Prospective study of peritoneal recurrence after curative surgery for gastric cancer. Br J Surg2003 Sep;90(9):1113-9. doi: 10.1002/bjs.4164.*

5. *B Sadeghi, C Arvieux, O Glehen, A C Beaujard, M Rivoire, J Baulieux, E Fontaumard, A Brachet, J L Caillot, J L Faure, J Porcheron, J L Peix, Y François, J Vignal, F N Gilly. Peritoneal car-*

cinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. Cancer. 2000 Jan 15;88(2):358-63. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(20000115)88:2<358::aid-cncr16>3.0.co;2-o.

6. *Masafumi Kuramoto, Shinya Shimada, Satosi Ikeshima, Akinobu Matsuo, Yasushi Yagi, Masakazu Matsuda, Yutaka Yonemura, Hideo Baba. Extensive intraoperative peritoneal lavage as a standard prophylactic strategy for peritoneal recurrence in patients with gastric carcinoma. Ann Surg. 2009 Aug;250(2):242-6. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b0c80e.*

7. *Fernando Rivera, M Eugenia Vega-Villegas, Marta F López-Brea. Chemotherapy of advanced gastric cancer. Cancer Treat Rev. 2007 Jun; 33(4):315-24. doi: 10.1016/j.ctrv.2007.01.004.*

8. *Бесова Н.С., Бяхов М.Ю., Константинова М.М., Лядов В.К., Тер-Ованесов М.Д., Трякин А.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка. Russco, 2018. Doi:10.18027/2224–5057–2018–8–3s2–273–288.*

9. *Mohammad Alyami, Martin Hübner , Fabian Grass , Naoual Bakrin , Laurent Villeneuve, Nathalie Laplace, Guillaume Passot, Olivier Glehen, Vahan Kepenekian. Pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy: rationale, evidence, and potential indications. Lancet Oncol. 2019 Jul;20(7):e368-e377. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30318-3.*

10. *Daryl K A Chia, Jimmy B Y So. Recent Advances in Intra-peritoneal Chemotherapy for Gastric Cancer. J Gastric Cancer. 2020 Jun;20(2):115-126. doi: 10.5230/jgc.2020.20.e15. Epub 2020 Apr 10.*

11. *Andrea Di Giorgio, Carlo Alberto Schena, Miriam Attalla El Halabieh, Carlo Abatini, Emanuele Vita, Antonia Strippoli, Frediano Inzani, Elena Rodolfino, Bruno Romanò, Fabio Pacelli, Stefano Rotolo. Systemic chemotherapy and pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): A bidirectional approach for gastric cancer peritoneal metastasis. Surg Oncol. 2020 Sep;34:270-275. doi: 10.1016/j.suronc.2020.05.006. Epub 2020 Jun 3.*

12. *Wiebke Solass, Reinhold Kerb, Thomas Mürdter, Urs Giger-Pabst, Dirk Strumberg, Clemens Tempfer, Jürgen Zieren, Matthias Schwab, Marc André Reymond. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: first evidence for efficacy. Ann Surg Oncol. 2014 Feb;21(2):553-9. doi: 10.1245/s10434-013-3213-1. Epub 2013 Sep 5.*

13. *M A Reymond, B Hu, A Garcia, T Reck, F Köckerling, J Hess, P Morel. Feasibility of therapeutic pneumoperitoneum in a large animal model using a microvaporisator. Surg Endosc. 2000 Jan;14(1):51-5. doi: 10.1007/s004649900010.*

14. *Wiebke Solaß, Alexander Hetzel, Giorgi Nadiradze, Emil Sagynaliev, Marc A Reymond. Description of a novel approach for intraperitoneal drug delivery and the related device. Surg Endosc. 2012 Jul;26(7):1849-55. doi: 10.1007/s00464-012-2148-0.*

15. *Clarisse Eveno, Aminata Haidara, Ibrahim Ali, Cynthia Pimpie, Massoud Mirshahi, and Marc Pocard. Experimental pharmacokinetics evaluation of chemotherapy delivery by PIPAC for colon cancer: first evidence for efficacy. Pleura Peritoneum. 2017 Jun 1; 2(2): 103–109. doi: 10.1515/pp-2017-0015.*

16. *Giorgi Nadiradze, Urs Giger-Pabst, Juergen Zieren, Dirk Strumberg, Wiebke Solass, Marc-André Reymond. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with Low-Dose Cisplatin and Doxorubicin in Gastric Peritoneal Metastasis. J Gastrointest Surg. 2016 Feb;20(2):367-73. doi: 10.1007/s11605-015-2995-9.*

17. *Sugarbaker P.H. Patterns of spread of recurrent intraabdominal sarcoma. Peritoneal carcinomatosis. 1998. P. 65–78*

18. *Wiebke Solass, Christine Sempoux, Sönke Detlefsen, Norman J. Carr, and Frédéric Bibeau. Peritoneal sampling and histological assessment of therapeutic response in peritoneal metastasis: proposal of the Peritoneal Regression Grading Score (PRGS). Pleura Peritoneum. 2016 Jun 1. 1(2): 99–107. doi: 10.1515/pp-2016-0011.*

Паллиативное хирургическое лечение больных злокачественными новообразованиями печени

Д.В. Сидоров, М.Б. Потиевский, Р.И. Мошуров, Н.А. Гришин

Для цитирования: Паллиативное хирургическое лечение больных злокачественными новообразованиями печени / Д.В. Сидоров, М.Б. Потиевский, Р.И. Мошуров, Н.А. Гришин // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 179—189.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость раком печени составляет 4,7% всех злокачественных новообразований и находится на 3-м месте среди ЗНО пищеварительной системы после колоректального рака (9,7%) и рака желудка (8,2%). Однако по летальности (8,2%) он находится практически на одном уровне с ними. Выделяют две формы первичного рака – растущую из поврежденной паренхимы гепатоцеллюлярную карциному (80%) и из стенки внутрипеченочных желчных протоков — холангиоцеллюлярный рак. Ежегодно в мире регистрируется около 600 тыс. больных гепатоцеллюлярным раком. Соотношение мужчин и женщин 5:3. Основной причиной развития гепатоцеллюлярного рака является вирусное повреждение клеток печени – хронические гепатиты С и В – почти 90% больных, с исходами в цирроз. Вторую группу опухолевых поражений печени составляют гематогенные метастазы опухолей, локализующиеся в основном в толстой кишке, молочной и поджелудочной железе, легких. Метастазы в печень встречаются в 8–10 раз чаще, чем первичные опухоли. Они выявляются практически у половины больных колоректальным раком, причем в 25% случаев одновременно с первичной опухолью — синхронные, и у остальных в течение первых трех лет наблюдения — метахронные. Заболеваемость раком печени и внутрипеченочных желчных протоков постоянно увеличивается. В РФ в 2011 году она составляла 4,7 на 100 тыс. населения, а в 2018-м – уже 5,9. Учитывая, что наиболее частой причиной метастазов в печень является колоректальный рак, интересны цифры распространенности рака прямой и ободочной кишки. Заболеваемость раком прямой кишки увеличилась за последние 10 лет с 77,7 до 111,6 на 100 тыс. населения, а ободочной с 97,5 до 149,6 в 2018 году. Для паллиативного лечения наибольший интерес представляют показатели больных с IV стадией заболевания. Удельный вес этой группы для первичного рака печени составляет 57,6%, для ободочной и прямой кишки — 26,2% и 22,0% соответственно, в подавляющем большинстве случаев за счет внутрипеченочного метастазирования. Вместе с тем 5-летняя выживаемость больных этих групп достаточно высока. Для печеночных карцином она составляет 33,1% на всю группу, для рака ободочной и прямой кишки — 53,4% и 53,6% соответственно. С другой стороны, весьма высока летальность в течение первого года с момента установления диагноза – 66,5% для опухолей печени, 24,1–21,1% — для колоректального рака, что обусловлено высоким удельным весом запущенных форм. Учитывая эти показатели, необходимость проведения паллиативных методов как лечения, так и помощи весьма актуальна и носит более интенсивный характер в течение первого года и плановый программируемый на протяжении оставшейся жизни.

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК

У больных опухолевым поражением печени имеются особенности, не характерные для других злокачественных новообразований. Возможность радикального хирургического лече-

ния при гепатоцеллюлярном раке определяется не только стадией заболевания – размером и локализацией опухоли, поражением лимфатических узлов и наличием отдаленных метастазов, то есть классификацией TNM, но и состоянием печеночной паренхимы, то есть выраженностью **гепатита/цирроза** печени. Если при наличии резектабельной опухоли определяется циркуляция вирусной РНК в крови пациента, то в первую очередь проводится противовирусная терапия. Рассмотрение вопроса о хирургических методах лечения, даже паллиативных, возможно только при отрицательной ПЦР. При наличии цирроза определяется его степень по классификации Чайльд-Пью (табл.). Она используется для оценки состояния больного с определением возможности операции, прогноза выживаемости и продолжительности жизни.

Таблица. ***Параметры оценки степени цирроза по Чайльд-Пью***

Оцениваемые параметры	Число баллов, в зависимости от значения параметра		
	1 балл	2 балла	3 балла
асцит	отсутствует	мягкий, легко поддается лечению	напряженный, плохо контролируемый
общий билирубин плазмы, мкмоль/л (мг/дл)	<34 (<2)	34–50 (2–3)	>50 (>3)
альбумин плазмы крови, г/л	>3,5	2,8–3,5	<2,8
печеночная энцефалопатия	отсутствует	степень I–II (легкая, терапевтически контролируемая)	степень III–IV (тяжелая, плохо контролируемая)
протромбиновый индекс (ПТИ), %	>60	40–60	<40
или	*или*	*или*	*или*
протромбиновое время (ПТВ), с	1–4	4–6	>6
или			
международное нормализованное отношение (МНО)	*или*	*или*	*или*
	<1,70	1,71–2,20	>2,20

Данная система является ориентировочной и не учитывает многие другие параметры состояния больного, например, варикозное расширение вен пищевода. Изменения уровней билирубина, альбумина, показателей гемостаза оцениваются в баллах, тяжесть асцита определяется пальпаторно и по эффективности действия диуретиков, выраженность энцефалопатии определяется по шкале West-Haven. Полученные баллы суммируются.

Класс А – 5–6 баллов — компенсированная стадия; выживаемость после трансплантации — 90%.

Класс В – 7–9 баллов — субкомпенсированная стадия; выживаемость после трансплантации 70%.

Класс С – 10–15 баллов — декомпенсация; выживаемость после трансплантации 18–19%.

При циррозе класса С невозможно никакое интервенционное воздействие, при В рассматривается вопрос о проведении малоинвазивных вмешательств. При циррозе, оценен-

ном в 5–6 баллов, возможно выполнение резекционных технологий, но с обсуждением объема в каждом конкретном случае. Возможность и эффективность трансплантации печени зависят не только от выраженности фиброза паренхимы. Она крайне сомнительна при классе С и бессмысленна при экстраорганных проявлениях рака печени, например, поражении регионарных лимфоузлов.

МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ

При выработке лечебной тактики у больных с **метастатическим поражением** печени приходится исходить из того, что это уже IV стадия процесса. Понятно, что паллиативные лечебные методики применяются в случае изолированного ее поражения. Однако это не исключает развития других вариантов прогрессирования в процессе лечения – перитонеальной диссеминации, гематогенных метастазов в легкие, кости, головной мозг, лимфогенное распространение опухолевых клеток. Поэтому при применении локальных методов лечения образований в печени должно проводиться комплексное обследование, чтобы вовремя вернуться к системному паллиативному или симптоматическому лечению.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Основными симптомами опухолевого поражения печени при запущенных формах, когда возможно только паллиативное лечение, являются:

Желтуха

Как правило, она носит смешанный характер. Патогенез ее связан с развитием билиарной гипертензии за счет сдавления внутрипеченочных протоков первичной опухолью или метастазами. Другой причиной может быть компрессия долевых протоков или гепатикохоледоха пораженными лимфоузлами ворот печени или гепатодуоденальной связки. Причем этот вариант возможен как при первичной карциноме печени – эти лимфоузлы являются региональными N1, так и при отдаленных метастазах колоректального рака – M1. По мере поражения паренхимы печени присоединяется второй механизм гипербилирубинемии – нарушение функции гепатоцитов и уменьшение их количества, а также замещение функционирующей паренхимы соединительной тканью при циррозе.

Портальная гипертензия

Синдром портальной гипертензии – это симптомокомплекс, возникающий при повышении давления в системе воротной вены. Фатальным осложнением портальной гипертензии является кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка. Кроме того, она является причиной развития асцита и печеночной энцефалопатии. В зависимости от уровня нарушения кровотока выделяют подпеченочный блок, внутрипеченочный и надпеченочный. Подпеченочным блоком называют нарушение кровотока в воротной вене до ее впадения в ворота печени. Причиной такого блока может являться опухолевый тромбоз или стеноз воротной вены, ее сдавление метастатически пораженными лимфоузлами ворот печени или опухолью. Внутрипеченочный блок развивается, как правило, при циррозе печени. При этом происходит сдавление фиброзом мелких синусоидных капилляров паренхимы, что значительно увеличивает периферическое сосудистое сопро-

тивление. Лечение синдрома портальной гипертензии направлено как на устранение самой причины заболевания, так и на уменьшение риска желудочно-кишечного кровотечения.

Болевой синдром

Болевой синдром при опухолях печени не является ведущим и манифистирует уже на некурабельных стадиях заболевания. В паренхиме практически отсутствуют нервные окончания и болевые рецепторы. Именно поэтому на начальных стадиях злокачественные новообразования протекают бессимптомно. Выраженная болезненность наступает при растяжении Глиссоновой капсулы, которая окутывает печень с трех сторон и является производным из висцерального листка брюшины, богатой нервными окончаниями, или при нарушении оттока желчи из внутрипеченочных протоков — состояние, описываемое как печеночная колика.

Опухолевая интоксикация

Так же как и при других локализациях, интоксикация прогрессирует по мере увеличения размеров и количества опухолевых узлов. Детерминирована потреблением новообразованием питательных веществ и кислорода, распадом и выбросом в кровеносное русло калия, мочевой и молочной кислоты, фосфатов, снижением уровня кальция.

Хирургические методы лечения:

- радикальные;
- циторедуктивные;
- паллиативные;
- противоопухолевые.

Устранение осложнений

Единственным методом радикального лечения злокачественных опухолей печени остается хирургический, обеспечивающий длительную выживаемость при комфортном уровне жизни. Однако неудовлетворительная функция печени, билобарное распространение процесса, внепеченочное метастазирование при первичном раке позволяют провести радикальное лечение лишь в 10–20% случаев. При метастатическом поражении печени оперативное вмешательство на первом этапе возможно не более чем у 10–15% больных, с применением периоперационной химиотерапии и использованием двухэтапных резекций у 30–35%. В случае полного удаления первичной опухоли печени с регионарным лимфатическим коллектором можно говорить о **радикальном** хирургическом вмешательстве. Операции у больных с метастазами в печень, учитывая IV стадию заболевания, даже в случае R0 резекции следует все-таки рассматривать как **циторедуктивные.** Все остальные инвазивные операции носят **паллиативный** характер. Из них можно выделить методики, направленные на устранение **осложнений и** собственно **противоопухолевые** вмешательства.

ПАЛЛИАТИВНЫЕ ИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Основными методами хирургического лечения опухолевых поражений печени при невозможности выполнения радикальных резекционных вмешательств являются малоинвазивные методики, такие как абляция опухолевых узлов и регионарная лучевая и химиотерапия — химиоэмболизация печеночной артерии (ХЭПА) и воротной вены (ХЭВВ), химиоинфузия в печеночную артерию (ХИПА), радиоэмболизация. Длительная экспозиция препарата за счет внутриартериальных инфузий или создание депо препарата при химиоэмболизации артерий

значительно повышает его концентрацию в опухоли без выраженного системного влияния. В настоящее время показана эффективность комбинированного применения данных методов, что позволяет осуществлять эффективное лечение опухолевых узлов размером до 8 см.

АБЛЯЦИОННЫЕ МЕТОДИКИ

Основным механизмом противоопухолевого воздействия этих методик является разрушение клеток под действием высокой или, наоборот, низкой температуры, что морфологически выражается в некрозе опухоли с минимальным повреждением здоровых тканей. С физической точки зрения выделяют следующие виды локального воздействия:

- радиочастотная термоабляция;
- микроволновая абляция;
- СВЧ-абляция;
- лазерная абляция;
- криодеструкция.

Основными показаниями к применению этих методов являются:

- наличие опухолевого поражения печени при имеющихся противопоказаниях к резекции (рецидивная опухоль, печеночная недостаточность, тяжелые соматические заболевания, отказ пациента от резекции);
- целесообразность выполнения циторедуктивного воздействия на очаги, оставшиеся после резекции печени;
- целесообразность малоинвазивного противоопухолевого воздействия в периоде ожидания ортотопической трансплантации печени;
- диаметр образований не более 3 см и количеством не более 3.

Полнота деструкции опухолевых очагов зависит от условий интраоперационной визуализации, техники пункции и местных анатомических особенностей (наличие крупных сосудов вблизи очагов, близость к диафрагме). Использование комбинации РЧА с методиками регионарной химиотерапии (ХЭПА, ХИПА) при олигометастазах позволяет повысить эффективность радиочастотной абляции с 61% при первом воздействии на опухолевый очаг до 83% за счет комбинации ишемического и гипертермического воздействия на опухоль. РЧА является относительно безопасным методом локального противоопухолевого воздействия, при использовании которого частота серьезных осложнений не превышает 5%. Применение радиочастотной абляции повышает выживаемость неоперабельных больных в рамках паллиативного лечения. В исследовании E. Brerber et al. у пациентов, которым проводилась радиочастотная абляция с адъювантной химиотерапией, было выявлено увеличение продолжительности жизни в сравнении с больными, которые получали только лекарственное лечение. При этом в исходе радиочастотной абляции наблюдалось снижение уровня ракового эмбрионального антигена и α-фетопротеина, что является благоприятным прогностическим фактором и может использоваться как маркер успешности лечения. В оценке эффективности РЧА приоритетными методами визуализации являются ПЭТ–ФДГ и МСКТ с внутривенным усилением. Частота достоверной оценки полноты деструкции опухоли после выполнения РЧА, по данным ПЭТ–ФДГ, составляет 95%, при МСКТ с контрастированием она достигает 89%. Определение уровня онкомаркеров в крови, УЗИ, игольная трепан-биопсия опухоли с морфологической оценкой имеют вспомогательное значение. Использование абляции в комбинированном лечении позволяет добиться результатов 1, 2-летней выживаемости больных с метастазами КРР 100% и 67,7% соответственно. При

гепатоцеллюлярной карциноме на фоне цирроза печени РЧА может продлить период в листе ожидания трансплантации без прогрессирования опухоли в сроки до 9 мес. Локализация очага в непосредственной близости от крупных желчных протоков может сопровождаться термическим повреждением их стенки или полых органов во время РЧ-воздействия, но не является абсолютным противопоказанием к РЧА. Оценка результатов РЧА целесообразна через 1 мес. после операции, так как в более ранние сроки увеличение размеров опухолевого узла по данным методов визуализации, накопление контрастного препарата или изотопного препарата могут быть обусловлены наличием перифокальной зоны воспалительных изменений в месте абляции. Критериями эффективной РЧА служат формирование контраст-негативной зоны по данным МСКТ, отсутствие накопления РФП с формированием аметаболической зоны в месте деструкции по данным ПЭТ-ФДГ. Выявление признаков резидуальной опухоли после РЧА является показанием для проведения повторных сеансов.
Криодеструкция — прямое воздействие жидкого азота, охлаждающего ткани до температуры минус 180°С. Непосредственное охлаждение опухоли с помощью специального устройства вызывает гибель клеток, а в окружении опухоли формируются микрососудистые тромбы, которые усугубляют повреждение за счет дополнительного нарушения ее питания.

Показания к применению криоабляции при первичном и метастатическом раке печени:

- невозможность радикального оперативного лечения, нерезектабельные опухоли;
- единичные опухоли диаметром до 4 см, множественные до 3 см;
- противопоказания к общему наркозу;
- безуспешность других методов лечения;
- адекватная функция печени;
- отсутствие венозного тромбоза;
- степень тяжести цирроза по классификации Чайлд-Пью: А и Б;
- отсутствие значимой коагулопатии.

Разрушение опухолевых узлов с помощью химических агентов—этанола, уксусной кислоты — в настоящее время практически не используется.

Методики регионарной химио- и радиотерапии:

- химиоинфузия через печеночную артерию (ХИПА);
- химиоэмболизация печеночной артерии (ХЭПА);
- химиоэмболизация воротной вены (ХЭВВ);
- радиоэмболизация печеночной артерии (РЭПА).

Данные методики применяются в основном при первичном раке печени. При метастатическом поражении они используются в случае отсутствия эффекта от нескольких линий системного лечения. Могут применяться в сочетании друг с другом или с полихимиотерапией. Основная цель регионарного лечения — создание высокой концентрации противоопухолевого агента в зоне интереса без выраженного системного воздействия. При химиоинфузии после катетеризации печеночной артерии проводится курсовое введение химиопрепарата, чаще всего оксалиплатина и доксорубицина в афферентные сосуды опухоли. Химиоэмболизация — введение в просвет сосуда эмболов, содержащих химиопрепарат. Таким образом, с одной стороны, происходит закупорка сосудов, кровоснабжающих опухоль, а с другой — цитостатик поступает непосредственно в ткань опухоли и не вызывает побочные эффекты, которые возникают при его введении в вену. При этом в самой опухоли создаются очень высокие концентрации препарата, невозможные при обычном введении. В настоящее время для эмболизации используют частицы поливинилалкоголя (PVA) от 50 до 1000 мкм,

сферические эмболы Bead Block и Embozene, спирали из платины и нержавеющей стали с желатиновыми губками. При масляной эмболизации используют контрастный препарат Lipiodol Ultrafluid и после его введения производят окклюзию артерии коллагеновой гемостатической губкой. Радиоэмболизация — введение эмболов, содержащих радиоактивные изотопы. Для этого обычно используют изотоп Итрий-90.

Артериальная химиоэмболизация позволяет достичь субъективного улучшения почти у 90% больных с неоперабельным ГЦР. Объективно определяемый эффект, в виде уменьшения размеров опухолевых узлов, зафиксирован у 30–33% пациентов. Стабилизация процесса имеет место у 28,7% больных. Один год проживают более половины больных — 51,0±7,1 %, 2 года – 24,5±6,1% больных. Медиана выживаемости больных с ГЦР составляет 12 мес. 1 и 2-летняя выживаемость достоверно выше при многократной химиоэмболизации, чем при однократной (p=0,001). Субъективное улучшение отмечено у 15 (50,0%) пациентов этой группы, существенного улучшения не наблюдалось у 8 (26,7%) больных, а у 7 (23,3%) на фоне прогрессирования болезни наступило ухудшение. У больных с метастазами в печень использование эндоваскулярных методик позволяет добиться уменьшения размеров опухолевых узлов у 43,3% пациентов, стабилизации — у 33,3%. Один год проживают более 50%, 2 года – 26,7%, 3 года – 20,0% больных. Медиана выживаемости больных с неоперабельными метастазами в печени колоректального рака составила 13,2 мес. Артериальная химиоэмболизация может считаться методом выбора лечения резистентных к системной химиотерапии метастазов в печени рака толстой кишки. Так, при прогрессировании метастатической болезни объективный ответ был получен более чем у 40% больных, в том числе и при множественном, билобарном поражении печени.

Химиоэмболизация и радиоэмболизация афферентных сосудов хорошо зарекомендовали себя как методы лечения опухолей печени, в том числе нерезектабельных. Перекрытие кровоснабжения опухолевого узла снижает интенсивность роста опухоли, позволяет предотвратить генерализацию онкологического процесса. Доставка с искусственным эмболом химиопрепарата или радиоизотопа способствует гибели патологических клеток и снижает вероятность развития побочных эффектов за счет локального действия повреждающих агентов. При этом сниженный кровоток в опухоли препятствует развитию резистентности к проводимой терапии.

Наибольшей эффективности удается достичь при совместном применении методов химиоэмболизации и радиочастотной или микроволновой абляции. Эмболизация сосудов уменьшает вероятность кровотечения при проведении абляции, а также позволяет редуцировать узлы более крупного размера. По мнению Z. Xu et al., применение химиоэмболизации в комбинации с микроволновой абляцией позволяет повысить выживаемость и улучшить качество жизни пациентов как при малом, так и при большом размере новообразования, свыше 5 см. Кроме того, показана эффективность лечения множественных поражений печени, до 10 узлов.

В настоящее время накоплен значительный опыт применения итрия-90 для радиоэмболизации сосудов печени. Терапевтический эффект достигается высокой суммарной очаговой дозой радиации при облучении самого опухолевого узла до 200 Гр, при незначительном облучении здоровых тканей — не более 30 Гр. Кроме того, в последнее время появились работы, согласно которым высокой эффективностью обладает галлий166. Применение радиоэмболизации позволяет снизить скорость прогрессирования заболевания у пациентов с первичным и метастатическим нерезектабельным раком печени, повысить качество и продолжительность жизни. При этом эффективность данного метода лечения превышает аналогичные показатели, полученные для химиоэмболизации. Данные об эффективности применения радиоэмболизации совместно с паллиативной химиотерапией сорафенибом получены у пациентов с сохранной функцией печени, не выделяя отдельно группу паллиативных пациентов.

МЕТОДЫ БИЛИАРНОЙ ДЕКОМПРЕССИИ

Под термином «механическая желтуха» подразумевают симптомокомплекс, возникающий при нарушении оттока желчи по желчным протокам и повышении в крови уровня билирубина (гипербилирубинемия), который оказывает токсическое влияние на организм. Причиной механической желтухи, как правило, является сдавление желчных протоков первичными или метастатическими опухолями печени и поджелудочной железы. При наличии механической желтухи невозможно ни хирургическое, ни химиотерапевтическое лечение основного заболевания. Дальнейший рост концентрации билирубина приводит к гибели пациента. Единственным способом снизить его концентрацию является восстановление оттока желчи из печени. Единственным эффективным методом устранения билиарной гипертензии, обусловленной сдавлением желчных протоков опухолями, является дренирование желчных протоков. Они выполняются под контролем рентгенотелевидения и (или) ультразвука. Различают следующие виды дренирования:

- наружное – при котором вся желчь отводится только наружу;
- наружно-внутреннее – при котором дренаж ставится таким образом, что желчь эвакуируется как наружу, так и в естественном направлении, в кишку.

Наружно-внутреннее дренирование более физиологично, поскольку позволяет участвовать желчи в процессе пищеварения. В некоторых случаях, когда опухолевое сдавление изолирует несколько разных сегментов желчного дерева, может потребоваться установка нескольких дренажей. Хотя дренирование и выполняет основную функцию, оно существенно ограничивает качество жизни пациента – дренаж постоянно раздражает брюшную стенку, требует постоянного ухода, есть риск его смещения или даже случайного удаления, а также развития инфекционных осложнений в месте стояния. Этих недостатков лишен метод *стентирования* желчных протоков. Суть его заключается в установке в зону сдавления желчного протока специального (чаще металлического) эндопротеза – стента, который поддерживает желчный проток в открытом состоянии за счет большой радиальной жесткости. При этом отток желчи будет осуществляться по желчному протоку, восстановленному при помощи стента. По мнению T. Ogura et al., M. Fukasava et al., применение эндоскопического стентирования, особенно металлических саморасширяющихся стентов, обеспечивает более высокую выживаемость пациентов за счет малой травматичности и меньшего риска развития воспалительных осложнений в сравнении с пластиковыми конструкциями. Отсутствие дренажа обеспечивает более высокое качество жизни. Возможна установка параллельных стентов при множественном поражении желчных протоков. Так, существуют две основные техники проведения подобных манипуляций: side-by-side и stent-in-stent. В первом случае стенты устанавливаются параллельно в соединяющихся желчных протоках, во втором – один вставляется в другой, так чтобы сформировать Y-образную структуру конечной конструкции. Проведение дренирования возможно в качестве подготовки к следующему этапу паллиативного лечения больного. Устранение билиарной обструкции может быть использовано для подготовки пациента к паллиативной эмболизации или абляции опухолевых узлов: данные методы приводят к значительному повышению продолжительности и качества жизни, однако противопоказаны при нарушении проходимости билиарного дерева.

ЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ МЕТОДИКИ ПРИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Рентгенхирургические методы в последние годы находят все более широкое применение в лечении больных с портальной гипертензией. К ним относятся:

- эндоваскулярная эмболизация варикозных вен пищевода и желудка;
- TIPS – эндоваскулярное наложение внутрипеченочного порто-кавального шунта;
- эндоваскулярная редукция селезеночного/печеночного кровотока (парциальная эмболизация селезеночной/печеночной артерии).

ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ЭМБОЛИЗАЦИЯ ВАРИКОЗНЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА

Это вмешательство выполняют при кровотечении из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка или при угрозе его возникновения. Через небольшой прокол на коже в воротную вену проводят тонкий катетер и устанавливают его в варикозно-расширенных венах. Через катетер вводят эмболизационные спирали, которые полностью закрывают варикозно-расширенные сосуды. Эффективность эмболизации достаточно высока. Практически у всех больных прекращается кровотечение и резко снижается риск его рецидива.

TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunting) – эндоваскулярное наложение внутрипеченочного порто-кавального шунта. TIPS – это искусственное внутрипеченочное соустье между воротной и печеночной веной. TIPS создает прямой сброс крови по относительно безопасному пути, обеспечивая декомпрессию системы воротной вены. В образовавшееся соустье устанавливают металлический каркас – стент, который не позволяет шунту закрыться.

ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ РЕДУКЦИЯ СЕЛЕЗЕНОЧНОГО/ПЕЧЕНОЧНОГО КРОВОТОКА (парциальная эмболизация селезеночной/печеночной артерии)

Чрескожным доступом (пункция бедренной артерии) в селезеночную артерию вводят спирали, которые не перекрывают ее просвет полностью, а лишь уменьшают объем кровотока. Таким образом, уменьшается приток, а следовательно, и отток крови от селезенки в воротную вену. Функция селезенки при этом не страдает.

Число больных первичным и метастатическим раком печени, нуждающихся в паллиативном лечении, постоянно увеличивается. Это обьясняется патогенезом развития гепатоцеллюлярной карциномы на фоне гепатита/цирроза и значительной частотой метастазирования в печень злокачественных опухолей. Хирургическое лечение в радикальном объеме возможно не более чем у 20–30% пациентов. Разработанные к настоящему времени паллиативные инвазивные методики направлены как на устранение и профилактику осложнений процесса, так и на увеличение продолжительности жизни больного и улучшение ее качества.

ПРОФИЛАКТИКА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ РЕЗЕКЦИЯХ ПЕЧЕНИ

Согласно современным публикациям наиболее частой причиной смерти больных после расширенной гемигепатэктомии (до 56—77%) является пострезекционная острая печеночная недостаточность, которая в дальнейшем является препятствием к проведению полихимиотерапии. Наряду с основными методами профилактики этого осложнения, такими как хирургические (тщательный выбор объема и метода резекции, применение кровосберегающих методик и др.) и анестезиологические (предоперационная подготовка, выбор анестезии с минимальным гепатотоксическим эффектом, поддержание относительной гиповолемии во время операции), в послеоперационном периоде в схеме инфузионной терапии широко применяют различные препараты, обладающие гепатопротекторными свойствами. Одним из самых эффективных и часто применяемых в клинической практике является Ремаксол (ООО ПОЛИСАН, СПб.). Каждый компонент Ремаксола обладает антиоксидантными, антигипоксантными и иммуномодулирующими свойствами. Янтарная кислота усиливает процессы клеточного дыхания, повышает устойчивость мембран гепатоцитов к гипоксии, метионин увеличивает синтез холина, обезвреживает токсичные продукты, рибоксин активизирует синтез нуклеотидов и обменные процессы в клетках и повышает их энергетический баланс, никотинамид способствует защите клеточных мембран от разрушения свободными радикалами. Поэтому Ремаксол, обладая многообразными гепатопротекторными свойствами, подтвержденными как в эксперименте, так и в клинической практике, используется в онкологии для профилактики и лечения печеночной недостаточности при хирургических вмешательствах на печени, а также при проведении химиотерапии.

В рекомендациях RUSSCO (версия 2021г.) раздел «Лечение гепатотоксичности у пациентов, получающих противоопухолевую терапию» содержит рекомендацию назначения Ремаксола для профилактики и коррекции гепатотоксических реакций в дозе 400—800 мл/сут внутривенного капельного ведения в течение 3—12 дней при различных типах поражения печени. При этом рекомендован следующий режим введения: 1) для профилактики лекарственного повреждения печени (ЛПП) — 400 мл внутривенно капельно 1 раз в сутки не менее четырех дней; 2) для лечения ЛПП — 400 мл внутривенно капельно 2 раза в сутки не менее четырех дней после каждого курса ПХТ.

Наш собственный опыт использования Ремаксола, а также проведенное в нашем институте сравнительное исследование Ремаксола (ООО ПОЛИСАН, СПб.) и Адеметионина (Гептрал, Hospira S.p.A., Италия) у онкологических больных после обширных резекций печени по поводу метастазов колоректального рака (Хороненко В.Э. и соавт. Анестезиология и реаниматология. 2014. № 4, с. 33—38) показали, что введение препарата Ремаксол по 800 мл в сутки, начиная с интраоперационного этапа и на протяжении пяти суток после операции, «позволило достичь лучших показателей интенсивности цитолитического и холестатического синдромов, белоксинтетической функции печени, пигментного обмена, состояния про- и антиоксидантной систем, а также уровня эндогенной интоксикации, которые были наиболее близкими к исходным.

Литература

1. *Долгушин Б.И., Косырев В.Ю., Рампрабанант С. Радиочастотная абляция в онкологии // Практическая онкология. 2007. № 4 (8). С. 219–227.*

2. *Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с.*

3. *Au K.P., Ho Chok K.S. Multidisciplinary approach for post-liver transplant recurrence of hepatocellular carcinoma: A proposed management algorithm // World Journal of Gastroenterology. 2018. № 45 (24). p. 5081–5094.*

4. *Cohen J.T., Miner T.J. Patient selection in palliative surgery: Defining value // Journal of Surgical Oncology. 2019. № 1 (120). p. 35–44.*

5. *Cunningham S.C. et al. Palliation of hepatic tumors // Surgical Oncology. 2007. № 4 (16). p. 277–291.*

6. *Fahy B. N. Introduction: Role of palliative care for the surgical patient // Journal of Surgical Oncology. 2019. № 1 (120). p. 5–9.*

7. *Fukasawa M. et al. Endoscopic biliary stenting for unresectable malignant hilar obstruction // Clinical Journal of Gastroenterology. 2017. № 6 (10). p. 485–490.*

8. *Galle P.R. et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma // Journal of Hepatology. 2018. № 1 (69). p. 182–236.*

9. *Hanna N.N., Bellavance E., Keay T. Palliative Surgical Oncology // Surgical Clinics of North America. 2011. № 2 (91). p. 343–353.*

10. *Hartke J. et al. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma // Seminars in Diagnostic Pathology. 2017. № 2 (32). p. 153–159.*

11. *Lebedev D.P. et al. Radioembolization As a Method for the Treatment of Unresectable Primary and Metastatic Liver Cancer (Literature Review) // Journal of Experimental and Clinical Surgery. 2020. № 1 (13). p. 61–69.*

12. *Moroney M.R., Lefkowits C. Evidence for integration of palliative care into surgical oncology practice and education // Journal of Surgical Oncology. 2019. № 1 (120). p. 17–22.*

13. *Ogura T. et al. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage for right hepatic bile duct obstruction: novel technical tips 2015. p. 72–75.*

14. *Pillai A.K. et al. Portal hypertension: a review of portosystemic collateral pathways and endovascular interventions // Clinical Radiology. 2015. p. 1–13.*

15. *Shah K.N., Clary B.M. Endoscopic and percutaneous approaches to the treatment of biliary tract and primary liver tumors: Controversies and advances // Surgical Oncology Clinics of North America. 2014. № 2 (23). p. 207–230.*

16. *Vilgrain V. et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial // The Lancet Oncology. 2017. № 12 (18). p. 1624–1636.*

17. *Woodrell C.D. et al. Palliative Care for People With Hepatocellular Carcinoma, and Specific Benefits for Older Adults // Clinical Therapeutics. 2018. № 4 (40). p. 512–525.*

18. *Xu Z. et al. The combination strategy of transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation or microwave ablation against hepatocellular carcinoma // Analytical Cellular Pathology. 2019. (2019).*

19. *Yoon Y. S. et al. Palliative surgery in patients with unresectable colorectal liver metastases: A propensity score matching analysis // Journal of Surgical Oncology. 2014. № 3 (109). p. 239–244.*

20. *Zhu F., Rhim H. Thermal ablation for hepatocellular carcinoma: What's new in 2019 // Chinese Clinical Oncology. 2019. № 6 (8).*

21. *Principles and practice of palliative care and supportive oncology // R.J.H. v Berger A.M, Shuster J.L., Lippincott Williams & Wilkins, a Wolter Kluwer business, 2007. 923 p.*

Возможности хирургического лечения при колоректальном раке

Д.В. Сидоров, М.А. Черниченко

Для цитирования: Возможности хирургического лечения при колоректальном раке / Д.В. Сидоров, М.А. Черниченко // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 190—198.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В структуре онкологической заболеваемости колоректальный рак (КРР) продолжает удерживать одно из лидирующих позиций в мире. Зафиксировано около 1,8 млн новых случаев КРР по всему миру. Среди мужского населения по росту заболеваемости – на 3-м месте (после рака легкого и предстательной железы), среди женского – на 2-м месте (после рака молочной железы). Среди причин смерти от онкологических заболеваний колоректальный рак занимает 2-е место.

Ежегодно в Российской Федерации выявляется около 77 тыс. новых случаев заболевания колоректальным раком, при этом ежегодная смертность составляет 16,8 тыс. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России колоректальный рак занимает 3-е место и составляет 13,6%, при этом на долю рака прямой кишки приходится 4,5%, при этом на момент постановки диагноза около 50% имеют III–IV стадию заболевания. Летальность на первом году с момента установки диагноза составляет около 25%. В структуре смертности от злокачественных заболеваний занимает 5-е место – 15,1%.

Несмотря на совершенствование ранней диагностики, уже на этапе постановки диагноза у 20% больных колоректальным раком выявляют отдаленные метастазы, еще у 30—35% их обнаруживают при последующем динамическом наблюдении. Зачастую ввиду отсутствия специфических симптомов болезни – около 25% случаев носят местно-распространенный характер. Хирургическая тактика при местно-распространенном колоректальном раке с инвазией опухоли в окружающие структуры заключается в резекции пораженного отдела толстой кишки и вовлеченных в процесс органов и тканей, то есть в выполнении мультивисцеральных резекций.

За последние 30 лет в колоректальной хирургии отмечены определенные успехи, с внедрением в рутинную практику хирургов выполнения тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ) при хирургическом лечении рака прямой кишки.

Основными принципами выполнения ТМЭ являются футлярность выделения прямой кишки под контролем зрения с сохранением ее собственной фасции и удаление органа в едином блоке с мезоректальной клетчаткой. Выполнение данной методики позволило существенно снизить частоту местных рецидивов с 40 до 11% и увеличить выживаемость пациентов. Что же касается подходов к хирургическому лечению рака ободочной кишки постепенно внедряется техника выполнения тотальной мезоколэктомии. В 2009 году W. Hohenberger и соавт. описали данную методику, заключающуюся также в футлярности (работа строго в эмбриональном слое с сохранением целостности висцеральной фасции) и высокой перевязке магистральных сосудов, однако в настоящее время нет единого мнения по поводу необходимости обязательного выполнения лимфаденэктомии D3.

Необходимо подчеркнуть, что результаты лечения больных с применением методики ТМЭ при локализации опухолевого процесса в нижних отделах прямой кишки по ча-

стоте местного рецидива, показателям общей и безрецидивной выживаемости уступают результатам лечения при локализации опухоли в верхних отделах прямой кишки. Местно-распространенные формы рака прямой и ободочной кишки по разным данным достигают 30%, при этом критерии резектабельности определяет непосредственно хирург. Распространение опухоли на соседние органы требует выполнения мультивисцеральных резекций, подобные операции оправданы только при условии отсутствия отдаленных метастазов, и выполнения R0 резекции. Однако следует учитывать, что выполнение данного вида оперативного вмешательства возможно только в условиях крупного многопрофильного учреждения и сопряжено с развитием большого количества осложнений (до 50%).

Отдаленные метастазы делят по времени возникновения: синхронные (выявлены одновременно с первичным опухолевым очагом) и метахронные (возникают при последующем наблюдении), по количеству – солитарные и множественные. Это имеет значимое прогностическое значение, так выявление синхронных и множественных метастазов является неблагоприятным фактором. В случае выявления и подтверждения солитарных (единичных) метастазов в различных органах (печень, легкие) вопрос о проведении расширенных хирургических вмешательств на печени и легких решается индивидуально. Возможно проведение синхронных как открытых, так и видеотораколапароскопических операций в грудной и брюшной полостях. В практическом здравоохранении такие пациенты попадают в разряд инкурабельных больных и получают лекарственную и симптоматическую терапию либо подлежат хирургическому лечению в объеме симптоматических дренирующих операций. Данные разных авторов показывают, что средняя продолжительность жизни больных с нерезектабельными метастазами рака прямой кишки в печени на фоне симптоматической терапии колеблется от 2 до 10 мес.

В случае множественного характера метастатического поражения разных органов целесообразно выделять одиночное поражение — по одному метастазу в разных органах (сегмент печени и сегмент легкого и т.д.) и множественное — несколько метастатических узлов в нескольких органах (билобарное поражение печени и легких). С хирургической точки зрения это имеет принципиальное значение, так как, несмотря на множественный характер поражения метастазами, могут быть выполнены хирургические вмешательства по удалению части пораженного органа (атипичная резекция печени, бисегментэктомия, гемигепатэктомия, атипичная резекция легкого, лобэктомия и т.д.).

Целесообразно разделение распространенных форм колоректального рака на резектабельные (независимо от количества метастазов) и нерезектабельные метастатические очаги. Резектабельность процесса определяется не количеством метастатических узлов, а общей площадью поражения отдельного органа и его функциональной сохранности после резекции. Хирургические вмешательства, выполняемые в запущенных случаях, трудно уложить в какую-либо определенную схему, так как невозможно в каждом конкретном случае предугадать особенности течения злокачественного процесса. Основными аргументами противников расширенных вмешательств являются высокая техническая сложность, травматичность и высокий риск развития послеоперационных осложнений.

Выбор оптимальной тактики лечения при синхронных метастазах колоректального рака остается открытым. Удаление первичного очага при наличии синхронных метастазов в печень оправдано при осложненном течении опухолевого процесса. Выполнение симультанного хирургического лечения первичного очага и метастазов в печень может быть рассмотрено у пациентов с инициально резектабельным опухолевым процессом, однако необходимо учитывать соматический статус пациента и высокий риск развития послеоперационных осложнений (до 49%).

Еще одним из современных вариантов хирургического лечения у пациентов с бессимптомной опухолью толстой или прямой кишки является методика «liver-first». Она предполагает начало лечения с операции на печени с последующим удалением первичного очага. Выполнение расширенного хирургического лечения на печени на первом этапе лечения позволяет максимально быстро установить контроль над генерализованным опухолевым процессом и увеличить долю пациентов, завершивших полностью план комбинированного лечения. Общая 3-летняя выживаемость, согласно данным международного регистра LiverMetSurvey, составляет 65,9% при методике «liver-first», 60,4% – при удалении первичного очага с последующей операцией на печени, 54,4% – при симультанной операции.

В рамках паллиативного лечения, особенно у соматически отягощенных пациентов со значимой нутритивной недостаточностью при наличии единичных, а по некоторым данным и до 5–6 метастазов в печени (до 3 см в диаметре), успешно применяется радиочастотная термоабляция (РЧТА). Показания для проведения РЧТА такие же, как и для резекции метастазов. До сих пор нет однозначного мнения, каков максимальный размер метастазов, которые можно эффективно удалить, особенно в связи с постоянно совершенствующейся техникой. Считается, что количество очагов должно быть до 5–6, а их максимальный размер – до 5–6 см. Противопоказанием является вовлечение крупных внутрипеченочных сосудов и желчных протоков. Использование РЧТА возможно и при выполнении анатомических резекций печени при билобарном поражении печени и расположении одного из очагов глубоко в паренхиме остающейся доли печени.

Крайне неблагоприятным прогностическим признаком у пациентов с колоректальным раком является выявление поражения брюшины. Обычно такие пациенты являются кандидатами для паллиативной химиотерапии. Однако в случае изолированного метастатического поражения брюшины оправдана агрессивная хирургическая тактика лечения – выполнение циторедуктивной операции с добавлением гипертермической внутрибрюшной химиотерапии (HIPEC). Небольшие исследования сообщали о преимуществе HIPEC с перитонэктомией по сравнению с историческим контролем (системная химиотерапия). Подтверждение этих данных было показано в небольшом рандомизированном исследовании. Были представлены результаты рандомизированного исследования PRODIGE 7. 265 пациентов с изолированными метастазами по брюшине, индексом PCI<25 после выполнения циторедуктивного вмешательства с максимальным размером резидуальной опухоли менее 1 мм были рандомизированы в группу интраоперационной HIPEC (оксалиплатин 360-460 мг/м^2 внутрибрюшинно, лейковорин и фторурацил внутривенно) с последующей системной химиотерапией на протяжении не менее полугода либо в группу одной системной химиотерапии. Добавление HIPEC сопровождалось большей частотой осложнений, но не привело к улучшению ни безрецидивной, ни общей выживаемости.

Необходимо отметить, что за последние годы меняются подходы к паллиативному лечению. В случае выявления запущенных или генерализованных форм колоректального рака в первую очередь думают о продолжительности жизни, но и параллельно об удовлетворительном ее качестве. Паллиативный характер лечения для хирурга представляется в случае выполнения операции, при которой невозможно выполнить полное удаление опухоли и ее метастатических очагов в один или несколько этапов. В этом случае основным противоопухолевым лечением, позволяющим контролировать болезнь, является лекарственное лечение. Основными целями паллиативного лечения колоректального рака являются облегчение страданий пациента и купирование жизнеугрожающих симптомов (боль, кровотечение, воспаление, непроходимость кишечника, напряженный асцит).

Паллиативная помощь — это многоэтапный сложный процесс. Основным координатором, обеспечивающим оптимальное паллиативное лечение и реализацию всех этапов

лечения, является хирург-онколог. Необходимо отметить, что зачастую паллиативное лечение коренным образом отличается от стандартного радикального, лечение проводится по индивидуальному плану, сочетает в себе поэтапное планирование лечения: хирургическое, лекарственное, симптоматическое лечение, психологическую и духовную помощь.

КОНТИНГЕНТ ПАЦИЕНТОВ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМИ И МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ОПУХОЛЕВЫМИ ПРОЦЕССАМИ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ, КОМУ ПОКАЗАНЫ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Пациентам с генерализованным и местно-распространенным колоректальным раком в настоящее время в основном предлагается комбинированное лечение – сочетание хирургического, лучевого и лекарственного противоопухолевого лечения, а также симптоматическое лечение, направленное на восстановление проходимости желудочно-кишечного тракта, остановки кровотечения или уменьшения элементов воспаления, адекватное купирование боли, обеспечение возможности проведения консервативных вариантов лечения.

Необходимо отметить, что у курабельных пациентов с местно-распространенными опухолевыми процессами абсолютно оправдана агрессивная хирургическая тактика. Выполнение мультивисцеральных резекций целесообразно при отсутствии данных за отдаленное метастазирование, по данным литературы 5-летняя общая выживаемость при выполнении R0 резекций достигает 70%, однако отмечается высокая частота местного рецидива, она достигает 40%.

Удаление локорегионарного опухолевого процесса, в том числе с резекцией соседних органов, у генерализованного пациента может быть выполнено по индивидуальным показаниям с целью купирования симптомов болезни — болевого синдрома, остановки кровотечения, санации гнойно-некротического процесса при минимизации послеоперационных осложнений. Хирургическое лечение часто с высокой вероятностью носит калечащий характер, выполняется как в плановом, так и срочном порядке, часто без реконструктивного этапа с оформлением одной или нескольких стом (коло-, илеостомы, нефростомы, уростомы, уретерокутанеостом). Выполнение травматичных оперативных вмешательств требует открытого обсуждения с пациентом его дальнейшего качества жизни.

Выполнение хирургического лечения при метастатическом поражении печени с метахронными и синхронными метастазами проводится как в объеме анатомической, так и атипичных резекций. На сегодняшний день тенденцией при резекции печени становится выполнение паренхимосберегающих резекций, что позволяет снизить риск развития наиболее грозного послеоперационного осложнения, а именно острой пострезекционной печеночной недостаточности.

Циторедуктивное хирургическое лечение, выполненное в один или несколько этапов, может быть выполнено с целью уменьшения объема опухоли (первичной опухоли, регионарных и отдаленных метастазов) с целью создания благоприятного фона для последующей противоопухолевой лекарственной терапии, эффективность и сама возможность проведения которой зависит от объема опухоли, оставшейся в организме.

С учетом высокой частоты встречаемости и смертности от колоректального рака необходимо проведение дальнейших исследований по разработке более эффективных вариантов лечения. Представляется перспективным у пациентов с местно-распространенными формами болезни, а также при генерализованном онкологическом процессе проведение многокомпонентного лечения, включающего в себя выполнение расширенных и комбинированных хирургических вмешательств с максимально возможной циторедукцией, системную противоопухолевую лекарственную терапию в сочетании с комплексной паллиативной помощью.

НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ (ТИПИЧНЫЕ) ВАРИАНТЫ ОПУХОЛЕВОЙ ИНВАЗИИ, ГДЕ МОГУТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНЫ ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ У ПАЛЛИАТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Быстрый рост опухоли на смежные ткани при колоректальном раке обусловливается формированием местно-распространенного опухолевого процесса, зачастую с вовлечением соседних анатомических структур. На данном этапе онкологический процесс проявляется симптомно, что достаточно быстро вызывает дисфункцию желудочно-кишечного тракта. Фиксация опухолевого конгломерата к соседним органам может быть как за счет воспалительного компонента, так называемого перитуморального воспаления, так и непосредственной инвазии опухоли. Зачастую визуально отличить воспаление от истинного прорастания затруднительно, что требует выполнения блочных резекций компрометированных участков.

Выполнение хирургического лечения у паллиативных пациентов с местно-распространенным опухолевым процессом оправдано при отсутствии отдаленных метастатических очагов. Однако необходимо отметить, что зачастую мультивисцеральные резекции ведут к инвалидизации пациента. Формирование колостомы, уростомы, уретерокутанеостом снижает качество жизни пациента, влияет на психологическое и эмоциональное здоровье. Выполнение обширных хирургических вмешательств при наличии множественных отдаленных метастазов возможно только в случае симптомного характера опухоли – непроходимость, воспаление, кровотечение, перфорация.

УРГЕНТНЫЕ СОСТОЯНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ ЗНО БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

К основным жизнеугрожающим состояниям при местно-распространенном или генерализованном колоректальном опухолевом процессе относятся: декомпенсированная кишечная непроходимость, кровотечение, абсцесс брыжейки, абсцесс забрюшинного пространства, перфорация опухоли.

При колоректальном раке острая кишечная непроходимость – это синдром, характеризующийся нарушением продвижения содержимого по пищеварительному тракту, обусловленный механическим препятствием, вследствие поражения опухолью. Симптомы кишечной непроходимости, вызванные опухолевым стенозом, встречаются у 8–13% пациентов с раком прямой и ободочной кишки.

Декомпенсированная кишечная непроходимость — это задержка стула и газов более трех суток, рентгенологические признаки как толсто-, так и тонкокишечной непроходимости с локализацией тонкокишечных уровней и арок во всех отделах брюшной полости, рвота застойным содержимым, наличие признаков полиорганной недостаточности.

Декомпенсированная форма острой кишечной непроходимости, при отсутствии положительного эффекта от пробного консервативного лечения, нарастании или сохранении симптомов кишечной непроходимости, подлежит хирургическому лечению в срочном порядке после короткой предоперационной подготовки.

Выбор оперативного лечения разнообразен, зависит от соматического статуса пациента, распространенности опухолевого процесса, наличия других опухолевых осложнений.

При локализации опухоли в правой половине толстой кишки в рамках выполнения симптоматической операции возможно формирование петлевой илеостомии лапароско-

пическим, мини-лапаротомным или открытым доступом. При локализации опухоли в левых отделах толстой кишки — формирование проксимальной кишечной стомы. В случае локализации опухоли в прямой кишке предпочтительно формирование одноствольной или двуствольной колостомы, после разрешения явлений кишечной непроходимости сохраняется возможность для реализации неоадъвантного компонента лечения. При генерализованном опухолевом процессе дополнительно проводится биопсия доступных метастатических узлов.

Анемия, неподдающаяся медикаментозному лечению, является проявлением токсико-анемического синдрома при раке правой половины толстой кишки. Рак левой половины толстой кишки и рак прямой кишки чаще осложняются значительными кровотечениями, что требует выполнения резекции органа. В зависимости от тяжести кровотечения проводится консервативная терапия, направленная на обеспечение адекватного газообмена, восполнение дефицита объема циркулирующей крови.

Наличие или сочетание опухолевых осложнений, таких как кровотечение, асцедирование, перфорация опухоли, требует выполнения резекции толстой кишки без формирования анастомоза. При расположении новообразований в правых отделах ободочной кишки выполняется операция по типу Лахея, при левосторонней локализации – резекция толстой кишки по типу операции Гартмана. В случае выявления абсцесса забрюшинного пространства требуются резекция толстой кишки, вскрытие и адекватное дренирование забрюшинного пространства.

При тяжелом соматическом состоянии пациента, нарастании явления полиорганной недостаточности возможно выполнение дренирующей операции. В случае возникновения толстокишечной непроходимости с инфекционно-воспалительными осложнениями пациенту выполняются формирование стомы, санация и дренирование очагов гнойного воспаления.

Выполнение оперативного вмешательства при наличии признаков полиорганной недостаточности сопряжено с высокой частотой осложнений и ранней послеоперационной летальностью.

Альтернативным вариантом из малотравматичных и эффективных вариантов лечения является эндоскопическое стентирование опухолевого стеноза. Стентирование является малоинвазивным симптоматическим эндоскопическим лечением. После раскрытия самораспрaвляющегося стента, при разрешении клинических признаков кишечной непроходимости, возможно выполнение отсроченных хирургических вмешательств, объем которых соответствует плановым онкологическим операциям с соблюдением всех принципов аблястичности. Эндоскопическое стентирование позволяет подготовить пациента к плановому хирургическому лечению, зачастую избавляя пациента от формирования стомы.

ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Абсолютным показанием для выполнения хирургического лечения у пациентов с местно-распространенным и генерализованным колоректальным раком является симптомный характер опухоли.

Проявлениями осложненного опухолевого процесса являются:

- декомпенсированная острая толстокишечная непроходимость;
- кровотечение;
- анемия тяжелой степени тяжести на фоне токсико-анемического синдрома;

• абсцесс брыжейки толстой кишки;
• абсцесс забрюшинного пространства;
• перфорация опухоли;
• перитонит.

В случае отсутствия клинических проявлений заболевания при местно-распространенном колоректальном раке на первом этапе рекомендуется проводить неоадъювантную химиотерапию или химиолучевую терапию (при раке прямой кишки), при генерализованном опухолевом процессе предпочтительно реализовывать лекарственное лечение.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ

Противопоказанием к хирургическому лечению у пациентов с местно-распространенным колоректальным раком и при генерализованном опухолевом процессе является высокий риск осложнений вплоть до летального исхода, например, при удалении местно-распространенных опухолей с инвазией магистральных сосудов или при наличии тяжелой сопутствующей патологии, а также тяжелой нутритивной недостаточности.

Противопоказаниями к проведению резекции метастазов в настоящее время являются: наличие нерезектабельных внепеченочных метастазов; невозможность сохранить достаточный объем функционирующей ткани печени (менее 25%).

ОПИСАНИЕ МЕТОДИКИ

В целом оперативное вмешательство при местно-распространенном колоректальном раке состоит из трех значимых этапов: ревизия и оценка резектабельности, резекция пораженного отдела ободочной или прямой кишки в блоке с вовлеченными структурами (en block), реконструкция желудочно-кишечного и панкреато-биллиарного тракта, мочеполовых путей, пластика сосудов и брюшной стенки. Доступ при выполнении мультивисцеральных резекций может быть как лапаротомным, так и лапароскопическим. Однако чаще всего хирургическое лечение выполняется открытым доступом.

Выбор статуса лапаротомии определяется исходя из локализации опухоли. Так, при расположении опухоли в верхнем этаже брюшной полости выполняется верхняя срединная, в нижнем – нижняя срединная лапаротомия. В случае массивного распространения опухоли на переднюю брюшную стенку требуется индивидуальный подход к формированию доступа, чаще всего используется комбинированный (срединная лапаротомия и поперечное пересечение левой или правой прямой мышцы живота, параректальный доступ с пересечением апоневрозов поперечной, наружной и внутренней косых мышц).

Во время ревизии органов брюшной полости проводится поиск ранее необнаруженных метастазов и мелких диссеминатов, далее проводятся оценка опухолевого конгломерата, его локализация, подвижность, вовлеченность соседних органов, отношение к сосудистым и костным структурам. По результатам ревизии оценивается возможность выполнения радикальной или оптимальной циторедуктивной операции.

Ход операции заключается в выполнении мезоколонэктомии или мезоректумэктомии по стандартной методике, при распространении опухоли на соседние органы, оператив-

ное вмешательство выходит за пределы нормальных анатомических плоскостей, достигается статус мультивисцеральной резекции.

После окончания резекционного этапа осуществляется реконструктивный этап хирургического лечения. Проводится восстановление сосудистого кровотока при пересечении значимых артерий и вен, непрерывности желудочно-кишечного и мочеполового тракта, пластика передней брюшной стенки, по показаниям формируются коло- или илеостома (постоянная или временная), уростома или уретерокутанеостомы.

При формировании стомы обязательно выполнение предоперационной разметки, необходимо учитывать конституцию пациента, толщину передней брюшной стенки, наличие жировых складок, послеоперационных рубцов. Существует два варианта выведения стомы у первично оперированного пациента: вблизи опухоли – при формировании временной колостомы и предполагаемом удалении новообразования толстой кишки вторым этапом, когда стома войдет в зону резекции кишки с опухолью; и вдали от опухоли, когда колостома является постоянной, или второй этап хирургического лечения подразумевает сохранение имеющейся стомы в качестве превентивной.

Мобилизация участка кишки должна производиться на протяжении, достаточном для предотвращения возможного натяжения брыжейки с сохранением хорошего кровоснабжения выводимого участка кишки. Диаметр отверстия в брюшной стенке должен соответствовать нормальному диаметру соответствующего отдела кишечника. Выведенная петля толстой кишки при колостомии должна быть не ниже уровня кожного покрова. Наименьшее расстояние от места предполагаемой илеостомы до слепой кишки 15–20 см. Необходимым условием выбора петли является возможность подтянуть ее выше уровня кожи на 3–4 см. Целесообразна установка поддерживающих палочек под петлевую стому для профилактики ее ретракции. Этап формирования кишечной стомы завершается фиксацией серозно-мышечного слоя кишки к коже. После фиксации кишки к коже передней брюшной стенки и ушивания послеоперационных ран производится вскрытие просвета кишки и окончательное формирование стомы.

Помимо хирургического удаления метастазов в настоящее время все активнее используется такой метод аблятивной хирургии, как радиочастотная термоабляция (РЧТА). РЧТА метастазов колоректального рака в печень заключается в местном повышении температуры под воздействием высокочастотного излучения. Существуют различные модификации аппаратов для РЧТА. Манипуляцию производят как чрескожно, под контролем УЗИ, при лапароскопии, под контролем лапароскопического УЗИ, и при лапаротомии. Несмотря на преимущества чрескожной ВЧА, такой доступ обеспечивает наихудший контроль над возможным повреждением окружающих структур (диафрагмы, почек, желчного пузыря, толстой кишки).

ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПРОГНОЗ

На данном этапе развития онкологической помощи выбор тактики лечения больных колоректальным раком с синхронными или метахронными отдаленными метастазами зависит от локализации и степени местного распространения первичной опухоли, числа отдаленных метастазов в пораженном органе, наличия внепеченочных метастазов. Продление жизни и улучшение ее качества у этой тяжелой категории пациентов, считавшихся до недавнего времени подлежащими лишь симптоматической терапии, являются актуальной проблемой современной клинической онкологии.

Литература

1. *Bray F.; Ferlay J.; Soerjomataram I.; et al (2018). Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, –. doi:10.3322/caac.21492*

2. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2020. С. 329.*

3. *Osman, H., Shrestha, S., Temin, S.,et all (2018). Palliative Care in the Global Setting: ASCO Resource-Stratified Practice Guideline. Journal of Global Oncology, (4), 1–24. doi:10.1200/jgo.18.00026*

4. *Shah, M. A. (2018). Oncologic and Palliative Care in a Global Setting in the Twenty-First Century: The Patient, Family, and Oncologic Health Care Team. Journal of Global Oncology, (4), 1–3. doi:10.1200/jgo.18.00076*

5. *Gezen C., Kement M., Altuntas Y. E., et al Results after multivisceral resections of locally advanced colorectal cancers: an analysis on clinical and pathological t4 tumors // World J Surg Oncol. — 2012. — Feb 15. — T. 10. — С. 39.*

6. *Sokolov M. Surgical approach in locally advanced colorectal cancer--combined, extended and compound surgery // Khirurgiia (Sofiia). — 2013. № 4. — С. 29—50.*

7. *Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. Lancet. 1986; 1:1479-1482. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(86)91510-2*

8. *Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. J Clin Oncol. 2003 Oct 15; 21(20): 3737-43.*

9. *Lin, Y.-M., Paolucci, I., Brock, K. K., & Odisio, B. C. (2021). Image-Guided Ablation for Colorectal Liver Metastasis: Principles, Current Evidence, and the Path Forward. Cancers, 13(16), 3926. doi:10.3390/cancers13163926*

10. *Hamy A, Baron O, Bennouna J, Roussel JC, Paineau J, Douillard JY. Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal cancer. Am J Clin Oncol. 2001;24(6):607-609. doi:10.1097/00000421-200112000-00016*

11. *Strickler, J. H., & Hurwitz, H. I. (2013). Palliative Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: What is the Optimal Approach? Current Oncology Reports, 16(1). doi:10.1007/s11912-013-0363-z*

12. *Li, B., Cai, S.-L., Lv, Z.-T., et al (2020). Self-expandable metallic stenting as a bridge to elective surgery versus emergency surgery for acute malignant right-sided colorectal obstruction. BMC Surgery, 20(1). doi:10.1186/s12893-020-00993-4*

13. *Dayal S, Moran B. LOREC: the English Low Rectal Cancer National Development Programme. Br J Hosp Med. 2013;74(7):377-380. doi:10.12968/hmed.2013.74.7.377*

14. *Walker AS, Zwintscher NP, Johnson EK, Maykel JA, Stojadinovic A, Nissan A et al. Future directions for monitoring treatment response in colorectal cancer. J Cancer. 2014;5(1):44-57. doi:10.7150/jca.7809.*

15. *Cirocchi, R., Farinella, E., Trastulli, S., et fl (2013). Safety and efficacy of endoscopic colonic stenting as a bridge to surgery in the management of intestinal obstruction due to left colon and rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Surgical Oncology, 22(1), 14–21. doi:10.1016/j.suronc.2012.10.003*

16. *Заривчацкий М.Ф., Мугатаров И.Н., Каменских Е.Д., Блинов С.А., Денисов С.А., Кравцова Т.Ю. Хирургическое лечение метастазов колоректального рака в печень // Анналы хирургической гепатологии. 2018;23(1):80–87. https://doi.org/10.16931/1995-5464.2018-1-80-87*

Возможности паллиативного противоопухолевого лечения в онкоурологии

1. ВОЗМОЖНОСТИ ПАЛЛИАТИВНОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ

А.С. Калпинский, М.Я. Гаас

Для цитирования: Возможности паллиативного противоопухолевого лечения у больных метастатическим почечно-клеточным раком / А.С. Калпинский, М.Я. Гаас // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 199—206.

Согласно данным ВОЗ, в 2020 году в мире зарегистрировали 431 288 новых случаев почечно-клеточного рака (ПКР), что составило 2,2% в общей структуре онкологических заболеваний и 179 368 пациентов погибло от прогрессирования метастатического почечно-клеточного рака (мПКР). В России в 2019 году зарегистрировали 24 880 новых случаев заболевания ПКР. По темпам прироста онкологической заболеваемости за последние 10 лет ПКР устойчиво занимает одно из ведущих мест (19,6%). Стандартизованный показатель заболеваемости населения России злокачественными опухолями почки составил 10,14 на 100 тыс. населения. Однако, несмотря на высокую частоту выявления локализованного ПКР I (51,4%) и II (13%) стадии, у 14,7% больных выявили местно-распространенные опухоли почки и у 19,8% больных — мПКР. В 2019 году в России от ПКР умерло 8593 человека, однако в последние 5 лет регистрируют продолжающийся уверенный спад смертности, который за последние 10 лет составил уже 18,29% и, вероятно, обусловлен не только ранней диагностикой, но и улучшением результатов лечения мПКР.

За последние 3 года рекомендации ведущих онкологических сообществ поменялись не только в отношении второй и последующих линий, но и первой линии мПКР. В настоящее время основное место в лечении мПКР промежуточного и неблагоприятного прогноза по шкале International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC), согласно рекомендациям NCCN, ESMO, АОР и Минздрава России, занимают иммунные и иммунотаргетные комбинации (ниволумаб с ипилимумабом, пембролизумаб с акситинибом или ниволумаб с кабозантинибом, а в качестве альтернативного режима авелумаб с акситинибом). Также ожидается регистрация в РФ иммунотаргетной комбинации пембролизумаба с ленватинибом. Все вышеуказанные комбинации продемонстрировали достоверное преимущество в отношении выживаемости без прогрессирования (ВБП), частоты объективного ответа (ЧОО), контроля над заболеванием при удовлетворительной переносимости и тенденцию к улучшению общей выживаемости (ОВ).

По данным литературы метастатический ПКР (мПКР) выявляют у 20–25% первичных больных ПКР, причем у 95% из них имеет место метастатическое поражение нескольких органов. Метастатический ПКР относится к химиорезистентным опухолям с неблагоприятным прогнозом. До появления таргетных препаратов варианты системной терапии мПКР были ограничены только цитокиновой терапией с применением интерлейкина-2 и интерферона α. Циторедуктивная нефрэктомия была частью мультимодального подхода в лечении больных мПКР с наличием неудаленной первичной опухоли и хорошим соматическим статусом. Целесообразность применения циторедуктивной нефрэктомии была доказана в двух рандомизированных исследованиях с похожим дизай-

ном и критериями включения. В проспективных исследованиях SWOG 8949 и EORTC 30947 больных с соматическим статусом 0–1 рандомизировали в группу циторедуктивной нефрэктомии с последующей иммунотерапией ИНФ-α по сравнению с группой только ИНФ-α без хирургического вмешательства. В обоих исследованиях статистически значимое улучшение общей выживаемости (ОВ) было зарегистрировано в группе циторедуктивной нефрэктомии с последующей иммунотерапией ИНФ-α. Однако преимущество в ОВ в этих исследованиях не превышало 6 мес. по данным объединенного анализа. В обоих исследованиях продемонстрировано, что выполнение циторедуктивной нефрэктомии всем больным не оправданно и целесообразно применение определенных факторов прогноза выживаемости.

На данный момент существуют две доступные хорошо зарекомендовавшие себя модели прогнозирования риска для пациентов с мПКР, получающих системную терапию. В большинстве клинических исследований с применением таргетных препаратов больных стратифицировали в соответствии с прогностической шкалой Мемориал Слоан-Кеттеринга онкологического центра (MSKCC — Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) MSKCC (табл. 1). В «цитокиновую» эру во многих клинических исследованиях убедительно доказано влияние ряда прогностических параметров на результаты лечения цитокинами и выживаемость больных метастатическим ПКР. В 1999 году по результатам исследования, проводимого в MSKCC с 1975 по 1996 год и включившего 670 больных метастатическим ПКР, R. Motzer и соавторы на основании многофакторного анализа выделили пять независимых неблагоприятных прогностических факторов, к которым отнесли — соматический статус по шкале Карновского < 80%, повышение в > 1,5 раза выше нормы уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), высокую концентрацию скорректированного кальция в сыворотке крови (>10 мг/дл), уровень гемоглобина < 13 г/дл и время от постановки диагноза до начала терапии. На основании этих факторов риска выделили три прогностические группы: группу благоприятного прогноза (ни одного из вышеперечисленных неблагоприятных факторов), группу промежуточного прогноза (1 или 2 фактора) и группу неблагоприятного прогноза (3 и более факторов риска). Медиана выживаемости группы больных с благоприятным, умеренным и неблагоприятным прогнозом, получавших иммунотерапию, составила 30 мес., 14 мес. и 5 мес. соответственно.

Таблица 1. ***Прогностические критерии, используемые для определения прогноза и выживаемости пациентов мПКР: критерии Memorial Sloan-Kettering Cancer Center и IMDC***

Прогностическая группа	Количество факторов риска
Благоприятный прогноз	0
Промежуточный прогноз	1–2
Неблагоприятный прогноз	3 и более
Критерии Memorial Sloan-Kettering Cancer Center	
Фактор риска	Пороговое значение фактора
Статус по Карновскому	< 80 %
Время от постановки диагноза до начала терапии	< 12 мес.

Гемоглобин	Менее нижней границы нормы, установленной для данной лаборатории
ЛДГ	Более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы, установленной для данной лаборатории
Скорректированный кальций сыворотки крови	>10 мг/дл (2,4 ммоль/л)
Критерии IMDC	
Фактор риска	Пороговое значение фактора
Статус по Карновскому	< 80 %
Время от постановки диагноза до начала терапии	< 12 мес.
Гемоглобин	Менее нижней границы нормы, установленной для данной лаборатории
Скорректированный кальций сыворотки крови	>10 мг/дл (2,4 ммоль/л)
Нейтрофилы	Более верхней границы нормы, установленной для данной лаборатории
Тромбоциты	Более верхней границы нормы, установленной для данной лаборатории

Поскольку критерии MSKCC были приняты в эру цитокинов, D. Heng и соавт. предложили шкалу IMDC (International mRCC Database Consortium – IMDC), которая была разработана в эру таргетных препаратов и позволяет дать более точную оценку прогноза больных метастатическим ПКР, получающих таргетную терапию в настоящее время. В модель IMDC (см. табл. 1, 2) по сравнению с моделью MSKCC добавлены в качестве факторов риска нейтрофилез и тромбоцитоз, а ЛДГ убрана из прогностических факторов. Эта модель успешно прошла внешнюю валидацию, что позволяет применять ее в эру таргетной терапии. Все современные рекомендации по лечению пациентов с ПКР основаны на этих моделях оценки риска.

Таблица 2. **Медиана общей выживаемости и доля больных мПКР, переживших двухлетний рубеж в эру таргетной терапии в зависимости от группы прогноза по шкале IMDC**

Прогноз	Больные	%	Медиана общей выживаемости, мес.	Двухлетняя общая выживаемость (ДИ 95%)
Благоприятный	157	18	43,2	75% (65–82%)
Промежуточный	440	52	22,5	53% (46–59%)
Неблагоприятный	252	30	7,8	7% (2–16%)

Также ориентируются на другие критерии, включающие в себя время от выявления первичной опухоли до появления метастазов, отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний, отсутствие метастазов в головном мозге и невысокий риск хирургических осложнений. Целесообразность выполнения циторедуктивной нефрэктомии продемонстрирована во многих ретроспективных исследованиях.

В проведенном анализе базы данных Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) за период с 1988 по 2004 год из 5372 пациентов с первичным мПКР циторедуктивную нефрэктомию выполнили 2447 (44,5%) больным, причем в группе пациентов, которым не проводили хирургического лечения, выявлено увеличение общей и опухолево-специфической смертности в 2,5 раза.

В ретроспективное исследование, проведенное Choueiri TK с соавторами, включили 314 пациентов с мПКР, циторедуктивную нефрэктомию выполнили 201 больному, причем медиана общей выживаемости в группе больных, которым провели циторедуктивное вмешательство, составила 19,8 мес., по сравнению с 9,4 мес. в группе больных, которым его не выполняли (p <0,0001). Пациенты, перенесшие циторедуктивную нефрэктомию (n=201), были моложе (p=0,01), с лучшим соматическим статусом по Karnofsky (p=0,01), с наличием метастазов в более чем одном органе (p=0,04) и с низким уровнем кальция (p=0,01) по сравнению с теми, кому не делали ЦНЭ (n=113). Это преимущество в выживаемости наблюдали только у пациентов с соматическим статусом по шкале Карновского > 80 (ОР= 0,51; p=0,003), возрастом моложе 75 лет (ОР= 0,41; p=0,0001), из группы только промежуточного прогноза (ОР= 0,46; p=0,004) и без метастазов в головном мозге (ОР= 0,44; p=0,0001).

В ходе исследования Culp et al, включающего 566 пациентов, перенесших циторедуктивную нефрэктомию, были определены предоперационные предикторы низкой общей выживаемости пациентов. Они включали повышенный уровень ЛДГ, низкий уровень альбумина, наличие клинических симптомов, метастазы в печени, забрюшинную или наддиафрагмальную лимфаденопатию и клиническую стадию ⩾T3. Пациентам с более чем четырьмя параметрами не показано выполнение циторедуктивной нефрэктомии.

Аналогичным образом Margulis et al. разработали номограмму опухолево-специфической выживаемости через 6 и 12 мес. для пациентов, перенесших циторедуктивную нефрэктомию, и обнаружили, что высокий уровень ЛДГ и низкий уровень сывороточного альбумина являются предоперационными предикторами неблагоприятного прогноза. При этом благоприятный соматический статус по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) связан с улучшением выживаемости после циторедуктивной нефрэктомии, тогда как наличие метастазов в костях, головном мозге или печени связано с неблагоприятным прогнозом.

В 2014 году Daniel Y.C. Heng и соавторы опубликовали результаты наиболее крупного ретроспективного исследования, включившего 1658 больных метастатическим ПКР. Согласно полученным результатам 5-летняя общая выживаемость больных, которым выполнили паллиативную нефрэктомию с последующим проведением таргетной терапии, оказалась достоверно более продолжительной по сравнению с группой больных, которым не выполняли нефрэктомию, 20,6 мес. против 9,6 мес. соответственно.

В данных работах продемонстрирована целесообразность выполнения циторедуктивной нефрэктомии в определенных подгруппах пациентов.

С появлением таргетных препаратов в первой линии лечения мПКР в 2005 году поменялись и подходы в отношении циторедуктивной нефрэктомии. Так, Tsao CK с соисследователями оценили роль циторедуктивной нефрэктомии у больных мПКР в период с 2000 по 2008 год на основании Национальной базы данных по лечению рака США (National Cancer Database). В анализ включили 47 417 пациентов с мПКР. Частота вы-

полнения циторедуктивной нефрэктомии увеличивалась на 3% каждый год с 2000 по 2005 год (P <0,0001), а затем снижалась на 3% каждый год с 2005 по 2008 год (P = 0,0048), со значительной разницей между эпохами (0,97 против 1,025; P <0,0001). Чернокожие и латиноамериканские пациенты реже, чем европейские пациенты, подвергались циторедуктивной нефрэктомии. Пациентам с Medicaid, Medicare и без страховки реже выполняли циторедуктивную нефрэктомию, чем пациентам с частной страховкой. Пациентам, которым был поставлен диагноз мПКР в общегородских больницах, значительно реже выполняли циторедуктивную нефрэктомию, чем пациентам в больницах, участвующих в образовательной деятельности. Таким образом, авторы резюмировали, что использование циторедуктивной нефрэктомии снизилось в эпоху таргетных препаратов за счет четкого отбора больных на основании групп риска IMDC.

В литературе широко обсуждается не только роль циторедуктивной нефрэктомии, но и время назначения основополагающей системной терапии. Выборочное использование циторедуктивной нефрэктомии у пациентов, у которых наблюдается благоприятный ответ на предварительную системную терапию, может быть подходом для выбора оптимальных больных мПКР, которые с наибольшей вероятностью выиграют в ОВ. Авторы во главе с B. Bhindi опубликовали статью, в которой оценили роль циторедуктивной нефрэктомии после предварительного приема таргетного препарата сунитиниба, с последующим после циторедуктивной нефрэктомии приемом сунитиниба по сравнению с группой больных, которым не выполняли циторедуктивную нефрэктомию, а только назначали сунитиниб в самостоятельном режиме. В анализ включили 1541 пациента из базы данных IMDC с впервые диагностированным мПКР в период 2006–2018 годов, из которых 651 (42%) получали только сунитиниб, 805 (52%) выполнили циторедуктивную нефрэктомию с последующим приемом сунитиниба и 85 (5,5%) получали сунитиниб с последующей циторедуктивной нефрэктомией, выполненной в период с медианой в 7,8 мес. от установления диагноза мПКР. Медианы ОВ для пациентов, получавших только сунитиниб, циторедуктивную нефрэктомию с последующим приемом сунитиниба и сунитиниб с последующим хирургическим лечением, составляли 10, 19 и 46 мес. соответственно, тогда как медианы времени до зарегистрированной неэффективности сунитиниба составляли 4, 8 и 13 мес. соответственно. В многофакторном регрессионном анализе назначение сунитиниба с последующим выполнением циторедуктивной нефрэктомии ассоциировалось со значительно лучшими показателями ОВ (отношение рисков [HR] = 0,45, 95% доверительный интервал [CI] 0,33–0,60, p <0,001) и периодом до зарегистрированной неэффективности сунитиниба (HR = 0,62, 95% CI 0,46 -0,85, p = 0,003) по сравнению с одним сунитинибом. Среди пациентов, которым выполнили циторедуктивную нефрэктомию, применение сунитиниба с последующим проведением циторедуктивной нефрэктомии было связано с достоверным улучшением ОВ (HR = 0,52, 95% CI 0,39-0,70, p <0,001) и TTF (HR = 0,71, 95% CI 0,56-0,90, p = 0,005) по сравнению с группой больных, которым предварительно выполнили циторедуктивную нефрэктомию с последующим назначением сунитиниба. В заключение авторы отметили, что пациенты с отстроченной циторедуктивной нефрэктомией, после приема сунитиниба, были тщательно отобраны и достигли наилучших показателей выживаемости.

Хирургические вмешательства у больных с распространенными формами ПКР могут быть сопряжены со значительным риском возникновения периоперационных осложнений. Ретроспективное когортное исследование с использованием реестра «American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program» (ACS NSQIP) показало, что серьезные послеоперационные осложнения, включая легочные, тромбоэмболические

события, осложнения и кровотечения, чаще встречались у пациентов, перенесших циторедуктивную нефрэктомию, по сравнению с пациентами, перенесшими нефрэктомию по поводу локализованного ПКР (7,8% против 3,2% соответственно).

Большинство крупных рандомизированных опубликованных исследований включало преимущественно больных светлоклеточным мПКР, в связи с чем в настоящее время не существует четких рекомендаций по лечению больных с несветлоклеточными вариантами мПКР. Большинство авторов предлагают при резектабельности опухолевого процесса и промежуточном и благоприятном прогнозе по IMDC выполнять циторедуктивную нефрэктомию и метастазэктомии при олигометастатическом процессе этой группе больных.

Таким образом, циторедуктивная нефрэктомия является частью комплексного подхода к лечению, которая сопровождается проведением системной терапии (таргетная или иммуноонкологическая терапия). Удаление первичной опухоли позволяет предотвратить прогрессирование ПКР, уменьшить боль и купировать гематурию, сопровождающуюся анемией, у строго отобранных больных.

Литература

1. *GLOBOCAN: cancer incidence and mortality worldwide in 2020. Доступно по адресу http://gco.iarc.fr/*

2. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред). Злокачественные новообразования в России в 2019 году: заболеваемость и смертность. М., 2021.*

3. *Клинические рекомендации по лечению рака паренхимы почки у взрослых Министерства здравоохранения Российской Федерации, версия 2021 г. Опубликованы на сайте МЗ РФ, доступны по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/10_2*

4. *Клинические рекомендации АОР «Рак паренхимы почки». - 2020. https://oncology-association.ru/clinical-guidelines*

5. *National Comprehensive Cancer Network, Inc. The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Kidney Cancer, version 2.2022. Доступно в сети интернет https://www.nccn.org/guidelines/nccn-guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1440*

6. *Escudier, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021 Feb 21. pii: mdz056. doi: 10.1093/annonc/mdz056.*

7. *Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology (EAU), 2021. Eur Urol. 2021 Oct;80(4):393-397. doi: 10.1016/j.eururo.2021.04.042.*

8. *Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, Pouliot F, Alekseev B, Soulières D, Melichar B, Vynnychenko I, Kryzhanivska A, Bondarenko I, Azevedo SJ, Borchiellini D, Szczylik C, Markus M, McDermott RS, Bedke J, Tartas S, Chang YH, Tamada S, Shou Q, Perini RF, Chen M, Atkins MB, Powles T; KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019 Mar 21;380(12):1116-1127. doi: 10.1056/NEJMoa1816714.*

9. *Powles T, Plimack ER, Soulières D, Waddell T, Stus V, Gafanov R, Nosov D, Pouliot F, Melichar B, Vynnychenko I, Azevedo SJ, Borchiellini D, McDermott RS, Bedke J, Tamada S, Yin L, Chen M, Molife LR, Atkins MB, Rini BI. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020 Dec;21(12):1563-1573. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30436-8.*

10. *Brian I. Rini, Elizabeth R. Plimack, Viktor Stus, Tom Waddell, Rustem Gafanov, Frédéric Pouliot, Dmitry Nosov, Bohuslav Melichar, Denis Soulieres, Delphine Borchiellini, Ihor O. Vynnychenko,*

Raymond S. McDermott, Sergio Jobim Azevedo, Satoshi Tamada, Anna Kryzhanivska, Chenxiang Li, Joseph E. Burgents, L. Rhoda Molife, Jens Bedke, and Thomas Powles Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Results from 42-month follow-up of KEYNOTE-426. Journal of Clinical Oncology 2021 39:15_suppl, 4500-4500

11. *Choueiri TK et al.: Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: First-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. Annals of Oncology 2020. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.04.010*

12. *Andrea B. Apolo, Thomas Powles, Mauricio Burotto, Maria Teresa Bourlon, James J Hsieh, Umberto Basso, Amishi Yogesh Shah, Cristina Suarez, Camillo Porta, Carlos H. Barrios, Howard Gurney, Elizabeth R Kessler, Margitta Retz, Saby George, Bernard Escudier, Joshua Zhang, Burcin Simsek, Christian Scheffold, Robert J. Motzer, and Toni K. Choueiri Nivolumab plus cabozantinib (N+C) versus sunitinib (S) for advanced renal cell carcinoma (aRCC): Outcomes by baseline disease characteristics in the phase 3 CheckMate 9ER trial. Journal of Clinical Oncology 2021 39:15_suppl, 4553-4553*

13. *Motzer R, Alekseev B, Rha SY, Porta C, Eto M, Powles T, Grünwald V, Hutson TE, Kopyltsov E, Méndez-Vidal MJ, Kozlov V, Alyasova A, Hong SH, Kapoor A, Alonso Gordoa T, Merchan JR, Winquist E, Maroto P, Goh JC, Kim M, Gurney H, Patel V, Peer A, Procopio G, Takagi T, Melichar B, Rolland F, De Giorgi U, Wong S, Bedke J, Schmidinger M, Dutcus CE, Smith AD, Dutta L, Mody K, Perini RF, Xing D, Choueiri TK; CLEAR Trial Investigators. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021 Apr 8;384(14):1289-1300. doi: 10.1056/NEJMoa2035716.*

14. *Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F. et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2018;378(14):1277-90.*

15. *Albiges L, Tannir NM, Burotto M, McDermott D, Plimack ER, Barthélémy P, Porta C, Powles T, Donskov F, George S, Kollmannsberger CK, Gurney H, Grimm MO, Tomita Y, Castellano D, Rini BI, Choueiri TK, Saggi SS, McHenry MB, Motzer RJ. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. ESMO Open. 2020 Nov;5(6):e001079. doi: 10.1136/esmoopen-2020-001079.*

16. *Motzer R, Tannir N, McDermott D, et al. Conditional survival and 5-year follow-up in CheckMate 214: first-line nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma. Presented at: 2021 European Society for Medical Oncology Congress; September 16-21, 2021; virtual. Abstract 661P.*

17. *Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer.N. Engl. J. Med. 345(23), 1655–1659 (2001)*

18. *Mickisch GH, Garin A, Van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. Lancet 358(9286), 966–970 (2001)*

19. *Flanigan R.C, G. Mickisch, R. Sylvester, C. Tangen, H. Van Poppel, E.D. Crawford. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. J Urol, 171 (2004), pp. 1071–1076.*

20. *Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. J. Clin. Oncol. 22, 454–463 (2004).*

21. *Heng DYC, Xie W, Regan MM et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J. Clin. Oncol. 27, 5794–5799 (2009).*

22. *Heng DY, Xie W, Regan MM et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol. 14, 141–148 (2013).*

23. *C.K. Tsao, A.C. Small, M. Kates, et al. Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy in the United States: a SEER analysis. World J Urol, 31 (2013), pp. 1535–1539.*

24. *Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. J Urol. 2011;185(1): 60-66*

25. *Culp SH, Tannir NM, Abel EJ, et al. Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? Cancer 2010; 116:3378–3388.*

26. *Margulis V, Shariat SF, Rapoport Y, et al. Development of accurate models for individualized prediction of survival after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma. Eur Urol 2013; 63: 947–952.*

27. *Mani S, Todd MB, Katz K, Poo WJ. Prognostic factors for survival in patients with metastatic renal cancer treated with biological response modifiers. J Urol 1995; 154:35–40*

28. *Daniel Y.C. Heng, J. Connor Wells, Brian I. Rini et al. Cytoreductive Nephrectomy in Patients with Synchronous Metastases from Renal Cell Carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. European Urology. Volume 66, Issue 4, October 2014, Pages 704–710.*

29. *Tsao CK, Small AC, Moshier EL, Gartrell BA, Wisnivesky JP, Sonpavde G, Godbold JH, Palese MA, Hall SJ, Oh WK, Galsky MD. Trends in the use of cytoreductive nephrectomy in the United States. Clin Genitourin Cancer. 2012 Sep;10(3):159-63. doi: 10.1016/j.clgc.2012.03.008. Epub 2012 May 30. PMID: 22651971; PMCID: PMC4744481.*

30. *Bhindi B, Graham J, Wells JC, Bakouny Z, Donskov F, Fraccon A, Pasini F, Lee JL, Basappa NS, Hansen A, Kollmannsberger CK, Kanesvaran R, Yuasa T, Ernst DS, Srinivas S, Rini BI, Bowman I, Pal SK, Choueiri TK, Heng DYC. Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients with Newly Diagnosed Metastatic Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. 2020 Oct;78(4):615-623. doi: 10.1016/j.eururo.2020.04.038. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32362493.*

31. *Wallis CJ, Bjarnason G, Byrne J, et al. Morbidity and mortality of radical nephrectomy for patients with disseminated Cancer: an Analysis of the National Surgical Quality Improvement Program Database. Urology 2016; 95:95–102. 18. Cloutier V, Capitanio U, Zini L, et al. Thirty-day mortality after nephrectomy: clinical implications for informed consent. Eur Urol 2009; 56:998–1003*

2. ВОЗМОЖНОСТИ ПАЛЛИАТИВНОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЗНО ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.А. Крашенинников, А.С. Калпинский, Н.В. Воробьев

Для цитирования: Возможности паллиативного противоопухолевого лечения у пациентов с ЗНО предстательной железы / А.А. Крашенинников, А.С. Калпинский, Н.В. Воробьев // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 207—213.

РПЖ является одной из наиболее актуальных проблем в онкологии на сегодняшний день в связи с высокими показателями заболеваемости и смертности. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России РПЖ занимает второе место, что соответствует 15,7% всех диагностированных новообразований у мужчин. У большинства пациентов на момент установления диагноза имеется локализованный или местно-распространенный неметастатический РПЖ, тем не менее примерно у 20% мужчин на момент установления диагноза РПЖ уже имеются регионарные или отдаленные метастазы.

Лекарственная терапия является основным методом лечения мужчин с метастатическим РПЖ. Показатель общей выживаемости больных данной группы варьируется, по данным литературы, от 11 до 78 мес. Со временем на фоне проводимой терапии РПЖ переходит в фазу кастрационной рефрактерности (кастрационно-рефрактерный РПЖ, крРПЖ), что требует применения дополнительных лекарственных препаратов (химиотерапевтические препараты, антиандрогены второго поколения и т.д.). У 84% мужчин с крРПЖ обнаруживаются метастазы, а у 5% пациентов метастатическая болезнь развивается в течение двух лет после постановки диагноза. У больных крРПЖ резко повышается вероятность развития осложнений со стороны нижних и верхних мочевых путей за счет локального роста опухоли предстательной железы и/или возникновения метастазов в тазовых лимфатических узлах со сдавлением мочеточников. Данные осложнения развиваются более чем у трети всех пациентов без локального лечения РПЖ. Осложнения прогрессирующего крРПЖ могут включать в себя острую задержку мочеиспускания за счет инфравезикальной обструкции, уретерогидронефроз, рецидивирующую макрогематурию с/без тампонады мочевого пузыря, ректоуретральные или ректовезикальные свищи и боль в области таза. Помимо осложнений со стороны органов мочевыделительной системы, также повышен риск осложнений со стороны опорно-двигательного аппарата, обусловленных метастатическим поражением костей скелета: боль в костях, патологические переломы, компрессия или опухолевая инфильтрация спинного мозга. На последнем году жизни 46% пациентов с крРПЖ испытывали вышеописанные симптомы, а 25% пациентов нуждались в паллиативном хирургическом вмешательстве.

Ургентные состояния у больных РПЖ:

- боль в области малого таза;
- острая задержка мочеиспускания;
- макрогематурия (с гемотампонадой мочевого пузыря или без нее);
- уретерогидронефроз, сопровождающийся атаками острого обструктивного пиелонефрита;
- патологические переломы костей.

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ И КУПИРОВАНИЯ СИМПТОМОВ У БОЛЬНЫХ РПЖ. ПАЛЛИАТИВНАЯ ЭМБОЛИЗАЦИЯ АРТЕРИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

У пациентов с рецидивирующей макрогематурией и отсутствием симптомов инфравезикальной обструкции возможно выполнение эмболизации артерий опухоли предстательной железы. По данным литературы, эффективность методики достигает 86%, является безопасной с низким риском осложнений. Для определения эффективности, алгоритма применения и показаний для данной методики требуется проведение клинических исследований.

ПАЛЛИАТИВНАЯ ТРАНСУРЕТРАЛЬНАЯ РЕЗЕКЦИЯ (ТУР) ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Паллиативная ТУР простаты является методом выбора для лечения пациентов, не являющихся кандидатами для выполнения радикального лечения, с выраженной инфравезикальной обструкцией, которая может сопровождаться рецидивирующей макрогематурией. Результаты ряда исследований подтвердили клиническую эффективность данного паллиативного хирургического вмешательства, составившую 70–90%, с точки зрения улучшения качества мочеиспускания и купирования рецидивирующей макрогематурии с тампонадой мочевого пузыря. В литературе также представлены клинические исследования, демонстрирующие и улучшение показателей выживаемости больных после паллиативной ТУР простаты с назначением системной андрогендепривационной терапии. Тем не менее примерно 10% пациентов требуется выполнение повторного хирургического вмешательства по причине возникновения местного рецидива опухоли. Еще 10–15% больных нуждается в отведении мочи (посредством установки уретрального катетера или эпицистостомы) ввиду рецидивирующей инфравезикальной обструкции или недержания мочи, связанного с самим хирургическим вмешательством. При достаточном опыте хирурга и правильном выполнении паллиативная ТУР предстательной железы не связана с более высокой частотой интра- и послеоперационных хирургических осложнений по сравнению со стандартной ТУР простаты по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Альтернативой ТУР предстательной железы у больных распространенным РПЖ с инфравезикальной обструкцией и задержкой мочеиспускания является ультразвуковая абляция простаты (High Intensive Focused Ultrasound – HIFU). HIFU абляция предстательной железы, по данным ряда исследований, является безопасным и эффективным методом, позволяющим добиться купирования гематурии, устранить обструкцию шейки мочевого пузыря. Тем не менее HIFU абляция предстательной железы не является стандартной методикой, для оценки ее эффективности и безопасности требуется проведение крупных рандомизированных клинических исследований.

ОПЕРАЦИИ ПРИ ОБСТРУКЦИИ ВЕРХНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ (ВМП)

Примерно у 5–15% мужчин с крРПЖ развивается обструкция верхних мочевых путей. В случае возникновения обструкции мочеточника опухолью предстательной железы или

метастатически измененными лимфатическими узлами малого таза и забрюшинного пространства необходимо рассмотреть вопрос о восстановлении пассажа мочи. Несмотря на эффективность паллиативной ТУР простаты для устранения инфравезикальной обструкции, данный метод неприменим и малоэффективен при опухолевой обструкции устьев мочеточников. К вариантам паллиативных вмешательств в данной клинической ситуации относят внутреннее или наружное дренирование мочевых путей (установка внутреннего мочеточникового стента или установка нефростомического дренажа). Для принятия решения о целесообразности данной паллиативной манипуляции важно учитывать потенциальную продолжительность жизни пациента, наличие сопутствующих заболеваний и желание самого больного. Решение необходимо принимать с осторожностью, сообщить пациенту о рисках возможных осложнений. Так как вероятность развития стент-ассоциированной инфекции, миграции стента, его инкрустации и обструкции мочевыми солями являются довольно распространенными осложнениями, которые существенно влияют на качество жизни пациента. Онкологические стенты, устойчивые к сдавлению извне, являются довольно безопасными в отношении вышеописанных осложнений и позволяют длительно поддерживать нормальный пассаж мочи. Тем не менее даже при использовании онкологических стентов вероятность развития вышеописанных осложнений может достигать 25–30%. К ним относятся миграция стента, инфекции мочевыводящих путей и обструкция стентов солями, что требует замены стента и назначения антибактериальной терапии.

При невозможности установки внутреннего мочеточникового стента пациенту может быть рекомендовано выполнение перкутанной нефростомии для наружного отведения мочи. Чрескожная нефростомия является безопасным и эффективным методом лечения обструктивного пиелонефрита и позволяет добиться удовлетворительных показателей выживаемости у больных РПЖ с хронической болезнью почек (ХБП). Так, по данным литературы, у 75% пациентов с тяжелой формой ХБП удается добиться частичного восстановления почечной функции. Однако следует учитывать, что чрескожная нефростомия может быть связана с развитием таких осложнений (около 65%), как развитие артериовенозных свищей и макрогематурии, что требует выполнения дополнительных вмешательств (гемотрансфузия и суперселективная эмболизация почечных сосудов).

Стентирование мочеточника и нефростомия показаны больным РПЖ с обструктивным пиелонефритом, нарушением функции почек и короткой продолжительностью жизни, а также при наличии противопоказаний для реконструктивных операций. При выборе метода дренирования почек предпочтение стоит отдать внутренним онкологическим стентам, так как они не требуют частой замены по сравнению с нефростомическими дренажами (4–6 мес. против 6 недель соответственно). Кроме этого, наличие внутреннего стента оказывает значительно меньшее влияние на качество жизни пациента по сравнению с наружным нефростомическим дренажом с мочесборником. В том случае если ретроградная установка мочеточникового стента затруднена в связи со значительной опухолевой обструкцией мочеточника, возможно выполнение антеградной установки посредством чрескожной пункции нижней чашечки почки.

ПЛАСТИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ НА ВЕРХНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЯХ

Если консервативные методы не позволяют добиться положительных результатов, общее состояние пациента удовлетворительное, а его ожидаемая продолжительность жизни относительно велика, можно рассмотреть более радикальные варианты устранения

обструкции мочеточников: уретеронеоцистостомия и кишечная пластика мочеточника. Односторонняя или двусторонняя реимплантация мочеточников может рассматриваться как альтернатива стентированию или нефростомии для симптоматического лечения пациентов с дистальной обструкцией мочеточника, вызванной инфильтрацией опухолью треугольника Льето и устьев мочеточников.

Показания для выполнения хирургических вмешательств по восстановлению пассажа мочи:

- соматический статус ECOG 0–1;
- оценка коморбидности по Чарлсону ⩽ 10;
- ожидаемая продолжительность жизни > 1 года;
- наличие симптомов обструктивного пиелонефрита;
- значительное снижение функции почек;
- удовлетворительная емкость мочевого пузыря (> 300 мл);
- отсутствие инфравезикальной обструкции (удовлетворительные показатели урофлоуметрии).

Реимплантация мочеточника выполняется согласно методике, описанной при стриктурах мочеточника неопухолевого генеза. При паллиативной уретероцистостомии предпочтительно формирование мочеточниково-пузырного анастомоза в области дна мочевого пузыря. Частота интра- и послеоперационных осложнений данного вмешательства составляет 5%. Эффективность данной операции составляет более 90%. При использовании классической методики Psoas Hitch у 20–40% пациентов развиваются местные осложнения в течение среднего срока жизни около 2 лет. В случае наличия у пациента протяженной стриктуры мочеточника и невозможности реимплантации последнего в мочевой пузырь возможно выполнение кишечной пластики мочеточника. Данное хирургическое вмешательство также рекомендовано только больным РПЖ с удовлетворительным соматическим статусом и ожидаемой продолжительностью жизни более 1–2 лет. Возможными осложнениями данной операции являются несостоятельность межкишечного анастомоза и кишечная непроходимость.

ПАЛЛИАТИВНАЯ ПРОСТАТЭКТОМИЯ

У ряда больных с наличием местно-распространенной опухоли предстательной железы, инфильтрирующей стенку тазового дна, мочевой пузырь, сфинктер уретры, часто развивается недержание мочи, а также возникает болевой синдром, что резко снижает качество жизни. Также у данной категории больных возможно возникновение макрогематурии и сдавление устьев мочеточников опухолью. У ряда отобранных больных РПЖ с наличием симптоматики, удовлетворительным соматическим статусом и ожидаемой продолжительностью жизни более 1 года возможно выполнение паллиативной простатэктомии или цистпростатэктомии с целью купирования симптомов и улучшения качества жизни.

Показания для выполнения паллиативной простатэктомии/цистпростатэктомии:

- соматический статус ECOG 0–1;
- ожидаемая продолжительность жизни > 1 года;
- отсутствие массивной опухолевой инфильтрации стенок таза, магистральных сосудов;
- рецидивирующая макрогематурия с развитием анемии тяжелой степени;
- рецидивирующая гемотампонада мочевого пузыря;
- выраженная боль.

При наличии подозрения на инфильтрацию опухолью стенки прямой кишки по данным МРТ малого таза возможно выполнение резекции стенки кишки с формированием колостомы, о чем необходимо информировать пациента. Паллиативное хирургическое лечение у больных распространенным метастатическим РПЖ не позволяет повысить показатель опухолево-специфической выживаемости, однако оно позволяет добиться локального контроля над опухолью, купировать симптомы и улучшить качество жизни пациентов данной категории.

Таким образом, выполнение паллиативных хирургических вмешательств у больных местно-распространенным метастатическим РПЖ позволяет добиться купирования симптомов заболевания и улучшения качества жизни пациентов.

В своем исследовании Patrick M Lec с коллегами из различных медицинских учреждений США (Калифорния) привели анализ частоты и эффективности применения паллиативных лечебных манипуляций у больных онкоурологическими заболеваниями. Авторы провели ретроспективное когортное исследование, в которое включили пациентов с диагнозами рак мочевого пузыря IV стадии (n = 17 997), предстательной железы (n = 23 322) и почечно-клеточным раком (n = 34 697) с 2004 по 2013 год. По данным анализа, паллиативные вмешательства применяли у 12,5% (2,257/17,997), 14,7% (3,442/23,322) и 19,9% (6935/34 697) пациентов с метастатическим раком мочевого пузыря, предстательной железы и почечно-клеточным раком соответственно. При анализе также оказалось, что у пожилых пациентов паллиативные манипуляции применялись реже. У пациентов, которым потребовалась паллиативная помощь, показатель общей выживаемости оказался ниже по сравнению с пациентами, которым не проводили паллиативного лечения. Авторы заключают, что паллиативные вмешательства применялись относительно редко среди пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями органов мочеполовой системы и что необходимо проведение дальнейших крупных исследований для выработки алгоритма применения паллиативных вмешательств у данных пациентов.

Литература

1. *Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2020. – ил. – 252 с. ISBN 978-5-85502-260-5. Доступно по ttps://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2019_Электр.pdf*

2. *Heidenreich A, Porres D, Pfister D. The Role of Palliative Surgery in Castration-Resistant Prostate Cancer. Oncol Res Treat. 2015;38(12):670-7. doi: 10.1159/000442268. Epub 2015 Nov 23. PMID: 26632812.*

3. *Alemayehu B, Buysman E, Parry D, Becker L, Nathan F. Economic burden and healthcare utilization associated with castration-resistant prostate cancer in a commercial and Medicare Advantage US patient population. J Med Econ. 2010;13(2):351-61. doi: 10.3111/13696998.2010.491435. PMID: 20491610.*

4. *Won AC, Gurney H, Marx G, De Souza P, Patel MI. Primary treatment of the prostate improves local palliation in men who ultimately develop castrate-resistant prostate cancer. BJU Int. 2013 Aug;112(4):E250-5. doi: 10.1111/bju.12169. PMID: 23879909.*

5. *Aus G, Hugosson J, Norlén L. Need for hospital care and palliative treatment for prostate cancer treated with noncurative intent. J Urol. 1995 Aug;154(2 Pt 1):466-9. doi: 10.1097/00005392-199508000-00034. PMID: 7541865.*

6. *Chen JW, Shin JH, Tsao TF, Ko HG, Yoon HK, Han KC, Thamtorawat S, Hong B. Prostatic Arterial Embolization for Control of Hematuria in Patients with Advanced Prostate Cancer. J Vasc Interv Radiol. 2017 Feb;28(2):295-301. doi: 10.1016/j.jvir.2016.10.010. PMID: 28110760.*

7. *Pereira K, Halpern JA, McClure TD, Lewis NA, Kably I, Bhatia S, Hu JC. Role of prostate artery embolization in the management of refractory haematuria of prostatic origin. BJU Int. 2016 Sep;118(3):359-65. doi: 10.1111/bju.13524. Epub 2016 Jun 13. PMID: 27153766.*

8. *Krupski TL, Stukenborg GJ, Moon K, Theodorescu D. The relationship of palliative transurethral resection of the prostate with disease progression in patients with prostate cancer. BJU Int. 2010 Nov;106(10):1477-83. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09356.x. PMID: 20977594; PMCID: PMC4507368.*

9. *Michielsen DP, Coomans D, Engels B, Braeckman JG. Bipolar versus monopolar technique for palliative transurethral prostate resection. Arch Med Sci. 2010 Oct;6(5):780-6. doi: 10.5114/aoms.2010.17095. Epub 2010 Oct 26. PMID: 22419939; PMCID: PMC3298349.*

10. *Marszalek M, Ponholzer A, Rauchenwald M, Madersbacher S. Palliative transurethral resection of the prostate: functional outcome and impact on survival. BJU Int. 2007 Jan;99(1):56-9. doi: 10.1111/j.1464-410X.2006.06529.x. Epub 2006 Oct 11. PMID: 17034496.*

11. *Oncological effect of palliative transurethral resection of the prostate in patients with advanced prostate cancer: a propensity score matching study*

12. *Se Young Choi , Jeman Ryu 1, Dalsan You 1, In Gab Jeong 1, Jun Hyuk Hong, Hanjong Ahn, Choung-Soo Kim Affiliations expand PMID: 29417257 DOI: 10.1007/s00432-018-2597-5*

13. *Qu M, Zhu F, Chen H, Lian B, Jia Z, Shi Z, Li J, Wang Y, Sun Y, Gao X. Palliative Transurethral Resection of the Prostate in Patients with Metastatic Prostate Cancer: A Prospective Study of 188 Patients. J Endourol. 2019 Jul;33(7):570-575. doi: 10.1089/end.2019.0108. Epub 2019 May 31. PMID: 31025578.*

14. *Anttinen M, Mäkelä P, Suomi V, Kiviniemi A, Saunavaara J, Sainio T, Horte A, Eklund L, Taimen P, Sequeiros RB, Boström PJ. Feasibility of MRI-guided transurethral ultrasound for lesion-targeted ablation of prostate cancer. Scand J Urol. 2019 Oct;53(5):295-302. doi: 10.1080/21681805.2019.1660707. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31556779.*

15. *Anttinen M, Mäkelä P, Nurminen P, Yli-Pietilä E, Suomi V, Sainio T, Saunavaara J, Taimen P, Blanco Sequeiros R, Boström PJ. Palliative MRI-guided transurethral ultrasound ablation for symptomatic locally advanced prostate cancer. Scand J Urol. 2020 Dec;54(6):481-486. doi: 10.1080/21681805.2020.1814857. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32897169.*

16. *Pelletier J, Cyr SJ, Julien AS, Fradet Y, Lacombe L, Toren P. Contemporary outcomes of palliative transurethral resection of the prostate in patients with locally advanced prostate cancer. Urol Oncol. 2018 Aug;36(8):363.e7-363.e11. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.05.004. Epub 2018 Jun 5. PMID: 29880461.*

17. *Misra S, Coker C, Richenberg J: Percutaneous nephrostomy for ureteric obstruction due to advanced pelvic malignancy: have we got the balance right? Int Urol Nephrol 2013;45:627–632*

18. *Song HY, Kim CS, Jeong IG, Yoo D, Kim JH, Nam DH, Bae JI, Park JH: Placement of retrievable self-expandable metallic stents with barbs into patients with obstructive prostate cancer. Eur Radiol 2013;23:780– 785.*

19. *Zaman F, Poullis C, Bach C, Moraitis K, Junaid I, Buchholz N, Masood J: Use of a segmental thermoexpandable metal alloy stent in the management of malignant ureteric obstruction: a single centre experience in the UK. Urol Int 2011;87:405–410.*

20. *Culkin DJ, Wheeler JS Jr, Marsans RE, Nam SI, Canning JR: Percutaneous nephrostomy for palliation of metastatic ureteral obstruction. Urology 1987;30:229– 331.*

21. *Chiou RK, Chang WY, Horan JJ: Ureteral obstruction associated with prostate cancer: the outcome after percutaneous nephrostomy. J Urol 1990;143:957–959.*

22. *Pfister D, Porres D, Epplen R, von Erps T, Heidenreich A: Palliative radical (cysto)prostatectomy in locally advanced castration-resistant prostate cancer. Urologe A 2011;50:1101-1105.*

23. *Leibovici D, Kamat AM, Pettaway CA, Pagliaro L, Rosser CJ, Logothetis C, Pisters LL: Cystoprostatectomy for effective palliation of symptomatic bladder invasion by prostate cancer. J Urol 2005;174:2186-2190.*

24. *Kamat AM, Huang SF, Bermejo CE, Rosser CJ, Pettaway CA, Pisters PW, Guitreau D, Pisters LL: Total pelvic exenteration: effective palliation of perineal pain in patients with locally recurrent prostate cancer. J Urol 2003;170:1868-1871.*

25. *Heidenreich A, Richter S, Thüer D, Pfister D: Prognostic parameters, complications, and oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st-century radiotherapy. Eur Urol 2010;57:437-443.*

26. *Heidenreich A, Pfister D: Retroperitoneal lymphadenectomy and resection for testicular cancer: an update on best practice. Ther Adv Urol 2012;4:187-205.*

27. *Simforoosh N, Dadpour M, Mofid B. Cytoreductive and Palliative Radical Prostatectomy, Extended Lymphadenectomy and Bilateral Orchiectomy in Advanced Prostate Cancer with Oligo and Widespread Bone Metastases: Result of a Feasibility, Our Initial Experience. Urol J. 2019 May 5;16(2):162-167. doi: 10.22037/uj.v0i0.4783. PMID: 30393838.*

28. *Surcel C, Mirvald C, Tsaur I, Borgmann H, Heidegger I, Labanaris AP, Sinescu I, Tilki D, Ploussard G, Briganti A, Montorsi F, Mathieu R, Valerio M, Jinga V, Badescu D, Radavoi D, van den Bergh RCN, Gandaglia G, Kretschmer A; as part of the EAU-YAU PCa Working Party. Contemporary role of palliative cystoprostatectomy or pelvic exenteration in advanced symptomatic prostate cancer. World J Urol. 2021 Jul;39(7):2483-2490. doi: 10.1007/s00345-020-03493-5. Epub 2020 Nov 1. PMID: 33135127.*

29. *Heidenreich A. Palliative Radical (Cysto-)prostatectomy for Locally Advanced, Symptomatic Castration-resistant Prostate Cancer. Eur Urol Focus. 2016 Dec;2(5):478-479. doi: 10.1016/j.euf.2016.08.009. Epub 2016 Oct 10. PMID: 28723512.*

30. *Lec PM, Lenis AT, Brisbane W, Sharma V, Golla V, Gollapudi K, Blumberg J, Drakaki A, Bergman J, Chamie K. Trends in palliative care interventions among patients with advanced bladder, prostate, or kidney cancer: A retrospective cohort study. Urol Oncol. 2020 Nov;38(11):854.e1-854.e9. doi: 10.1016/j.urolonc.2020.04.029. Epub 2020 May 17. PMID: 32430252.*

3. ПАЛЛИАТИВНОЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ У БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

А.С. Калпинский, К.Ю. Канукоев

Для цитирования: Паллиативное противоопухолевое лечение у больных с метастатическим раком мочевого пузыря / А.С. Калпинский, К.Ю. Канукоев // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 214—218.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Согласно данным ВОЗ, в 2020 году в мире зарегистрировали 573 278 новых случаев рака мочевого пузыря (РМП), что составило 3% в общей структуре онкологических заболеваний, и 212 536 пациентов погибло от прогрессирования метастатического РМП. РМП занимает 2-е место среди больных онкоурологической патологией, 7-е место по распространенности у мужчин и 17-е – у женщин. В структуре онкологической заболеваемости населения России РМП занимает 9-е место среди мужчин и 16-е – среди женщин. В 2020 году зарегистрировано 17 290 больных РМП, из них доля местно-распространенных и метастатических форм составила 12% и 9,4% соответственно. Прирост онкологической заболеваемости РМП за последние 10 лет составил 14,71%. Стандартизованный показатель заболеваемости населения России РМП составил 6,29 на 100 тыс. населения. В 2019 году в России от РМП умерло 6132 человека, однако за последние 10 лет продолжается уверенный спад смертности, который уже составил 26,65%. Летальность больных в течение года с момента установления диагноза злокачественного новообразования РМП в России в 2010–2020 годах составила 14%. Стоит отметить, что в ряде реестров отмечается снижение встречаемости и смертности от РМП, что, возможно, отражает уменьшение влияния этиологических факторов.

ЭТИОЛОГИЯ

Курение табака – один из важных факторов риска развития РМП, на который приходится почти 50–65% случаев у мужчин и 20–30% случаев у женщин. Профессиональная вредность является вторым важным фактором риска развития РМП. По данным ряда исследований, в 20–25% случаев РМП связан с профессиональной вредностью, а контакт с канцерогенами возможен в тех отраслях промышленности, в которых используют красители, резину, текстиль, краски, кожу и химикаты. Риск РМП, который связан с воздействием ароматических аминов, выше после 10 и более лет воздействия. Стоит отметить и роль лучевой терапии, в литературе представлены данные об увеличении риска развития вторичных злокачественных опухолей мочевого пузыря в 2–4 раза после проведения дистанционной лучевой терапии при гинекологических злокачественных опухолях. Наиболее высокий риск развития заболевания выявлен у пациентов, которым проводилась лучевая терапия более 5–10 лет назад.

Шистосомоз – вторая по распространенности паразитарная инфекция после малярии, которой заражены около 600 млн человек в странах Африки, Азии, Южной Америки. После перенесенного заболевания риск развития РМП у мужчин повышается в 3,9 раза, у женщин — в 5,7 раза. Характерно развитие плоскоклеточного рака. Также факторами, увеличивающими риск развития РМП, являются метаболические расстройства и хронический цистит, которые, по данным разных авторов, также могут привести к развитию РМП.

ДИАГНОСТИКА

Для оценки распространенности РМП рекомендуется проведение цистоскопии с биопсией, при необходимости ТУР мочевого пузыря с целью морфологической верификации. Из лучевых методов диагностики — проведение КТ органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием, МРТ малого таза с внутривенным контрастированием, остеосцинтиграфии с целью выявления метастатических очагов в костях, при наличии неврологической симптоматики — МРТ головного мозга с в/в контрастированием.

ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ

В связи с тенденцией к увеличению местно-распространенных и метастатических форм РМП и развитию таких угрожающих жизни осложнений, как кровотечение, острая задержка мочи, обструкция верхних мочевых путей и развитие свищей (пузырно-влагалищный, пузырно-прямокишечный), паллиативная помощь пациентам остается весьма актуальным вопросом и направлена на улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности для отдельно отобранных групп пациентов.

В настоящее время с целью остановки кровотечения выполняются:

- ТУР опухоли мочевого пузыря с остановкой кровотечения;
- перевязка или эмболизация внутренних подвздошных артерий;
- паллиативная цистэктомия / эвисцерация органов малого таза.

Выполнение ТУР мочевого пузыря с гемостатической целью и эмболизация артерий приводит в 85–90% случаев к остановке кровотечения. Паллиативная цистэктомия применяется при рецидивирующих кровотечениях и наличии свища, снижающих качество жизни. Стоит отметить, что паллиативная цистэктомия должна проводиться не всем пациентам, должна быть тщательная выборка, и с пациентами необходимо обсуждать альтернативные методы паллиативной помощи. Так, в ретроспективном исследовании, включавшем более 400 пациентов с местно-распространенным и метастатическим РМП, которым выполнили цистэктомию в период с 1996 по 2009 год, M. Rink с соавторами пришли к выводу, что с учетом низкой общей выживаемости (8 мес.), высоким риском послеоперационных осложнений (65%) и значительным увеличением длительности госпитализации паллиативная цистэктомия должна выполняться только определенной когорте больных, а именно пациентам с некупирующимися периодическими кровотечениями и пузырными свищами, значительно ухудшающими качество жизни, при отсутствии абсолютных противопоказаний к проведению паллиативного хирургического лечения, с учетом возможных послеоперационных осложнений и ECOG статуса больного.

P. Maisch с соавторами оценили результаты выполнения паллиативной цистэктомии у пациентов с местно-распространенным РМП стадии pT4. В исследование включили 76 пациентов, в котором физическое состояние пациентов оценивали по классификации Американского общества анестезиологов (ASA). Авторы продемонстрировали, что 30- и 90-дневная смертность были высокими и составили 9% и 11% соответственно. Более того, 86% и 75% пациентов, умерших в течение 30 и 90 дней после операции, соответственно, имели показатель ASA $\geqslant$3. При среднем послеоперационном периоде наблюдения 8 мес. (диапазон 0–85) 53 (70%) пациента умерли. В течение периода наблюдения 46% пациентов умерли из-за прогрессирования заболевания, 16% умерли по иным причинам и у 8% пациентов причина остается неизвестной. Медиана общей выживаемости (ОВ) и выживаемости мРМП составила 13,0 и 16,0 мес. соответственно. Показатель ASA $\geqslant$3 и гемоглобин <117 г/л ассоциировались с низкими показателями ОВ. Данный анализ также свидетельствует о необходимости выполнения паллиативной ЦЭ только определенной группе больных РМП.

При анализе результатов радикального и паллиативного лечения у больных РМП, которым выполнена паллиативная ЦЭ (n=24), трехлетняя общая и опухолево-специфическая выживаемость составила 15,4% и 17,1% соответственно; однако пришли к выводу, что пациенты, имеющие тяжелые и/или жизнеугрожающие осложнения (мочепузырно-кожные, -кишечные, -влагалищные свищи), выраженный болевой синдром, некупируемые консервативно и эндоскопически мочепузырные кровотечения, должны быть подвергнуты паллиативной цистэктомии.

M. Patrick с соавторами провели ретроспективное когортное исследование результатов лечения больных с диагнозом РМП IV стадии, включенных в Национальную базу данных в период с 2004 по 2013 год (n = 17 997). Паллиативная помощь из них оказана только 12,5% (2257) пациентов, из которых чаще всего проводили лучевую терапию – 38,6% (873/2 257). Согласно данной работе пациенты старше 65 лет с меньшей вероятностью получали паллиативное лечение по сравнению с когортой больных в возрасте до 65 лет. При этом согласно анализу по Коксу более низкая смертность была отмечена в группе перенесших паллиативную помощь. Данное ретроспективное исследование продемонстрировало низкие показатели оказания паллиативной помощи больным с распространенным и метастатическим РМП.

Кроме того, в своих исследованиях L.A. Hugar и Nourhan Ismaeel с соавторами проанализировали оказанную паллиативную помощь больным местно-распространенным и метастатическим РМП и исходя из результатов этих исследований сделали вывод, что несмотря на улучшение качества жизни и некоторое увеличение продолжительности жизни больных, оказание паллиативной помощи все же остается на низком уровне и только малая когорта больных с III–IV стадией получает паллиативную помощь, что в очередной раз доказывает важность паллиативной помощи строго отобранным больным.

При нарушении оттока мочи из верхних мочевых путей почек, возникающего у большинства пациентов с распространенным РМП, в настоящее время часто применяют чрескожную пункционную нефростомию. DJ Culkin с соавторами при оценке чрескожного дренирования нефростомии у 27 пациентов продемонстрировали увеличение ОВ и улучшение качества жизни в период наблюдения от 3 до 25 мес. Медиана ОВ в общей популяции пациентов составила 6,63 мес., а у пациентов с хронической болезнью почек удалось добиться частичного восстановления функции почки.

Исследователи во главе с E. Kouba в обзоре литературы пришли к выводу, что, если не устранить обструкцию, прогрессирующая обструктивная уропатия может привести к клиническим проявлениям, таким как уремия, электролитный дисбаланс и стойкие инфекции мочевыводящих путей, а после нефростомии восстановление функции почек происходит через 10–14 дней.

Эпицистостомия при ОЗМ применяется в исключительных ситуациях, в связи с высокой вероятностью распространения опухоли на переднюю брюшную стенку. После снятия острой хирургической патологии у больных РМП проводится паллиативная лекарственная терапия, которая является основным методом лечения, улучшающим качество жизни и увеличивающим продолжительность жизни. Как правило, выбор варианта лечения определяется общим состоянием пациента и выделительной функции почек.

Платиносодержащая комбинированная ХТ (цисплатин 70 мг/м^2 + гемцитабин 1000 мг/м^2) является стандартной и способствует увеличению продолжительности ОВ больных до 14,8 и 13,8 мес. соответственно. Однако у более 50% пациентов, в связи с нарушением выделительной функции клиренс креатинина <60 мл / мин и наличием выраженной сопутствующей патологии ECOG = 2–3, пр,оводится ХТ с заменой цисплатина на карбоплатин (карбоплатин AUC 4,5 + гемцитабин 1000 мг/м^2) или гемцитабин 1000 мг/м^2 в монорежиме.

Противопоказания к введению цисплатина:

- функциональный статус по шкале ECOG >1 балла;
- клиренс креатинина <60 мл/мин;

• тугоухость и/или периферическая нейропатия >2 ст.;
• сердечная недостаточность III класса по NYHA.

Пациентам с противопоказаниями к проведению ХТ с цисплатином и с положительной экспрессией PD-L1 альтернативой ХТ являются иммуно-онкологические препараты — атезолизумаб 1200 мг в/в 1 раз в 21 день или пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день. Однако при прогрессировании заболевания после первой линии ХТ назначение атезолизумаба, или пембролизумаба, или ниволумаба возможно независимо от уровня экспрессии PD-L1.

Метастазы в костях развиваются у 30–40% больных метастатическим РМП. Паллиативная лучевая терапия проводится с целью уменьшения болевого синдрома. Также стоит отметить роль остеомодифицирующих агентов, которые позволяют уменьшить и отсрочить возникновение скелетных осложнений, вызванных костными метастазами, благодаря ингибированию резорбции кости и проведению ортопедического пособия для улучшения качества жизни.

Литература

1. *World Health Organization (WHO). Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. WHO; 2020. Accessed December 11, 2020.*
2. *Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2021.*
3. *Freedman N.D. et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. JAMA 2011. 306: 737.*
4. *Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2004. 83: 1.*
5. *Burger M. et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. Eur Urol 2013. 63: 234.*
6. *Chavan S. et al. International variations in bladder cancer incidence and mortality. Eur Urol 2014. 66: 59.*
7. *Colt J.S. et al. A case-control study of occupational exposure to metalworking fluids and bladder cancer risk among men. Occup Environ Med 2014. 71: 667.*
8. *Pesch B. et al. Screening for bladder cancer with urinary tumor markers in chemical workers with exposure to aromatic amines. Int Arch Occup Environ Health 2013.*
9. *Chrouser K. et al. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. J Urol 2005. 174: 107.*
10. *Nieder A.M. et al. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. J Urol 2008. 180: 2005.*
11. *Palou J. et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. J Urol 2005. 174: 859.*
12. *F Millan-Rodriguez 1, G Chechile-Toniolo, J Salvador-Bayarri, J Huguet-Perez, J Vicente-Rodriguez Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups. J Urol 2000. 164: 1183.*
13. *Kundra V. et al. Imaging in oncology from the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. Imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of cancer of the urinary bladder. AJR Am J Roentgenol 2003. 180: 1045.*
14. *Huang L. et al. The Diagnostic Value of MR Imaging in Differentiating T Staging of Bladder Cancer: A Meta-Analysis. Radiology 2018. 286: 502.*
15. *BarentszJ.O.etal.Primary Staging Of Urinary bladder carcinoma : theroleo MIRanda comparison with CT. Eur Radiol 1996. 6: 129.Girvin F. et al. Pulmonary nodules: detection, assessment, and CAD. AJR Am J Roentgenol 2008. 191: 1057*
16. *Heidenreich A. et al. Imaging studies in metastatic urogenital cancer patients undergoing systemic therapy: recommendations of a multidisciplinary consensus meeting of the Association of Urological Oncology of the German Cancer Society. Urol Int 2010. 85: 1.*
17. *Lauenstein T.C. et al. Whole-body MR imaging: evaluation of patients for metastases. Radiology 2004. 233: 139.*

18. *G P Schmidt , S O Schoenberg, M F Reiser, A Baur-Melnyk Whole-body MR imaging of bone marrow.Eur J Radiol 2005.55:33.*

19. *Ok J.H. et al. Medical and surgical palliative care of patients with urological malignancies. J Urol 2005. 174: 1177.*

20. *Ubrig B. et al. Extraperitoneal bilateral cutaneous ureterostomy with midline stoma for palliation of pelvic cancer. Urology 2004. 63: 973.*

21. *Zebic N. et al. Radical cystectomy in patients aged > or = 75 years: an updated review of patients treated with curative and palliative intent. BJU Int 2005. 95: 1211.*

22. *Michael Rink, Sarah Minner, Oliver Balzer, Roland Dahlem, Stefan, Balabanov, Hartwig Huland, Margit Fisch, Felix Chun, Hamburg, Germany 1651 PALLIATIVE RADICAL CYSTECTOMY IN PATIENTS WITH METASTATIC BLADDER CANCER - WHAT IS IT WORTH? April 2010The Journal of Urology 183(4) DOI:10.1016/j.juro.2010.02.1453*

23. *Maisch P, Lunger L, Düwel C, Schmid SC, Horn T, Gschwend JE, Sauter A, Heck MM Outcomes of palliative cystectomy in patients with locally advanced pT4 bladder cancer.. Urol Oncol. 2021 Jun;39(6):368.e11-368.e17. doi: 10.1016/j.urolonc.2020.11.042. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33431328*

24. *Васильев О.Н., Коган М.И., Перепечай В.А. Онкологические результаты первичной, спасительной и паллиативной цистэктомии при раке мочевого пузыря // Вестник урологии. 2017;5(1):12–19. https://doi.org/10.21886/2308-6424-2017-5-1-12-19*

25. *Patrick M. Andrew T.Lenis M.S.Wayne Brisbane, Vidi Sharma, Vishnukamal Golla, Kiran Gollapudi, Jeremy Blumberg, Alexandra Drakak, Jonathan Bergman, Karim Chamie. Trends in palliative care interventions among patients with advanced bladder, prostate, or kidney cancer: A retrospective cohort study. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations, Volume 38, Issue 11, November 2020, Pages 854.e1-854.e9*

26. *Hugar, L.A., Lopa, S.H., Yabes, J.G., Yu, J.A., Turner, R.M., II, Fam, M.M., MacLeod, L.C., Davies, B.J., Smith, A.B. and Jacobs, B.L. (2019), Palliative care use amongst patients with bladder cancer. BJU Int, 123: 968-975. https://doi.org/10.1111/bju.14708*

27. *Nourhan Ismaeel, Dattatraya Patil, Mehrdad Alemozaffar, Christopher P. Filson, Viraj A. Master, Aaron Lay,Palliative care use among bladder cancer patients treated with radical cystectomy,Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations,Volume 39, Issue 11,2021,Pages 788.e1-788.e6,ISSN 1078-1439, doi.org/10.1016/j.urolonc.2021.04.029.*

28. *Culkin DJ, Wheeler JS Jr, Marsans RE, Nam SI, Canning JR: Percutaneous nephrostomy for palliation of metastatic ureteral obstruction. Urology 1987;30:229– 331.*

29. *Erik Kouba, Eric M Wallen, Raj S Pruthi Management of ureteral obstruction due to advanced malignancy: optimizing therapeutic and palliative outcomes Urol. 2008 Aug;180(2):444-50. doi: 10.1016/j.juro.2008.04.008. Epub 2008 Jun 11.*

30. *Sternberg C.N. et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. J Clin Oncol 2001. 19: 2638.*

31. *Galsky M.D. et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. J Clin Oncol 2011. 29: 2432.*

32. *De Santis M. et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy: phase II--results of EORTC study 30986. J Clin Oncol 2009. 27: 5634.*

33. *Powles T. et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. Nature 2014. 515: 558.*

34. *Tripathi A. et al. Immunotherapy for Urothelial Carcinoma: Current Evidence and Future Directions. Curr Urol Rep. 2018 Nov 7;19(12):109. doi: 10.1007/s11934-018-0851-7.*

Возможности паллиативной медицинской помощи в онкогинекологии

1. ВОЗМОЖНОСТИ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ РАКЕ ТЕЛА МАТКИ

Л.И. Крикунова, Л.С. Мкртчян, З.Г. Кулиева

Для цитирования: Возможности паллиативной медицинской помощи при генерализованном раке тела матки / Л.И. Крикунова, Л.С. Мкртчян, З.Г. Кулиева // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 219—224.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ТЕЛА МАТКИ

Среди злокачественных новообразований женской репродуктивной системы, рака молочной железы, яичников, шейки матки рак тела матки (4,8%) входит в триаду наиболее социально значимых заболеваний. В мировой онкологической практике рак тела матки (РТМ) составляет 6% среди всех форм рака у женщин, с наиболее высокой частотой возникновения в возрастной группе 50–70 лет. В возрастной группе 55–69 лет (10,7%) рак тела матки занимает второе ранговое место и третье – в 40–54 года (9%). С общим увеличением продолжительности жизни он переместился на пятое ранговое место в возрастной группе 70–84 года, однако летальность на первом году жизни с момента установления диагноза рака тела матки в 2,5 раза ниже, чем при раке яичников (23,7%). Сравнение доли больных с опухолями IV стадии и летальности на первом году с момента установления диагноза говорит о снижении доли пациентов с опухолями IV стадии: отношение этих показателей при РТМ—1:6. Причинами смерти пациентов при раке эндометрия являются локальные рецидивы; поражение лимфоузлов регионарных и отдаленных (41,8%); легкие (26,1%); кости (23%); интеркурентные заболевания (28,4%).

РТМ – болезнь женщин преимущественно менопаузального периода жизни, однако у 25% заболевание диагностируется в детородном и пременопаузальном периоде, причем у женщин моложе 40 лет – более чем в 5% случаев. Социально-демографические тенденции последних лет позволяют прогнозировать прогрессивный рост частоты возникновения рака эндометрия. В 2021 г. В Российской Федерации было выявлено 24 705 новых случаев рака эндометрия, из которых 20 839 подлежало радикальному лечению по различным программам. В 15,6% случаев проводилась паллиативная терапия, при этом доля больных с IV стадией заболевания в 2021 г. составила 5,9%.

Рак тела матки – злокачественное новообразование, поражающее слизистую оболочку тела матки от внутриэпителиального уровня (рак in situ) до последующего поэтапного распространения на мышечную и серозную оболочки органа и шейку матки. Рак эндометрия, наряду со способностью к инвазивному (имплантационному) росту внутри органа и распространением на параметральную клетчатку, имеет высокую степень лимфогенного метастазирования (на лимфатические узлы таза и забрюшинного пространства – парааортальные лимфатические узлы) и гематогенного распространения (метастазы в маточную трубу и яичники, в нижнюю треть влагалища).

Неоднородность клинико-морфологических особенностей заболевания позволила выделить два патогенетических варианта возникновения РТМ. С учетом биологических свойств опухоли и клинических вариантов развития и течения рака тела матки Я.В. Бохманом (1989) были сформулированы основные типы клинического течения заболевания, сохраняющие свою актуальность в настоящее время (см. табл.).

При первом гормонально зависимом патогенетическом варианте рак матки встречается примерно в 70% наблюдений. В патогенезе этого варианта развития рака эндометрия ведущая роль отводится длительной гиперэстрогении с вытекающими последствиями в виде

бесплодия, отсутствия родов, поздней менопаузы, в сочетании с нарушением метаболизма жиров и углеводов (различная степень ожирения, сахарный диабет, гипертоническая болезнь). К этому варианту рака эндометрия, как правило, относится высокодифференцированная аденокарцинома, отличающаяся чувствительностью к гормональной терапии.

В числе эндогенных факторов в развитии данного заболевания большое значение имеет генетическая предрасположенность, включая рак молочной железы и рак яичников. При этом злокачественные опухоли первого патогенетического типа являются диплоидными, характеризуются нестабильностью микросателлитной ДНК и наличием мутаций генов KRAS2, CTNNB1, PTEN. Наследственные формы данных заболеваний составляют не менее 10% всех случаев конкретных форм рака у женщин. Генетические мутации вызывают рак эндометрия примерно у 5% пациенток.

При втором автономном патогенетическом варианте рак эндометрия встречается менее чем в 30% наблюдений, возникает на фоне атрофии эндометрия при отсутствии гиперэстрогении у пациенток без обменно-эндокринных нарушений. Считается, что в развитии автономного варианта рака эндометрия играет роль выраженная депрессия Т-системы иммунитета на фоне нарушений адаптационного гомеостаза и гиперкортицизма. Изменения иммунитета состоят в значительном снижении абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов, угнетении всех субпопуляций Т-лимфоцитов и их теофиллинчувствительных форм, большом количестве лимфоцитов с блокированными рецепторами.

Автономный рак тела матки развивается в более старшем возрасте. Опухоль имеет низкую степень дифференцировки, мало чувствительна к прогестагенам, с более агрессивным течением, ранней инвазией в миометрий и метастазированием.

Данный тип опухоли характеризуется мутациями в гене p53, потерей гетерозиготности в нескольких хромосомных локусах и отличается плохим прогнозом.

Морфологические типы РТМ характеризуются преобладанием эндометриоидных вариантов опухоли (более 80%) с высоким показателем выживаемости – 90%. Редкие формы РТМ составляют: серозно-папиллярный рак, светлоклеточная аденокарцинома, муцинозная аденокарцинома, плоскоклеточная карцинома, смешанная карцинома и недифференцированная карцинома.

У больных раком тела матки можно выделить три типа клинического течения заболевания.

Благоприятное – с признаками гиперэстрогении, нарушения жирового и углеводного обменов, предшествующими гиперпластическими процессами в эндометрий, преимущественно высокодифференцированный аденогенный рак с поверхностной инвазией в миометрий и отсутствием лимфогенного метастазирования.

Неблагоприятное – эндокринно-обменные нарушения выражены нечетко или отсутствуют. Дифференцировка опухоли снижена с глубоким поражением в миометрий и метастазированием в лимфатические узлы таза.

«Острое» неблагоприятное – характеризуется одновременным сочетанием неблагоприятных факторов: низкой степенью дифференцировки, интенсивным ростом опухоли с метастазированием в подвздошные и поясничные лимфатические узлы. При прорастании серозной оболочки матки или вторичном поражении яичников возможен «овариальный» тип метастазирования – метастазы по париентальной брюшине, в большом сальнике, асцит.

Патогенетические типы РТМ сегодня обеспечивают возможность использования индивидуального диагностического маршрута для раннего его выявления.

При раке эндометрия (РЭ) прогноз и выживаемость больных во многом зависят от стадии заболевания, гистологического типа опухоли, позволяющих индивидуализировать лечение. Факторами неблагоприятного прогноза, достоверно влияющими на отдаленные результаты лечения больных РЭ, являются стадия, глубина инвазии в миометрий, степень дифференцировки и размер опухоли, наличие лимфогенных метастазов, опухолевых эмболов в кровеносных и

лимфатических сосудах миометрия, опухолевых клеток в смывах из брюшной полости. Вышеперечисленные факторы обусловливают возможность использования различных методов лечения рака эндометрия, как в самостоятельном варианте, так и в комбинации с другими (см. табл.).

Таблица. ***Методы лечения рака тела матки***

Локализация	Тип лечения (%)			
	Лучевое	Комбинированное/ комплексное	Химиолучевое	Всего
Рак тела матки	1,1	31,1	0,1	61,7

Одной из сложных проблем является оказание медицинской помощи должного качества пациентам с распространенными формами рака тела матки IV клинической группы в ситуации, когда исчерпаны возможности или нет возможности применения радикальных методов лечения.

В связи с этим важной задачей является обоснованное решение о проведении паллиативной медицинской помощи. Паллиативная медицинская помощь должна осуществляться мультидисциплинарной командой врачей, с учетом ряда вопросов, а именно: стадия заболевания, прогноз, общее состояние пациента, сопутствующая патология, возможности медицинского учреждения, оценка соотношения риск/польза.

ПАЛЛИАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МЕСТНО-РЕГИОНАРНЫХ РЕЦИДИВАХ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

Порядок оказания медицинской помощи онкологическим пациентам регламентируется приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.02.2021 № 116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях».

Претендовать на получение паллиативной помощи могут пациенты с неизлечимо прогрессирующим злокачественным заболеванием и развитием хронического болевого синдрома, снижающего качество жизни.

Цель паллиативного лечения – продление жизни с удовлетворительным качеством, с использованием интервенционных, эндохирургических, фотодинамических, лазерных, хирургических, радиотерапевтических, химиотерапевтических методов и гормонотерапии.

По оценкам ВОЗ, каждый год во всем мире около 20 млн человек нуждается в паллиативной медицинской помощи (ПМП) в конце жизни, и считается, что столько же человек нуждаются в паллиативной помощи в течение последнего года жизни.

По оценкам, из 20 млн человек, нуждающихся в паллиативной помощи в конце жизни, около 67% — люди пожилого возраста (старше 60 лет).

Важными аспектами новых приказов являются выделение приоритетных направлений оказания этого вида помощи, а именно принципов соблюдения этических и моральных норм, а также эффективное и своевременное избавление от боли и облегчение других тяжелых проявлений заболевания в целях улучшения качества жизни неизлечимо больных граждан до момента их смерти.

Медицинские услуги по оказанию паллиативной медицинской помощи необходимо предоставлять параллельно с попытками радикального лечения, адаптируя их к возрастающим физическим, психосоциальным и духовным потребностям пациентов, членов их семей, по мере прогрессирования заболевания и его перехода в терминальную стадию.

По данным экспертов ВОЗ, «рак является одной из главных причин заболеваемости и смертности во всем мире; в 2018 году было выявлено 18,1 млн новых случаев рака, а у

9,6 млн пациентов рак стал причиной летального исхода. Боль испытывают 55% пациентов, получающих противоопухолевую терапию, и 66% пациентов с распространенным, метастазирующим раком или раком в терминальной стадии».

Боль является самым тяжелым страданием для большинства онкологических пациентов при генерализованных формах опухолей.

ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ ПРИ УРГЕНТНЫХ СОСТОЯНИЯХ, ВЫЗВАННЫХ КРОВОТЕЧЕНИЕМ, ПРОГРЕССИРУЮЩИМ ИЛИ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ

В онкогинекологии кровотечение является одним из грозных симптомов и имеет место практически у всех пациентов раком тела матки. Однако в случае большой распространенности опухолевого поражения данный симптом становится наиболее жизнеугрожающим. Кровотечения в онкогинекологии часто имеют характер профузных, быстро приводят к развитию анемии, ухудшающей качество жизни. В связи с этим остановка кровотечения существенно улучшает качество жизни пациентов. Проведение гемостатической и гемотрансфузионной терапии носит временный характер, однако требует оценки гемодинамических показателей по оценке степени тяжести анемии.

Тяжесть кровопотери должна оцениваться согласно клиническим критериям (уровень сознания, признаки периферической дисциркуляции, АД, ЧСС, ЧДД, ортостатическая гипотензия, диурез), а также по уровню показателей картины красной крови – величин гемоглобина и гематокрита.

Осложнения кровопотери обусловлены гиполемией, гипотонией и гипоксией. Универсальность воздействия перечисленных факторов на организм приводит к развитию синдрома полиорганной недостаточности, что резко ухудшает прогноз. Диагностика кровотечения у пациентов обычно не вызывает сложностей. Остановка кровотечения возможна с использованием современного, эффективного и малоинвазивного метода борьбы с кровотечением – селективной эмболизации сосудов, позволяющей блокировать сосуды, кровоснабжающие опухоль.

ПАЛЛИАТИВНАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ

Паллиативная хирургическая помощь выполняется по индивидуальным показаниям с учетом расположения рецидива заболевания и соотношения его со смежными органами и тканями. При локорегионарных рецидивах основная цель направлена на уменьшение болевого синдрома, остановку кровотечения, при минимизации послеоперационных осложнений и ожидаемой продолжительности жизни не менее чем при других методах лечения.

Паллиативное хирургическое лечение может быть выполнено с целью уменьшения объема опухоли и создания благоприятных условий для последующей противоопухолевой химиолучевой или гормональной терапии, эффективность которой будет зависеть от объема оставшихся опухолевых масс.

ПАЛЛИАТИВНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Паллиативная лучевая терапия (брахитерапия, ДЛТ) рекомендуется у ослабленных пациенток, оценка состояния которых проводится согласно шкале оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG>2 баллов и/или по шкале Карновского $\leqslant$ 70 баллов.

Лучевая терапия используется для снижения болевого синдрома, остановки кровотечения, уменьшения количества принимаемых анальгетиков, повышения качества жизни.

Паллиативная внутриполостная лучевая терапия в СОД от 35 до 50 Гр на очаг одновременно с гормонотерапией проводится у больных раком тела матки, которым по различным причинам (наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, чрезмерного ожирения в сочетании с преклонным возрастом и др.) не представляется возможным провести радикальный курс лучевой терапии. Паллиативная внутриполостная лучевая терапия рака эндометрия I–III стадии позволяет достичь общей выживаемости на сроке 3 года – 79,3±10,65% больных и 5 лет – у 72,1±11,0% больных.

Отдельным вопросом стоит использование гамма, фотонной и протонной лучевой терапии при изолированных метастазах в регионарные и отдаленные лимфатические узлы. Использование лучевой терапии в различных вариантах позволяет улучшить качество жизни пациентов, уменьшая болевой синдром, лимфостаз. При появлении болей, связанных с метастатическим поражением костей скелета, для поддержания или улучшения скелетных функций, снижения риска патологических переломов и устранения компрессии спинного мозга наряду с крупнофракционной дистанционной лучевой терапией показана паллиативная радиотерапия.

При рецидиве рака тела матки в культе влагалища или одиночном метастазе во влагалище показано хирургическое удаление опухоли. Если позволяет временной и дозовый интервал от предыдущей лучевой терапии, возможно повторное проведение сочетанной лучевой терапией в виде брахи- и/ или дистанционной терапии с уменьшением подводимых суммарных доз в целях предупреждения развития лучевых осложнений. При отсутствии возможности удаления образования во влагалище показано проведение лучевой терапии в виде брахи- и/или дистанционного компонента или их сочетания.

ПАЛЛИАТИВНАЯ ХИМИОГОРМОНОТЕРАПИЯ

При отдаленных метастазах высокодифференцированного РТМ, а также при небольших отдаленных невисцеральных метастазах эндометриального РТМ, экспрессирующего рецепторы стероидных гормонов, при отсутствии клинических проявлений возможна гормонотерапия. При отсутствии положительного ответа на гормонотерапию и/или последующем прогрессировании заболевания показана ХТ.

При отдаленных крупных метастазах умеренно- и низкодифференцированного РТМ, а также при наличии клинических проявлений целесообразна химиотерапия, при необходимости в сочетании с паллиативной ЛТ.

ВЛИЯНИЕ ПАЛЛИАТИВНОЙ ТЕРАПИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПРОГНОЗ

Использование различных специализированных методов лечения злокачественных новообразований направлено на увеличение продолжительности жизни пациентов с сохранением и улучшением ее качества.

Совершенствование методов лечения онкологических заболеваний на поздних стадиях привело к внедрению процедур, позволяющих существенно улучшить качество жизни пациентов, а также продлить им жизнь до года и более. При этом часть пациентов сохраняет трудоспособность и возможность общения с родными и близкими.

При раке тела матки на IV стадии опухолевый процесс распространяется за пределы таза, вовлекая мочевой пузырь, прямую кишку. 5-летняя выживаемость при IV стадии рака тела матки не превышает 3–9%. Лечение таким пациентам назначают индивидуально, в основном оно является комплексным, включающим химиотерапию, гормонотерапию, паллиативное хирургическое лечение.

Оказание паллиативной помощи остается одной из сложных и все еще нерешенных проблем. Мультидисциплинарная команда, решающая вопросы паллиативной помощи, должна оценить ее необходимость параллельно с попытками радикального лечения, адаптируя их к возрастающим физическим, психосоциальным и духовным потребностям пациентов, членов их семей.

Литература

1. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020.*

2. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020.*

3. *Каприн А.Д., Мардынский Ю.С. и соавт. Брахитерапия. Обнинск: МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017.*

4. *Каприн А.Д., Ашрафян Л.А., Стилиди И.С. и соавт. Онкогинекология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.*

5. *Цыб А.Ф., Мардынский Ю.С. и соавт. Терапевтическая радиология: руководство для врачей. М.: ООО «МК», 2010.*

6. *Каприн А.Д., Титова В.А., Крейнина Ю.М., Костин А.А. Урологические осложнения в онкогинекологической практике: диагностика, интервенционная и консервативная коррекция. М., 2011.*

7. *Мардынский Ю.С., Титова В.А., Крикунова Л.И. Рак эндометрия. Клиника, диагностика, лучевое и комплексное лечение. Обнинск: МРНЦ РАМН, 2002.*

8. *Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989.*

9. *Невзорова Д.В., Абузарова Г.Р. Клинические рекомендации: хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи // Терапия. 2017. № 2(12). С. 69–75.*

10. *Невзорова Д.В. Важнейшие аспекты оказания паллиативной медицинской помощи в Российской Федерации // Вестник Росздравнадзора. 2015. № 4. С. 33–38.*

11. *Бардычев М.С. Лечение местных лучевых повреждений // Лечащий врач. 2003. № 5. С. 78–79.*

12. *Клинические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у взрослых пациентов при оказании паллиативной медицинской помощи. 2016. http: // cr.rosminzdrav.ru.*

13. *Каприн А.Д., Абузарова Г.Р., Невзорова Д.В. и соавт. Новые клинические рекомендации Всемирной организации здравоохранения по терапии онкологической боли у взрослых и подростков // Исследования и практика в медицине. 2021. Т. 8. № 2. С. 90–108.*

14. *Обезболивание при раке и паллиативное лечение: доклад комитета экспертов ВОЗ. Женева, 1992. URL: http://www.who.int/iris/handle/10665/89602.*

15. *Use of Opioid Analgesics in the Treatment of Cancer Pain: Evidence-based Recommendations from the EAPC. Lancet Oncol, 2012. - Vol.13. - P. 58-68.*

16. *Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomized trial. PORTEC Study Group, 2000. Lancet, 2000 Apr 22. - 355(9213). – P. 1404–1411.*

2. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАЛЛИАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

С.В. Мухтарулина, Е.Г. Новикова, О.И. Трушина, Х.Р. Мальцагова, М.А. Мешкова, А.Г. Рерберг

Для цитирования: Современные аспекты паллиативного лечения злокачественных новообразований шейки матки / С.В. Мухтарулина, Е.Г. Новикова, О.И. Трушина, Х.Р. Мальцагова, М.А. Мешкова, А.Г. Рерберг // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 225—233.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Рак шейки матки (РШМ) на протяжении длительного времени остается наиболее частой онкогинекологической патологией у женщин во всем мире, занимая четвертое место по частоте злокачественных новообразований в структуре заболеваемости женщин и четвертое – по частоте причин смерти от онкологических заболеваний женского населения. В 2018 году в мире зарегистрировано 570 тыс. новых случаев цервикального рака и умерло от этого заболевания 311 тыс. женщин.

В России заболеваемость злокачественными опухолями шейки матки неуклонно растет и занимает высокое четвертое ранговое место (6,6–7,0%) в общей структуре онкологической заболеваемости женщин, среди органов женской репродуктивной системы – третье (14%) после рака молочной железы (54,5%) и рака эндометрия (19,3%). В 2019 году зарегистрированы 17 503 женщины с впервые выявленным диагнозом РШМ. «Грубый» показатель заболеваемости в 2019 году составил 22,25 на 100 тыс. женского населения. За 10 лет этот показатель вырос на 22,26 %, средний темп прироста составил около 2% в год. За этот же период времени вырос до уровня 15,38 на 100 тыс. женского населения стандартизованный по мировому стандарту возрастного распределения населения показатель заболеваемости (прирост 19,55%) при среднегодовом темпе прироста 1,77%. По сравнению с другими злокачественными новообразованиями женской половой сферы (тела матки, яичника) пик заболеваемости РШМ приходится на возраст 40–49 лет. За последние два десятилетия отмечается неблагоприятная тенденция к омоложению болезни, особенно заметная у женщин до 30 лет. Прирост заболеваемости РШМ в возрастной категории занимает первое место среди всех злокачественных опухолей у женщин, а в возрастной группе 35–49 лет – второе ранговое место.

РШМ в структуре причин онкологической смертности женщин в России занимает 10-е место (4,7%). Показатели смертности женщин от злокачественных новообразований шейки матки неуклонно растут. В 2019 году от РШМ умерли 6389 женщин. В динамике «грубый» показатель смертности за 10 лет вырос на 2,84% и составил в 2019 году 8,12 на 100 тыс. женского населения, стандартизованный показатель смертности женщин от злокачественных новообразований шейки матки за этот же период вырос на 2,14% и составил 5,01% на 100 тыс. женского населения. Высокой остается летальность в течение первого года с момента установления диагноза (14,3%), что свидетельствует о поздней диагностике и не всегда адекватном лечении. Злокачественные новообразования шейки матки являются главной причиной смерти женщин с онкологической патологией в 15–39 лет.

В 2019 году 38,16% злокачественных новообразований были диагностированы в I стадии заболевания, 28,42% – во II стадии, 22,87% – в III стадии, 9,19% – в IV стадии. По-прежнему остается высоким удельный вес распространенного рака шейки матки (III–IV стадии), который превышает 30% наблюдений. Выживаемость пациенток со злокаче-

ственной опухолью шейки матки непосредственно связана со стадией заболевания, пятилетняя выживаемость при I стадии составляет 88,8%, II – 74%, III – 51,4%, IV – 7,8%, при всех стадиях – 81,9%.

КОНТИНГЕНТ ПАЛЛИАТИВНЫХ ПАЦИЕНТОК ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

В настоящее время к стандартным вариантам лечения местно-распространенного рака шейки матки относят химиолучевую терапию, в связи с невозможностью выполнения радикальной операции. На этих стадиях заболевания возникают жизнеугрожающие состояния, вследствие профузного маточного кровотечения, источником которого являются аррозивные сосуды опухоли шейки матки. В целях остановки кровотечения и создания условий для дальнейшего противоопухолевого лечения все реже используют консервативные методы остановки кровотечения и перевязку внутренних подвздошных сосудов, а их место по праву занимают рентгенэндоваскулярные методы остановки кровотечения. Данные подходы следует рассматривать не только в качестве паллиативной помощи, облегчающей состояние больной, но и в качестве эффективного лечебного подхода, дающего возможность реализации основного метода лечения.

Что касается первичных больных РШМ IVA стадии и пациенток с центральным рецидивом РШМ, в случаях развития пузырно-влагалищных и прямокишечно-влагалищных свищах при рецидивной опухоли малого таза или после сочетанной лучевой терапии в качестве альтернативы паллиативной ХЛТ может служить эвисцерация органов малого таза. Такой объем хирургического лечения облегчает тяжелые проявления заболевания, улучшает качество жизни женщины.

Таким образом, паллиативное хирургическое лечение злокачественных новообразований шейки матки позволяет продлить противоопухолевое лечение, избежать осложнений, которые ухудшают жизнь больной женщины и становятся причиной смерти раньше, чем от онкологического заболевания.

СЕЛЕКТИВНАЯ ЭМБОЛИЗАЦИЯ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ

Общеизвестно, что местно-распространенные формы РШМ сопровождаются массивным кровотечением из опухоли шейки матки, что ограничивает возможности проведения специального лечения, а также усугубляет течение заболевания и тяжесть состояния пациенток. Примерно в 11 % наблюдений оно имеет профузный характер и требует проведения экстренных мероприятий.

Методы борьбы с данными кровотечениями ограничены в силу анатомии и распространенности опухолевого процесса. При больших размерах опухолевого новообразования шейки матки консервативные методы остановки кровотечения зачастую неэффективны и носят временный характер. В настоящее время остановка кровотечения с использованием рентгеноэндоваскулярных методик является наиболее эффективной.

Рентгеноэндоваскулярные вмешательства применяют на протяжении 100 лет, и в последние десятилетия они получили широкое распространение в лечении различных заболеваний опухолевой и неопухолевой природы, для остановки кровотечений. В развитии эндоваскулярной медицины важную роль сыграли работы S. Seldinger (1953) – чрескожные

пункции сосудов и P. Oedman (1959) – изобретение рентгеноконтрастных катетеров. Более активно рентгеноэндоваскулярные вмешательства в области онкологии стали применяться с 1980-х годов. Первоначально их использование было связано с разработкой методов лечения метастазов в печени, а в последующем данные методики стали внедряться в лечение злокачественных опухолей почек, поджелудочной железы, мочевого пузыря.

С 1980-х годов эмболизацию маточных артерий впервые стали использовать в области гинекологии во многих странах. В 1990 году французский ученый J. Ravina выполнил эмболизацию маточных артерий в качестве подготовительного этапа перед гистерэктомией 1 типа при множественной миоме матки. Автор сделал вывод о достижении гемостатического эффекта, а также констатировал регрессию миоматозных узлов тела матки. В последующем селективная артериальная эмболизация стала неотъемлемой составляющей в лечении злокачественных новообразований шейки матки, в связи с высокой эффективностью метода для остановки кровотечения из опухоли шейки матки.

На сегодняшний день комбинированное применение рентгеноэндоваскулярных технологий в лечении местно-распространенного рака шейки матки заслуживает отдельного внимания. В 1990-х годах с расцветом противоопухолевой терапии стало возможным применение эмболизации маточных сосудов в сочетании с химиотерапией (химиоэмболизация, внутриартериальная химиотерапия).

Преимуществом метода селективной химиоэмболизации (ХЭ) различными насыщенными гепасферами по сравнению с простой эмболизацией маточных артерий является то, что после ХЭ возможно применение системной химиотерапии или лучевой терапии для достижения максимального эффекта.

Эффективность эмболизации маточных сосудов заключается в следующем: замедление кровотока, способствующее снижению интенсивности кровотечения или его остановке в 95–100 % случаев; снижение кровотока в данной области способствует уменьшению объема опухоли и регрессу инфильтрации параметральной клетчатки; искусственная ишемия в опухоли, которая способствует некрозу ткани опухоли. Таким образом, обозначенная методика является не только эффективным методом остановки кровотечения, но и занимает свое место в лечении злокачественных новообразований шейки матки.

Внутриартериальная химиоинфузия также достаточно широко применяется в онкологии. Использование данного метода в лечении местно-распространенного рака шейки матки позволяет достичь не только удовлетворительного гемостатического эффекта, но также более высокой концентрации (в 1,5 раза) цитостатических препаратов в опухоли без увеличения ее общей токсичности. По данным различных источников литературы, применение внутриартериальной химиотерапии в сочетании с эмболизацией маточных артерий позволяет улучшить эффективность лечения и оптимизирует условия проведения последующего этапа лечения.

ГЕНИТАЛЬНЫЕ СВИЩИ И МЕТОДЫ ИХ ЛЕЧЕНИЯ

На сегодняшний день ведение пациенток с постлучевыми генитальными свищами является одной из наиболее острых и нерешенных до конца проблем в хирургии малого таза. В 9,2% при первичном выявлении рак шейки матки (РШМ) диагностируется на IV стадии. При этом у 3% пациенток заболевание выявляется на IVA стадии (FIGO 2018), когда опухоль распространяется на слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки.

Стандартом лечения местно-распространенного процесса при РШМ является дистанционная или внутриполостная лучевая терапия (ЛТ) в сочетании с химиотерапией на

основе препаратов платины. Частота развития постлучевых генитальных свищей при IVA стадии РШМ варьирует от 22 до 48%. При этом отмечается ряд технических сложностей в хирургическом лечении генитальных свищей ввиду ломкости и плохого кровоснабжения тканей после проведения ЛТ.

Лечение постлучевых дефектов влагалища с развитием пузырно-влагалищных и прямокишечно-влагалищных свищей остается актуальной хирургической проблемой. Основные принципы фистулопластики влагалищным доступом были определены еще в 1849 году выдающимся американским хирургом-гинекологом James Marion Sims: разобщение свищеобразующих органов, иссечение рубцовой ткани, раздельное ушивание свищеобразующих органов, избежание натяжения тканей, ориентация линий швов в разных направлениях, герметичность, дренирование и декомпрессия. Позднее, в 1888 году, Fr.Trendelenburg выполнил первую фистулопластику трансабдоминальным доступом, а в 1928 году Martius предложил методику фистулопластики с межтканевым лоскутом жировой ткани из большой половой губы между стенкой мочевого пузыря и влагалища. На сегодняшний день лоскут Martius широко используется в мировой практике при лечении уретро-влагалищных, пузырно-влагалищных, ректо-влагалищных свищей. Предложенный лоскут хорошо кровоснабжается из бассейна задней лабиальной артерии, что является дополнительным источником кровоснабжения для места реконструкции. Также одной из наиболее часто используемых хирургических методик является кольпоклейзис Лацко, заключающийся в сшивании передней и задней стенок влагалища. Данная операция проводится в случае высокой локализации свища в зоне свода влагалища.

Согласно классификации ректо-вагинальных свищей Ротенберга-Гольдберга (1983 г.), постлучевые свищи относятся к сложным, располагаются, как правило, в верхней трети влагалища, имеют диаметр более 2,5 см и плотные фиброзированные края. В ряде случаев единственным эффективным методом лечения ректо-вагинальных свищей является передняя резекция прямой кишки.

При постлучевых свищах фистулопластику проводят не ранее чем через 6–12 мес. после окончания ЛТ ввиду выраженного снижения васкуляризации тканей. Основными доступами для проведения фистулопластики являются влагалищный или абдоминальный в случае локализации свища вблизи устья мочеточников, постлучевого стеноза влагалища. Частота рецидивирования после фистулопластики варьирует от 15 до 70%. Основными факторами риска рецидивирования постлучевых свищей является фиброзирование тканей с нарушением кровообращения в зоне свища. Поэтому закрытие свища требует улучшения локальной васкуляризации путем использования лоскута из окружающих тканей.

В качестве профилактики возникновения постлучевых осложнений рядом авторов описана первичная эвисцерация органов малого таза. Так, de Wilt et al. проанализировали результаты эвисцерации органов малого таза у пациенток с местно-распространенным РШМ. При этом пятилетняя безрецидивная и общая выживаемость составили 48% и 52% соответственно. Авторы делают вывод, что показатели выживаемости в группе пациенток после радикальной операции не уступают показателям в группе пациенток после химиолучевого лечения.

Более того, необходимо отметить, что ряд исследователей указывают на высокую частоту возникновения генитальных свищей в группе курящих пациенток. При этом частота свищеобразования в группе больных с табакокурением повышается до 47,8%. Еще в 1987 году Kucera et al. впервые предположили, что употребление табака значительно ухудшает результаты химиолучевой терапии у пациенток с РШМ. Микротравмы и ангиопатия, вызванные курением, не только снижают биологическую эффективность ионизирующего излучения, но и увеличивают частоту побочных эффектов из-за недостаточной способ-

ности к регенерации тканей, окружающих опухоль. Проведение лазерной допплеровской флуометрии показало, что приток крови к слизистой оболочке прямой кишки снижается на 15% после выкуренной сигареты.

При местном рецидиве РШМ основным фактором риска развития генитальных свищей является применение бевацизумаба. Так, в исследовании A. Sturdza et al. авторы описывают более высокую частоту образования свищей в группе пациенток, получавших платиносодержащую терапию в сочетании с бевацизумабом (40% против 8%). По данным исследования III фазы GOG 240 по оценке эффективности терапии бевацизумабом в комбинации с химиопрепаратами у больных метастатическим РШМ фистула была выявлена у 15% больных в группе бевацизумаба и у 1% пациентов в группе химиотерапии.

ЭВИСЦЕРАЦИЯ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА В ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ И РЕЦИДИВНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Впервые оперативное вмешательство было описано Александром Бруншвигом в 1948 году для паллиативного лечения местно-распространенных опухолей органов малого таза. Операция включала в себя резекцию органов малого таза единым блоком.

Показанием к выполнению экзентерации органов малого таза в первую очередь является центральный рецидив РШМ после лучевой или химиолучевой терапии. Во вторую очередь первичная эвисцерация органов малого таза обоснованно используется как альтернативный вариант лечения больных РШМ IVA стадии (распространение опухоли шейки матки на слизистую мочевого пузыря и прямой кишки). Нельзя не отметить, что экзентерация органов малого таза может рассматриваться как паллиативное хирургическое лечение у тщательно отобранных больных РШМ с развитием генитальных свищей, где главной целью операции является улучшение качества жизни пациенток.

Предоперационное клинико-инструментальное обследование занимает основополагающую роль в отборе пациенток для хирургического лечения, необходимо для определения распространенности опухолевого процесса. К основным методам относят: патоморфологическое исследование биоптата опухоли шейки матки, анализ крови на онкомаркер SCC или CA-125, УЗИ органов малого таза, брюшной полости, забрюшинного пространства, надключичных лимфатических узлов, МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием и ПЭТ-КТ всего тела.

При подтверждении РШМ IVA стадии и рецидивной опухоли шейки матки центральной локализации, возможности радикального удаления опухоли пациентке может быть предложена данная операция. Общее состояние больной должно соответствовать EGOG статусу 0-1 и быть приемлемым для выполнения расширенной операции. Экзентерация органов малого таза противопоказана при РШМ с распространением опухоли за пределы малого таза, включая метастатическое поражение парааортальных лимфатических узлов выше уровня левой почечной вены и наличие канцероматоза или отдаленных метастазов. Обструктивная уропатия, лимфедема и боль по ходу седалищного нерва могут свидетельствовать о распространении опухоли на боковую стенку таза, и следует пересмотреть возможность выполнения эвисцерации органов малого таза. Таким образом, при вовлечении боковых стенок таза, распространении опухоли на грушевидную и обтураторные мышцы, костные структуры таза эвисцерация малого таза не производится.

Существует три основных типа экзентерации органов малого таза: передняя, задняя и тотальная. Передняя экзентерация органов малого таза заключается в цистэктомии, резекции

дистальных отделов мочеточников, экстирпации матки с придатками. Задняя экзентерация органов малого таза включает в себя резекцию единым блоком прямой кишки и ректосигмоидного отдела толстой кишки, матки с придатками. Тотальная тазовая экзентерация включает резекцию единым блоком всех органов малого таза. Объем операции может быть дополнен тазовой лимфаденэктомией и при показаниях – парааортальной лимфодиссекцией. Передняя и тотальная экзентерации являются наиболее часто используемыми типами в онкогинекологии, в то время как задняя тазовая экзентерация в основном используется колоректальными хирургами при локально распространенных опухолях нижних отделов ЖКТ.

Эвисцерация органов малого таза в зависимости от уровня ее выполнения относительно мышцы, поднимающей задний проход, может быть подразделена на I тип (супралеваторная), II тип (инфралеваторная) и III тип (инфралеваторная с вульвэктомией). Хирургический препарат представляется для срочного патоморфологического исследования замороженных срезов, чтобы уточнить статус хирургического края резекции и исключение метастазов в тазовые лимфатические узлы.

Деривация мочи представляет собой неотъемлемую часть передней или тотальной экзентерации органов малого таза. Среди различных реконструктивно-пластических операций наиболее часто используемыми являются деривация мочи по Брикеру, Индиана-пауч (Indiana pouch) и формирование ортотопического мочевого пузыря. Что касается отведения кала формируют концевую колостому в левой подвздошной области. В связи с предшествующей лучевой терапией следует избегать любого кишечного анастомоза, так как его формирование ассоциируется с многочисленными послеоперационными осложнениями и повышенным риском раннего рецидива в области колоректального анастомоза. Важно отметить, что формирование кишечного анастомоза осуществимо лишь при условии технической возможности его выполнения и подтверждении радикального характера операции. Формирование низкого ректального анастомоза сочетается со страховочной колостомой.

Экзентерация малого таза связана со значительными периоперационными осложнениями. В эпоху Бруншвига уровень периоперационной смертности был очень высоким и составлял 20% наблюдений. Тем не менее тщательный отбор пациенток для хирургического лечения и достижения в хирургической технике и периоперационном ведении значительно снизили показатель смертности, который в настоящее время не превышает в среднем 5% наблюдений (от 2 до 14%). Частота периоперационных осложнений составляет в среднем около 44% наблюдений (от 33 до 83%). При этом средняя частота ранних послеоперационных осложнений составляет приблизительно 16% случаев (от 16 до 71%) и у 36% пациенток (от 36 до 61%) диагностируют поздние послеоперационные осложнения.

К наиболее частым ранним послеоперационным осложнениям экзентерации органов малого таза относят раневую инфекцию и расхождение швов лапаротомной или промежностной раны, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболию легочной артерии, кишечную непроходимость, абсцесс малого таза, несостоятельность кишечного анастомоза или мочевого резервуара, сепсис, развитие свищей, лимфатические кисты и повреждение периферических нервов. Стриктура или обструкция мочеточников, инфекции мочевыводящих путей, почечная недостаточность, параколостомическая грыжа – наиболее частые поздние послеоперационные осложнения.

Нельзя не отметить то обстоятельство, что пациентки после расширенного хирургического вмешательства в большинстве наблюдений сталкиваются с психологическими, сексуальными нарушениями и трудностями социальной адаптации. Поэтому программы психологической и социальной реабилитации являются обязательной составляющей в лечении этой группы пациенток.

Общая и 5-летняя безрецидивная выживаемость у больных РШМ после эвисцерации органов малого таза в среднем составляет около 60% и 49% соответственно. Медиана общей и безрецидивной выживаемости в этой группе пациенток –29,6 мес. и 13,4 мес. соответственно. Статус хирургических краев резекции при экзентерации органов малого таза является независимым прогностическим фактором, который существенно влияет на общую выживаемость. Так, показатель 2-летней общей выживаемости при отрицательных краях резекции достаточно высок и составляет 55,2%, в то время как при положительных краях резекции данный показатель снижается до 10,2%.

Таким образом, проблема паллиативного хирургического лечения рака шейки матки многогранна и сложна. Безусловно, сочетание современных подходов в лечении этой тяжелой группы больных позволяет устранить серьезные осложнения заболевания и, следовательно, улучшить качество жизни пациенток.

Литература

1. *Arbyn M., Weiderpass e., Bruni L. et al. estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis // Lancet Glob Health. 2020. Vol. 8(2). P.191-203.*

2. *Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2020.*

3. *Национальное руководство «Онкогинекология» / Под ред. А.Д. Каприна. М., 2019. С. 377.*

4. *Рак шейки матки. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. М., 2020.*

5. *Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей RUSSCO / Под ред. В.М. Моисенко. М., 2016. 524 с.*

6. *Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И. и др. Диагностические критерии и факторы прогноза эффективности неоадъювантной химиотерапии местно-распространенного рака шейки матки (IIb–IIIb стадии) // Опухоли женской репродуктивной системы. 2007. № 4. С. 63–71.*

7. *Seldinger S.I. Catheter replacement of needle in percutaneous arteriography: new technique. Acta Radiol (Stockh.). 1953. Vol. 39. P. 368.*

8. *Поликарпов А.А., Гасанов И.Ш., Таразов П.Г., Генералов М.И. Чрескатетерная терапия больных с метастазами рака молочной железы в печень // Вопросы онкологии. 2008. Т. 54. № 1. С. 90–94.*

9. *Gmelin E., Jansen O., Weiss H.D. et al. Percutaneous embolization with spirals in bleeding uterine cancer // Geburtshilfe Frauenheilkd. 1989. Vol. 49 (1). P. 24–27.*

10. *Hatremi R., Sameh A., Azza S. et al. Emergency embolization in gynecological bleeding. Two case reports // Tunis Med. 2005. Vol. 83 (8). P. 492–494.*

11. *Кедрова А.Г., Лебедев Д.П., Астахов Д.А. и др. Химиоэмболизация первичных и метастатических опухолей тела или шейки матки лекарственно-насыщаемыми гепасферами как этап комплексного лечения // Тезисы Первого международного форума онкологии и радиологии 23–28 сентября 2018 г., Москва. М.: КВАЗАР, 2018. С. 118.*

12. *Basche S., Glaser F.H., Hensel G. et al. Transcatheter arterial embolization as palliative treatment of bleeding gynaecological cancer // Zblt. Gynaecol. 1990. Vol. 122 (22). P. 1389–1398.*

13. *Жаринов Г.М., Таразов П.Г., Суворова Ю.В. Интервенционное лечение больных раком шейки матки // Очерки лучевой терапии рака шейки матки. Челябинск, 2002. С. 137–143.*

14. *Савельева И.С., Городничева Ж.А. Хирургическое лечение акушерских кровотечений: история вопроса // Журнал Российского общества акушеров и гинекологов. 2006. № 1. С. 3–7.*

15. *Курцер М.А., Панин А.В., Сущевич Л.В. Перевязка внутренних подвздошных артерий как альтернатива гистерэктомии при массивных акушерских кровотечениях // Акушерство и гинекология. 2005. № 4. С. 12.*

16. *Налгиева Ф.Х., Шахназаров Н.А. Проблема лечения осложненного рака шейки матки на современном этапе // Фундаментальные исследования. 2011. № 11-1. С. 221–226.*

17. *Порханова Н.В., Мурашко Р.А., Цаплина Н.Н. и др. Химиоэмболизация – этап комплексного лечения распространенных форм рака шейки матки // Злокачественные опухоли. 2016. № 4 (20). С. 141–142.*

18. *Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 6th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. Int J Gynaecol Obstet. 2006. Vol.95: P. 43–103.*

19. *Клинические рекомендации. Рак шейки матки. 2020 г. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России».*

20. *Moore KN, Gold MA, McMeekin DS, et al. Vesicovaginal fistula formation in patients with stage IVA cervical carcinoma. Gynecol Oncol. 2007. Vol. 106. P. 498-501.*

21. *Marnitz S, Kohler C, Muller M, et al. Indications for primary and secondary exenterations in patients with cervical cancer. Gynecol Oncol. 2006. Vol. 103. P. 1023-1030.*

22. *Ungar L, Palfalvi L, Novak Z. Primary pelvic exenteration in cervical cancer patients. Gynecol Oncol. 2008. Vol. 111. P. 9-12.*

23. *Пушкарь Д.Ю., Попов А.А., Гвоздев М.Ю., Овоупеле Д.Ф., Глотов А.В., Сумерова Н.М. Лечение уретровлагалищных свищей // Российский вестник акушера-гинеколога. 2011. Т. 10. № 5. С. 38–41.*

24. *Семирджанянц Э.Г., Петровский А.В., Фанштейн И.А., Нечушкин М.И., Геворкян В.С., Автомонов Д.Е. Хирургическая реабилитация больных с постлучевыми ректовагинальными свищами при раке шейки матки // Колопроктология. 2013. Т. 4. № 46. С. 13–17.*

25. *Rovner ES. Urinary tract fistulae. In: AJ Wein, editorin-chief, LR Kavoussi, AC Novick, AW Partin, CA Peters, editors. Campbell-Walsh Urology. 10th ed. Philadelphia, USA: Elsevier Saunders. 2012. P. 2222-52.*

26. *Лоран О.Б., Серегин А.В., Довлатов З.А. Современные подходы к лечению постлучевых урогенитальных свищей у женщин: обзор литературы // Онкоурология. 2015. С. 42–45.*

27. *de Wilt JH, van Leeuwen DH, Logmans A, et al. Pelvic exenteration for primary and recurrent gynaecological malignancies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2007. Vol. 134. P. 243-248*

28. *Kucera H, Enzelsberger H, Eppel W, Weghaupt K. The influence of nicotine abuse and diabetes mellitus on the results of primary irradiation in the treatment of carcinoma of the cervix. Cancer. 1987. Vol. 60(1). P. 1–4.*

29. *Emmanuel AV, Kamm MA. Laser Doppler measurement of rectal mucosa blood flow. Gut. 1999. Vol. 45. P. 64–9.*

30. *Alina Sturdza, Sandra Hofmann, Marlene Kranawetter, Stephan Polterauer, Christoph Grimm, Michael Krainer et al. Increased genitourinary fistula rate after bevacizumab in recurrent cervical cancer patients initially treated with definitive radiochemotherapy and image-guided adaptive brachytherapy. Strahlenther Onkol. 2017. Vol. 193(12). P. 1056-1065.*

31. *Brunschwig A. Complete excision of pelvic viscera for advanced carcinoma; a one-stage abdominoperineal operation with end colostomy and bilateral ureteral implantation into the colon above the colostomy. Cancer. 1948. Vol. 1(2). P. 177–83.*

32. *NCCN. Clinical practice guidelines in oncology: cervical cancer. NCCN.org. 2020. P. 1–83.*

33. *Ungar L, Palfalvi L, Novak Z. Primary pelvic exenteration in cervical cancer patients. Gynecol Oncol. 2008. Vol. 111(2 Suppl). P. 9–12.*

34. *Chan K, Naik R. Advances in surgical treatment of cervical cancer. Womens Health (Lond). 2008. Vol. 4(3). P. 245–56.*

35. *Lei Li, Shui-Qing Ma, Xian-Jie Tan, Sen Zhong, Ming Wu. Pelvic Exenteration for Recurrent and Persistent Cervical Cancer. Chin Med J (Engl). 2018 Jul 5. Vol. 131(13). P. 1541–1548.*

36. *Andrea Petruzziello, William Kondo, Sergio B Hatschback, João A Guerreiro, Flávio Panegalli Filho, Cristiano Vendrame, Murilo Luz, Reitan Ribeiro. Surgical results of pelvic exenteration in the treatment of gynecologic cancer. World J Surg Oncol. 2014 Sep 8. Vol. 12. P. 279.*

37. *Practice Guideline. Guidelines of the Brazilian Society of Oncologic Surgery for pelvic exenteration in the treatment of cervical cancer. J Surg Oncol. 2020 Apr. Vol. 121(5). P. 718-729.*

38. *Simone Marnitz, Christhardt Köhler, Marianne Müller, Katja Behrens, Kati Hasenbein, Achim Schneider. Indications for primary and secondary exenterations in patients with cervical cancer. Gynecol Oncol. 2006 Dec. Vol. 103(3). P. 1023-30.*

39. *F T J Ferenschild, M Vermaas, C Verhoef, A C Ansink, W J Kirkels, A M M Eggermont, J H W de Wilt. Total pelvic exenteration for primary and recurrent malignancies. World J Surg. 2009 Jul. Vol. 33(7). P. 1502-8.*

40. *Antoni Llueca, Yasmine Maazouzi, Paula Ponce, Anna Serra, Carmen Garau, Miguel Rodrigo. Step by step Indiana pouch construction in a previously irradiated patient with a cervical cancer relapse. Int J Surg Case Rep. 2020. Vol. 66. P. 187-191.*

41. *Hiroyuki Kanao, Yoichi Aoki, Tsuyoshi Hisa, Nobuhiro Takeshima. Laparoscopic laterally extended endopelvic resection (LEER) for cervical carcinoma recurring at the pelvic sidewall after concurrent chemoradiotherapy: Our experience in three cases. Gynecol Oncol. 2018 May. Vol. 149(2). P. 428–429.*

42. *Graves S, Seagle B, Strohl A, Shahabi S, Nieves-Neira W. Survival after pelvic exenteration for cervical cancer: a National Cancer Database study. Int J Gynecol Cancer. 2017. Vol. 27(2). P. 390–5.*

43. *Yoo H, Lim M, Seo S, Kang S, Yoo C, Kim J, et al. Pelvic exenteration for recurrent cervical cancer: ten-year experience at National Cancer Center in Korea. J Gynecol Oncol. 2012. Vol. 23(4). P. 242–50.*

44. *Sardain H, Lavoue V, Redpath M, Bertheuil N, Foucher F, Leveque J. Curative pelvic exenteration for recurrent cervical carcinoma in the era of concurrent chemotherapy and radiation therapy. A systematic review. Eur J Surg Oncol. 2015. Vol. 41(8). P. 975–85.*

45. *Goldberg G, Sukumvanich P, Einstein M, Smith H, Anderson P, Fields A. Total pelvic exenteration: the Albert Einstein College of Medicine/Montefiore Medical Center Experience (1987 to 2003). Gynecol Oncol. 2006. Vol. 101(2). P. 261–8.*

46. *Chiantera V, Rossi M, De Iaco P, Koehler C, Marnitz S, Fagotti A, et al. Morbidity after pelvic exenteration for gynecological malignancies: a retrospective multicentric study of 230 patients. Int J Gynecol Cancer. 2014. Vol. 24(1). P. 156–64.*

47. *Marnitz S, Kohler C, Muller M, Behrens K, Hasenbein K, Schneider A. Indications for primary and secondary exenterations in patients with cervical cancer. Gynecol Oncol. 2006. Vol. 103(3). P. 1023–30.*

3. ВОЗМОЖНОСТИ ПАЛЛИАТИВНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОК СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЯИЧНИКОВ

А.Н. Грицай, Ю.В. Алдушкина, А.А. Петрожицкая

Для цитирования: Возможности паллиативного хирургического лечения у пациенток со злокачественными новообразованиями яичников / А.Н. Грицай, Ю.В. Алдушкина, А.А. Петрожицкая // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 234—242.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Злокачественные опухоли яичников (ЗОЯ) в структуре онкологических заболеваний среди женского населения России занимают 9-е место. Неэпителиальные опухоли яичников (НОЯ) составляют приблизительно 10% от всех ЗОЯ. Статистический учет заболеваемости НОЯ в РФ, к сожалению, не ведется. Ежегодно в Европе регистрируется 3,7 случая герминогенных опухолей яичников (ГОЯ) на 100 тыс. женщин и 2,1 случая гранулезоклеточных опухолей на 1 млн. Герминогенные опухоли обычно диагностируются в первые 20 лет жизни, тогда как для опухолей стромы и полового тяжа характерен возраст 40–50 лет. Нейроэндокринные опухоли яичников встречаются не более чем в 1% случаев, пик заболеваемости приходится на период пери- и постменопаузы.

Показатель заболеваемости раком яичников (РЯ) в России в 2018 году составил 18,2 на 100 тыс. женского населения, что в абсолютном выражении составило 14 318 новых случаев заболевания. Средний возраст женщин на момент установления диагноза – 59,3 года. Прирост показателя заболеваемости РЯ за предшествующие 10 лет (с 2008 года) составил 4,66%.

ЗОЯ одна из самых сложных локализаций в онкогинекологии вследствие высокого удельного веса больных с запущенными стадиями заболевания, на долю которых приходится 62%, а также высокой одногодичной летальности. Летальность на первом году жизни с момента установления диагноза составляет 28%. На долю IV стадии заболевания из числа впервые выявленных злокачественных новообразований в России в 2019 году приходится 15%.

Выживаемость пациенток с распространенным раком яичников в большей степени зависит от чувствительности противоопухолевой терапии. Высокая чувствительность большинства гистологических типов опухолей яичников к широкому спектру противоопухолевых препаратов создает предпосылки для длительного лечения больных и позволяет рассматривать данное заболевание как хронический процесс, требующий поэтапного использования различных методов лечения, в том числе и паллиативных хирургических вмешательств, направленных на купирование симптомов и улучшение качества жизни пациенток. Так, частота кишечной непроходимости у пациенток с прогрессирующим РЯ может достигать 50%, а медиана общей выживаемости после паллиативных операций, направленных на разрешение кишечной непроходимости, составляет около 3,5 мес. Стоит отметить, что интерквартильный размах может составлять от 3 дней до 44 мес. Частота тяжелых осложнений достигает 20%. Также отмечено, что примерно в 65% восстанавливается возможность перорального приема пищи и в 53% удается продолжить химиотерапию. Таким образом, паллиативной помощи удается достичь у большинства пролеченных пациенток, однако частота осложнений и смертность остаются высокими.

На долю опухолевого асцита при РЯ приходится 38% всех случаев опухолевого асцита, встречаемого у женщин. У более чем одной трети женщин с ЗОЯ во время болезни развивается асцит, в связи с чем приходится прибегать к процедуре абдоминального парацентеза для купирования симптомов напряженного асцита. Данная процедура более чем в 85% случаев позволяет быстро облегчить состояние больной.

По данным мировой литературы, опухолевые плевриты остаются серьезной проблемой в онкологии. В России опухолевые плевриты диагностируются у 100 тыс. человек в год, а их доля среди всех плевральных выпотов составляет 15–20%. У 65% пациенток с опухолевым плевритом продолжительность жизни не превышает 3 мес., а к 6 мес. умирает около 80%. РЯ осложняется плевритом в 5–10% наблюдений. У 25% больных плевральный выпот не приводит к выраженной клинической симптоматике и требует динамического наблюдения. При накоплении уровня жидкости выше II–III ребра, появлении одышки традиционное лечение сводится к дренированию плевральной полости. Осложнения после дренирования плевральной полости встречаются редко и носят нетяжелый характер, однако в 3,7% случаев может встречаться эмпиема плевры. Рецидив накопления жидкости в плевральной полости возникает у 80% больных.

КОНТИНГЕНТ ПАЛЛИАТИВНЫХ ПАЦИЕНТОК ПРИ ЗОЯ

У подавляющего большинства больных ЗОЯ диагностируются на III или IV стадии заболевания, и после первичного лечения с большей долей вероятности возникает рецидив заболевания. В случае рецидива заболевания большинство пациенток в конечном итоге становятся устойчивыми к терапии первой линии и нуждаются в лечении схемами химиотерапии второй, третьей и, возможно, четвертой линии. К концу второй–четвертой линии химиотерапии наступает время, когда пациентки остаются без каких-либо доступных вариантов лечения, несмотря на наличие прогрессирования болезни. В конечном итоге данной группе пациенток требуется паллиативная помощь. Наряду с этим, пациентки с герминогенными опухолями яичников, благодаря их уникальной химиочувствительности, имеют возможность излечиться с большей степенью вероятности даже при III–IV стадиях опухолевого процесса.

Паллиативные операции при ЗОЯ в основном проводятся по жизненным показаниям для облегчения состояния больной, купирования симптомов болезни и создания условий для возможности дальнейшего проведения лекарственного лечения. При рецидивах заболевания может возникать целый ряд симптомов, осложняющих течение болезни, препятствующих продолжению лечения и ухудшающих качество жизни в процессе самого лечения. К наиболее часто возникающим симптомам, требующим паллиативной хирургической помощи, можно отнести кишечную непроходимость, опухолевый асцит и плеврит, стриктуры мочеточников с развитием гидронефроза и почечной недостаточности.

НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ (ТИПИЧНЫЕ) ВАРИАНТЫ ОПУХОЛЕВОЙ ИНВАЗИИ, ГДЕ МОГУТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНЫ ПАЛЛИАТИВНЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОК С ЗОЯ

Наиболее важным для контроля развития осложнений у пациенток с ЗОЯ несомненно остается своевременное проведение эффективной системной противоопухолевой терапии.

Учитывая тот факт, что прогрессирование РЯ сопряжено с опухолевой диссеминацией по брюшной полости, у подавляющего большинства пациенток возникает асцит. Опухолевый асцит — это патологическое состояние, при котором в брюшной полости начинает скапливаться жидкость вследствие опухолевой диссеминации. Наличие небольшого количества асцитической жидкости в брюшной полости не является жизнеугрожающим состоянием и не приводит к развитию симптомов, требующих срочных мер. Однако по мере накопления жидкости возрастает давление в брюшной полости, что приводит к на-

пряженному асциту. Появляются такие симптомы, как: анорексия, дискомфорт, боли, тошнота, запоры, одышка, затрудненное дыхание, нарушение мочеиспускания. В связи с этим пациенткам часто приходится обращаться в больницу для оказания медицинской помощи. Все это вызывает ухудшение общего состояния у пациенток и препятствует проведению лечения основного заболевания. В связи с этим необходимо проведение хирургических вмешательств, направленных на дренирование брюшной полости.

Наиболее распространенным хирургическим вмешательством является абдоминальный парацентез. Данный способ подразумевает введение дренажа в брюшную полость, который остается в течение нескольких часов, иногда дней, чтобы позволить эвакуировать жидкость из брюшной полости, что приводит к быстрому уменьшению симптомов. Большинство исследований продемонстрировало значительное уменьшение симптомов без каких-либо зарегистрированных нежелательных явлений при одномоментном удалении до 5 литров асцита. Также удаление данного объема не требовало коррекции показателей крови.

Потенциальные осложнения, связанные с парацентезом, включают гипотензию, гипопротеинемию, перфорацию стенки кишки, внутрибрюшное кровотечение, перитонит и легочную эмболию.

У пациенток с асцитом показано применение инфузий альбумина при снижении показателя сывороточного альбумина ниже порогового значения (<35 г/л). Режим дозировки инфузии альбумина зависит от сопутствующих факторов и осложнений. Определение показателя детоксикационной эффективности альбумина может служить перспективным фактором прогноза послеоперационных осложнений при лечении больных с ЗОЯ.

Использование ультразвукового наведения помогает свести к минимуму риск перфорации полых органов.

Чтобы уменьшить необходимость в многократных процедурах, связанных с госпитализацией пациенток, возможно установить перитонеальную порт-систему или провести тонельный катетер в брюшную полость. Данный метод применим для групп больных, которым, как ожидается, потребуются частые лапароцентезы, что в свою очередь позволит избежать постоянных проколов передней брюшной стенки. Также стоит отметить, что данная методика позволяет больным удалять асцитическую жидкость в домашних условиях. Методика установки перитонеальной порт-системы заключается в установке подкожной капсулы порт-системы, от которой дренаж идет в брюшную полость. Через кожу в порт-систему вводится игла и откачивается жидкость.

Альтернативным вариантом, который позволяет избежать множественных парацентезов, является перитонеально-венозный шунт. Это дренаж, по которому эвакуируется асцитическая жидкость из брюшной полости в полую вену через односторонний клапанный механизм, который открывается при определенном давлении. Данная система может быть установлена как хирургическим способом, так и при помощи интервенционных хирургов. Возможные осложнения — это окклюзия шунтов, инфекция, сепсис, опухолевая эмболия и развитие «ДВС-синдрома». Дополнительное беспокойство вызывает возможное гематогенное распространение злокачественных клеток через шунт. Однако, несмотря на данный факт, не продемонстрировано явных доказательств системного распространения опухоли. Учитывая потенциальную возможность серьезных осложнений, высокую стоимость методики перитонеально-венозного шунтирования, туннельные перитонеальные катетеры могут быть лучшим вариантом для пациенток данной группы. Тем не менее нет никаких рандомизированных исследований, где бы сравнивались эти два метода.

Опухолевый плеврит также является частым осложнением при ЗОЯ. РЯ осложняется злокачественным плевритом в 5–10% наблюдений. При наличии плеврита характерны чувство тяжести в грудной клетке, одышка, потливость, может отмечаться сухой кашель, повышение температуры тела. Болевой синдром не характерен для опухолевых плевритов.

Эти симптомы развиваются, как правило, при скоплении в плевральной полости достаточно большого количества жидкости (более 800 мл), что ведет к сдавлению части легкого, компрессионному ателектазу и формированию дыхательной недостаточности, что также осложняет течение болезни и препятствует дальнейшему лечению.

В клинической практике лечение опухолевых плевритов традиционно сводится к дренированию плевральной полости посредством плевральной пункции, эвакуации экссудата с возможным последующим плевродезом. Самые распространенные варианты плевродеза, используемые при опухолевых плевритах, – тальковый и блеоциновый. Эффективность талькового плевродеза составляет от 62,2 до 100%, а эффективность плевродеза блеоцином от 62 до 85% . Данная процедура, как правило, проводится в условиях стационара путем видеоторакоскопии. Плевродез может вызвать ряд осложнений, таких как: дистресс-синдром, дыхательную недостаточность, болевой синдром, эмпиему плевры, аритмию, тошноту и рвоту, гипертермию тела, которые встречаются у 20–35% больных, перенесших плевродез.

Кишечная непроходимость является одной из важных проблем, с которой приходится сталкиваться пациенткам при прогрессировании или рецидивах ЗОЯ, и требует хирургической помощи. В отличие от первичного колоректального рака, при котором причина обструкции в основном связана с внутрипросветным ростом опухоли толстой кишки, РЯ чаще вызывает непроходимость тонкой кишки путем внешнего сдавления опухолевыми массами и увеличенными лимфатическими узлами. Другие причины обструкции возникают вследствие опухолевой инфильтрации брыжейки кишки, врастания и прорастания опухолью стенки кишки, что в конечном итоге приводит к ее обструкции и развитию кишечной непроходимости. Иногда кишечная непроходимость может быть вызвана спаечным процессом.

Хотя истинная частота кишечной непроходимости при ЗОЯ неизвестна, несколько исследований показали, что это происходит в 25–50% всех случаев.

Целью паллиативного хирургического вмешательства является снятие симптомов, связанных с кишечной непроходимостью. Все это в конечном итоге позволяет продолжить лечение пациенток с ЗОЯ.

Развитие кишечной непроходимости обычно является подострым состоянием и прогрессирует до появления острых симптомов, таких как неспособность есть, рвота, спазмы в животе, вздутие, боли, что требует экстренных мероприятий, направленных на купирование симптомов.

Кишечная непроходимость является частым осложнением у пациенток с ЗОЯ, но, к сожалению, нет никаких рекомендаций в подходах к лечению данного осложнения. Учитывая отсутствие определенной локализации опухолевого поражения при диссеминированном характере опухолевого роста, достаточно трудно составить точные алгоритмы мероприятий в той или иной ситуации, определить четкие показания и необходимый объем хирургического вмешательства. И во многом решение данной задачи должно приниматься хирургом индивидуально в каждом конкретном случае. Должны учитываться не только технические возможности хирурга, но и оцениваться риски, связанные с тем или иным вмешательством, направленным на разрешение кишечной непроходимости, учитывая соматический статус пациентки и распространенность опухолевого процесса.

В качестве паллиативной хирургической помощи при кишечной непроходимости можно выделить четыре основные процедуры: формирование разгрузочной стомы (гастростомы, илеостомы, колостомы), формирование обходного анастомоза, резекция кишки и установка колоректальных стентов. Учитывая распространенность опухолевого процесса, соматический статус, длительный химиотерапевтический анамнез, проведение хирургических вмешательств у данной группы пациенток сопряжено с высоким риском осложнений (от 5 до 90%) и смертности (от 5 до 40%).

К основным осложнениям, возникающим после паллиативных операций, направленных на разрешение кишечной непроходимости, можно отнести следующие: формирование свищей, несостоятельность анастомозов, перитонит, сепсис, раневая инфекция, синдром короткой кишки.

Многофакторный анализ показал, что пациентки, перенесшие паллиативные операции, направленные на купирование симптомов кишечной непроходимости, имели значительно лучшую выживаемость, чем пациентки, получавшие консервативную лекарственную терапию ((p <0,001). Медиана выживаемости после операции варьировала от 109–191 дня по сравнению с 33–78 днями при консервативном лечении.

Паллиативная хирургия, направленная на разрешение кишечной непроходимости при карциноматозе брюшины, может уменьшить симптомы и позволить пациентам возобновить прием пищи, вернуться домой. Однако эти преимущества имеют свою цену, показатели смертности и осложнений достаточно высоки, а повторная непроходимость, требующая госпитализации и дополнительных процедур, является обычным явлением.

Стриктуры мочеточников с развитием гидронефроза и почечной недостаточности являются еще одной важной проблемой, которая может развиться при прогрессировании заболевания. Она возникает вследствие опухолевой инфильтрации брюшины и забрюшинной клетчатки, что вовлекает в опухолевый процесс мочеточники и приводит к развитию их обструкции. Непроходимость мочеточников может возникнуть также и вследствие метастатического поражения забрюшинных лимфатических узлов и сдавления опухолевыми массами извне. С данными осложнениями сталкивается примерно каждая третья пациентка с прогрессированием заболевания. Большинство пациенток с данной проблемой погибают не от прогрессирования, а от хронической почечной недостаточности. Учитывая не всегда двухстороннее вовлечение мочеточников в опухолевый процесс, систематический прием анальгетиков у пациенток с прогрессированием заболевания, зачастую обструкция мочеточников длительное время может протекать бессимптомно и выявляется при ультразвуковом исследовании чашечно-лоханочной системы почек, МСКТ, МРТ. Данная ситуация требует неотложных мероприятий с целью сохранения функции почек, что позволит продолжить лекарственную терапию. Нарушенный пассаж мочи в чашечно-лоханочной системе почек может стать источником инфекции и вызвать серьезные последствия, вплоть до сепсиса и смерти больной. В связи с этим для сохранения функции почек и профилактики инфекционных осложнений при выявлении гидронефроза необходимо незамедлительно рассмотреть вопрос о возможных методах дренирования мочевыводящих путей.

Определить точную локализацию стриктуры мочеточников и возможную причину нарушения проходимости можно с помощью МСКТ с контрастированием. Метод диагностики позволяет получить полную информацию о локализации, причинах и протяженности сужения. С целью уточнения степени обструкции возможно выполнение экскреторной урографии. Если диагностические методы показали значительное истончение паренхимы почек, дополнительно проводится реносцинтиграфия для определения функционального состояния почек.

Наиболее распространенным паллиативным методом малоинвазивной коррекции отведения мочи из верхних мочевых путей является их дренирование. Чаще всего выполняется чрескожная пункционная нефростомия. Методика заключается в чрескожной установке мочеточниковых стент-катетеров в лоханочную систему почек под рентген- или УЗИ-контролем. В случае сдавления мочеточника опухолевыми массами без прорастания в просвет или неполной его окклюзии возможна установка мочеточниковых стентов в просвет мочеточника, что создает физиологический отток мочи и в значительной степени не ухудшает качество жизни в отличие от чрескожных нефростомических катетеров.

УРГЕНТНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ ЗОЯ

К основным часто встречаемым ургентным состояниям, возникающим в результате прогрессирования ЗОЯ, следует отнести острую кишечную непроходимость.

Острая обтурационная кишечная непроходимость развивается вследствие стеноза кишки, вызванного опухолевым процессом (прорастание опухоли или сдавлением извне).

По локализации механического препятствия выделяют:

• тонкокишечную непроходимость: высокую (тощая кишка) и низкую (подвздошная кишка);

• толстокишечную непроходимость.

По степени нарушения пассажа кишечного содержимого:

• полная;

• частичная.

По степени компенсации:

• Компенсированная кишечная непроходимость: периодически возникающие запоры, сопровождающиеся задержкой стула и затруднением отхождения газов; на обзорной рентгенограмме брюшной полости может определяться пневматизация ободочной кишки с единичными уровнями жидкости в ней.

• Субкомпенсированная кишечная непроходимость: задержка стула и газов менее трех суток, на обзорной рентгенограмме определяются тонкокишечные «арки», пневматоз и «чаши Клойбера» в правой половине живота; отсутствуют признаки полиорганных дисфункций; разрешается чаще всего с помощью консервативной терапии.

• Декомпенсированная кишечная непроходимость: задержка стула и газов более трех суток; рентгенологические признаки как толсто-, так и тонкокишечной непроходимости с локализацией тонкокишечных уровней и «арок» во всех отделах брюшной полости; рвота застойным содержимым; наличие органных дисфункций.

Ведущими симптомами острой кишечной непроходимости являются боли и вздутие живота, рвота, задержка стула и газов. Вышеперечисленные симптомы имеют различную степень выраженности в зависимости от уровня обструкции и времени, прошедшего от начала заболевания. Всех больных с подозрением на кишечную непроходимость необходимо срочно госпитализировать в хирургический стационар. Необходимо собрать анамнез заболевания, жалобы, произвести осмотр пациента. Получить результаты лабораторных анализов (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма). Из инструментальных методов исследования необходимо иметь данные: КТ/МРТ, УЗИ органов брюшной полости малого таза, Rg-органов грудной клетки, данные обзорной рентгенографии брюшной полости и пассажа контраста по кишке.

Паллиативная хирургическая помощь при синдроме острой кишечной непроходимости у данной категории пациенток в первую очередь определяется возможностью выполнения хирургического лечения и его целесообразности. При осмотре и анализе имеющихся инструментальных данных необходимо адекватно оценить распространенность опухолевого процесса, определить локализацию и степень обструкции кишки и установить возможную причину. Также немаловажную роль играет функциональный статус пациентки. Таким образом, лечебная тактика должна определяться индивидуально, в зависимости от имеющихся клинико-инструментальных данных.

На первом этапе при постановке диагноза острой механической кишечной непроходимости, отсутствии перитонеальной симптоматики проводят консервативные лечебно-диагностические мероприятия: обеспечение декомпрессии проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта путем аспирации содержимого через назогастральный зонд и очистительные/сифонные клизмы. Проводится коррекция

водно-электролитных нарушений, эндогенной интоксикации, при инфекционно-септических осложнениях назначается антибактериальная терапия. Если кишечная непроходимость не разрешается, проведенное консервативное лечение будет являться предоперационной подготовкой.

При отсутствии признаков перфорации, перитонита, кровотечения, полной окклюзии просвета кишки опухолью может быть рекомендована установка саморасширяющихся металлических стентов. В случаях наличия множественных метастазов или поражения более 25 % объема печени, в сочетании с тяжелым общим состоянием больной, тяжелой анемией, риск от проведения хирургического вмешательства может оказаться выше, чем возможный положительный эффект. В таких случаях использование колоректальных стентов является относительно безопасным и действенным симптоматическим средством.

У больных ЗОЯ прогрессирование заболевания, как правило, ассоциировано с карциноматозом брюшины и явления кишечной непроходимости обусловлены имплантационными метастазами, которые деформируют и перекрывают просвет кишечника на том или ином уровне. Выбор хирургической тактики у этих пациентов представляет значительные трудности. В зависимости от локализации карциноматозных узлов, вызывающих кишечную непроходимость, могут быть выполнены следующие операции: проксимальная илеостомия (при расположении препятствия в дистальных отделах подвздошной кишки); формирование обходного энтеро-энтероанастомоза (при высоком уровне непроходимости). При локализации препятствия в правых отделах ободочной кишки (слепая, восходящая ободочная кишка, правый изгиб, проксимальная часть поперечной ободочной кишки): петлевая илеостомия или правосторонняя гемиколэктомия. При отсутствии декомпенсированной кишечной непроходимости и отсутствии тотального канцероматоза возможно выполнение правосторонней гемиколэктомии с формированием илео-трансверзоанастомоза; при наличии отдаленных метастазов и/или тяжелом состоянии пациентки — формирование проксимальной кишечной стомы. При локализации препятствия в левых отделах ободочной кишки (дистальная часть поперечной ободочной кишки, левый изгиб, нисходящая ободочная кишка, сигмовидная кишка) — петлевая колостомия (сигмостомия, трансверзостомия – в зависимости от локализации опухоли). Также может быть выполнена резекция левых отделов ободочной кишки по типу операции Гартмана.

В условиях острой декомпенсированной кишечной непроходимости и канцероматоза брюшины от формирования анастомоза следует отказаться.

ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПРОГНОЗ

Хирургическое лечение у пациенток с диссеминированными формами ЗОЯ в большинстве случаев направлено на улучшение качества жизни и устранение жизнеугрожающих симптомов. Это в свою очередь может облегчить состояние больных и дать возможность продолжить основное лечение и тем самым улучшить прогноз заболевания.

Литература

1. *Adam RA, Adam YG. Malignant ascites: past, present, and future. J Am Coll Surg. 2004;198(6):999–1011.*

2. *Caceres A. Colorectal stents for palliation of large-bowel obstructions in recurrent gynecologic cancer: an updated series. Gynecologic Oncology 2008;108(3):482-5.*

3. *Caprotti R. Palliative surgery for recurrent bowel obstruction due to advanced ovarian cancer. Minerva Ginecologica 2006;58(3):239-44.*

4. *Chung M, Kozuch P. Treatment of malignant ascites. Curr Treat Options Oncol. 2008;9(2–3):215–33.*

5. *D.F. Kolomainen, A. Daponte, D.P. Barton, et al. Outcomes of surgical management of bowel obstruction in relapsed epithelial ovarian cancer (EOC). Gynecol Oncol, 125 (2012), pp. 31-36*

6. *Duran Gimenez-Rico H., et al., Hartmann's procedure for obstructive carcinoma of the left colon and rectum: a comparative study with one-stage surgery. Clin Transl Oncol. 2005. 7(7):306-13*

7. *Fleming ND et al (2009) Indwelling catheters for the management of refractory malignant ascites: a systematic literature overview and retrospective chart review. J Pain Symptom Manage 38(3): 341–349*

8. *G. Mangili, Franchi M, Mariani A. Octreotide in the management of bowel obstruction in terminal ovarian cancer. Gynecologic Oncology 1996; 61:345-8*

9. *Gardener G.J., Reidy-Lagunes D., Gehrig P.A. Et al. Neuroendocrine tumors of the gynecological tract: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical document. Gynecol Oncol 2011;122(1): 190–8.*

10. *Gatta G., van der Zwan J.M., Casali P.G. et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. Eur J Cancer 2011; 47:2493–511.*

11. *Hodge C, Badgwell BD. Palliation of malignant ascites. Journal of Surgical Oncology 2019;120(1):67-73.*

12. *Iyengar TD, Herzog TJ. Management of symptomatic ascites in recurrent ovarian cancer patients using an intra-abdominal semi-permanent catheter. Am J Hosp Palliat Care. 2002;19(1):35–8.*

13. *Kao HW, et al. The effect of large volume paracentesis on plasma volume--a cause of hypovolemia? Hepatology. 1985;5(3):403–7.*

14. *Keen A, Fitzgerald D, Bryant A, Dickinson HO.2010Management of drainage for malignant ascites in gynaecological cancer Cochrane Database Syst RevCD007794*

15. *Khot U.P., Lang A.W., Murali K., et al. Systematic review of the efficacy and safety of colorectal stents. Br J Surg. 2002. 89(9):1096-102.*

16. *Kuo L.J., Leu S.Y., Liu M.C., et al. How aggressive should we be in patients with stage IV colorectal cancer? Dis Colon Rectum. 2003. 46(12):1646-52*

17. *Macdonald R, Kirwan J, Roberts S, Gray D, Allsopp L, Green J. Ovarian cancer and ascites: a questionnaire on current management in the United Kingdom. J Palliat Med. 2006; 9:1264–1270.*

18. *McNamara P. Paracentesis--an effective method of symptom control in the palliative care setting? Palliat Med. 2000;14(1):62–4.*

19. *Meyer L, Suidan R, Sun C, Westin S, Coleman RL, Mills GB. The management of malignant ascites and impact on quality of life outcomes in women with ovarian cancer. Expert Review of Quality of Life in Cancer Care 2016;1(3):231-8.*

20. *Muduly, D.K. An Update in the Management of Malignant Pleural Effusion / D. MudulyK, S.V. DeoS., T.S. Subi, et al. // Indian J Palliat Care. – 2011. – T. 17. –№ 2. – C. 98–103.*

21. *Ooijen B, Burg ME, Planting AS, Siersema PD, Wiggers T. Surgical treatment of gastric drainage only for intestinal obstruction in patients with carcinoma of the ovary or peritoneal carcinomatosis of other origin. Surgery, Gynecology and Obstetrics 1993;176(5):469-74.*

22. *Özkul, S. Rapid pleurodesis is an outpatient alternative in patients with malignant pleural effusions: a prospective randomized controlled trial / S. Özkul, A. Turna, A. Demirkaya, et al. // J Thorac Dis. – 2014. – T. 6. – № 12. – C. 1731–1735.*

23. *Parsons SL, Lang MW, Steele RJ. Malignant ascites: a 2-year review from a teaching hospital. Eur. J. Surg. Oncol. 1996; 22:237–239*

24. *Parsons SL, Watson SA, Steele RJ. Malignant ascites. Br J Surg. 1996;83(1):6–14.*

25. *Prat J. Ovarian sex cord-stromal and steroid cell tumors (Chapter 28). In: Mutter G.L.,*

26. *Redman CW. Survival following intestinal obstruction in ovarian cancer. Eurupean Journal of Surgical Oncology 1988;14(5):383-6.*

27. *Reynolds TB. Renaissance of paracentesis in the treatment of ascites. Adv Intern Med. 1990; 35:365–73.*

28. *Ripamonti C, Mercadante S. Pathophysiology and management of malignant 392 bowel obstruction. In: Doyle D, Hanks GW, McDonald N, Cherny N, eds. Oxford textbook of palliative medicine, 3rd 393 ed. New York: Oxford University Press, 394 2005:496-506*

29. *Roberts, M.E. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010 / M.E. Roberts, E. Neville, R.G. Berrisford, et al. // Thorax. — 2010. — T. 65 (Suppl 2). — C. 32-40*

30. *Seike M, Maetani I, Sakai Y. Treatment of malignant ascites in patients with advanced cancer: peritoneovenous shunt versus paracentesis. J Gastroenterol Hepatol. 2007;22(12):2161—6.*

31. *Srour, N. Management of malignant pleural effusions with indwelling pleural catheters or talc pleurodesis / N. Srour, K. Amjadi, A.J. Forster, et al. // Can Respir J. — 2013. —T. 20. — № 2. — C. 06—110.*

32. *T. Perri, J. Korach, G. Ben-Baruch, et al.Bowel obstruction in recurrent gynecologic malignancies: defining who will benefit from surgical intervention. Eur J Surg Oncol, 40 (7) (2014), pp. 899—904*

33. *Tarin D, et al. Clinicopathological observations on metastasis in man studied in patients treated with peritoneovenous shunts. Br Med J (Clin Res Ed) 1984;288(6419):749—51*

34. *Tarin D, et al. Mechanisms of human tumor metastasis studied in patients with peritoneovenous shunts. Cancer Res. 1984;44(8):3584—92.*

35. *Tran E et al (2016) Malignant bowel obstruction in patients with recurrent ovarian cancer. Am J Hosp Palliat Care 33(3):272—275*

36. *Zarogoulidis, K. Malignant pleural effusion and algorithm management / K. Zarogoulidis, P. Zarogoulidis, K. Darwiche, et al. // J Thorac Dis 2013. — T. 5. (S4). — C. 413-419*

37. *Ачкасов Е.Е., Пугаев А.В., Алекперов С.Ф. и соавт. Классификация обтурационной толстокишечной непроходимости опухолевого генеза // Колопроктология. 2009. № 3. С. 17—23.*

38. *Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Басова И.О. и др. // Опухоли женской репродуктивной системы. 2008. № 4. С. 57—63.*

39. *Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб., 2002. С. 240.*

40. *Гилязутдинов З.Ш., Михайлов М.К., Хасанов Р.Ш. Злокачественные новообразования органов репродукции у женщин. Руководство для врачей. Казань, 2007. С. 123.*

41. *Жестков К.Г. Торакоскопическая плеврэктомия и декортикация при метастатическом плеврите: аспекты хирургической техники / К.Г. Жестков, Р.Т. Ядута // Поволжский онкологический вестник. 2016. № 2. С. 43—47.*

42. *Завертыленко С.П. Метод лечения метастатических опухолевых плевритов внутриполостным введением полиплатиллена / С.П. Завертыленко, И.С. Бацей, А.А. Клюсов, А.А. Семенченко // Российский биотерапевтический журнал. 2013. Т. 12, № 2. С. 31.*

43. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с.*

44. *Острая кишечная непроходимость опухолевой этиологии у взрослых. Клинические рекомендации. 2017.*

45. *Ройтберг Г.Е. Внутренние болезни. Система органов дыхания / Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. М.: Изд-во «Бином», 2005. 464 с.*

46. *Севергин В.Е. Применение видеоторакоскопических оперативных вмешательств в лечении метастатических плевритов / В.Е. Севергин, В.В. Грубник, П.П. Шипулин, Амит Аграхари // Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2013. Т. 14. № 4. С. 506—508.*

47. *Смирнова С.В. Выбор метода лечения стриктур мочеточника у больных злокачественными опухолями органов малого таза: дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009. С. 179.*

48. *Трахтенберг А.Х. Торакоскопическая флюоресцентная диагностика и внутриплевральная фотодинамическая терапия у онкологических больных с первичным и метастатическим плевритом / А.Х. Трахтенберг, В.В. Соколов, Е.В. Филоненко, Д.Г. Сухин, О.В. Пикин // Российский онкологический журнал. 2009. № 2. С. 8—11.*

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ В ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

Паллиативная фотодинамическая терапия в онкологии

В.Н. Капинус, Е.С. Филоненко

Для цитирования: Паллиативная фотодинамическая терапия в онкологии / В.Н. Капинус, Е.С. Филоненко // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 243—262.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема борьбы со злокачественными новообразованиями остается приоритетной для современного общества, поэтому разработка и внедрение новых, высокотехнологичных методов лечения рака является актуальной проблемой современной медицины.Особую сложность представляет оказание помощи больным, не подлежащим радикальному лечению из-за распространенности опухолевого процесса или при неэффективности проводимой терапии. В решении этой задачи одно из ведущих мест в современной паллиативной онкологии заняла лазерная медицина, и в частности фотодинамическая терапия (ФДТ).

ФДТ основана на способности ряда химических веществ-фотосенсибилизаторов селективно накапливаться и удерживаться в ткани злокачественных опухолей. Под действием энергии лазерного излучения в сенсибилизированных клетках и тканях развиваются фотохимические реакции с выделением синглетного кислорода и свободных радикалов, что приводит к гибели и разрушению опухолевых клеток.

В результате злокачественная опухоль резорбируется и замещается соединительной тканью. Многие фотосенсибилизаторы обладают свойством флуоресцировать при облучении светом определенной длины волны, что в сочетании с их преимущественным накоплением в опухолевой ткани составляет основу флуоресцентной диагностики, которая может с успехом применяться для определения границ опухолевого поражения перед проведением специфического противоопухолевого лечения, а также для выявления скрытых опухолевых поражений кожи и слизистых оболочек.

Широкое клиническое применение метода в мире насчитывает более 40 лет, в России – 30 лет. Однако основы метода были заложены в далеком прошлом. Лечебные свойства солнечного света были описаны еще в античные времена. Геродот по праву считается отцом гелиотерапии, которая применялась для лечения широкого круга заболеваний. Фототоксический эффект на живые клетки ряда природных красителей был открыт лишь в 1900 году, когда O. Raab, работая под руководством профессора H. Tappeiner в Мюнхенском университете, установил, что акридин, инертный в темноте, при облучении его в растворе солнечным светом способен убивать такой одноклеточный организм, как парамеция. Метод был апробирован для лечения ряда заболеваний кожи, о чем имелись сообщения в 1903–1905 годах. Тогда же появился термин «фотодинамическое воздействие», а используемые природные красители получили название фотосенсибилизаторов.

ФДТ эффективно разрушает опухоль, максимально сохраняя окружающие здоровые ткани. Морфологические исследования изменений в тканях под влиянием ФДТ показа-

ли, что при разрушении клеточных элементов сохраняются коллагеновые волокна, то есть происходит так называемый «коллагенсохраняющий некроз».

Механизм действия ФДТ базируется также на том, что в результате фотохимических реакций запускается запрограммированный процесс гибели клеток (апоптоз); кроме того, существенное значение имеют и развивающиеся вторичные эффекты ФДТ, а именно нарушение кровоснабжения опухолевого узла за счет повреждения эндотелия сосудов и стимуляция иммунного ответа.

В настоящее время ФДТ опухолей кожи широко используется во всем мире в связи с доступностью метода, удобством подведения светового излучения и контроля за результатами лечения.

Кроме того, к преимуществам ФДТ в сравнении с другими методами консервативного лечения опухолей относятся:

- селективное разрушение опухоли;
- стимуляция неспецифического иммунного ответа;
- совмещение в одном сеансе диагностической и лечебной процедур;
- отсутствие резистентности опухоли при многократном воздействии;
- возможность многократного применения метода без отрицательного влияния на здоровые органы и ткани;
- экономическая эффективность при использовании отечественных фотосенсибилизаторов и лазерной аппаратуры.

В настоящее время в мире и в России накоплен большой опыт применения ФДТ с использованием различных классов фотосенсибилизаторов. Поскольку производные гематопорфирина стали первыми фотосенсибилизаторами для ФДТ, большинство литературных данных, касающихся данного метода, получено с применением препаратов этой группы (фотофрин I и фотофрин II в США; фотосан в Германии; фотогем в России). В мире накоплен богатый опыт использования производных гематопорфирина для флуоресцентной диагностики и ФДТ рака кожи. Препараты других групп, как правило, по своим характеристикам и фотодинамической активности сравниваются с производными гематопорфирина. Другим распространенным в настоящее время препаратом для диагностики и лечения рака кожи является 5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК). Это вещество под разными торговыми названиями производит ряд фирм (Левулан — в США, Аласенс — в России и др.).

В последние годы ведутся активные исследования по использованию производных фталоцианина в качестве фотосенсибилизаторов для ФДТ. Главными преимуществами этих соединений являются их химическая однородность, растворимость, поглощение света в длинноволновой части спектра (675–680 нм), высокий коэффициент экстинкции и высокий квантовый выход синглетного кислорода. Российский препарат Фотосенс, относящийся к данному классу, тоже имеет ряд преимуществ перед фотосенсибилизаторами первого поколения, созданными на основе производных гематопорфирина: препарат обладает высокой фотодинамической активностью в красной области спектра и имеет пик поглощения на длине волны, для которой ткани являются более «прозрачными» для лазерного излучения, что дает возможность лечить более глубоко расположенные опухоли.

Большой интерес в качестве фотосенсибилизаторов вызывают производные хлорина. В России проведены исследования соединений хлоринового ряда с целью создания на их основе лекарственных форм. Была разработана технология извлечения из растительного сырья комплекса биологически активных хлоринов, которые содержат в качестве основного компонента хлорин е6. В результате были созданы фотосенсибилизаторы второго

поколения – радахлорин и фотодитазин, которые способны разрушать опухоль при возбуждении светом с длиной волны 662 нм. Препараты имеют высокий квантовый выход синглетного кислорода, высокую флуоресцентную контрастность опухоль/норма, а также быструю фармакокинетику, позволяющую сократить время соблюдения светового режима после введения фотосенсибилизатора до 3–4 дней.

В ведущих медицинских центрах России методики ФДТ с использованием отечественных фотосенсибилизаторов (фотогем, фотосенс, радахлорин, фотодитазин, фоторан и аласенс-индуцированный ППIX) разрабатываются и применяются для лечения больных со злокачественными первичными, рецидивными и метастатическими опухолями кожи с 1992 года.

В настоящее время определены оптимальные параметры ФДТ в зависимости от стадии заболевания, а также от формы роста и локализации опухоли, отработаны показания и противопоказания к назначению ФДТ, сроки проведения диагностических и лечебных мероприятий и т.д.

В связи с хорошей переносимостью и высокой эффективностью ФДТ не уступает традиционным методам лечения и синергично сочетается с ними, поэтому является все более востребованным и в паллиативной медицине.

ФДТ практически не имеет противопоказаний, абсолютными противопоказаниями являются сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность, заболевания печени и почек в стадии декомпенсации, системная красная волчанка, кахексия.

ПАЛЛИАТИВНАЯ ФДТ ПРИ ПЕРВИЧНОМ И МЕТАСТАТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ КОЖИ

Не будет преувеличением утверждение, что в современной онкологии злокачественных новообразований кожи ведущее место заняли лазерные технологии как наиболее наукоемкие, перспективные и, как показал клинический опыт, эффективные. Одна из лазерных технологий, а именно фотодинамическая терапия (ФДТ), наряду с лучевой и химиотерапией, во многих специализированных клиниках России стала полноправным и высокотехнологичным компонентом комбинированного лечения как первичных, так и рецидивных опухолей кожи, которое проводится по радикальной и паллиативной программам, самостоятельно и в качестве компонента комбинированной терапии.

Общепринятыми показаниями к применению ФДТ при злокачественных опухолях кожи являются: первичные, рецидивные, остаточные и метастатические опухоли; опухоли устойчивые к традиционным методам лечения; множественные опухоли; опухоли большой площади; опухоли, расположенные в сложных анатомических зонах (наружный слуховой проход, веки, крылья носа и т.д.).

При местно-распространенных, эрозивно-язвенных и узловых формах, непрерывно рецидивирующих опухолях кожи ФДТ может выполняться с паллиативной целью для достижения гемостатического и противовоспалительного эффекта, уменьшения экзофитной части опухоли.

В таких ситуациях, как правило, применяется методика пролонгированной ФДТ с однократным введением препарата фотосенс или введением перед каждым сеансом фотосенсибилизаторов хлоринового ряда и фракционированием дозы лазерного облучения. Необходимость разработки данной методики объясняется тем, что при этих заболеваниях проведение ФДТ с использованием стандартных доз лазерного облучения

приводит к обширному и глубокому некрозу опухоли и окружающих тканей, вызванному одномоментным применением терапевтической дозы лазерного излучения по всей поверхности опухоли; как следствие возможно резкое ухудшение общего состояния пациента с развитием у него болевых реакций, а также интоксикации, обусловленной всасыванием продуктов некроза опухоли большой площади. Применение пролонгированной ФДТ повышает эффективность лечения инфильтративных злокачественных опухолей кожи, имеющих площадь поражения 100 см^2 и более, за счет снижения риска непосредственных и отдаленных осложнений. Оптимизация режима ФДТ достигается путем фракционирования терапевтической дозы лазерного облучения. Суть метода в том, что снижают разовую дозу облучения (плотность энергии в расчете на один сеанс), чтобы исключить развитие местных осложнений и одномоментного обширного некроза в зоне ФДТ, но при этом общую курсовую дозу делают больше стандартной за счет удлинения курса лечения до 7–10 сеансов. Фотодинамический эффект при многократном ежедневном лазерном облучении развивается постепенно, с медленной резорбцией опухоли и минимальным повреждением окружающих тканей. Развитию противоопухолевого эффекта при пролонгированном световом воздействии способствует свойство фотосенса длительно (до 7–10 дней) удерживаться в терапевтической концентрации в опухолевой ткани, что подтверждается данными флуоресцентной диагностики.

Опубликован успешный опыт ФГБУ «НМИЦ радиологии» пролонгированной ФДТ с препаратом фотосенс и фракционированием дозы лазерного облучения у 33 больных местно-распространенным базальноклеточным раком кожи TIII-IVN0M0 (площадь очагов рака кожи составляла от 9 до 60 см^2). Полная регрессия опухоли наблюдалась в 61% случаев, частичная регрессия – в 22%, ограниченная регрессия – в 17%, срок безрецидивного наблюдения составлял до 6 лет, а больным с частичной регрессией опухоли проводились повторные курсы ФДТ. Данная методика была не менее успешно применена и у больных с рецидивами рака кожи головы после ранее выполненного хирургического лечения (моноблочные резекции опухоли, мягких тканей и костных структур черепа с пластикой), у всех пациентов группы(38 человек) отмечался гемостатический эффект после первых сеансов облучения, а также ослабление болевого синдрома и уменьшение опухолевой массы после окончания ФДТ. Стабилизация опухолевого процесса произошла у 28% больных. Максимальный срок наблюдения – 3,5 года.

Еще в одном научном исследовании (В.Н. Капинус и соавт.) представлены результаты многокурсовой ФДТ только уже с фотосенсибилизатором хлоринового ряда у 166 больных местно-распространенным первичным и рецидивным базальноклеточным и плоскоклеточным раком кожи, использовались малые световые дозы и повторные сеансы для поэтапного разрушения опухоли. Полная регрессия опухолевых очагов была зарегистрирована у 88,0%, частичная регрессия – у 9,6% пациентов, стабилизация в течение 3–6 мес. – у 2,4% пациентов с обширными образованиями более 12,0–15,0 см в диаметре, что позволило значительно уменьшить объем опухолевых масс, купировать болевой синдром и улучшить качество жизни (рис. 1). На сроках наблюдения от 6 мес. до 5 лет у 22,3% пациентов были диагностированы локализованные рецидивы заболевания, на которые были проведены повторные курсы ФДТ или лучевая терапия. Среднее время до появления рецидива заболевания составило 29,2 ± 4,1 мес.

В зарубежной литературе также есть ряд публикаций о применении ФДТ с паллиативной целью у пациентов с обширными новообразованиями кожи, которым невозможно в силу тех или иных причин выполнить радикальное лечение или у которых уже развилась резистентность к лекарственной терапии.

Клинический пример № 1. Пациент Е., 76 лет. Диагноз: Базальноклеточный рак кожи грудной стенки справа, cT3N0M0



а) до ФДТ (15,0х20,0 см)



б) 3 мес. после 1-го курса ФДТ



в) 5 мес. после 2-го курса ФДТ



г) 12 мес. после 3-го курса ФДТ

Рис. 1.

Клинический пример № 2. Диагноз: Базальноклеточный рак кожи правой височной, скуловой и околоушной областей, cT3N0M0



а) до ФДТ (9,0×9,5 см)



б) через 2 мес. после ФДТ



в) через 6 мес. после ФДТ

Рис. 2. ***Пациентка М., 81 год. Диагноз: Базальноклеточный рак кожи правой височной, скуловой и околоушной областей, cT3N0M0***

Исследования показывают, что ФДТ достаточно эффективна в качестве паллиативного лечения у инкурабельных больных с местно-распространенными и рецидивными опухолями кожи (рис. 2).

Наряду с первичными и рецидивными злокачественными опухолями особое место занимает ***метастатическое поражение кожных покровов***. По данным литературы, частота метастазов рака внутренних органов в кожу колеблется от 0,29 до 3,3%.

Из метастатических злокачественных опухолей кожи наибольшую группу составляет рак молочной железы. Частота метастазирования рака молочной железы в кожу составляет от 20 до 30%. Метастазы чаще локализуются на грудной стенке вблизи от первичной опухоли и преимущественно развиваются после хирургического лечения. Основным методом лечения больных с внутрикожными метастазами рака молочной железы остается химио- или гормонотерапия с многократным повторением курсов лечения. Однако полный или частичный регресс метастазов рака молочной железы в коже и мягких тканях грудной клетки достигается только в 22–27% случаях со сроком ремиссии не более 2–3 мес. Рост метастазов проявляется в виде целого симптомокомплекса: кожный зуд, боли, ограничения подвижности верхней конечности, в дальнейшем появляется изъязвление зон метастазирования, кровоточивость, возможно инфицирование. ФДТ в таких ситуациях становится методом выбора и может проводиться как самостоятельно, так и в сочетании с другими методами лечения.

Об успешном применении ФДТ при лечении метастазов в кожу рака молочной железы имеется ряд как отечественных, так и зарубежных публикаций.

В одном из сообщений пролонгированная ФДТ с препаратом фотосенс и фракционированием дозы лазерного облучения была проведена 61 больной с внутрикожными метастазами рака молочной железы, площадь поражения составила от 40 до 500 см^2 и имелся раковый лимфангит

Клинический пример № 3



а) после проведения многокурсовой ФДТ



б) 1,5 мес. после проведения ФДТ



в) 3 мес. после проведения ФДТ

Рис. 3. ***Клинический пример. Пациентка А., 67 лет. Диагноз: Метахронный рак молочных желез: рак правой молочной железы, T1N2M0, I ст. (комбинированное лечение в 1992 г.: радикальная мастэктомия, лучевая терапия); рак левой молочной железы, T1N2M0, III ст. (комбинированное лечение в 2011 г.: радикальная мастэктомия, лучевая терапия). Прогрессирование заболевания (2012 г.): множественные метастазы в кожу передней грудной стенки***

в области послеоперационного рубца передней грудной стенки. После ФДТ полная регрессия опухоли наблюдалась в 41% случаев, частичная регрессия – в 36%, ограниченная регрессия – в 23%.

Исследование врачей из МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ показывает, что после курса фотодинамической терапии у 46 пациенток, имеющих в сумме 535 метастатических очагов, полная регрессия отмечается в 33,6% (n=180), частичная регрессия – 39,4% (n=211), стабилизация – 22,6% (n=121), прогрессирование – 4,4% (n=23). Объективный ответ получен в 73,0% случаев, лечебный – в 95,6% (рис.3).

Немало работ посвящено зарубежными специалистами оценке клинической эффективности ФДТ у пациенток с кожными метастазами рака молочной железы. Так, P. Wyss с соавт. приводит результаты применения двух различных протоколов ФДТ в лечении кожных метастазов. Первый протокол включал введение ФС мета-тетра(гидроксифенил) хлорина в дозе 0,10 мг/кг с последующим облучением в дозе 5 Дж/см^2, тогда как во втором протоколе доза ФС составляла 0,15 мг/кг, а облучения – 10 Дж/см^2.В результате у всех пациенток был отмечен полный клинический эффект, причем вне зависимости от дозы ФС или облучения. Авторы отмечают, что скорость заживления преимущественно зависела от облучаемой площади участка.

Меланома – третья по частоте причина метастазов в коже после рака молочной железы и рака легкого. Кожные и подкожные метастазы появляются примерно в 2–10% случаев, в некоторых исследованиях эта цифра выше и составляет 18%.

Метастазы в коже могут быть единичными или множественными, располагаться вблизи первичного очага или вдали от него. Окраска, величина и консистенция их различны. Проблемой, с которой сталкивается врач-онколог при лечении пациентов с данной нозологией, является множественный характер поражения узловой формы роста, при этом метастазирование происходит, как правило, в различные анатомические области. Узловые метастазы реализуются как лимфогенным, так и гематогенным путем и представляют собой внутри- или подкожные узлы круглой или овальной формы величиной от 0,5 до 2–4 см в диаметре. Развивается кожный метастатический процесс, как правило, постепенно.

При лечении внутрикожных метастазов меланомы общепринято применение хирургического лечения, лучевой терапии, комбинированного лечения. Выбор тактики зависит в каждом конкретном случае от многих факторов, включая локализацию процесса. Однако, несмотря на достижения в лекарственной терапии метастатической формы меланомы кожи и многообразие противоопухолевых препаратов, успех при лечении данного заболевания не всегда возможен.

Рост метастазов на фоне неэффективности традиционных методов лечения ухудшает прогноз жизни больных, способствует появлению впоследствии болевого синдрома, отека, интоксикации, что отрицательно сказывается на общем и психоэмоциональном состоянии больных, и снижения качества их жизни. Именно такие пациенты нуждаются в лечении другими альтернативными методами, обладающими высокой противоопухолевой эффективностью. Одним из таких методов является ФДТ. Дополнительное преимущество ФДТ заключается в ее относительной безболезненности и возможности повторения в амбулаторных условиях.

Свидетельством этому, в частности, являются результаты клинического использования метода.

Так, в исследовании профессора М.А. Каплана и соавт. представлены результаты паллиативного лечения 55 больных с транзиторными метастазами меланомы в кожу

и мягкие ткани, включающего фотодинамическую терапию с фотосенсибилизатором Фотолон и лекарственную терапию. Лечение метастазов меланомы в кожу было наиболее эффективно: в 14,3% случаев получена полная регрессия, в 57,1% – частичная регрессия, в 14,3% – стабилизация; прогрессирование – в 14,3% и соответственно объективный ответ был отмечен в 71,4%, лечебный – в 85,7%. Лечение метастазов в мягких тканях привело к следующим результатам: полная регрессия – 0 %, частичная регрессия – 41,7%, стабилизация – 50,0% и только в 8,3% – прогрессирование. При этом объективный ответ был получен в 41,7 %, лечебный – в 91,7%. Медиана времени до прогрессирования у больных с метастазами в кожу (появление новых очагов в местах, где не проводилась фотодинамическая терапия) составила 2,1±0,5 мес., а до прогрессирования с метастазами в висцеральные органы – 6,8±1,9 мес. Лечебный эффект в отношении метастатических образований в коже после очаговой ФДТ у всех больных сохранялся в течение всего срока наблюдения. Медиана продолжительности лечебного эффекта составила 4,8±1,0 мес.

Аналогичные результаты представлены и другими авторскими коллективами. В работе Е.В. Филоненко и других результат проведения ФДТ был следующим: частота полных регрессий опухолей – 48%, частичных регрессий – 41%, ограниченных регрессий – 11%. У всех больных на фоне ранее проводимой традиционной терапии была отмечена резистентность опухоли к традиционному лечению.

Авторский коллектив из Белоруссии представил такие данные: полная регрессия внутрикожных метастазов меланомы кожи достигнута у 9 (18%), частичная регрессия – у 28 (56%), стабилизация процесса – у 8 (16%) и прогрессирование – у 5 (10%) пациентов, а объективный терапевтический эффект достигнут у 74% пациентов, лечебный – у 90%.

При лечении метастазов меланомы в кожу, как правило, применяется методика пролонгированной ФДТ, что позволяет воздействовать на внутрикожные метастатические опухолевые очаги меланомы без разрушения окружающей нормальной кожи. Подведение световой энергии к опухолевому очагу осуществляется с помощью волоконно-оптического световода в дистанционном или контактном положении относительно поверхности опухоли. Поверхностное облучение осуществляется дистанционно с захватом окружающих здоровых тканей вокруг опухолевого очага. Контактное облучение проводится больным с внутрикожным и подкожным расположением опухолевых очагов, у которых над поверхностью метастатического узла имеется неизмененная нормальная кожа. Облучение осуществляется с компрессией тканей над опухолевым узлом, тем самым уменьшается расстояние между опухолевым очагом и источником лазерного излучения со сдавлением кровеносных сосудов, что делает здоровые ткани над опухолевым очагом более «прозрачными» для лазерного излучения. Повторные сеансы ФДТ проводят с интервалом в 24 ч. Курс лечения включает 7–10 сеансов облучения.

Таким образом, метод ФДТ в лечении внутрикожных метастазов диссеминированной меланомы кожи может быть использован в паллиативных целях, его применение позволяет уменьшать объем опухоли и существенно улучшать качество жизни этой сложной категории пациентов. Применение методик ФДТ позволяет получить объективный клинический эффект (полная и частичная регрессия опухоли) у больных с внутрикожно и подкожно расположенными метастазами меланомы от 71,4 до 89% случаев, у которых на фоне ранее проводимой традиционной терапии отмечена резистентность опухолей к проводимому лекарственному лечению.

ФДТ В ЛЕЧЕНИИ СТЕНОЗИРУЮЩЕГО РАКА ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА

Тяжесть состояния онкологических больных и низкое качество жизни нередко обусловлены опухолевым поражением пищеварительного тракта. В течение последних десятилетий рак пищевода имеет самый высокий показатель смертности в России.

Радикальное хирургическое лечение получают менее 10% больных, а пятилетняя выживаемость после хирургического лечения не превышает 25%. Более 70% больных раком пищевода на момент обращения уже страдают от дисфагии II–IV степени, что существенно ухудшает функциональное состояние больного и качество жизни.

Но, к сожалению, в большинстве случаев радикальное хирургическое лечение сложно выполнимо из-за распространенности процесса или наличия тяжелых сопутствующих заболеваний. Основной задачей лечения этих пациентов можно считать реканализацию пищевода и восстановление адекватного питания, которое крайне затруднено из-за быстрого нарастания непроходимости пищевода.

Показаниями для выполнения паллиативных вмешательств, направленных на восстановление адекватной проходимости пищевода, являются: сужение третьей степени или полная его обтурация злокачественной опухолью, независимо от протяженности поражения, и невозможность радикальной хирургической операции из-за значительной распространенности патологического процесса или высокого риска, обусловленного наличием сопутствующей патологии.

Одним из альтернативных методов оказания паллиативной помощи у неоперабельных больных стенозирующим раком верхних отделов пищеварительного тракта является ФДТ. Метод ФДТ выгодно отличается тем, что разрушение опухоли достигается при облучении ее низкоинтенсивным лазерным излучением, исключающим опасность неконтролируемого термического повреждения стенки органа, высокой избирательностью поражения опухолевой ткани, отсутствием тяжелых местных и системных осложнений и возможностью повторения лечебной процедуры.

Целый ряд проведенных исследований демонстрирует эффективность ФДТ как паллиативного метода лечения стенозирующего рака пищевода.Так, в зарубежных исследованиях показано, что применение внутрипросветной фотодинамической терапии позволяет достичь лечебного эффекта при запущенных стенозирующих опухолях.

J.D. Luketich и соавт. опубликовали результаты лечения 77 пациентов со стенозирующим раком пищевода методом ФДТ с использованием фотофрина, значительное улучшение проходимости пищевода по балльной шкале оценки дисфагии через 4 недели отмечалось у 90,8% пациентов, средний показатель времени отсутствия дисфагии составил 80 дней, медиана выживаемости — 5,9 мес.

Еще в одном исследовании (A. Maier и соавт.) ФДТ выполнена 40 больным раком пищевода, и через месяц было отмечено увеличение диаметра просвета пищевода с 6 до 9 мм (у 28 пациентов), 35 (87,5%) пациентов смогли осуществить переход от приема только жидкой пищи к кашицеобразной, а средняя выживаемость составила от 5,8 до 7,7 мес.

В исследовании V.R. Litle и соавт.сообщалось, что паллиативная ФДТ у 215 пациентов с симптоматическим прогрессирующим или рецидивирующим раком пищевода привела к улучшению дисфагии у 85% пациентов, медиана выживаемости без дисфагии составила 2 мес., общая выживаемость – 4,8 мес.

Еще одним из широко применяемых способов реканализации пищевода является Nd:YAG-лазерная фотодеструкция. Сравнительный анализ результатов в проспективных

многоцентровых рандомизированных исследованиях по применению ФДТ и Nd:YAG-лазерного воздействия у пациентов с распространенным раком пищевода показал их одинаковую эффективность в обеих группах в отношении уменьшения симптомов дисфагии, но эффект ФДТ был достоверно более длительным, и при этом процент побочных реакций и осложнений также был достоверно ниже.

ФДТ с паллиативной целью при стенозирующем раке пищевода активно применяется и в онкологических клиниках России. В исследовании Е.Ф. Странадко и соавт. представлены результаты применения ФДТ с ФС Фотодитазин у 52 неоперабельных больных обтурирующим раком пищевода с тяжелой дисфагией, отмечена хорошая переносимость всеми больными, включая пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, не отмечено летальных исходов или тяжелых осложнений. Терапевтический эффект заключался в реканализации пищевода и разрешении дисфагии на период 6–7 мес., четверть пациентов прожила более 2 лет. Длительность светлого промежутка после ФДТ также была большей, чем при использовании других методов реканализации (радиочастотная или Nd:YAG-лазерная абляция).

В ФГБУ «НМИЦ радиологии» для паллиативного эндоскопического лечения больных с опухолевой стриктурой верхних отделов желудочно-кишечного тракта применяли многокурсовую ФДТ с фотосенсибилизаторами фотогем, радахлорин и фотосенс. Реканализация была достигнута в 96% случаев. Кроме того, у 59 больных раком пищевода и желудка после установки стента проводили многокурсовую эндоскопическую ФДТ через прозрачную полимерную стенку стента, что позволило обеспечить более высокий уровень качества жизни: менее выраженный болевой синдром ($\leqslant$ 2 баллов по визуально-аналоговой шкале), стабилизацию или увеличение массы тела, более позднюю регистрацию отдаленных метастазов — 7–8 мес. (в группе без ФДТ — 4,5 мес.).

Еще в одном из отечественных исследований по оценке эффективности фотодинамической терапии стенозирующего рака пищевода и кардиального отдела желудка с участием 80 больных показано, что ФДТ обладает выраженной симптоматической эффективностью, которая проявляется устранением либо снижением степени дисфагии (у 68,8% больных), увеличением массы тела (у 51,3% больных), нормализацией показателей белкового и водно-электролитного обмена (у 67,5% наблюдаемых).

Таким образом, представленные результаты подтверждают возможность успешного применения ФДТ в качестве паллиативного метода у больных со стенозирующим раком верхних отделов пищеварительного тракта.

Методики проведения ФДТ

При стенозирующем распространенном раке возможно применение нескольких вариантов ФДТ, рассчитанной на паллиативный эффект: улучшение проходимости пищи по пищеводу, улучшение качества и продолжительности жизни больных.

В зависимости от клинических особенностей возможны следующие методики проведения ФДТ. Так, при обширном обтурирующем раке пищевода рекомендуется проведение многокурсовой эндоскопической ФДТ, а при полной обтурации пищевода введение световодов с цилиндрическим диффузором осуществляется после бужирования опухолевой стриктуры по струне-проводнику под рентгенотелевизионным контролем.

При наличии экзофитного компонента стенозирующей опухоли, растущей в просвет пищевода, необходимо применять метод комбинированного подведения света: наряду с внутриопухолевым или внутрипросветным облучением использовать поверхностное эндоскопическое облучение экзофитного компонента опухоли. Подобные варианты ФДТ

применяют одномоментно или поэтапно по мере достижения частичной или полной реканализации пищевода и улучшения состояния больных.

Кроме того, ФДТ является единственно возможным методом ликвидации опухолевой стриктуры при рецидиве дисфагии после стентирования вследствие прорастания опухоли через стенки протеза или роста опухоли выше и ниже стента.

Паллиативная ФДТ также показана при рецидиве рака в пищеводно-желудочном анастомозе после проксимальной резекции желудка и нижнегрудного отдела пищевода, в том числе при высоком распространении рецидивного процесса по пищеводу.

Спасительная ФДТ является, по сути, единственным вариантом лечения локальных рецидивов после проведения радикального курса химиолучевого лечения.

Заключение. В сравнении с другими методами паллиативной помощи инкурабельным больным эндоскопическая ФДТ является оптимальным вариантом комплексного лечения обтурирующего рака верхних отделов пищеварительного тракта, так, эффект реканализации пищевода отмечается у 70–90% больных и может длиться до 6–7 мес., а средняя продолжительность жизни составляет, по данным различных авторов, от 9,3 до 17,3 мес., а иногда до нескольких лет. Несомненным преимуществом является возможность применять ФДТ многократно без ограничения кумулятивной дозы.

Ликвидация дисфагии и увеличение продолжительности жизни больных обтурирующим раком пищевода после ФДТ обусловлены сосудистыми механизмами ФДТ, ведущими к тромбозу сосудов и нарушению кровоснабжения опухоли. Эти факторы обеспечивают длительный период стабилизации процесса и увеличение продолжительности жизни больных. После проведения на первом этапе ФДТ возможно проведение других паллиативных лечебных опций.

ФДТ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ

Рак внепеченочных желчных протоков (ВЖП) или холангиокарцинома (ХК) развивается из эпителия желчных протоков и характеризуется тенденцией к инвазии в окружающие анатомические структуры, поздней манифестацией клинической симптоматики, значительными трудностями диагностики.

Единственным вариантом радикального лечения больных раком ВЖП является хирургическое вмешательство, общая 5-летняя выживаемость после выполнения резекционных оперативных вмешательств составляет 10–40%, частота рецидивов заболевания — 50–70%.

Но, кроме того, у 80–90% пациентов ХК диагностируется только при появлении первого клинического признака заболевания – механической желтухи в стадии, когда проведение операции невозможно вследствие распространенности процесса. К моменту появления механической желтухи опухоль часто прорастает сквозь крупные сосуды печеночно-двенадцатиперстной связки, воротную вену или переходит на головку поджелудочной железы, что снижает возможность выполнения радикальной операции до 23–50%.

Однако ввиду поздней клинической манифестации данных злокачественных новообразований и первичного выявления болезни на поздних стадиях выполнение хирургического лечения возможно лишь у 30% пациентов. При этом частота послеоперационной летальности достигает 15%.

Средняя продолжительность жизни больных неоперабельным раком желчных протоков без специфического лечения составляет лишь 5–9 мес.

Проведение больным нерезектабельным неметастатическим раком проксимальных отделов ВЖП I–II стадии по классификации TNM комбинированного неоадъювантного лечения, включающего химиотерапию и радиологическое пособие, с последующим выполнением трансплантации печени, позволяет достичь общей 5- и 10-летней выживаемости в 65% и 59% соответственно.

При распространенном процессе, как правило, выполняется паллиативное дренирование желчевыводящих путей путем чрескожного или эндоскопического введения эндопротезов, что позволяет улучшить качество жизни за счет уменьшения зуда, холангита и боли, но лишь незначительно улучшает продолжительность жизни.

Паллиативная декомпрессия желчевыводящих путей путем транспапиллярного или чрескожного введения билиарного стента облегчает обструктивный холестаз и в настоящее время является стандартом медицинской помощи.

Однако эндопротезы довольно быстро прорастают опухолью, что сопровождается рестенозом и желтухой. Средняя продолжительность жизни после паллиативных операций составляет 4–12 мес.

Одним из вариантов паллиативного локального пособия, способствующим увеличению показателей выживаемости больных нерезектабельным раком ВЖП, является фотодинамическая терапия (ФДТ).

История применения ФДТ при раке ВЖП начинается с 1991 года: у пациентки с неоперабельным раком общего желчного протока на протяжении четырех лет было проведено 7 курсов ФДТ с паллиативной целью.

С тех пор многие исследования подтвердили значительное преимущество использования ФДТ у пациентов с нерезектабельной холангиокарциномой.

Стали появляться публикации о немногочисленных сериях клинических наблюдений по применению ФДТ рака желчевыводящих путей. ФДТ проводили с внутривенным введением ФС Фотофрин в дозе 2 мг/кг массы тела, и использовался холангиоскоп для внутрипросветного воздействия светом с длиной волны 630 нм. На фоне проводимого лечения у больных отмечалось снижение уровня билирубина в сыворотке крови как минимум на протяжении двух месяцев, улучшение качества жизни при оценке по шкале Карновского с 32% до начала лечения до 70% после ФДТ и статистически достоверное повышение медианы выживаемости.

В дальнейшем еще рядом авторов было показано, что проведение чрескожной ФДТ как с ФС Фотогем, так и с ФС Фотосан после выполнения наружного билиарного дренирования у больных нерезектабельным раком проксимальных ВЖП способствовало статистически достоверному увеличению в 2–3 раза показателей выживаемости, хотя несколько чаще отмечались признаки холангита после ФДТ, чем после изолированного эндоскопического пособия.

В научной литературе регулярно публикуются данные метаанализов о результатах лечения нерезектабельного рака ВЖП с применением методик ФДТ, сравнивается эффективность эндоскопического стентирования в комбинации с ФДТ и только стентирования ЖВП при проведении паллиативного лечения ХК. Все авторы подчеркивают достоверное увеличение показателя как общей 1-летней выживаемости больных в группе с ФДТ, так и медианы общей выживаемости (от 8 до 21 мес.) больных группы комбинированного с ФДТ лечения. В исследовании, проведенном M.E. Ortner и соавт., медиана выживаемости после ФДТ составила 493 дня по сравнению с 98 днями у пациентов, получавших только биллиарный стент. В работе, проведенной T. Zoepf и соавт., показано аналогичное преимущество в выживаемости в группе ФДТ — 630 дней по сравнению

с 210 днями в группе только со стентом. A. Wagner и соавт. также отметили достижение медианы общей выживаемости больных нерезектабельным раком проксимальных ВЖП типа III–IV по Bismuth-Corlette в 18 мес.

По данным Y. K. Cheon, показатели выживаемости больных нерезектабельным раком проксимальных ВЖП при проведении им паллиативных вмешательств (билиарная декомпрессия, ФДТ) в значительной степени определяются степенью распространенности первичной опухоли: медиана выживаемости при II стадии по классификации TNM составляет 14,5 мес., III стадии — 9,4 мес., IV стадии — 7,6 мес. Общая 1-летняя выживаемость больных раком ВЖП II стадии достигает 75,0%, III стадии — 36,3%, IV стадии — 24,2%.

В российских онкологических учреждениях также успешно проводится внутрипротоковая паллиативная ФДТ при нерезектабельном раке ЖВП, что приводит к увеличению продолжительности и улучшению качества жизни неоперабельных больных.

В сообщении Е.Ф. Странадко и соавт. при проведении многокурсовой ФДТ с ФС Фотосенс и Фотодитазин медиана времени выживания больных составила 18 мес. (минимальное время — 12,5 мес., максимальное – 60 мес.), а в группе, где выполнялись только паллиативные операции, – 11,5 мес.

В публикациях, вышедших из ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, описаны результаты 118 сеансов (от 1 до 10) внутрипротоковой фотодинамической терапии с фотосенсибилизаторами второго поколения (радахлорин, фотолон, фотодитазин) у 39 больных с опухолью Клацкина (тип IV по Bismuth) 34–75 лет, не подлежащих хирургическому лечению. Пошаговое облучение пораженных протоков осуществляли с помощью введенного под рентгенотелевизионным контролем гибкого световода. На сроках наблюдения 2–47 мес. послеоперационной летальности не было, медиана выживаемости составила 16 мес. (2–47 мес.) от первого сеанса внутрипротоковой ФДТ и 31 мес. (5–69 мес.) со времени установления диагноза. Одно-, двух-, трех, четырех-, пятилетняя актуриальная выживаемость от момента установления диагноза составила 88, 68, 39, 14,8 и 5%.

Данные по увеличению медианы продолжительности жизни (средняя продолжительность составила 14±5 мес.) наряду с купированием явлений печеночной недостаточности и механической желтухи так же были представлены в работе А.А. Ширяева и соавт., которые провели ФДТ 23 больным с нерезектабельным холангиоцеллюлярным раком.

H. Witzigmann и другие сравнили результаты после паллиативной ФДТ и хирургического лечения. Их исследование показало, что паллиативная ФДТ уступала R0 резекции, однако у пациентов, которым проводилась паллиативная ФДТ, время выживаемости было таким же, как и у пациентов с резекцией R1/R2.

Проведение ФДТ в комбинации с системной специфической лекарственной терапией также способствует повышению медианы безрецидивной выживаемости больных нерезектабельным раком ВЖП до 10 мес. и увеличению показателей общей 1-летней выживаемости пациентов до 88%.

В большинстве исследований показано, что ФДТ переносится относительно хорошо с минимальными побочными эффектами. Возможен болевой синдром разной степени выраженности через 3–5 часов после сеанса ФДТ вследствие развивающегося отека тканей, боли локализуются в правом подреберье и эпигастральной области и полностью купируются на 2–4 сутки при использовании ненаркотических и/или наркотических анальгетиков. Часто отмечается температурная реакция как воспалительный компонент ФДТ, нормализация происходит на 3–4 сутки после сеанса ФДТ.

Достаточно частым осложнением является холангит (частота возникновения при ФДТ сопоставима с частотой при проведении только стентирования), который наблюдается в среднем у 25,0–36,49% пациентов.

Кроме того, возможны и такие осложнения, как: острый холецистит, острый панкреатит, абсцессы печени, кровотечение,перфорация желчных протоков, сепсис, инфаркт миокарда. Возможно развитие фототоксической кожной реакции (11,1–36,4%) после проведения ФДТ с фталоцианинами, порфиринами, что нивелируется использованием хлориновых фотосенсибилизаторов, имеющих короткий период кожной токсичности.

Но частота развития нежелательных явлений после ФДТ статистически достоверно не отличается от аналогичного показателя при проведении паллиативных желчеотводящих мероприятий.

Для обеспечения адекватного доступа ко всем отделам ВЖП при проведения ФДТ используются различные способы подведения лазерного излучения: эндоскопическое поверхностное, эндоскопическое внутрипросветное, чресфистульное внутрипросветное. При протяженности стеноза более 4–5 см световое воздействие проводится из нескольких позиций диффузора, перемещая световод под рентгенотелевизионным контролем. Современные фотосенсибилизаторы, такие как производные хлоринов, активируются светом с длиной волны 662 нм, что обеспечивает некроз опухолевой ткани на глубину 5–7 мм, при этом нет побочных реакций и осложнений, связанных с необходимостью соблюдать длительный световой режим.

Заключение

ФДТ в комбинации с желчеотводящими операциями является эффективным малоинвазивным методом лечения неоперабельных больных раком ВЖП, не сопровождается тяжелыми осложнениями и легко переносится пациентами.

Такой способ локального противоопухолевого воздействия, проводимый одновременно с эндоскопическим стентированием или чрескожным чреспеченочным дренированием желчных протоков, позволяет улучшить качество ранее считавшихся инкурабельными пациентов, снизить явления печеночной недостаточности, купировать механическую желтуху и повысить общую выживаемость данной категории пациентов.

ФДТ является оптимальным методом для лечения и продления жизни соматически отягощенных пациентов, радикальное хирургическое лечение которым противопоказано или сопряжено с большим риском развития летального исхода. Результаты ФДТ по продолжительности жизни вполне сравнимы с радикальными операциями и превышают таковые для паллиативных операций.

Данный вид локального воздействия рекомендуется для паллиативного лечения больных нерезектабельным раком проксимальных ВЖП в сочетании с эндоскопическим стентированием или чрескожным чреспеченочным дренированием желчных протоков не только в самостоятельном варианте, но и в комбинации с системной химиотерапией.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ФДТ

В последние годы появляются научные публикации, посвященные применению ФДТ для лечения инфицированных ран, длительно незаживающих ран, осложненных ожогов, трофических язв, в которых отмечены преимущества фотодинамической терапии по срав-

нению с традиционной терапией, в частности, выраженный антибактериальный и противовоспалительный эффект.

Во многих исследованиях подтверждено, что ФДТ эффективна как при бактериальных, так и при грибковых инфекциях, сокращает время лечения и способствует заживлению раневых поверхностей кожи.

Бактерицидное и бактериостатическое воздействие антимикробной ФДТ на возбудителей инфекционных заболеваний основано на генерации синглетного кислорода и перекисных радикалов ФС, находящихся вне- и внутриклеточно, с последующим развитием каскада фототоксических реакций.

У патогенных микроорганизмов не развивается устойчивости к ФДТ, что важно при лечении хронических инфекционных процессов. Бактерицидный эффект метода ФДТ при местном применении определяется зоной лазерного облучения сенсибилизированных тканей, что позволяет избежать при ФДТ системных побочных эффектов, наблюдаемых при применении антибиотиков и антисептиков.

ФДТ инфекционных заболеваний, вызванных бактериальными возбудителями, представляет собой процесс взаимодействия активных форм кислорода и токсичных радикалов с антистрессорными факторами бактерий. Исходы взаимодействия могут быть различными в зависимости от интенсивности генерации активных форм кислорода, активности антистрессорных протеинов, антиоксидантных ферментов бактерий, a in vivo – от персистенции возбудителя как внутри-, так и внеклеточно, клеточного микроокружения и многих других факторов.

В ряде работ показаны механизмы антимикробной ФДТ с различными фотосенсибилизаторами на некоторые бактериальные возбудители, такие как Pseudomonas aeruginosa синегнойная палочка, Porfiromonasgingivalis.

При антимикробной ФДТ грамотрицательных бактерий, например Pseudomonas aeruginosa, фотодинамической активации могут подвергаться липополисахаридная оболочка бактерий и протеолитические ферменты. Результатом в данном случае является снижение устойчивости к антибактериальным препаратам и вирулентности.

Кроме того, ФДТ действует на некоторые стадии процесса заживления и, как правило, ускоряет восстановление тканей. Yang Tao et al. в одной из экспериментальных работ показывают, что ФДТ с аминоливуленовой кислотой может не только убивать бактерии, но и способствовать заживлению ран, регулируя воспалительные факторы, ремоделирование коллагена и макрофаги.

В последнее время ФДТ гнойных ран проводится и с использованием фотосенсибилизаторов хлоринового ряда и оказывает положительное воздействие на течение раневого процесса, что проявляется выраженным антибактериальным действием, ускорением очищения ран от гнойно-некротического детрита и сокращением сроков заживления раневых дефектов.

Имеются работы, доказывающие эффективность ФДТ с фотодитазином в лечении гнойных ран и инфицированных процессов у экспериментальных животных.

Так, после ФДТ было отмечено, что площадь раны сокращалась значительно быстрее, при цитологическом исследовании репарация ускорялась (наличие фагоцитов, макрофагов, моноцитов, дифференцирующихся фибробластов) и бактериологическое исследование выявило снижение бактериальной обсемененности. Под действием ФДТ снижается токсическое воздействие бактериальных продуктов, что ведет к уменьшению некротических проявлений и гнойного воспаления, после чего восстанавливается активный фагоцитоз, рана очищается, уменьшаются микроциркуляторные нарушения, усиливаются

угнетенные ранее последовательные репаративные процессы: макрофагальная реакция, синтез коллагена, рубцевание и эпителизация.

В клинике при анализе результатов лечения методом ФДТ с ФС Фотодитазин 120 больных с гнойными и длительно незаживающими ранами мягких тканей различной этиологии и локализации было показано, что этот метод способствует сокращению сроков очищения ран от гнойно-некротического детрита, появлению грануляций, сокращению сроков начала эпителизации в 1,5–2 раза, а также сокращению сроков полного заживления гнойных ран на 5–7 дней по сравнению с традиционным лечением.

В последние годы появились сообщения, что ФДТ не только не замедляет заживление раневых дефектов различного генеза, но и вызывает их ускоренную регенерацию. В работе Е.Ф. Шина и соавт. оценен репаративный эффект ФДТ с комплексом фотодитазин-амфифильный полимер у 100 пациентов с гнойными ранами мягких тканей. При применении ФДТ отмечено уменьшение объема фибринозно-лейкоцитарного слоя, активное формирование и созревание грануляционной ткани с увеличением количества макрофагов, фибробластов.

Вышеперечисленные факты подчеркивают, что применение ФДТ с антимикробной целью оправданно и целесообразно при лечении ослабленных онкологических больных с длительно незаживающими ранами кожи и мягких тканей различной локализации, у которых скорость репаративных процессов и возможности иммунного ответа снижены. Противовоспалительный компонент ФДТ сравним с лечебным эффектом при применении традиционных антибактериальных методов.

Эффективность ФДТ не зависит от спектра чувствительности патогенных микроорганизмов к антибиотикам и губительно действует на антибиотико-резистентные штаммы золотистого стафилококка, синегнойной палочки и др.

Развитие резистентности микроорганизмов к ФДТ маловероятно, так как фотодинамическое повреждение обусловлено цитотоксическим действием синглетного кислорода и свободных радикалов. Также следует отметить, что при длительном паллиативном лечении локальных инфекционных процессов противомикробное действие ФДТ не ослабевает, а бактерицидный эффект носит локальный характер и не имеет системного губительного действия на сапрофитную флору организма.

Заключение

В современной онкологической практике фотодинамическая терапия применяется не только при реализации *радикальных программ лечения* ранних стадий рака кожи и слизистых наряду с лучевым и хирургическим методами лечения, но и активно может быть использована с *паллиативной целью* для реканализации пищевода, трахеи, крупных бронхов, желчных протоков при далеко зашедших процессах и опухолевых стенозах, при распространенных формах и рецидивах рака кожи, внутрикожных метастазах.

ФДТ также может быть *компонентом комбинированного и комплексного* лечения онкологических больных (в сочетании с лучевой терапией, хирургическим лечением и химиотерапией) для повышения уровня абластики и увеличения безрецидивного периода при местно-распространенных и диссеминированных процессах.

Применение ФДТ с антимикробной целью оправданно и целесообразно при лечении ослабленных онкологических больных с длительно незаживающими ранами кожи и мягких тканей различной локализации, у которых скорость репаративных процессов и возможности иммунного ответа снижены.

Литература

1. *Филоненко Е.В. Физические методы в лечении больных раком кожи // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012. № 2(8): 100–105.*

2. *Капинус В.Н., Каплан М.А., Ярославцева-Исаева Е.В., Спиченкова И.С. Возможности фотодинамической терапии при местно-распространенном эпителиальном раке кожи // Российский биотерапевтический журнал. 2016. 15 (1): 45.*

3. *Romana Čeović, Mikela Petković, Zrinka Bukvić Mokos, Krešimir Kostović, Nonsurgical treatment of nonmelanoma skin cancer in the mature patient, Clinics in Dermatology,Volume 36, Issue 2,2018,Pages 177-187,ISSN 0738-081X, ttps://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.10.009. (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738081X17301992)*

4.тBasset-Seguin *N. Traitement médical des carcinomes basocellulaires avancés: Medical treatment of advanced basal cell carcinoma. Ann Dermatol Venereol. 2018 Nov;145 Suppl 5:VS36-VS41. French. doi: 10.1016/S0151-9638(18)31257-2. PMID: 30477683.*

5. *Каплан М.А., Капинус В.Н., Попучиев В.В., Романко Ю.С., Ярославцева-Исаева Е.В., Спиченкова И.С., Шубина А.М., Боргуль О.В., Горанская Е.В. Фотодинамическая терапия: результаты и перспективы // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2013. Т. 22. № 3. С. 115–123.*

6. *Savoia P., Fava P., Nardm T. et al. Skin metastases of malignant melanoma: a clinical and prognostic survey. MelanomaRes. 2009. 19 (5): 321–326.*

7. *Закурдяева И.Г., Каплан М.А., Капинус В.Н., Боргуль О.В. Фотодинамическая терапия в комбинированном лечении транзиторных метастазов меланомы в кожу и мягкие ткани. Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2013. 22 (2): 77–83.*

8. *Церковский Д.А., Петровская Н.А., Мазуренко А.Н. Фотодинамическая терапия пациентов с внутрикожными метастазами диссеминированной меланомы кожи // Biomedical Photonics. 2019. 8 (1): 24-28. DOI 10.24931/2413-9432-2019-8-1-24-28.*

9. *Lindenmann J., Matzi V., Neuboeck N., Anegg U., Baumgartner E., Maier A., Smolle J., Smolle-Juettner F.M. Individualized, multimodal palliative treatment of inoperable esophageal cancer: clinical impact of photodynamic therapy resulting in prolonged survival. Lasers Surg Med. 2012 Mar;44(3):189-98. doi: 10.1002/lsm.22006. Epub 2012 Feb 14. PMID: 22334351.*

10. *Wu H., Minamide T., Yano T. Role of photodynamic therapy in the treatment of esophageal cancer. Dig Endosc. 2019 Sep;31(5):508-516. doi: 10.1111/den.13353. Epub 2019 Mar 5. PMID: 30667112.*

11. *Странадко Е.Ф., Шабаров В.Л., Рябов М.В., Дуванский В.А. Фотодинамическая терапия в лечении обтурирующего рака пищевода у неоперабельных больных // Лазеры в науке, технике, медицине. Сборник научных трудов XXXI Международной конференции / Под ред. В.А. Петрова. М., 2020. С. 121–122.*

12. *Павлов П.В., Карпова Е.С., Соколов В.В. Роль фотодинамической терапии (ФДТ) в комплексном методе эндоскопической реканализации и стентирования при стенозирующем раке верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Лазерная медицина. 2011; 15(2): 69.*

13. *Гатьятов Р.Р. Эффективность паллиативной фотодинамической терапии при стенозирующем раке пищевода, кардиального отдела желудка // Паллиативная медицина и реабилитация. 2015; 1: 52–54.*

14. *Филоненко Е.В., Урлова А.Н., Волченко Н.Н. Комбинированное эндоскопическое лечение больного неоперабельным раком средней трети пищевода (4-летнее клиническое наблюдение) // Biomedical Photonics. 2015;4(4):27-30. https://doi.org/10.24931/2413-9432-2015-4-4-27-30.*

15. *Soares KC, Kamel I, Cosgrove DP, Herman JM, Pawlik TM. Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis, treatment optons, and management. HepatobiliarySurgNutr. 2014 Feb;3 (1):18–34. DOI: 10.3978/j.issn.2304–3881.2014.02.05*

16. *Squadroni M., Tondulli L., Gatta G., et al. Cholangiocarcinoma // Critical reviews in oncology/hematology. – 2017. – Vol. 116. – P. 11–31.*

17. *Serrablo A, Tejedor L. Outcome of surgical resecton in Klatskin tumors. World J Gastrointest Oncol. 2013 Jul 15;5 (7):147–58. DOI: 10.4251/wjgo.v5.i7.147*

18. *Rerknimitr R, Angsuwatcharakon P, Ratanachu-ek T, Khor CJ, Ponnudurai R, Moon JH, et al. Asia-Pacifc consensus recommendatons for endoscopic and interventonal management of hilar cholangiocarcinoma. J Gastroenterol Hepatol. 2013 Apr;28 (4):593–607. DOI: 10.1111/jgh.12128*

19. *Moole H, Bechtold M, Puli S. Mo1037 Comparison of Double Layer Stents and Self-Expandable Metal Stents for Malignant Biliary Strictures: A Meta-Analysis and Systematic Review. Gastrointest Endosc. 2015;5:AB347. [PubMed] [Google Scholar]*

20. *Moole H, Tathireddy H, Dharmapuri S, Moole V, Boddireddy R, Yedama P, et al. Success of photodynamic therapy in palliatng patents with nonresectable cholangiocarcinoma: a systematc review and meta-analysis. World J Gastroenterol. 2017 Feb 21;23 (7):1278–1288. DOI: 10.3748/wjg.v23.i7.1278.*

21. *Liu J, Xue P, Deng J. Therapeutc efect of photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma. Protocol for a meta-analysis and systematc review. Medicine (Baltmore). 2018 Feb;97 (8): e9863. DOI: 10.1097/MD.0000000000009863*

22. *Lu Y, Liu L, Wu JC, Bie LK, Gong B. Efcacy and safety of photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: A meta-analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2015 Dec;39 (6):718–24. DOI: 10.1016/j.clinre.2014.10.015*

23. *Cadman L. Leggett, Emmanuel C. Gorospe, Mohammad H. Murad, Victor M. Montori, Todd H. Baron, Kenneth K. Wang,Photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: A comparative effectiveness systematic review and meta-analyses, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, Volume 9, Issue 3, 2012, Pages 189-195,https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2012.03.002. (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S157210001200035X].*

24. *Cheon YK, Lee TY, Lee SM, Yoon JY, Shim CS. Long-term outcome of photodynamic therapy compared with biliary stenting alone in patents with advanced hilar cholangiocarcinoma. HPB (Oxford). 2012 Mar;14 (3):185–93. DOI: 10.1111/j.1477– 2574.2011.00424.x*

25. *Странадко Е.Ф., Баранов А.В., Дуванский В.А., Лобаков А.И., Морохотов В.А., Рябов М.В. Фотодинамическая терапия рака большого дуоденального сосочка и внепеченочных желчных протоков // BIOMEDICAL PHOTONICS Т. 9, № 2/2020.С. 18–28. doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–2–18–28.*

26. *Долгушин Б.И., Сергеева О.Н., Францев Д.Ю. и соавт. Внутрипротоковая фотодинамическая терапия при воротной холангиокарциноме у неоперабельных больных // Анналы хирургической гепатологии. 2016. Т. 21. № 3. С. 106–118.*

27. *Ширяев А.А., Мусаев Г.Х., Левкин В.В., Решетов И.В., Лощенов М.В., Бородкин А.В., Волков В.В., Линьков К.Г., Макаров В.И., Жемерикин Г.А., Щекотуров И.О., Рубан М.А., Лощенов В.Б. Интервенционные методы лечения, флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия нерезектабельной холангиокарциномы, осложненной механической желтухой // REJR 2018; 8(4):124-133. DOI:10.21569/2222- 7415-2018-8-4-124-133.*

28. *Wentrup R, Winkelmann N, Mitroshkin A, Prager M, Voderholzer W, Schachschal G, et al. Photodynamic therapy plus chemotherapy compared with photodynamic therapy alone in hilar nonresectable cholangiocarcinoma. Gut Liver. 2016 May 23;10 (3):470–5. DOI: 10.5009/gnl15175*

29. *Sobotta L., Skupin-Mrugalska P., Piskorz J., Mielcarek J. (2019). Porphyrinoid photosensitizers mediated photodynamic inactivation against bacteria. Eur. J. Med. Chem. 175 72–106. 10.1016/j.ejmech.2019.04.057 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]*

30. *Nesi-Reis V., Lera-Nonose D. S. S. L., Oyama J., Silva-Lalucci M. P. P., Demarchi I. G., Aristides S. M. A., et al. (2018). Contribution of photodynamic therapy in wound healing: A systematic review. Photodiagnosis Photodyn. Ther. 21 294–305. 10.1016/j.pdpdt.2017.12.015 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]*

31. *Miyu Shiratori, Toshiyuki Ozawa, Nobuhisa Ito, Kunio Awazu, Daisuke Tsuruta, Open study of photodynamic therapy for skin ulcers infected with MRSA and Pseudomonas aeruginosa, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy,Volume 36,2021,102484,ISSN 1572- 1000,https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102484.(https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1572100021003082)*

32. *Yang, Tao et al. "Effects of ALA-PDT on the Healing of Mouse Skin Wounds Infected With Pseudomonas aeruginosa and Its Related Mechanisms." Frontiers in cell and developmental biology vol. 8 585132. 4 Dec. 2020, doi:10.3389/fcell.2020.585132*

33. *Гейниц А.В., Толстых П.И., Дербенев В.А. и др. Фотодинамическая терапия гнойных и длительно не заживающих ран. Пособие для врачей.М., 2004. 15 с.*

34. *Шин Е.Ф., Елисеенко В.И., Сорокатый А.А. Влияние фотодинамической терапии с фотодитазином, комплексированным с амфифильными полимерами, на репаративные процессы // Лазерная медицина. 2017. Т. 21(3). С. 31–35.*

Эндоваскулярные хирургические вмешательства у онкологических пациентов паллиативного профиля

1. ТРАНСАРТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЯ И РАДИОЭМБОЛИЗАЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМ РАКОМ ПЕЧЕНИ И МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНЬ

А.Д. Каприн, С.А. Иванов, В.В. Кучеров,
А.П. Петросян, Д.О. Надинский, Ф.А. Трифонов

Для цитирования: Трансартериальная химиоэмболизация и радиоэмболизация в лечении больных с первичным раком печени и метастазами колоректального рака в печень / А.Д. Каприн, С.А. Иванов, В.В. Кучеров, А.П. Петросян, Д.О. Надинский, Ф.А. Трифонов // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 263—268.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Опухоли печени – это актуальная проблема современной онкологии. Метастатические опухоли составляют от 70 до 95 % среди всех форм злокачественных новообразований печени. В России ежегодно выявляют около 450 тыс. новых больных злокачественными новообразованиями (ЗНО). У значительной части из них уже имеются метастазы в печени, у других пациентов метастазы в печень могут быть выявлены в разные сроки после установления диагноза ЗНО. Метастазы в печень наиболее часто наблюдаются у больных с первичной опухолью толстой кишки, легких, желудка, поджелудочной железы, молочной железы. Метастатическое поражение печени при колоректальном раке (КРР) наблюдается в 50–60% случаев. Количество всех больных с метастазами в печени в России составляет более 100 тыс., что в десятки раз превосходит количество всех больных первичными опухолями печени и внутрипеченочных желчных протоков. Первичный рак печени встречается гораздо реже; в России ежегодно выявляется более 8000 новых случаев. Наиболее частой первичной опухолью печени является гепатоцеллюлярный рак (ГЦР), составляющий около 85% всех первичных раков печени. Реже встречается холангиоцеллюлярный рак (ХЦР) – злокачественная опухоль, исходящая из эпителия внутрипеченочных желчных протоков.

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Лечение больных с опухолями и метастазами в печень сопряжено с рядом сложностей и чаще всего носит комплексный характер. В настоящее время основным методом лечения первичного рака печени остается хирургическое лечение. Учитывая, что в подавляющем большинстве случаев опухоль выявляется на IV стадии, хирургическое лечение возможно лишь у ¼ больных. Лечение больных с метастазами КРР в печень имеет особенности, отличные от лечения больных с первичными злокачественными опухолями печени и внутрипеченочных желчных протоков. Целью хирургического лечения должно быть удаление всех метастатических узлов. После удаления метастазов пятилетняя выживаемость, по данным разных авторов, колеблется от 27 до 37%. В первые два года у 40–60% оперированных больных может развиться рецидив заболевания в печени. К концу третьего года без рецидива

остаются около 30% оперированных больных. Основную роль в лечении метастатического КРР печени в настоящее время играет химиотерапия, в том числе и селективная.

Следует отметить, что более половины больных с первичным раком печени и метастазами колоректального рака в печень нуждаются в паллиативной помощи. На этом фоне в последние годы активную позицию стали занимать эндоваскулярные методы лечения (трансартериальная химиоэмболизация – ТАХЭ, трансартериальная радиоэмболизация – ТАРЭ).

ТРАНСАРТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЯ ПЕЧЕНИ

Метод трансартериальной химиоэмболизации печени (ТАХЭ) предполагает сочетание эмболизации и химиотерапии. Авторами методики по праву считаются японские ученые во главе с R. Yamada, которые в 1979 году впервые провели ТАХЭ посредством введения резаной желатиновой губки, насыщенной 10 мг митомицина С или 20 мг адриамицина в питающую опухоль ветвь печеночной артерии при нерезектабельных гепатомах. В 1982 году T. Konno впервые применил Липиодол для ТАХЭ, открыв эру масляной химиоэмболизации. С 2000-х годов на рынке начали появляться лекарственно-насыщаемые микросферы (ЛНМ), способные абсорбировать растворенный химиопрепарат. В настоящее время для химиоэмболизации печеночных артерий в равной степени используют как Липиодол, так и ЛНМ.

ТАХЭ при гепатоцеллюлярном раке печени показала высокую эффективность во многих исследованиях. Одним из самых масштабных является исследование авторов из Японии во главе с K. Takayasu. В данное проспективное исследование было включено 8510 больных с нерезектабельными ГЦР. Критериями исключения были внепеченочные метастазы и/или любое предшествующее лечение до ТАХЭ. Применялась ТАХЭ Липиодолом. По результатам исследования медиана выживаемости составила 34 мес.а, а 1-, 3-, 5- и 7-летняя выживаемость составили 82%, 47%, 26%, 16% соответственно.

ТАХЭ была включена в Барселонскую систему стадирования ГЦР (или BCLC — Barcelona Clinic Liver Cancer или Барселонская классификация ГЦР) и рекомендована при промежуточной стадии заболевания.

Согласно рекомендациям ассоциации онкологов России, выпущенным в 2020 году, ТАХЭ рекомендуется в 1-й линии паллиативного лечения пациентам с ГЦР при нерезектабельном/неоперабельном процессе без признаков инвазии/тромбоза магистральных печеночных сосудов и без внепеченочных проявлений заболевания в комбинации с другими методами локального и системного воздействия, а также в период ожидания трансплантации печени для улучшения контроля роста опухоли.

ТАХЭ при метастатическом поражении печени – это безопасный и высокоэффективный метод локального воздействия, что подтверждают многочисленные исследования разных авторов. В 2016 году ТАХЭ рекомендована ESMO для лечения метастазов в печень КРР. Согласно данным рекомендациям для пациентов с поражением печени при неэффективности доступного химиотерапевтического лечения ТАХЭ может рассматриваться в качестве лечения; ТАХЭ при метастазах колоректального рака может включаться в более ранние линии терапии для усиления эффекта, однако в рамках клинических исследований. Кроме того, в клинических рекомендациях АОР имеется указание, что «различные методы эмболизации печеночной артерии, внутриартериальная химиотерапия могут применяться у отдельных пациентов с изолированным или преобладающим метастатическим поражением печени при исчерпании возможностей системной терапии».

ТРАНСАРТЕРИАЛЬНАЯ РАДИОЭМБОЛИЗАЦИЯ

Трансартериальная радиоэмболизация (ТАРЭ) – метод внутрисосудистой терапии, заключающийся во внутриартериальном селективном введении микросфер, содержащих радиофармпрепарат.

Первые упоминания о применении радиоэмболизации для лечения больных с опухолями печени начинаются с 1960-х годов. С тех пор проведено множество исследований, посвященных радиоэмболизации, однако лишь в 2004 году FDA (Food and Drug Administration) США санкционировала клиническое использование стеклянных микросфер для лечения гепатоцеллюлярного рака и метастазов колоректального рака в печень. С этого момента началась эра применения радиоэмболизации в рутинной клинической практике по всему миру.

В России до недавнего времени радиоэмболизация не применялась. В 2018 году совместными усилиями МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и ООО «БЕБИГ» было начато производство отечественных микросфер, содержащих радионуклид иттрий-90, и начата работа по внедрению их в рутинную клиническую практику. Первую в России радиоэмболизацию печени с использованием микросфер, содержащих радионуклид иттрий-90 отечественного производства (ООО «БЕБИГ»), больному с гепатоцеллюлярным раком выполнили 25 апреля 2019 года в отделении РХМДЛ МРНЦ им. А.Ф. Цыба В.В. Кучеров и А.П. Петросян. Кроме того, в МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России в 2021 году под руководством академика А.Д. Каприна и профессора С.А. Иванова начинается исследование «Открытое нерандомизированное клиническое исследование с ретроспективной группой сравнения безопасности и переносимости радиофармацевтического лекарственного препарата на основе микросфер альбумина 20–40 мкм, меченых 188Re для процедуры внутриартериальной радионуклидной эмболизации при лечении неоперабельного рака печени».

ТАРЭ включена во многие клинические рекомендации. Ряд крупных международных организаций, таких как ESMO (European Society for Medical Oncology), ESDO (European Society of Digestive Oncology), NCCN (National Comprehensive Cancer Network), рекомендует использовать радиоэмболизацию с микросферами, содержащими радионуклид 90Y, в качестве основного метода лечения пациентов с распространенными опухолями печени или как альтернативу химиоэмболизации, а также в качестве первого этапа лечения перед резекцией или трансплантацией печени.

Согласно клиническим рекомендациям ассоциации онкологов России, выпущенным в 2020 году, ТАРЭ с применением иттрия-90 рекомендуется пациентам с ГЦР при стадии BCLC A в качестве bridge-терапии, при стадиях BCLC B и C с тромбозом магистральных вен для улучшения результатов лечения и выживаемости пациентов.

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

ТАХЭ при ГЦР

Показания:

• нерезектабельный/неоперабельный ГЦР без признаков инвазии/тромбоза магистральных печеночных сосудов и без внепеченочных проявлений заболевания;

• ГЦР в период ожидания трансплантации печени.

Противопоказания:

• объем пораженной ткани печени более 70%;

• декомпенсированный цирроз (класса С по Child – Pugh);
• тромбоз магистральных ветвей или ствола воротной вены;
• внепеченочное распространение заболевания;
• некупируемый асцит;
• почечная недостаточность (уровень креатинина ⩾2 мг/дл или клиренс креатинина <30 мл/мин);
• тяжелые нарушения свертывающей системы крови.

ТАРЭ при ГЦР

Показания:
• ГЦР стадии BCLC A в качестве bridge-терапии;
• ГЦР стадии BCLC B и C с тромбозом магистральных вен для улучшения результатов лечения и выживаемости пациентов.

Противопоказания:
• объем пораженной ткани печени более 70%;
• шунтирование макроагрегатов альбумина в легкие >10% по данным ОФЭКТ/КТ;
• острая язва желудка, двенадцатиперстной кишки;
• состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение менее 3 мес. назад;
• активный гепатит В или С.

ТАХЭ и ТАРЭ при метастазах КРР

Показания:
• Изолированное или преобладающее метастатическое поражение печени при исчерпании возможностей системной терапии.

Противопоказания:
• объем пораженной ткани печени более 70% по данным КТ-волюметрии;
• острая язва желудка, двенадцатиперстной кишки;
• состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение менее 3 мес. назад;
• наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (диабет в стадии декомпенсации, стенокардия напряжения и т.д.), психических (шизофрения, психозы и т. д.), инфекционных заболеваний, аллергических состояний, которые, по мнению исследователя, могут препятствовать проведению предусмотренных протоколом лечебных и диагностических мероприятий.

Литература

1. *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020.*

2. *Каприн А.Д., Иванов С.А., Кучеров В.В., Петросян А.П., Майоров К.В., Марков Н.В., Петров Л.О., Давыдов Г.А., Сигов М.А., Силантьева Н.К., Березовская Т.П., Усачева А.Ю., Санин Д.Б. Радиоэмболизация печени: новая глава в отечественной онкологии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(5): 7–12.*

3. *Таразов П.Г. Артериальная химиоэмболизация при метастазах колоректального рака в печень // Вопросы онкологии. 2000; 46 (5): 561–6.*

4. *Гранов А.М., Таразов П.Г., Гранов Д.А. и др. Современные тенденции в комбинированном хирургическом лечении первичного и метастатического рака печени // Анналы хирургической гепатологии. 2002; 7 (2): 9—17.*

5. *Goldberg RM, Morton RF, Sargent DJ, et al. N9741: oxaliplatin (OXAL) or CPT-11 + 5-fluorouracil (5FU)/leucovorin (LV) or OXAL + CPT-11 in advanced colorectal cancer (CRC). Initial toxicity and response data from a GI Intergroup Study. Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 38th Annual Meeting; May 18-21, 2002; Orlando, Florida. Abstract 511.*

6. *Lang E.K., Brown C.L. Jr. Colorectal metastases to the liver: selective chemoembolization. Radiology. 1993; 189 (2): 417–22.*

7. *Fiorentini G., Aliberti C., Tilli M., Mulazzani L., Graziano F., Giordani P. et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. Anticancer Res. 2012; 32 (4): 1387–95.*

8. *Van Cutsem E., Cervantes A., Adam R. et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Annals of Oncology 27: 1386–1422, 2016. doi:10.1093/annonc/mdw235.*

9. *Asakura H. Intratumoral injection therapy with Yttrium-90 chloride colloid. Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi. 1964;23:1493-1509.*

10. *Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, Duvauferrier R, Bourguet P, et al. (1994) Randomized controlled trial for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: intra-arterial iodine-131-iodized oil versus medical support. J Nucl Med 35: 1782-1787.*

11. *Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, Heautot JF, Duvauferrier R, et al. (1997) Prospective randomized trial of chemoembolization versus intra-arterial injection of 131I-labeled-iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology 26: 1156-1161.*

12. *Ariel I.M., Pack G.t. treatment of inoperable cancer of the liver by intra-arterial radioactive isotopes and chemotherapy // Cancer (Philad.). — 1967. — Vol. 20. — P. 793–804.*

13. *Grady ED, Nolan TR, Crumbley AJ, Rosen AR. Internal radiation therapy of liver cancer (90-Yttrium resin spheres intraarterially) to supplement external radiation therapy, local and systemic chemotherapy. J Med Assoc Ga. 1977;66(8):625-629.*

14. *Reinders, M. T. M., Mees, E., Powerski, M. J. et al. Radioembolisation in Europe: A Survey Amongst CIRSE Members. Cardiovasc Intervent Radiol (2018) 41: 1579. https://doi.org/10.1007/s00270-018-1982-4*

15. *Меркулов В.Г., Хабас Т.А., Кулинич Е.А. Радиоактивные источники медицинского назначения на основе биоинертных керамических материалов // Известия высших учебных заведений. Физика. 2010;53(10–2):329–333.*

16. *Шаповалов В.В., Мельниченко Н.А., Нерозин Н.А., Ткачев С.В., Тогаева Н.Р., Хамьянов С.В. Экстракционно-хроматографическое выделение 90Y для медицинских целей // Радиохимия. 2012;54(4):357-359.*

17. *Salem R, Mazzaferro V, Sangro B. Yttrium 90 radioembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: biological lessons, current challenges, and clinical perspectives. Hepatology. 2013;58(6):2188–97. https://doi.org/10.1002/hep.26382.*

18. *EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018; 69 j 182–236.*

19. *A Vogel, A Cervantes, I Chau, B Daniele, J M Llovet, T Meyer, J -C Nault, U Neumann, J Ricke, B Sangro, P Schirmacher, C Verslype, C J Zech, D Arnold, E Martinelli, ESMO Guidelines Committee, Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment*

and follow-up, Annals of Oncology, Volume 29, Issue Supplement_4, October 2018, Pages iv238–iv255, https://doi.org/10.1093/annonc/mdy308.

20. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hepatobiliary Cancers. 2.2018. National Comprehensive Cancer Network. Fort Washington, PA [Update: Jun 2018; Accessed: Sep 2018.*

21 .*Thomas MB, Jaffe D, Choti MM, Belghiti J, Curley S, Fong Y, Gores G, Kerlan R, Merle P, O'Neil B, Poon R, Schwartz L, Tepper J, Yao F, Haller D, Mooney M, Venook A. Hepatocellular carcinoma: consensus recommendations of the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting. J Clin Oncol. 2010; 28(25): 3994-4005.*

22. *Powerski MJ, Scheurig-Munkler C, Banzer J, Schnapauff D, Hamm B, Gebauer B. Clinical practice in radioembolization of hepatic malignancies: a survey among interventional centres in Europe. Eur J Radiol. 2012;81(7):e804–11. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.04.004.*

2. ЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА У ПАЛЛИАТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

В.В. Кучеров, Л.И. Крикунова, М.В. Киселева, К.М. Нюшко, О.Б. Карякин, Ф.А. Трифонов, Д.О. Надинский, А.П. Петросян

Для цитирования: Эндоваскулярные хирургические вмешательства у паллиативных пациентов при заболеваниях мочеполовой системы / В.В. Кучеров, Л.И. Крикунова, М.В. Киселева, К.М. Нюшко, О.Б. Карякин, Ф.А. Трифонов, Д.О. Надинский, А.П. Петросян // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 269—272.

РАК ШЕЙКИ МАТКИ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Рак шейки матки – одно из самых распространенных онкологических заболеваний, занимающее 5-е место в общей заболеваемости женского населения России. При этом в 32% случаев рак шейки матки выявляется на поздних (III–IV) стадиях. Распространенные опухоли шейки матки часто (до 50% случаев) могут сопровождаться кровотечениями той или иной степени выраженности. Это связано с особенностями кровоснабжения матки, а также неоангиогенезом. Стандартом лечения местно-распространенного рака шейки матки является химиолучевая терапия, при выявлении отдаленного метастатического поражения пациенткам показано проведение системной химио- и таргетной терапии. При этом на фоне начала рекомендованного стандартами лечения выраженность кровотечений из злокачественного новообразования может увеличиться, вплоть до развития жизнеугрожающих состояний. Плоскоклеточный рак шейки матки чаще распространяется лимфогенно и рецидивирует по ходу путей лимфатического оттока. Такие рецидивы, особенно развивающиеся в пределах малого таза, зачастую вовлекают сосудисто-нервные пучки и кости таза. Что сопровождается развитием выраженного болевого синдрома и отеками нижней конечности пораженной стороны.

КОНТИНГЕНТ ПАЦИЕНТОВ

Пациентки с первичными или рецидивными опухолями шейки матки III–IV стадии, имеющие жалобы на обильные кровянистые выделения, которым запланировано выполнение обширных хирургических вмешательств, ХЛТ или ПХТ.

Пациентки с местнораспространенным раком шейки матки, без признаков отдаленного метастазирования, которым не может быть выполнено радикальное хирургическое, лучевое или химиолучевое лечение.

НАИБОЛЕЕ ТИПИЧНЫЕ ВАРИАНТЫ ОПУХОЛЕВОГО ПОРАЖЕНИЯ:

- первичные и рецидивные опухоли шейки матки с выраженной кровоточивостью;
- местно-распространенные опухоли и локальные рецидивы, без признаков отдаленного метастазирования.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Эндоваскулярные методы в паллиативной помощи пациенткам со злокачественными опухолями шейки матки в первую очередь применяются с целью остановки или профилактики кровотечений. Выполнение адекватной эмболизации афферентных артерий опухоли приводит к снижению риска профузных кровотечений и, как следствие, к увеличению продолжительности жизни. Кроме того, снижение притока крови к опухоли уменьшает ее объем, в связи с чем у пациенток отмечается снижение выраженности болевого синдрома.

Вторым вариантом эндоваскулярной помощи является проведение селективной внутриартериальной химиотерапии или при выраженной кровоточивости – химиоэмболизации местно-распространенных опухолей. При этом не всегда лимитирующим фактором выбора системной или локорегиональной химиотерапии становятся отдаленные метастазы. Только в том случае, если симптомы, связанные с метастатическим поражением, превалируют над симптомокомплексом первичной опухоли/локального рецидива.

Показания:

• кровотечения из опухоли;

• локорегиональная опухоль больших размеров, при невозможности радикального лечения и выраженной симптоматике: сдавление сосудисто-нервных пучков, болевой синдром.

Противопоказания

Абсолютные противопоказания отсутствуют. Относительными противопоказаниями являются: острая и хроническая почечная недостаточность, выраженный атеросклероз, установленные септические осложнения, свищи. При проведении локорегиональной паллиативной химиотерапии – риск развития свищей, наличие симптомных отдаленных метастазов.

ОПИСАНИЕ МЕТОДИКИ

Эмболизация при кровотечениях из опухоли может выполняться на любых этапах лечения. Выбор доступа для эмболизации определяется квалификацией и оптимальным набором инструментария для эндоваскулярного хирурга. Для трансфеморального доступа оптимальным является правильное дооперационное планирование с целью определения тенденции распространения опухоли к правой или левой стенкам таза. При наличие таковой выбирается доступ через контралатеральную конечность. При распространении вправо – левую, и наоборот. Наиболее оптимальным выбором катетера для выполнения вмешательства является катетер модификации Робертса, позволяющий выполнять вмешательства на подвздошных артериях обеих сторон. Важное дополнение, позволяющее добиться оптимального доступа к афферентным артериям, – наличие в арсенале рентгенооперационной микрокатетера. При осуществлении плечевого доступа выбор конечности определяется только навыками хирурга и длиной инструмента, но также важным остается наличие микрокатетера. Для достижения длительного адекватного гемостаза оптимально использование крупных частиц и эмболизирующих агентов (спиралей и плагов).

Выполнение локорегиональной химиотерапии призвано обеспечить оптимальный результат в области кровоснабжения злокачественного новообразования. Выбор доступа осуществляется по тем же принципам, однако наличие микрокатетера в данной ситуации необязательно. Инфузия химиопрепарата осуществляется либо в бассейн артерии, обеспечивающей наибольший приток крови к злокачественному новообразованию. Либо делится между несколькими

афферентами в равных долях. При выявлении в процессе ангиографии артерий с выраженной деформацией контуров рекомендуется выполнение их эмболизации в связи с высоким риском кровотечения, в короткие сроки после инфузии. На фоне резорбции опухоли.

РАК ТЕЛА МАТКИ

Эпидемиология. Как и рак шейки матки, рак тела матки занимает лидирующие позиции в онкологической заболеваемости женского населения. При этом за счет того, что процесс чаще всего локализуется в пределах матки, основной этап лечения более чем в половине (58%) случаев – хирургический. Эндоваскулярный гемостаз при манифестации заболевания кровотечением давно принят в качестве стандарта. Однако рак тела матки склонен к гематогенному метастазированию, в связи с чем при выявлении первично метастатического рака тела матки лечение начинают с системной полихимиотерапии, на фоне которой риск кровотечений увеличивается.

Контингент пациентов

Женщины с выявленным раком тела матки, которым на первом этапе не показано или невозможно хирургическое удаление первичной опухоли.

Наиболее типичный вариант поражения

Метастатический рак тела матки с частыми кровотечениями из первичной опухоли.

Эффективность и влияние на качество жизни

Так же как и при лечении и профилактике кровотечений из опухолей других локализаций.

Показания

Рецидивирующие кровотечения из опухоли.

Противопоказания

Абсолютные противопоказания отсутствуют.

Относительные – острая и хроническая почечная недостаточность, выраженный атеросклероз, установленные септические осложнения, свищи.

Описание метода

Аналогичен методу эмболизации при кровотечениях из опухолей шейки матки.

Литература

1. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ. 2018. – ил. – 235 с.*

2. *Хохлова С.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Тюляндина А.С., Урманчеева А.Ф. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки, Russco, 2020.*

3. *Нечушкина В.М., Коломиец Л.А., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Новикова Е.Г., Новикова О.В., Тюляндина А.С., Ульрих Е.А., Феденко А.А., Хохлова С.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки и сарком матки. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ, 2020.*

4. *Cervical Cancer NCCN Gueidelines 2020*

5. *Nagai N1, Murakami T, Ohama K. Dept. of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima University School of Medicine. Distribution of platinum in the female genital tract after intraarterial carboplatin infusion during the operation of uterine cervical cancer Gan To Kagaku Ryoho. 1994*

6. *Ishikawa H1, Kikkawa F, Tamakoshi K, Matsuzawa K, Kawai M, Suganuma N, Tomoda Y. Department of Gynecology, Aichi Cancer Center, Nagoya, Japan. Distribution of platinum in human*

gynecologic tissues and lymph nodes after intravenous and intraarterial neoadjuvant chemotherapy. Anticancer Res. 1996

7. *Morris M1, Eifel PJ, Burke TW, McNamara MM, Levenback C, Kavanagh JJ, Gershenson DM. Department of Gynecologic Oncology, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston 77030, USA. Treatment of locally advanced cervical cancer with concurrent radiation and intra-arterial chemotherapy. Gynecol Oncol. 1995*

8. *Sugiyama T1, Nishida T, Hasuo Y, Fujiyoshi K, Yakushiji M. Department of Obstetrics and Gynecology, Kurume University School of Medicine, Kurume, Japan. Neoadjuvant intraarterial chemotherapy followed by radical hysterectomy and/or radiotherapy for locally advanced cervical cancer. Gynecol Oncol. 1998*

9. *Onishi H1, Yamaguchi M, Kuriyama K, Tsukamoto T, Ishigame K, Ichikawa T, Aoki S, Yoshikawa T, Araki T, Nambu A, Araki T, Hashi A, Yasumizu T, Hoshi K, Ito H. Department of Radiology, Yamanashi Medical University, Nakakoma-gun, Japan. Effect of concurrent intra-arterial infusion of platinum drugs for patients with stage III or IV uterine cervical cancer treated with radical radiation therapy. Cancer J Sci Am. 2000*

10. *Kawaguchi R1, Nakamura H1, Morioka S1, Ito H1, Tanase Y1, Haruta S1, Kanayama S1, Yosida S1, Furukawa N1, Oi H1, Kobayashi H1. Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Medical University, Nara, Japan. Comparison of Neoadjuvant Intraarterial Chemotherapy Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Patients With Stage IIIB Uterine Cervical Cancer. World J Oncol. 2013*

11. *Yu L1, Tan GS, Xiang XH, Guo WB, Li HP, Huang YH, Yang JY. Department of Interventional Radiology, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong, 510080, PR China. Comparison of uterine artery chemoembolization and internal iliac arterial infusion chemotherapy for the combining treatment for women with locally advanced cervical cancer Ai Zheng. 2009*

12. *Kanamori Y1, Kigawa J, Minagawa Y, Irie T, Itamochi H, Cheng X, Okada M, Terakawa N., Department of Obstetrics and Gynecology, Tottori University School of Medicine, Nishimachi, Yonago, Japan.// Clinical responses and platinum concentrations in tumors after intra-arterial and intravenous administration of cisplatin in the same patients with cervical cancer.// Gynecol Obstet Invest. 1997;44(1):57-60*

13. *Itamochi H1, Kigawa J, Minagawa Y, Cheng X, Okada M, Terakawa N., Department of Obstetrics and Gynecology, Tottori University School of Medicine, Yonago, Japan.// Antitumor effects of internal iliac arterial infusion of platinum compounds in a rabbit cervicalcancer model.// Obstet Gynecol. 1997 Feb;89(2):286-90*

14. *Kaku S1, Takahashi K, Murakami Y, Wakinoue S, Nakagawa T, Shimizu Y, Kita N, Noda Y, Murakami T., Departments of Obstetrics and Gynecology, and// Neoadjuvant intraarterial chemotherapy for stage IIB-IIIB cervical cancer in Japanese women.// Exp Ther Med. 2010 Jul;1(4):651-655.*

15. *Tian ZZ1, Li S, Wang Y, Yue YJ, Zhu XH, Zhao R, Zhang CL, Wei SH. Department of Radiation Oncology, Lanzhou General Hospital of People's Liberation Army, No. 333 Bin He Road (South), Lanzhou, 730050, Gansu, People's Republic of China, Investigation of uterine arterial chemoembolization and uterine arterial infusion chemotherapy for advanced cervical cancer before radical radiotherapy: a long-term follow-up study. Arch Gynecol Obstet. 2014*

16. *Malcolm G Munro Departments of Obstetrics and Gynecology, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles and Kaiser Permanente, Los Angeles Medical Center, USA. Practical aspects of the two FIGO systems for management of abnormal uterine bleeding in the reproductive years*

3. ЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ОНКОУРОЛОГИИ

С.А. Иванов, В.В. Кучеров, О.Б. Карякин

Для цитирования: Эндоваскулярные хирургические вмешательства в онкоурологии / С.А. Иванов, В.В. Кучеров, О.Б. Карякин // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 273—275.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В онкоурологической практике гематурия является частым симптомом. Так, при раке мочевого пузыря гематурия встречается практически у 70% пациентов, при раке почки — у 17%, при раке лоханки, мочеточника, предстательной железы – реже, но также встречается. Кроме того, гематурия может появляться у пациентов, перенесших лучевую терапию рака предстательной железы или мочевого пузыря, при развитии лучевых реакций и осложнений. При возможности проведения радикального лечения таких пациентов чаще всего прибегают к выполнению радикальных хирургических вмешательств. Однако в случае большой распространенности опухолевого поражения или при наличии противопоказаний к хирургическому лечению данный симптом становится наиболее жизнеугрожающим.

КОНТИНГЕНТ ПАЦИЕНТОВ

Пациенты с первичными или рецидивными опухолями мочевыделительной системы, а также с постлучевыми реакциями или осложнениями, имеющие жалобы на гематурию и не подлежащие радикальному хирургическому лечению.

НАИБОЛЕЕ ТИПИЧНЫЙ ВАРИАНТ ПОРАЖЕНИЯ

Распространенные опухоли мочевого пузыря или почки, с наличием отдаленных метастазов и выраженной гематурией, не подлежащие радикальной операции. Пациенты, перенесшие радикальный курс ДЛТ по поводу рака предстательной железы, с развившимся поздним лучевым циститом. При невозможности цистоскопического контроля или цистэктомии по каким-либо причинам.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Кровотечения в онкоурологии редко имеют характер профузных. Чаще у пациентов имеет место постоянная либо рецидивирующая гематурия. В первую очередь это связано с редким вовлечением в процесс магистральных сосудов и особенностями строения мочевыделительной системы. Однако устойчивая гематурия быстро приводит к развитию анемии, ухудшающей качество жизни. В связи с этим остановка кровотечения существенно улучшает качество жизни.

ПОКАЗАНИЯ

Устойчивая гематурия, не купирующаяся консервативно, наличие противопоказаний к выполнению хирургического лечения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Абсолютные противопоказания отсутствуют.

Относительные – острая и хроническая почечная недостаточность, выраженный атеросклероз, установленные септические осложнения, свищи.

ОПИСАНИЕ МЕТОДИКИ

Выбор доступа для эмболизации определяется квалификацией и оптимальным набором инструментария для эндоваскулярного хирурга. При локализации источника кровотечения в полости таза важным является правильное дооперационное планирование с целью определения тенденции распространения опухоли к правой или левой стенкам таза. При трансфеморальном доступе выбирается доступ через контралатеральную конечность. Наиболее оптимальным выбором катетера для выполнения вмешательства как и при других операциях на малом тазу является катетер модификации Робертса, позволяющий выполнять вмешательства на подвздошных артериях обеих сторон. Важное дополнение, позволяющее добиться оптимального доступа к афферентным артериям, – наличие в арсенале рентгеноперационной микрокатетера. При осуществление плечевого доступа выбор конечности определяется только навыками хирурга и длиной инструмента, но также важным остается наличие микрокатетера. Для достижения длительного адекватного гемостаза оптимально использование крупных частиц и эмболизирующих агентов (спиралей и плагов). Для эндоваскулярного доступа к сосудам почек не важен выбор доступа. Но обязательным является наличие микрокатетера. Оптимальными агентами для эмболизации также являются частицы больше 500 нм, спирали и плаги.

Литература

1. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ. — 2018. – ил. – 235 с.*

2. *Носов Д.А., Алексеев Б.Я., Волкова М.И., Гладков О.А., Попов А.М., Харкевич Г.Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечно-клеточного рака. Russco, 2020.*

3. *Гладков О.А., Матвеев В.Б., Митин Т. (США), Носов Д.А., Попов А.М. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря. Russco, 2020.*

4. *Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., Карабина Е.В., Крылов В.В., Матвеев В.Б., Митин Т., Попов А.М. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. Russco, 2020.*

5. *Steven Sauk Mallinckrodt Institute of Radiology, Section of Vascular and Interventional Radiology, St. Louis, Missouri Renal artery embolization*

6. *Maciej Guziński Department of General and Interventional Radiology and Neuroradiology, Chair of Radiology, Wroclaw Medical University, Poland The Role of Transarterial Embolization in the Treatment of Renal Tumors*

7. *Michael J Schwartz Department of Urology, The New York-Presbyterian Hospital, Weill Medical College of Cornell University, NY, USA Renal artery embolization: clinical indications and experience from over 100 cases*

8. *Suyash Mohan*

9. *Department of Radiology, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, 3400 Spruce St., Philadelphia, PA, 19104, USA Superselective vesical artery embolization in the management of intractable hematuria secondary to hemorrhagic cystitis*

10. *Ganesh G Gowda Department of Cardiothoracic and Vascular Surgery, JSS Medical College and Hospital, Mysore, Karnataka, India Endovascular Management of Radiation-Induced Hemorrhagic Cystitis*

11. *R Loffroy Department of Vascular, Oncologic and Interventional Radiology, Le2i, UMR CNRS 6306, University of Dijon School of Medicine, Bocage Teaching Hospital, 14, rue Paul-Gaffarel, BP 77908, 21079 Dijon cedex, France Current role of transcatheter arterial embolization for bladder and prostate hemorrhage*

12. *C L Cho Department of Surgery, United Christian Hospital, Kwun Tong, Hong Kong Superselective embolisation of bilateral superior vesical arteries for management of haemorrhagic cystitis*

Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия (HIFU-терапия)

Л.И. Москвичева

ОСОБЕННОСТИ МЕТОДА И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ HIFU-ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ПАЛЛИАТИВНОГО ПРОФИЛЯ

Для цитирования: Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия (HIFU-терапия) / Л.И. Москвичева // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 276—286.

Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия (High-Intensity Focused Ultrasound, HIFU-терапия) — неинвазивный метод локального термического воздействия, применяемый для лечения ряда доброкачественных и злокачественных заболеваний различных органов.

Первые работы по изучению биологических эффектов ультразвука были проведены Wood and Loomis в 1926–1927 годах, авторы наблюдали результаты воздействия УЗ-волн на одноклеточные микроорганизмы, ткани, мелких рыб и животных. В 1942 году Lynn J.G., Zwemer R.L., Chick A.J., Miller A.G. была опубликована первая работа, описывающая возможность локального нагрева тканей при фокусировке ультразвуковых волн в одну точку. В своей статье ученые описывают генератор, использующийся в их работе для фокусировки УЗ волн, демонстрируют результаты такого воздействия в опытах на парафиновых блоках и говяжей печени. Изучение потенциальных возможностей HIFU получило значительное развитие в 50-е годы XX столетия в исследованиях Wiliam Fry и соавторов, которые в экспериментах на кошках и обезьянах определили возможность HIFU создавать очаги поражения ткани глубоко в головном мозге, а также пытались применять данный метод для лечения неврологических патологий.

Особенностью HIFU-терапии является фокусировка ультразвуковых лучей в одной точке при использовании преобразователей вогнутой формы, в результате чего в точке фокуса возникает ряд биологических эффектов, таких как коагуляционный некроз ткани, акустическая кавитация (стабильная и инерционная), стимулирование местного и системного иммунного ответа на антигены разрушенной ткани, повреждение мелких кровеносных сосудов с активацией процессов экзо- и эндогенной коагуляции, тромбоза и тромбоэмболии мелких капилляров на широком протяжении. Для достижения летальных и сублетальных изменений клеток в целевой зоне воздействие проводят в частотном диапазоне 0,8–4 МГц с интенсивностью 100–20 000 Вт/см^2.

Сегодня HIFU-терапия может выполняться на различных аппаратах под контролем ультразвукового исследования (УЗИ) либо магнитно-резонансной томографии (МРТ). Использование в качестве средства наведения и контроля МРТ-сканера 1,5 или 3Тесла позволяет получать более качественное изображение целевой области, контролировать процессы, происходящие в ней во время процедуры, осуществлять термометрию, оценивать эффект абляции сразу по ее завершении. Противопоказанием для лечения на данных аппаратах является наличие ферромагнитных имплантатов, кардиостимуляторов и металлических инородных тел. Применение УЗ-наведения позволяет значительно снизить стоимость процедуры, что повышает доступность аппаратов и методики, однако затрудняет оценку качества

абляции сразу после процедуры за счет развития кавитационного «облака», а также не позволяет проводить оценку температурного уровня в очаге воздействия.

При сравнении с другими методами термической и нетермической деструкции HIFU имеет ряд преимуществ, к которым относятся: неинвазивность, строгий контроль пространственных параметров зоны воздействия, дозонезависимость и возможность многократного повторения процедуры. Недостатками данного метода являются: временная длительность абляции при лечении крупных очаговых образований, перемещение целевой зоны в процессе дыхательных движений, требующее проведения дополнительных мероприятий, наличие эффекта теплоотведения при локализации очага в непосредственной близости от крупных кровеносных сосудов, невозможность терапии образований, расположенных в газосодержащих органах либо экранируемых ими.

Условиями проведения процедуры HIFU служат: отсутствие противопоказаний к проведению наркоза/седации и МРТ (при лечении на аппаратах под МРТ-наведением), визуализация опухолевого образования при УЗИ и его достижимость при фокусировке лучей (при лечении на аппаратах под УЗИ-наведением), способность сохранения длительного неподвижного положения тела пациентом в прон-позиции, отсутствие декомпенсированной сопутствующей соматической патологии. Наличие рубцов на животе может ограничить акустический доступ и привести к повреждению кожи в данной области. Избежать побочных явлений позволяют поворот излучающего комплекса под углом, отключение части излучателей, использование акустических патчей (водостойкие полиэтиленовые пластыри). При наличии петель кишечника перед целевой зоной их положение изменяют путем наполнения желудка дегазированной водой и использования эластичных баллонов различного диаметра и степени натяжения.

В настоящее время наиболее активно изучается безопасность и эффективность HIFU-терапии у пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы, печени, молочной железы, предстательной железы, костей скелета.

1. HIFU-ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ЗНО ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Данный метод неинвазивного локального лечения начали применять с конца 1990-х годов для паллиативного лечения больных раком поджелудочной железы II–IV стадии преимущественно в Азии. Первые клинические результаты были опубликованы в 2001 году. В настоящее время локальное лечение злокачественных новообразований поджелудочной железы выполняется преимущественно на оборудовании под УЗ-наведением, при этом могут быть использованы два вида аппаратов для ультразвуковой абляции: высокомощностные аппараты для HIFU-терапии и машины, генерирующие ультразвуковые волны относительно низкой мощности.

К первым относятся аппараты, работающие в режиме генерации УЗ-волн с высокой интенсивностью (5–20 кВт/см^2) (например, JC HIFU system (Chongqing Haifu Tech Co. Ltd, Chongqing, China), HIFU system (Chongqing Haifu Tech, Chongqing, China)), на которых процедуру УЗ-абляции выполняют одно- или двукратно. Процедуру проводят больным под наркозом или седацией, воздействие осуществляют под ультразвуковым контролем в режиме реального времени. Акустическую интенсивность постепенно увеличивают в области фокуса до тех пор, пока в зоне воздействия не будут определяться признаки коагуляционного некроза. После лечения пациенты требуют обязательного наблюдения в условиях стационара в течение нескольких дней.

При проведении процедур на таких аппаратах боль в животе, лихорадка, дисфункция желудочно-кишечного тракта (вздутие живота, тошнота) отмечаются в 4,5–57,1% случаев. Основными осложнениями HIFU-терапии на высокоэнергетических машинах являются ожоги кожи 1–3-й степени (4,1%), развитие панкреатического свища (4,1%), желудочно-кишечное кровотечение (2,0%).

Проведение данного вида лечения в комбинации с химиотерапией способствует достижению 1-летней общей выживаемости больных местно-распространенным раком поджелудочной железы до 49,9% ($p< 0.01$), контроля над болевым синдромом — 78,6–87,5%.

Ко второй группе аппаратов для HIFU-терапии относятся экстракорпоральные ультразвуковые приборы для неинвазивной ультразвуковой абляции опухолей, работающие в режиме ультразвукового воздействия с относительно низкой интенсивностью (менее 5 кВт/см^2) (например, FEPBY02 HIFU system (Yuande Biomedical Engineering Co. Ltd, Beijing, China), HIFUNIT-9000 system (Shanghai A&S Sci-Tec Co., Ltd, Shanghai, China), HIFU-2001 (Shenzhen Huikang Medical Apparatus Co., LTD, China, 2015)). Для достижения абляции опухолевой ткани на аппаратах с подобным режимом работы требуется проведение нескольких сеансов (2–10 процедур в зависимости от конкретной клинической ситуации) в течение 10–14 дней. Процедуры не требуют проведения наркоза. Во время сеанса акустическая мощность воздействия подбирается в зависимости от уровня болевого порога пациента и корректируется в процессе процедуры с учетом его жалоб. Данные сеансы значительно не ухудшают субъективное самочувствие пациентов и не снижают их работоспособности, в связи с чем могут выполняться амбулаторно.

По данным литературы, проведение низкомощностной HIFU-терапии позволяет достигать медианы выживаемости больных нерезектабельным местно-распространенным раком поджелудочной железы до 11,2 мес., 1-летней выживаемости – 42%, а также контроля над болевым синдромом в 80,6–100% случаев. Среди осложнений описывают поверхностные ожоги кожи (3,4%), локальный склероз подкожной жировой клетчатки (6,7%), развитие бессимптомных псевдокист поджелудочной железы (1,1%).

2. HIFU-ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ЗНО ПЕЧЕНИ

HIFU-терапия первичных и метастатических очаговых образований печени может осуществляться под УЗ- и МР-наведением. По данным ряда авторов, проведение HIFU-терапии злокачественных опухолевых образований печени размерами 0,9–14 см, отмечающих развитие локального болевого синдрома в правой подреберной области, позволяет добиться контроля над данным осложнением у 84,8% пациентов, клинической картины полной абляции очага (отсутствие накопления контрастного вещества в области воздействия по данным КТ или МРТ с контрастированием) в 69,2–88,8% случаев, показателей больничной летальности — до 2%, 5-летней общей выживаемости – до 31,8%.

В настоящее время показано, что наилучшие результаты лечения достигаются при локальном ультразвуковом лечении опухолей максимальным размером до 3 см: инструментальные признаки полной абляции опухоли определяются в 93,3% случаев, показатели 1-, 2- и 3-летней общей выживаемости больных первичным раком печени после проведения HIFU-терапии достигают 97,4%, 88,2% и 81,2% соответственно, 1- и 3-летней безрецидивной выживаемости — 63,6% и 25,9%.

Для лечения крупных (более 4 см) опухолевых образований печени используется сочетание HIFU-терапии с трансартериальной химиоэмболизацией (ТАХЭ) печени, выпол-

нение которой позволяет уменьшить интенсивность кровотока в опухоли и ограничить эффект теплоотведения при проведении абляции.

Среди осложнений HIFU-терапии у больных с первичным и метастатическим поражением печени наиболее часто отмечают развитие умеренной и интенсивной боли, парестезии в зоне воздействия, ожогов кожи 1–3-й степени, отека мягких тканей в области акустического окна, умеренного подъема уровня печеночных ферментов (27–84% случаев); реже – склероза подкожной жировой клетчатки и пигментации кожи, печеночных абсцессов, острого холецистита, желчной гипертензии, механической желтухи, реактивного перикардиального и правостороннего плеврального выпота, повреждений позвоночного столба, лихорадки, наджелудочковой тахикардии, подъема уровня артериального давления (1–14%).

При отражении, преломлении и рассеивании УЗ-лучей на границе сред с различным акустическим сопротивлением и скоростью проведения ультразвука (мягкие ткани/костные структуры) отмечается снижение энергии воздействия в точке фокуса и, следовательно, эффективности абляции. Высокий коэффициент поглощения механических волн костной тканью и развитие «эффекта пограничных поверхностей» вызывают непрямой нагрев кожи, чем объясняется высокий процент развития кожных ожогов.

3. HIFU-ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ЗНО МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Технические возможности проведения HIFU-терапии у больных злокачественными и доброкачественными опухолевыми образованиями молочной железы также довольно широки и представлены аппаратами как с УЗ-, так и с МР-наведением. В 2016 году Liming Guan и Gang Xu продемонстрировали результаты рандомизированного исследования эффективности и безопасности проведения HIFU-терапии у больных ранним раком молочной железы I–IIB стадии. В исследование вошло 50 пациенток с доказанным инвазивным раком молочной железы (клиническая стадия cT1-2N0-2M0), у которых опухоль была четко визуализирована при УЗИ и располагалась на расстоянии более 10 мм от кожи и передней грудной стенки и более 20 мм от сосково-ареолярной области. Больные были рандомизированы в соотношении 1:1 по 25 человек. Всем больным контрольной группы выполняли самостоятельную модифицированную радикальную мастэктомию; пациенткам опытной группы под общим наркозом проводили ультразвуковую абляцию опухоли с захватом 20 мм здоровой ткани по ее периферии на аппарате JC Focused Ultrasound Therapeutic System и через 1–2 недели — модифицированную радикальную мастэктомию. После хирургического этапа все больные получали по показаниям специфическое лекарственное лечение и лучевую терапию. Данные морфологического исследования удаленного препарата продемонстрировали наличие коагуляционного некроза целевой области у всех больных опытной группы, отсутствие жизнеспособных клеток в зоне деструкции, разрушение капилляров, венул и артериол диаметром до 2 мм в зоне HIFU-воздействия. Уровень экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) в удаленных препаратах опытной группы был достоверно ниже аналогичного показателя в контрольной и составил $1{,}31 \pm 0{,}65$ и $10{,}23 \pm 2{,}20$ соответственно ($p<0{,}000$).

По данным мировой литературы, морфологическая картина полного локального коагуляционного термического некроза в удаленных препаратах молочных желез отмечается в 59–100% случаев после проведения абляции на аппаратах под ультразвуковым наведением и в 17–96,9% – под магнитно-резонансным контролем. Ряд авторов отмечают факт

повышения вероятности достижения полного некроза опухоли при захвате в зону воздействия визуально здоровой ткани молочной железы на расстоянии не менее 10 мм, а также при абляции опухолей максимальным размером до 5 см. Для оценки полноты абляции в случае проведения консервативного лечения злокачественных новообразований молочной железы в настоящее время рекомендуется использование магнитно-резонансной томографии с внутривенным контрастированием и выполнение тонкоигольной биопсии опухоли с морфологическим исследованием.

Все исследователи отмечают высокий технический успех процедур ультразвуковой абляции, удовлетворительную переносимость лечения больными, прекрасный косметический результат, безопасность метода, возможность проведения повторных процедур абляции. В качестве наиболее часто встречаемых осложнений, связанных с проведением HIFU-абляции злокачественных новообразований молочной железы, описывают развитие боли в зоне лечения (40,1–80%), отека мягких тканей молочной железы на стороне поражения (16,8–100%), ожогов кожи I–III степени (4–17%), лихорадки более 38°С (12%), приступов тошноты и рвоты (20%), связанных с проведением наркоза или внутривенной седации.

В качестве недостатков методов термической локальной деструкции злокачественных новообразований молочной железы отмечают отсутствие возможности выполнения полноценного патоморфологического и иммуногистохимического исследования опухоли после процедуры, определения точных размеров образования и степени патоморфоза опухоли, необходимость строгого динамического наблюдения с целью своевременного выявления рецидива и прогрессирования заболевания, психоэмоциональные переживания пациенток, связанные с сохранением некротизированных опухолевых масс в молочной железе, сомнительный косметический эффект в случае развития осложнений. При этом проведение любых абляционных методик, включая HIFU-терапию, не показано больным мультицентричным раком молочной железы, а также в случае расположения опухоли на расстоянии менее 1 см от кожи и/или передней грудной стенки.

4. HIFU-ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ЗНО ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Локальная термическая УЗ-терапия рака предстательной железы может быть выполнена на довольно широком спектре аппаратов, оборудованных трансректальным или трансуретральным диагностическим и/или терапевтическим зондами, а также модулем циркуляции дегазированной воды для охлаждения тканей прямой кишки (например, Sonoblate 500 (Sonacare Medical LLC, Charlotte, NC, USA), Ablatherm II (EDAP TMS, Vaulx-en-Velin, France), Focal-One (EDAP TMS, Vaulx-en-Velin, France), TULSA-PRO (Profound Medical, Inc., Toronto, Canada), ExAblate 2000 (InSightec-TxSonics Ltd, Haifa, Israeland Dallas, TX)). В качестве метода наведения также применяется УЗИ или МРТ.

Основными факторами, определяющими техническую возможность выполнения HIFU-терапии при опухолях данной локализации, являются передне-задний размер предстательной железы или ее объем, наличие кист и кальцинатов органа, толщина стенки прямой кишки.

В настоящее время HIFU-терапия может быть применена в следующих клинических ситуациях: первичное лечение больных локализованным раком предстательной железы низкого и среднего риска, спасительная терапия при наличии рецидивов после ранее проведенного хирургического или лучевого лечения, повторное воздействие после проведен-

ной ранее УЗ-абляции. Обработка органа во время воздействия может быть осуществлена в полном объеме или фокусно (в том числе в объеме гемиабляции).

По данным отечественных авторов, HIFU-терапия может быть рекомендована пациентам с уровнем общего ПСА 10 и менее нг/мл, опухолью с суммой баллов по Глисону 6 и ниже, размером предстательной железы на момент лечения не более 40 $см^3$, отсутствием кальцинатов размером более 10 мм. При этом в качестве показаний для данного вида термической абляции предлагаются: невозможность выполнения радикальной простатэктомии в связи с отягощенным общим соматическим статусом; наличие местного рецидива заболевания после проведенной лучевой терапии, брахитерапии или радикальной простатэктомии; наличие клинически незначимого рака предстательной железы как вариант, альтернативный динамическому наблюдению; в случае технической невозможности выполнения радикального оперативного вмешательства; при отказе пациента от других методов лечения.

В 2013 году R. Ganzer и соавторы продемонстрировали безопасность и эффективность HIFU-терапии всего объема предстательной железы на аппарате Ablatherm у 538 больных локализованной формой болезни. Десятилетняя биохимическая безрецидивная выживаемость пациентов с низким, средним и высоким риском составила 71%, 63% и 32%, при среднем сроке наблюдения в 8,1 года генерализация болезни была отмечена у 0,4%, 5,7% и 15,4% пациентов соответственно. Основные нежелательные явления HIFU-терапии рака предстательной железы с обработкой всего объема органа включают: учащенное мочеиспускание в первый месяц после абляции (19%), инфравезикальную обструкцию (9–28,3%), стрессовое недержание мочи (12–32,5%), образование ректоуретрального свища (0,3–0,7%). Сохранение потенции наблюдается у 25,4–42,3% пациентов.

По данным ряда исследований, проведение гемиабляции на аппарате Ablatherm у больных с односторонним локализованным раком предстательной железы демонстрирует общую 2-летнюю выживаемость без радикального лечения до 89%. При медиане наблюдения в 12 мес. данный вид терапии позволяет добиться отрицательных результатов биопсии предстательной железы у 83,6% пациентов, снижения уровня общего ПСА до 1,5–1,3 нг/мл, сохранения эректильной функции в 78% случаев, отсутствия симптомов недержания мочи у 97% больных.

Одним из преимуществ HIFU-терапии является возможность повторного проведения процедуры, что позволяет пролонгировать время достижения локального контроля опухоли. С осторожностью следует назначать HIFU больным раком предстательной железы после проведения дистанционной лучевой терапии или брахитерапии, поскольку частота развития свищей после абляции в такой ситуации может достигать 7%, а явлений недержания мочи – до 50%.

5. HIFU-ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ЗНО КОСТЕЙ

Эффективность симптоматического проведения HIFU-терапии вторичных очаговых образований костей определяется высоким коэффициентом поглощения ультразвука кортикальным слоем и его низкой теплопроводностью, что позволяет концентрировать энергию в области надкостницы и в результате термического воздействия приводить к местной денервации кости. Основными целями выполнения УЗ-абляции при наличии первичного или вторичного опухолевого поражения костей являются снижение выраженности локального болевого синдрома и повышение качества жизни пациентов.

В настоящее время для лечения злокачественных новообразований костей в Европе одобрены две системы HIFU с МР-наведением (ExAblate 2000 и Sonalleve MR HIFU system), однако имеется ряд публикаций, демонстрирующих возможность осуществления абляции костных метастазов на аппарате под УЗ-контролем — JC Focused Ultrasound Therapeutic System.

Основными показаниями для проведения данных процедур в случае вторичного опухолевого поражения костей скелета являются: локализованный болевой синдром 4 балла и более по ВАШ, наличие максимум двух симптомных доминирующих очагов, ожидаемая продолжительность жизни пациента более 3 мес., отсутствие выраженных отклонений в гемокоагулограмме. В качестве критериев исключения больных для HIFU описывают: наличие диссеминированных болезненных метастазов, риск перелома целевой кости, остеобластический тип поражения, расположение очага на расстоянии менее 1 см от критических структур (суставов, магистральных сосудисто-нервных пучков, кожи и подкожной жировой клетчатки).

В 2014 году M.D. Hurwitz и соавторы продемонстрировали результаты проведения рандомизированного плацебо-контролируемого слепого многоцентрового исследования безопасности и эффективности проведения МР-HIFU костных метастазов с симтоматической целью. В исследование вошло 112 пациентов исследуемой группы и 35 больных группы контроля, которые статистически различались только по полу. Первичная эффективность абляции оценивалась через 3 мес. по комбинированной конечной точке, отражающей изменения уровня болевого синдрома по шкале от 0 до 10 баллов и потребления эквивалентной суточной дозы морфина. Положительным ответом считалась ситуация снижения уровня боли минимум на 2 балла и отсутствие увеличения потребления морфина более чем на 25% от исходного уровня. Локальное лечение проводили на аппарате ExAblate MRgFUS system. Среднее время процедуры составило 83±43 мин. Нежелательные явления HIFU-терапии были выявлены у 45,5% пациентов, среди которых 32,1% больных отмечали боль во время процедуры, 8% — позиционные болевые ощущения, вызванные длительным сохранением положения тела в одном и том же положении, 4,5% — боль в зоне воздействия после процедуры, 1,8% — слабость, 1,8% — явления нейропатии, выражающиеся в слабости мышц сгибателей бедра, 1,8% — перелом кости, 1,8% — ожог кожи III степени, менее 1% больных отметили явления гематурии, лихорадки, миозита, онемения кожи, кожную сыпь. Большинство осложнений (60,3%) были преходящими и разрешались в день лечения, 14,3% — сохранялись в течение недели. Положительный ответ был достигнут у 72 пациентов из 112 (64,3%) в исследуемой группе и у 7 из 35 (20,0%) группы плацебо через 3 мес. после лечения ($p<0,001$). В группе МР-HIFU 23,2% больных отметили полный регресс болевого синдрома, в группе контроля —5,7%, динамика изменения среднего уровня составила 3,6±3,1 и 0,7±2,4 ($p<0,001$) соответственно, 28% и 14% пациентов полностью прекратили прием морфина, а 17% и 0% — сократили его дозировку в группе МР-HIFU и плацебо соответственно. При оценке уровня жизни больных по шкале Brief Pain Inventory (BPI-QoL) его изменение от исходного уровня через 3 мес. после проведения HIFU-терапии было на 2,4 балла выше, чем при применении плацебо ($p<0,001$).

Высокий процент достижения полного клинического эффекта при проведении МР-HIFU у 30 больных с неспинальной остеоидной остеомой продемонстрирован D. Geiger и соавторами. Техническая выполнимость процедуры составила 100%, полный клинический эффект имел место у 90% больных в течение 12 мес. наблюдения. Авторы отметили статистически достоверное снижение среднего уровня болевого синдрома по ВАШ с 8 баллов до 1 балла ($p<0,001$) при отсутствии осложнений лечения.

В 2010 году W. Chen и соавторы продемонстрировали эффективность и безопасность проведения HIFU-терапии первичных злокачественных новообразований костей на аппарате под УЗ-наведением. В исследование вошло 80 пациентов: 48 мужчин, 32 женщины; средний возраст составил 21,9 года; диапазон — 5–89 лет. Критериями включения являлись: невозможность выполнения радикального оперативного вмешательства или отказ пациента от него, исчерпанность стандартных методов противоопухолевого лечения, ожидаемое улучшение функции конечности после УЗ-абляции. Критериями исключения служили: первичное злокачественное новообразование костей позвоночника или черепа, первичное злокачественное новообразование костей с патологическим переломом, предшествующая лучевая терапия в дозе более 45 Гр, выраженная деформация сустава, инвазия опухоли в кожу, соматический статус по шкале Карновского 70% или ниже. У 78% пациентов был установлен клинический диагноз остеосаркомы, у 12,5% — хондросаркомы, у 3,75% — саркомы Юинга. Большая часть (75%) пациентов имела IIb стадию болезни, 25% — III стадию. Высокоинтенсивную фокусированную ультразвуковую абляцию проводили на аппарате JC Focused Ultrasound Therapeutic System. Диапазон воздействия включал зону поражение кости, 1–2 см нормальной мягкой ткани и 3–5 см нормальной кости, прилегающей либо к поражению, либо к суставным пространствам. Время воздействия варьировало от 2 до 12 часов (среднее — 6,8 часа) в зависимости от размера опухоли и уровня кровоснабжения. Среднее количество сеансов HIFU составило 1,35 (диапазон — 1–4). Во время локального лечения все пациенты отмечали умеренную боль в зоне воздействия, купирующуюся самостоятельно, пероральными или инъекционными анальгетиками в течение 2–3 дней. Местный отек мягких тканей в зоне акустического доступа также наблюдался у всех пациентов сразу после процедуры, достигал своего пика на следующий день, полностью разрешался в среднем в течение 19 дней. Гипертермия до 38,5% была зарегистрирована у 12% пациентов и сохранялась в течение 3 дней после HIFU. Ожоги кожи были отмечены у 21,25% больных (I степени — у 16 пациентов, III — у одного больного). Поражение периферических нервов наблюдалось в 12% случаев, перелом кости — в 8%, слабость связок — в 4%, эпифизиолиз или вторичная инфекция – в 2%. Среди побочных эффектов шесть переломов костей, два эпифизиолиза, две вторичные инфекции и один ожог кожи требовали выполнения хирургического пособия. По данным инструментальных методов обследования полный некроз опухоли после лечения был отмечен у 86% пациентов. Среди неблагоприятных факторов, препятствующих абляции, были выделены: максимальный диаметр опухолевого очага более 10 см; расположение опухоли в костях малого таза. В случае развития полного некроза опухоли частота локального рецидива составила 7% за средний период наблюдения в 36,8 мес. Общая 1-, 2-, 3-, 4- и 5-летняя выживаемость больных составила 89,8%, 72,3%, 60,5%, 50,5% и 50,5% (у больных раком IIb стадии — 93,3%, 82,4%, 75,0%, 63,7%, 63,7% и у пациентов с III стадией заболевания — 79,2%, 42,2%, 21,1%, 15,8%, 15,8% соответственно). Выживаемость пациентов, завершивших протокол лечения (необходимое число сеансов HIFU и полноценный объем химиотерапии), была достоверно выше, чем у пациентов, получивших лечение не в полном объеме ($p<0,001$).

Контингент больных ЗНО, кому показано проведение HIFU-терапии:

• больные раком поджелудочной железы II стадии в случае ослабленного соматического статуса (ECOG=2), при наличии высокого риска развития хирургических и анестезиологических осложнений при проведении радикального оперативного вмешательства (соматически неоперабельные пациенты), а также пациенты с локализованными формами заболевания и статусом ECOG=0−1 при отказе от реализации других локальных методов противоопухолевого лечения;

• больные раком поджелудочной железы III стадии (ECOG=0–2), а также IV стадии при наличии метастатического поражения одного органа/системы органов и функциональным статусом ECOG=0–2;

• пациенты с первичными или вторичными злокачественными образованиями в печени количеством до 3 включительно, размерами не более 5 см, при наличии объективного ответа опухолевого процесса на системное противоопухолевое лечение;

• соматически неоперабельные больные раком молочной железы при отсутствии отдаленных метастазов и достижении объективного ответа опухолевого процесса на противоопухолевое лечение;

• соматически неоперабельные больные локализованным раком предстательной железы низкого и среднего риска, а также в случаях технической невозможности выполнения радикального оперативного вмешательства, отказа пациента от других методов лечения;

• пациенты с клинической картиной местного рецидива рака предстательной железы после проведенной лучевой терапии, брахитерапии или радикальной простатэктомии;

• пациенты с симптоматическими (болевой синдром по ВАШ 4 балла и более) первичными и метастатическими злокачественными новообразованиями костей скелета с явлениями деструкции кортикального отдела кости при невозможности проведения радикального хирургического лечения или отказе больного от него.

Показания к проведению HIFU-терапии

• визуализация опухолевого образования при УЗИ/МРТ (в зависимости от способа навигации аппарата), а также наличие технической возможности полноценной обработки всего объема опухоли с учетом конкретного фокусного расстояния излучателей аппарата.

Противопоказания к HIFU-терапии

Общие:

• противопоказания к проведению МРТ для применения аппаратов под МР-наведением (ферромагнитные имплантаты, кардиостимуляторы, металлические инородные тела);

• невозможность визуализации опухолевого образования при УЗИ для применения аппаратов под УЗ-наведением;

• недостаточность акустического доступа к опухоли (например, подпаянные петли кишечника на пути УЗ-волн, выраженные рубцовые изменения на коже в области акустического окна, не позволяющие достичь необходимых терапевтических показателей воздействия);

• расположение очагового образования вне зоны досягаемости терапевтического модуля;

• расположение опухолевого очага на расстоянии менее 1 см от поверхности кожи;

• значительная генерализация опухолевого процесса по двум органам/системам органов и более;

• мультицентричный рост опухоли;

• острый воспалительный процесс в области воздействия или в зоне акустического доступа;

• выраженный асцит (для лечения опухолей интраабдоминальной локализации);

• наличие язвенных или открытых послеоперационных дефектов мягких тканей зоны акустического доступа;

• наличие декомпенсированной сопутствующей патологии;

• функциональный статус пациента ECOG=3–4;

• невозможность сохранения длительного неподвижного положения тела в пронпозиции.

Частные:

• расположение опухолевого очага на расстоянии менее 1 см от поверхности кожи или передней грудной стенки, а также менее 2 см от сосково-ореолярной зоны (для опухолей молочной железы);

• превышение допустимого объема предстательной железы, наличие кальцинатов и кист размерами более 1 см в диаметре;

• предшествующие операции на прямой кишке, выраженные мочевые обструктивные симптомы при раке предстательной железы;

• цирроз печени класса С по классификации Чайлд – Пью, выраженные нарушения свертывающей системы крови (при лечении очаговых образований печени);

• локализация метастатического очага в костях черепа и позвоночника, выраженный остеолизис, остеобластический тип поражения, наличие несросшегося патологического перелома, вовлечение в опухолевый процесс магистральных сосудисто-нервных стволов, суставов, кожи и подкожной жировой клетчатки (при лечении опухолей кости);

• предшествующая лучевая терапия в дозе более 45 Гр при абляции ЗНО кости.

Литература

1. *Болотина Л.В., Москвичева Л.И., Корниецкая А.Л., Сидоров Д.В., Гришин Н.А., Ложкин М.В., Каприн А.Д. Предварительная оценка эффективности комбинированного лечения с включением HIFU-терапии у больных раком поджелудочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2021;20(3):18-27. https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-3-18-27*

2. *Maresca D., Lakshmanan A., Abedi M., Bar-Zion A., Farhadi A., Lu G.J., editors. Biomolecular ultrasound and sonogenetics. Annu Rev Chem Biomol Eng. 2018;9:229–252. https://doi.org/10.1146/annurev-chembioeng-060817-084034*

3. *Москвичева Л.И. Возможности применения высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой терапии у больных эндометриозом // Акушерство и гинекология. 2021;1:19-26. https://doi.org/10.18565/aig.2021.1.19-26*

4. *Wu F. High intensity focused ultrasound: a noninvasive therapy for locally advanced pancreatic cancer. World J Gastroenterol. 2014;20:16480-8. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i44.16480*

5. *Diana M., Schiraldi L., Liu Y.-Y, Memeo R., Mutter D., Pessaux P., Marescaux J. High intensity focused ultrasound (HIFU) applied to hepato-biliopancreatic and the digestive system -current state of the art and future perspectives. Hepato Biliary Surg Nutr. 2016;5(4):329-344. https://doi.org/10.21037/hbsn.2015.11.03*

6. *Li P.Z., Zhu S.H., He W., Zhu L.Y., Liu S.P., Liu Y., Wang G.H., Ye F. High-intensity focused ultrasound treatment for patients with unresectable pancreatic cancer. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2012;11:655–660. https://doi.org/10.1016/s1499-3872(12)60241-0*

7. *Хитрова А.Н., Болотина Л.В., Корниецкая А.Л., Москвичева Л.И. Проведение высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой терапии в рамках комбинированного лечения неоперабельной больной раком поджелудочной железы // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2020;9(1):50-54. https://doi.org/10.17116/onkolog2020901150*

8. *Cheung T.T., Fan S.T., Chu F.S., Jenkins C.R., Chok K.S., Tsang S.H., Dai W.C., Chan A.C., Chan S.C., Yau T.C., Poon R.T., Lo C.M. Survival analysis of high-intensity focused ultrasound ablation in patients with small hepatocellular carcinoma. HPB (Oxford). 2013;15(8):567-573. https://doi.org/10.1111/hpb.12025*

9. *Li J.J., Gu M.F., Luo G.Y., Liu L.Z., Zhang R., Xu G.L. Complications of high intensity focused ultrasound for patients with hepatocellular carcinoma. Technol Cancer Res Treat. 2009;8:217-224. https://doi.org/10.1177/153303460900800306*

10. *Москвичева Л.И., Сидоров Д.В., Ложкин М.В., Петров Л.О., Забелин М.В. Современные методы абляции злокачественных новообразований печени // Исследования и практика в медицине. 2018;5(4):58-71. https://doi.org/10.17709/2409-2231-2018-5-4-6*

11. *Li S., Wu P.H. Magnetic resonance image-guided versus ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound in the treatment of breast cancer. Chin J Cancer. 2013;32(8):441-52. https://doi.org/10.5732/cjc.012.10104*

12. *Schmitz A.C., Gianfelice D., Daniel B.L., Mali W.P., van den Bosch M.A. Image-guided focused ultrasound ablation of breast cancer: current status, challenges, and future directions. Eur Radiol. 2008;18(7):1431-41. https://doi.org/10.1007/s00330-008-0906-0*

13. *Москвичева Л.И. Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция злокачественных новообразований молочной железы // Исследования и практика в медицине. 2018;5(3):67-76. https://doi.org/10.17709/2409-2231-2018-5-3-6*

14. *Guan L., Xu G. Damage effect of high-intensity focused ultrasound on breast cancer tissues and their vascularities. World J Surg Oncol. 2016;14(1):153. https://doi.org/10.1186/s12957-016-0908-3.*

15. *Peek M.C., Ahmed M., Napoli A., ten Haken B., Mc Williams S., Usiskin S.I., et al. Systematic review of high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of breast cancer. Br J Surg. 2015;102(8):873-82. https://doi.org/10.1002/bjs.9793.*

16. *Аполихин О.И., Сивков А.В., Шадеркин И.А., Кешишев Н.Г., Ковченко Г.А. HIFU-терапия рака предстательной железы // Экспериментальная и клиническая урология. 2011;2-3:48-52.*

17. *Ganzer R., Fritsche H.M., Brandtner A., Bründl J., Koch D., Wieland W.F., Blana A. Fourteen-year oncological and functional outcomes of high-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer. BJU Int. 2013;112(3):322-9. https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11715.x.*

18. *Crouzet S., Chapelon J.Y., Rouvière O., Mege-Lechevallier F., Colombel M., Tonoli-Catez H., Martin X., Gelet A. Whole-gland ablation of localized prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: oncologic outcomes and morbidity in 1002 patients. Eur Urol. 2014;65(5):907-14. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.04.039.*

19. *Mearini L., Porena M. Transrectal high-intensity focused ultrasound for the treatment of prostate cancer: past, present, and future. Indian J Urol. 2010;26(1):4-11. https://doi.org/10.4103/0970-1591.60436.*

20. *Hurwitz M.D., Ghanouni P., Kanaev S.V., Iozeffi D., Gianfelice D., Fennessy F.M., Kuten A., Meyer J.E., LeBlang S.D., Roberts A., Choi J., Larner J.M., Napoli A., Turkevich V.G., Inbar Y., Tempany C.M., Pfeffer R.M. Magnetic resonance-guided focused ultrasound for patients with painful bone metastases: phase III trial results. J Natl Cancer Inst. 2014;106(5):dju082. https://doi.org/10.1093/jnci/dju082.*

21. *Geiger D., Napoli A., Conchiglia A., Gregori L.M., Arrigoni F., Bazzocchi A., Busacca M., Moreschini O., Mastantuono M., Albisinni U., Masciocchi C., Catalano C. MR-guided focused ultrasound (MRgFUS) ablation for the treatment of nonspinal osteoid osteoma: a prospective multicenter evaluation. J Bone Joint Surg Am. 2014;96(9):743-51. https://doi.org/10.2106/JBJS.M.00903.*

22. *Chen W., Zhu H., Zhang L., Li K., Su H., Jin C., Zhou K., Bai J., Wu F., Wang Z. Primary bone malignancy: effective treatment with high-intensity focused ultrasound ablation. Radiology. 2010 Jun;255(3):967-78. https://doi.org/10.1148/radiol.10090374.*

Использование локальной гипертермии в сочетании с лучевой и/или химиотерапией

Ж.А. Старцева

Для цитирования: Использование локальной гипертермии в сочетании с лучевой и/или химиотерапией / Ж.А. Старцева // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 287—297.

МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ ГИПЕРТЕРМИИ

Гипертермия (ГТ) применяется в лечении рака на протяжении столетий. Первые документальные источники, в которых было описано применение гипертермии при хирургическом лечении рака молочной железы, были найдены в Египте и датируются XXVII веком до н. э. [1]. Терапевтическая ценность умеренной фебрильной гипертермии была признана древними греками. В VI веке до н.э. Парменидис заявил: «Дайте мне силу вырабатывать лихорадку, и я излечу все болезни». Впоследствии Гиппократ применял гипертермию для лечения рака молочной железы [2].

Современная история гипертермии в онкологии началась с нескольких случаев излечения от рака после интеркуррентных лихорадочных заболеваний, описанных в XVIII–XIX веках. Метод, основанный на индукции искусственной лихорадки под действием инфекции или токсинов, получил название фебрильной терапии [3, 4]. Концепция локальной гипертермии формируется с конца XVIII века, когда были опубликованы результаты применения длительного (48 часов) локального (посредством внутриматочной металлической спирали, перфузируемой водой при 42–44°С) и регионального (горячие ванны) нагрева при лечении различных гинекологических заболеваний, в том числе неоперабельного рака шейки матки.

Экспериментальные исследования гипертермии начались практически сразу после получения первых клинических результатов. В 1903 году были опубликованы результаты исследования, в котором показано, что фрагменты крысиной саркомы, нагретой до 45°С в течение 30 минут, не перевиваются. Аналогичный результат был получен на мышиных опухолях, нагретых до 47°С в течение 5 минут, тогда же впервые была предположена повышенная термочувствительность опухолей по сравнению со здоровыми тканями [5].

Тем не менее методики прямого нагрева не позволяли достигнуть эффективной гипертермии глубокорасположенных опухолей без повреждения кожи. В 20-х годах XIX века был открыт излучательный высокочастотный метод нагрева, на основе которого было разработано первое специализированное гипертермическое устройство. Несмотря на относительную популярность ГТ в конце 30-х годов, ее применение для лечения злокачественных новообразований было спорадическим и основанным исключительно на энтузиазме. Интенсивное использование ГТ в онкологии началось в последней трети XX века. Первый симпозиум по онкологической гипертермии был проведен в Вашингтоне (США) в 1975 году, второй – в Эссене (Германия) в 1977 году, это время считается рождением современной онкологической ГТ [4, 5]. Проведенные исследования показали, что повышенная термочувствительность опухолей по сравнению со здоровыми тканями связана с биофизическими различиями между здоровыми и опухолевыми клетками, обусловленными низкой эффективностью продукции АТФ (преимущественно анаэробный путь гликолиза) в опухолевых клетках.

В условиях дефицита АТФ нарушается активный транспорт ионов через клеточную мембрану и уменьшается ее мембранный потенциал, в результате проводимость и диэлектрическая проницаемость опухолевой ткани становятся выше нормы [6, 7, 8, 9].

Как было признано еще в начале 1970-х годов, основным молекулярным событием, лежащим в основе биологических эффектов ГТ в клинически значимом диапазоне температур (39–45°С), является повреждение белка, включающее денатурацию, воздействие на гидрофобные группы и агрегацию с белками, которые непосредственно не были изменены ГТ [4, 9]. При температуре выше 43°С возникает большое количество макромолекулярных изменений, которые приводят к гибели клеток вследствие обширной денатурации белка и некроза. Хотя при ГТ в диапазоне от 40° до 42°С происходит значительно меньше макромолекулярных изменений, эти изменения все еще многочисленны, встречаются в различных отделах клетки и приводят к гибели клеток путем апоптоза [10, 11, 12].

Необратимые изменения в структуре белка, по всей видимости, происходят уже при температуре 40°С [13, 14, 15]. Агрегация и денатурация белка оказывают значительное влияние на ядро клетки. Изменения ядерных белков, особенно участвующих в транскрипции, репликации и репарации ДНК, вызывают торможение репликационных вилок, приводят к хромосомным аберрациям, геномной нестабильности и неправильной сегрегации хромосом с последующей гибелью клеток [10, 12, 16].

Характер ядерных повреждений и гибели клеток при ГТ зависит от фазы клеточного цикла (рис.). ГТ в S- и М-фазах активирует «медленный режим» гибели клеток, тогда как клетки, нагретые во время G1-фазы, могут войти в «быстрый режим» гибели, который преобладает в течение нескольких дней после ГТ. Эти вариации, существующие между различными фазами клеточного цикла, указывают на возможное разнообразие молеку-



Рис. ***Характер повреждений клетки под действием ГТ в зависимости от фазы клеточного цикла***

лярных механизмов гибели клеток после ГТ [11]. Хотя клетки в G1-фазе относительно термостойки, под действием ГТ подавляется синтез белка, РНК и ДНК. Происходит нарушение самосборки цитоскелета, которое приводит к расстройству взаимодействий между цитоскелетом и внеклеточным матриксом с последующим изменением формы клетки и апоптозом, обусловленным отрывом от соседних клеток [10, 16].

Высокая термочувствительность наблюдается во время S- и M-фаз клеточного цикла. При воздействии ГТ на клетки в S-фазе наблюдается нарушение репликации ДНК, приводящее к хромосомным аберрациям и митотической катастрофе [11, 12, 16]. При клинически достижимых температурах (42,5°C) основным прямым действием ГТ будет уничтожение клеток, находящихся в S-фазе клеточного цикла. Последующая гибель клеток в G2-фазе связана с неспособностью завершить G2-фазу клетками, нагретыми в S-фазе, и обусловлена переходным блоком, который длится около 10–15 часов после воздействия ГТ. Самая высокая тепловая чувствительность клеток наблюдается во время M-фазы, когда в результате повреждения цитоскелета происходит изменение организации центросом и митотических веретен, приводящее к образованию многоядерных неклоногенных клеток [10, 16].

Клеточные мембраны также чрезвычайно чувствительны к тепловому стрессу из-за сложного молекулярного состава их липидов и белков. Под действием ГТ липиды мембраны переходят из гелевой фазы в кристаллическую, белки теряют свою структуру – в результате возрастает проницаемость клеточной мембраны и нарушается ионный баланс в клетках и внеклеточной среде. В результате ионного дисбаланса внутри клетки возникают значительные изменения мембранного потенциала митохондрий, нарушается митохондриальное дыхание, вызывая повышение активности кислородных радикалов и снижение уровня потребления кислорода в опухолевых клетках [17]. Выброс кислородных радикалов приводит к изменению окислительно-восстановительного статуса клеток и изменяет стабильность белков, повышая их чувствительность к ГТ. Нарастание перекисного окисления липидов в клетке изменяет распределение Ca^{2+} и активирует Ca^{2+} — зависимый апоптотический путь. Эти эффекты вносят вклад в эффекты денатурации белка при ГТ и потенцируют эффекты, наблюдаемые в ядре [10].

Помимо местного противоопухолевого эффекта локальная ГТ оказывает системное противоопухолевое действие. На протяжении многих лет было принято упрощенное мнение о том, что ГТ может привести к подавлению иммунитета посредством индукции термотолерантности в опухолевых клетках. В настоящее время становится все более очевидным, что, помимо общего и ограниченного иммунного подавления, локальная гипертермия может приводить к специфической активации иммунной системы путем индукции определенных модификаций поверхности опухолевой клетки и различных форм гибели клеток.

Под действием мягкой гипертермии (40°C) временно увеличивается активность генов теплового шока, которые кодируют класс белков теплового шока (БТШ). Действие БТШ может зависеть от их расположения: внутриклеточно расположенные БТШ имеют защитную функцию, в том числе исправление неправильно упакованных молекул белка, предотвращение агрегации, снижение проницаемости лизосомальных мембран, ограничение апоптоза. Расположенный внутриклеточно БТШ70 защищает опухолевые клетки от моноцитарной цитотоксичности, опосредованной фактором некроза опухоли. В свою очередь, белки теплового шока, связанные с мембраной, или внеклеточные БТШ могут обладать иммуностимулирующим действием. Внеклеточный БТШ70 является одним из основных компонентов индукции созревания дендритных клеток и переноса ими опухолевого антигена в лимфатический узел. Воздействие БТШ72 на поверхность опухолевой клетки индуцирует восприимчивость последней к лизису, опосредованному естественны-

ми киллерами. А избыточная экспрессия фактора теплового шока усиливает опосредованную Fas-лигандом цитотоксичность Т-клеток [12, 18].

Несмотря на убедительные биологические обоснования, в настоящее время энтузиазм в отношении клинического применения ГТ в качестве монотерапии значительно ослабел, поскольку было доказано, что нагревание опухолей человека, особенно массивных и глубоко расположенных, до цитотоксических температур (42–45°С) довольно сложно или практически невозможно. В живых тканях, нагретых более нескольких минут, вблизи кровеносных сосудов диаметром ~0,5 мм происходят конвекционные потери. Такие кровеносные сосуды действуют как теплоотвод, и можно ожидать падения температуры до 50% [19]. Кровоток обеспечивает до 90% теплоотведения и может увеличиться до 10 раз в ответ на ГТ за счет компенсаторного расширения артерий и интенсивной перфузии, особенно в нормальных тканях [20, 21, 22].

Внутриопухолевый кровоток значительно варьирует в зависимости от типа опухоли. Более того, даже в пределах одной и той же опухоли распределение сосудистой сети и кровотока весьма неоднородно. Кровоток во многих опухолях, особенно малых размеров, больше, чем кровоток в окружающих нормальных тканях при нормальных условиях. Как правило, кровоток в опухоли обычно уменьшается по мере увеличения размеров последней. В то время как исследования, проведенные на небольших животных, предполагают уменьшение перфузии опухоли при ГТ, начинающееся при 42–43°С, имеются данные, что сосудистая сеть опухолей у крупных животных и, что более важно, опухолей человека существенно менее чувствительна. В целом клинические исследования не предполагают снижения опухолевого кровотока при температурах по крайней мере до 44°С [23].

Усиление кровотока в опухоли под действием ГТ может увеличить рост опухоли и риск гематогенных метастазов, подавляя возможный лечебный эффект ГТ [5, 11]. Однако высокий кровоток может иметь и обратный эффект, обеспечивая более интенсивное воздействие химиопрепаратов и увеличение чувствительности к ЛТ за счет повышения оксигенации [24].

В ряде клинических исследований было показано, что легкая ГТ (39–42°С), которая не является оптимальной для индукции прямой гибели опухолевых клеток или повреждения сосудистой системы опухоли, эффективна для усиления ответа опухоли на ЛТ или ХТ. В многочисленных исследованиях III фазы было обнаружено усиление ответа и увеличение выживаемости пациентов, получавших ГТ и ЛТ совместно по сравнению с ЛТ, с минимальным повреждением нормальных тканей у пациентов, получавших ГТ [24]. Было признано, что ГТ является идеальным радиосенсибилизатором. Многие условия, способствующие радиорезистентности, включая гипоксию, кислую среду и S-фазу клеточного цикла, либо повышают чувствительность к ГТ, либо не изменяют ее [24, 25, 26, 27]. Увеличение кровотока вследствие ГТ повышает оксигенацию опухолевой ткани, что приводит к увеличению радиочувствительности опухоли [18, 28, 29]. Кроме того, ГТ может предотвратить репарацию опухолевых клеток после ЛТ, тем самым увеличивая цитотоксический эффект ЛТ [12, 16, 18, 26].

Комплементарность действия ХТ и ГТ обусловлена тем, что под действием ГТ увеличивается как собственная химическая активность цитостатиков, так и степень их проникновения в клетки, в то время как эффект прямого действия ГТ гораздо выше в гипоксических тканях, в которых отмечается химиорезистентность [11, 27]. Многочисленные исследования указывает на способность гипертермии повышать эффективность стандартной противоопухолевой химиотерапии [7].

Характер химиосенсибилизации под действием ГТ зависит от механизма действия химиопрепарата. Механизм усиления цитотоксичности может включать в себя увеличение

внутриклеточного накопления химиопрепарата, ингибирование восстановления ДНК, блокировку клеточного цикла в S-фазе, когда клетки наиболее чувствительны к теплу. ГТ увеличивает производство свободных радикалов и может реверсировать лекарственную устойчивость [10, 12]. Величина химиосенсибилизации колеблется от нуля, как это характерно для антиметаболитов, к аддитивным и сверхаддитивным эффектам. Считается, что большинство алкилирующих агентов и препараты платины обладают сверхаддитивным цитотоксическим эффектом при ГТ в диапазоне от 37 до 40,5°С. Сочетание ГТ с введением химиотерапевтических лекарственных средств позволяет уменьшить эффективную дозу и улучшить ответ опухоли на терапию [10, 22, 26].

Особенностью высокочастотной емкостной ГТ является опухоль-селективный характер воздействия, а также наличие нетепловых противоопухолевых эффектов. Выделение тепла в биологических тканях вследствие диссипации электромагнитной энергии зависит от диэлектрических свойств тканей. Как уже было отмечено выше, благодаря метаболическим особенностям и повышенной перфузии вследствие неоангиогенеза, опухоли отличаются от здоровых тканей повышенной проводимостью и диэлектрической проницаемостью. Таким образом, разность диэлектрических свойств нормальных и опухолевых тканей определяет избирательный нагрев опухоли [7, 11, 22, 23]. Измерения температуры при гипертермии опухолей головного мозга посредством МР-термометрии показали разницу температуры между здоровой и опухолевой тканью около 2°С [22, 23].

Проведенные исследования показали наличие нетермических противоопухолевых эффектов высокочастотного электромагнитного поля (ВЧ-ЭМП). Поскольку большинство биологических молекул заряжено и в цитоплазме клеток содержится много ионов, эти молекулы реагируют на воздействие высокочастотного излучения и генерируют вторичные электрические поля и токи в живых клетках. Воздействие ВЧ-ЭМП с частотой 13,56 MHz напрямую нарушает функции митохондрий, изменяя потенциал митохондриальных мембран, нарушая митохондриальное дыхание и повышая уровень кислородных радикалов в клетке, а также стимулирует аутофагию. Более того, биологические эффекты в опухолевых клетках, индуцированные ВЧ-ЭМП, значительнее, чем индуцированные конвекионной ГТ, и вызывают минимальные изменения в нормальных клетках.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛОКАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ В ОНКОЛОГИИ. ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Наличие противоопухолевого механизма воздействия гипертермии позволяет рассматривать ее как один из способов преодоления радиорезистентности опухолевых клеток, достижение высоких показателей локального контроля без увеличения лучевой нагрузки на окружающие ткани и снижения числа лучевых осложнений [31, 32, 33, 34].

В настоящее время с помощью современных гипертермических установок осуществляется адекватный, глубокий и равномерный нагрев опухоли любых локализаций, исключая термическое повреждение поверхностных структур. А совершенствование методик термометрии допускает возможность динамического контроля температурных показателей в опухоли. Рассмотрим основные задачи, которые стоят перед локальной гипертермией.

Основные задачи локальной гипертермии:

• оптимизация комбинированного или самостоятельного лечения с помощью термолучевой терапии (ТРТ) или термохимиотерапии (ТХТ) радиорезистентных первичных или рецидивных форм злокачественных опухолей;

• достижение в предоперационном периоде применения ТРТ быстрых, глубоких морфологических изменений в злокачественных новообразованиях для повышения абластичности хирургического этапа лечения;

• перевод больных с неоперабельными опухолями в операбельное состояние;

• самостоятельное или дополнительное лечение больных после нерадикальных или условно радикальных хирургических вмешательств;

• проведение неадъювантной и/или адъювантной термохимиотерапии;

• симптоматическое или паллиативное лечение опухолей с помощью ТРТ или ТХТ.

Показания к применению локальной гипертермии:

• рак гортани, гортаноглотки;

• злокачественные опухоли головного мозга;

• первичные и рецидивные саркомы мягких тканей;

• рак молочной железы;

• рак легкого;

• рак прямой кишки (нижнеампулярные отделы);

• метастазы в печень;

• рак поджелудочной железы;

• рак мочевого пузыря;

• рак шейки матки;

• рак предстательной железы;

• одиночные метастазы;

• и любые другие локализации опухолей, при которых возможно создание оптимального температурного режима (40–42 ℃).

Противопоказания к применению локальной гипертермии:

• острые соматические и инфекционные заболевания;

• выраженный синдром опухолевой интоксикации;

• кахексия;

• анемия (эритроциты < 1,5 • 1012/л);

• лейкопения (лейкоциты < 1,5 • 109/л);

• тромбоцитопения (тромбоциты < 100 • 109/л);

• активные формы туберкулеза легких (если опухоль располагается в области грудной клетки);

• наличие сопутствующих заболеваний с явлениями выраженной декомпенсации сердечно-сосудистой системы и значительными нарушениями функций печени и почек, в том числе наличие водителя ритма и инсулиновой помпы;

• гнойничковые заболевания в области нагрева;

• угроза кровотечения из зоны нагрева;

• ранний послеоперационный период;

• свежий тромбоз;

• массивный экссудат в плевральной полости;

• состояние после трансплантации;

• эпилептическая готовность.

Во избежание развития побочных эффектов при использовании локальной гипертермии стоит обратить внимание на отбор пациентов для проведения данной процедуры. Иногда не сам метод «плох или хорош», а индивидуальные особенности пациента (в том числе соматические и психологические заболевания) не позволяют адекватно провести ту или иную медицинскую процедуру.

Побочные реакции и/или осложнения при использовании локальной гипертермии достаточно редки. Не рекомендуется проводить ГТ у пациентов со свежей рубцовой тканью и при наличии металлических имплантов (единичные наблюдения). Усиление местного воздействия может привести к увеличению лучевых реакций/осложнений.

При продолжительном курсе химио- или лучевой терапии с использованием локальной гипертермии (8–12 сеансов) у некоторых пациентов может наблюдаться *синдром усталости и слабой лихорадки*. Он может свидетельствовать об интоксикации организма при увеличении некроза злокачественных клеток, что требует отмены гипертермии. С другой стороны, по ряду исследований он может служить положительным иммунным ответом организма [35].

Среди стран Европы наибольшим опытом использования локальной гипертермии обладают Германия и Италия. В Германии функционирует ряд крупных научных центров, одним из научных направлений которых является изучение вопросов использования гипертермии.

В 2015 году в Германии был опубликован крупный отчет, содержащий результаты 38 клинических исследований по достижению полной ремиссии при использовании лучевой терапии с локальной гипертермией (1761 пациент) по сравнению с лучевой терапией без ГТ (1717 пациент). В исследование были включены больные с различными локализациями злокачественных опухолей (рак молочной железы, ЗНО головы и шеи, рак прямой кишки, рак мочевого пузыря, рак пищевода, рак легкого). Общая полная ремиссия была достигнута у 39,8 % в группе с применением радиотерапии и у 54,9 % в группе с применением терморадиотерапии (отношение шансов: 2.3, 95 % доверительный интервал 1.95–2.72, $p < 0.001$) [37].

В рамках данных исследований также проверялись профили токсичности при применении гипертермии. Исследования не показали какого-либо значительного усиления острой или отсроченной токсичности при добавлении гипертермии к радиотерапии. Однако точное измерение уровня токсичности было невозможно ввиду вариации критерия определения токсичности в рамках данных 38 исследований, проводимых в течение периода длиной в 27 лет (1987–2014 гг.) .

В дополнение к выше упомянутым 38 исследованиям стоит упомянуть еще о шести научно-исследовательских работах, в которых подробно описывается положительный эффект при использовании лучевой терапии с ГТ у больных с рядом ЗНО (глиобластома головного мозга, рак носоглотки, рак шейки матки, рак поджелудочной железы, меланома, рак предстательной железы).

Кроме того, имеются четыре крупных рандомизированных исследования по оценке эффективности применения химиотерапии в сочетании с локо-региональной гипертермией по сравнению с одной только химиотерапией. Данные исследования проводились при лечении рака мочевого пузыря, легкого, пищевода и сарком мягких тканей [36, 37, 41].

В России первый опыт применения локальной гипертермии в лечении онкологических заболеваний связан с разработкой и внедрением в практику отечественных гипертермических установок. В 1979 году были разработаны первые прототипы аппаратов под маркой «Яхта». В настоящее время в России методика локальной гипертермии активно используется в ряде медицинских учреждений онкологического профиля. Наибольшим опытом использования ЛГТ в лечении онкологических пациентов обладают: Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина и Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ НМИЦ радиологии. Изучение эффективности и безопасности использования ЛГТ является одним из важнейших научных направлений данных учреждений.

На базе МРНЦ (Обнинск) инициирован ряд научных исследований, направленных на изучение эффективности термолучевой, а также термохимиолучевой терапии больных с различными злокачественными новообразованиями. Результаты одного из последних крупных исследований были опубликованы в 2015 году. Были отслежены исходы заболеваний у 117 больных с местно-распространенными формами сарком мягких тканей. Результаты данного исследования демонстрируют важную роль локальной гипертермии в реализации лечебных эффектов. Отмечено преобладание лечебного патоморфоза III–IV степени у пациентов, прошедших курс термохимиолучевой терапии, в сравнении с группой пациентов, прошедших химиолучевой этап (86 % против 40 %). У пациентов группы исследования в сравнении с группой контроля отмечается значимое преобладание показателей пятилетней безрецидивной (93 % против 72,5 %), безметастатической (74 % против 59 %) и общей (88,5% против 63 %) выживаемости.

Клиническими исследованиями ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН установлено, что сочетанное применение лучевого и гипертермического воздействия улучшает результаты лучевого лечения целого ряда локализаций злокачественных новообразований (рак предстательной железы, саркомы мягких тканей, регионарные метастазы плоскоклеточного рака на шее, плоскоклеточный рак анального канала, рецидивный аденогенный рак прямой кишки). Локальное прогревание длительностью 60 минут в температурном режиме 41–45ºС повреждает опухолевые клетки и является выраженным радиосенсибилизатором, причем противоопухолевый эффект увеличивается по мере увеличения температуры и продолжительности нагрева [42, 43].

В НИИ онкологии Томского научно-исследовательского медицинского центра с 2013 года начаты исследования по использованию локальной гипертермии в сочетании с лучевой терапией у больных с различными локализациями ЗНО: гортани/гортаноглотки, головного мозга, мягких тканей, легкого, шейки матки, прямой кишки [44–49]. За восемь лет (2013–2020 гг.) был пролечен 421 пациент, выполнена 3351 укладка.

Локальная гипертермия на опухоль назначалась со 2–3 дня с момента начала лучевой терапии. Площадь нагревания превышала наибольший диаметр опухоли не менее чем на 3 см при поверхностном расположении и увеличивалась пропорционально глубине ее залегания. Фокусировка достигалась применением электродов различного диаметра. Нагревание производилось постепенно – путем повышения мощности, ориентируясь на переносимость процедуры пациентом.

Продолжительность сеанса составила от 20 до 60 минут (с шестого сеанса) при температуре 40–42˚С, кратность – 2–3 раза в неделю, количество сеансов – 8 сеансов при использовании гипертермии с лучевой терапией (СОД-40-44 Гр) в предоперационном режиме и 10–12 сеансов при радикальном курсе облучения (СОД-60-70 Гр). Эффект лечения оценивался через 3–4 недели методами: УЗИ-диагностики, компьютерной томографии и МР-томографии. Наибольшее количество больных, пролеченных с использованием локальной гипертермии, – больные раком прямой кишки, глиобластомами головного мозга, саркомами мягких тканей. При всех указанных локализациях была достигнута положительная тенденция в отношении увеличения числа полных и частичных регрессий опухолей, а также повышения результатов безрецидивной и общей выживаемости.

Таким образом, гипертермия в качестве обоснованного и ценного дополнения к существующим методам лечения рака продвинулась далеко вперед с момента ее ранних клинических испытаний в 1970-х годах. Со стабильным развитием тепловой биологии, ее положительным взаимодействием с радиотерапией и химиотерапией, возможным имму-

номодулирующим эффектом биологическое обоснование для клинического применения гипертермии оказывается довольно прочным и заслуживает переоценки. Помимо этого, стремительное развитие технологий позволило с большей уверенностью практиковать применение гипертермии в ходе фактических сеансов лечения, обеспечив более безопасное и эффективное лечение без каких-либо значительных дополнительных осложнений.

Литература

1. *Szasz, A. Local hyperthermia in Oncology – To Choose or not to Choose? / A. Szasz, N. Iluri, O. Szasz // Hyperthermia. – Ed. Huilgol N.G. InTech. – 2013.*

2. *Hurwitz, M. Hyperthermia, radiation and chemotherapy: the role of heat in multidisciplinarycancer care / M. Hurwitz, P. Stauffer // Semin Oncol. – 2014. – December. - 41(6):714-29.*

3. *Szasz, O. Nano-Heating Paradigm / O. Szasz, A. Szasz // Oncothermia. – J Cancer Sci Ther. – 2014. –6:117-21.*

4. *Szasz, O. Heating, efficacy and dose of local hyperthermia / O. Szasz, A. Szasz // Open J Biophys. – 2016. - 6:10-18.*

5. *Szigeti, G.P. Personalised Dosing of Hyperthermia / G.P. Szigeti, O. Szasz, G. // Hegyi J Cancer Diagn. – 2016.– 1:107.*

6. *Hegyi, G. Hyperthermia versus Oncothermia: Cellular Effects in Complementary Cancer Therapy / G. Hegyi, G.P. Szigeti and A. Szász // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. – vol. 2013. – Article ID 672873. - 12 pages.*

7. *Raoof, M. Tumor Selective Hyperthermia Induced by Short-Wave Capacitively-Coupled RF Electric-Fields / M. Raoof, B.T. Cisneros, S.J. Corr, F. Palalon, S.A. Curley, N.V. Koshkina, J.P. Brody // ed. PLoS ONE. – 2013. - 8(7):e68506.*

8. *an der Zee, J. The Kadota Fund International Forum 2004-clinical group consensus / J. Van der Zee, Z. Vujaskovic, M. Kondo, T. Sugahara // Int J Hyperthermia. – 2008. – March. - 24(2):111-22.*

9. *Van Rhoon, G. Is CEM43 still a relevant thermal dose parameter for hyperthermia treatment monitoring? / G. Van Rhoon // International Journal of Hyperthermia. – 2016. – January. - 32(1):1-13.*

10. *Ahmed, K. Treating cancer with heat: hyperthermia as promising strategy to enhance apoptosis / K. Ahmed, S.F. Zaidi // J Pak Med Assoc. – 2013. – April. – 63(4). – P. 504–8.*

11. *Hegyi, G. Hyperthermia versus Oncothermia: Cellular Effects in Complementary Cancer Therapy / G. Hegyi, G.P. Szigeti and A. Szász // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. - vol. 2013. – Article ID 672873. - 12 pages.*

12. *Hurwitz, M. Hyperthermia, radiation and chemotherapy: the role of heat in multidisciplinarycancer care / M. Hurwitz, P. Stauffer // Semin Oncol. – 2014. – December. - 41(6):714-29.*

13. *Kiyatkin, E.A. Brain temperature homeostasis: physiological fluctuations and pathological shifts / E.A. Kiyatkin // Frontiers in bioscience: a journal and virtual library. – 2010. - 15:73-92.*

14. *Wang, H. Thermal Regulation of the Brain—An Anatomical and Physiological Review for Clinical Neuroscientists Front Neurosci / H. Wang, M. Kim, K. P. Normoyle, D. Llano // 2015. - 9:528.*

15. *Yarmolenko, P.S. Thresholds for thermal damage to normal tissues: An update / P.S. Yarmolenko, E.J. Moon, C. Landon, A. Manzoor, D.W. Hochman, B.L. Viglianti & M.W. Dewhirst // International journal of hyperthermia: the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology. - North American Hyperthermia Group, 2011. - 27(4):320-343.*

16. *Oei, A.L. Effects of hyperthermia on DNA repair pathways: one treatment to inhibit them all / A.L. Oei, L.E.M. Vriend, J. Crezee, N.A.P. Franken, P.M. Krawczyk // Radiat Oncol. – 2015. - 10:165*

17. *Curley, S.A. The Effects of Non-Invasive Radiofrequency Treatment and Hyperthermia on Malignant and Nonmalignant Cells / S.A. Curley, F. Palalon, K.E. Sanders, N.V. Koshkina // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2014. - 11(9):9142-9153.*

18. *Frey, B. Old and new facts about hyperthermia-induced modulations of the immune system / B. Frey, E.M. Weiss, Y. Rubner, R. Wunderlich, O.J. Ott, R. Sauer, R. Fietkau, U.S. Gaipl // Int J Hyperthermia. — 2012. — 28(6):528-42.*

19. *Ruano, M.G. Time-spatial ultrasound induced temperature evaluation on perfused phantoms / M.G. Ruano, H.S. Duarte // Proc. Int. Conf. on Health Informatics IFMBE 42. Vilamoura, - 2013. November, 7-9. — P.88-91.*

20. *Dillon, C. Magnetic resonance temperature imaging-based quantification of blood flow-related energy losses / C. Dillon, R. Roemer, A. Payne // NMR in biomedicine. — 2015. - 28(7):840-851.*

21. *Kok, H.P. Thermal modelling using discrete vasculature for thermal therapy: a review / H.P. Kok, J. Gellermann, C.A. Van den Berg, P.R. Stauffer, J.W. Hand, J. Crezee // Int J Hyperthermia. — 2013. - 29:336—345.*

22. *Szasz, O. Connections between the Specific Absorption Rate and the Local Temperature / O. Szasz, G. Szigeti and A. Szasz // Open Journal of Biophysics. — 2016. - 6, 53-74.*

23. *Rossmann, C. Review of temperature dependence of thermal properties, dielectric properties, and perfusion of biological tissues at hyperthermic and ablation temperatures / C. Rossmann, D. Haemmerich // Critical reviews in biomedical engineering. — 2014. - 42(6):467-492.*

24. *Griffin, R.J. Mild temperature hyperthermia and radiation therapy: role of tumour vascular thermotolerance and relevant physiological factors / R.J. Griffin, R.P. Dings, A. Jamshidi-Parsian, C.W. Song // Int J Hyperthermia. — 2010. - 26(3):256-63.*

25. *Baumann, M. Experimental tumor therapy / M. Baumann, D. Zips, M. Krause // Strahlenther Onkol. — 2012 — November. — 188 Suppl 3:291-4.*

26. *Behrouzkia, Z. Hyperthermia: How Can It Be Used? / Z. Behrouzkia, Z. Joveini, B. Keshavarzi, N. Eyvazzadeh, R.Z. Aghdam // Oman Medical Journal. — 2016. - 31(2):89-97.*

27. *Titsworth, L.W. Fighting fire with fire: the revival of thermotherapy for gliomas / L.W. Titsworth, G.J. Murad, B.L. Hoh, M. Rahman // Anticancer Res. — 2014. - 34:565—574.*

28. *Habash, R.W. Principles, applications, risks and benefits of therapeutic hyperthermia / R.W. Habash, D. Krewski, R. Bansal, H.T. Alhafid // Front Biosci (Elite Ed). — 2011. — June,1. - 3: 1169-81.*

29. *Ren, X. Biologic effect of novel alternate thermal treatment on breast cancer/ X. Ren, P. Liu // Zhongguo Yi Liao Qi Xie Za Zhi. — 2013. — May. - 37(3):157-62.*

30. *Curley, S.A. The Effects of Non-Invasive Radiofrequency Treatment and Hyperthermia on Malignant and Nonmalignant Cells / S.A. Curley, F. Palalon, K.E. Sanders, N.V. Koshkina // International Journal of Environmental Research and Public Health. — 2014. - 11(9):9142-9153.*

31. *Bruggmoser G., Bauchowitz S., Canters R. et al. Quality assurance for clinical studies in regional deep hyperthermia// Strahlenther. Onkol. — 2011. — Vol. 187. — P. 605—610.*

32. *Issels R.D., Kampmann E., Kanaar R., Lindner L.H. Hallmarks of hyperthermia in driving the future of clinical hyperthermia as targeted therapy: translation into clinical application // Int. J. Hyperthermia. — 2016. — Vol. 32, N 1. — P. 89—95.*

33. *Januszewski A., Stebbing J. Hyperthermia in cancer: is it coming of age? // Lancet Oncol. — 2014. — Vol. 15. — P. 565—566.*

34. *Stangl S., Gehrmann M., Riegger J. et al. Targeting membrane heat-shock protein 70 (Hsp70) on tumors by cmHsp70.1 antibody // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2011. — Vol. 108. — P. 733—738.*

35. *Jolesch A., Elmer K., Bendz H. et al. Hsp70, a messenger from hyperthermia for the immune system / // Eur. J. Cell. Biol. — 2012. — Vol. 91, N 1. — P. 48—52.*

36. *Sleijfer S., Ouali M., van Grabbeke M. et al. Prognostic and predictive factors for outcome to first-line Ifosfamide- containing chemotherapy for adult patients with advanced soft tissue sarcomas:*

an exploratory retrospective analysis on large series from the EORTC-STBSG // Eur. J. Cancer. – 2010. – Vol. 46. – P. 72–83.

37. *Datta N.R., Rogers S., Klingbiel D. et al. Hyperthermia and radiotherapy with or without chemotherapy in locally advanced cervical cancer: a systematic review with conventional and network meta-analyses Int. J. Hyperthermia. – 2016. – Vol. 32, N 7. – P. 809–821.*

38. *Kaur P., Hurwitz M.D., Krishnan S., Asea A. Combined Hyperthermia and Radiotherapy for the Treatment of Cancer // Cancers (Basel). – 2011. – Vol. 3, N 4. – P. 3799–3823.*

39. *Dewhirst, M.W. The future of biology in driving the field of hyperthermia / M.W. Dewhirst, C.T. Lee, K.A. Ashkraft // Int. J. Hyperthermia. – 2016. – Vol. 32. – P. 4–13.*

40. *DeLaney, T.F. Radiation therapy: neoadjuvant, adjuvant, or not at all / T.F. DeLaney // Surg. Oncol. Clin. N. Am. – 2012. – Vol. 21. – P. 215–241.*

41. *R.D. Issels, L.H. Lindner, J. Verweij et al. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Regional Hyperthermia on Long-term Outcomes Among Patients With Localized High-Risk Soft Tissue Sarcoma: The EORTC 62961-ESHO 95 Randomized Clinical Trial // JAMA Oncol. – 2018. – Vol. 4, N 4. – P. 483–492.*

42. *Ткачев С.И., Алиев М.Д., Глебовская В.В. и др. Применение терморадиотерапии у больных первичными и рецидивными экстраабдоминальными десмоидными опухолями // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2009. – № 1. – С. 34–37.*

43. *Тамразов Р.И., Барсуков Ю.А., Ткачев С.И. и др. Возможности и перспективы локальной гипертермии в лечении больных раком прямой кишки // Онкологическая колопроктология. – 2011. – № 3. – С. 12–21.*

44. *Чойнзонов Е.Л., Спивакова И.О., Мухамедов М.Р., Старцева Ж.А. и др. Эффективность применения лучевой терапии на фоне локальной гипертермии в лечении рака гортани и гортаноглотки // Опухоли головы и шеи. — 2015. — №2. — С. 8—13.*

45. *Рябова А.И., Грибова О.В., Новиков В.А., Чойнзонов Е.Л., Старцева Ж.А., Милойчикова И.А., Тургунова Н.Д., Васильев Р. В. Локальная гипертермия в лечении злокачественных опухолей головного мозга // Вопросы онкологии. — 2018. — Т. 64. — № 1. — С. 54—61.*

46. *Anastasiya I. Ryabova, Valery A. Novikov, Olga V. Gribova, Evgeny L. Choynzonov, Zhanna A. Startseva, Evgeny G. Grigoryev, Irina A. Miloichikova, Nataliya D. Turgunova, Polina V. Surkova Concurrent Thermochemoradiotherapy in Glioblastoma Treatment: Preliminary Results [Электронный ресурс] // Glioma - Contemporary Diagnostic and Therapeutic Approaches / Ed. Ibrahim Omerhodžić and Kenan Arnautović. - 2019. - DOI: 10.5772/intechopen.76264. – URL:http://mts.intechopen.com/articles/show/title/concurrent-thermochemoradiotherapy-in-glioblastoma-treatment-preliminary-results/.*

47. *Старцева Ж.А., Афанасьев С.Г., Стародубцева Д.А. Опыт применения термохимиорадиотерапии в комбинированном лечении дистального рака прямой кишки // Вопросы онкологии. — 2019. — Т. 65. — № 1. — С. 131–134.*

48. *Коновалов А.И., Старцева Ж.А., Тюкалов Ю.И., Богоутдинова А.В. Саркомы мягких тканей. Эффективность применения локальной гипертермии в качестве метода физической радиосенсибилизации в составе комбинированного лечения локализованных форм первичных и рецидивных сарком мягких тканей // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2019. – Т. 11. — № 4. – С. 17–24.*

49. *Yunusova N.V., Fedorov A.A., Startseva Zh.A., Yeon J.H. Abscopal effect of radiotherapy and hyperthermia: role of exosomes // Siberian Journal of Oncology 2020; 19 (2): 108-115.*

Эндоскопические технологии в паллиативной медицинской помощи

А.В. Водолеев, С.С. Пирогов

Для цитирования: Эндоскопические технологии в паллиативной медицинской помощи / А.В. Водолеев, С.С. Пирогов // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 298—315.

I. ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ БЛОКАДЫ ЧРЕВНОГО СПЛЕТЕНИЯ ПОД КОНТРОЛЕМ ЭНДОСОНОГРАФИИ

В 2019 году в Российской Федерации диагностировано более 16 тыс. новых случаев злокачественных новообразований поджелудочной железы, более двух третей случаев на IV стадии опухолевого процесса.

До 80% пациентов с раком поджелудочной железы отмечают боли в верхних отделах живота и 44–70% страдают от выраженного болевого синдрома в момент первичного обращения за медицинской помощью. По данным ряда авторов, трудно контролируемый болевой синдром отмечается более чем у 90% пациентов с распространенными опухолями поджелудочной железы. Болевой синдром существенно влияет на качество жизни пациентов, и его купирование играет центральную роль в паллиативной помощи.

Этиология боли при раке поджелудочной железы многофакторна – параканкрозное воспаление, повышенное давление в панкреатическом протоке, периневральная инфильтрация и инвазия нервных ганглиев играют важную роль в ее патофизиологии. Подобно другим абдоминальным висцеральным болям, панкреатическая боль передается в верхние слои коры головного мозга через спиноталамический тракт, спиноретикулярный тракт, спинопарабрахиальный тракт и постсинаптический путь дорсального столба.

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения и Европейского общества медицинской онкологии, применение анальгетиков является терапией первой линии при купировании боли у онкологических пациентов. Однако их использование часто ограничивается многочисленными побочными эффектами, включая запор, сонливость, тошноту, кожный зуд, толерантность и зависимость.

Принцип блокады чревного сплетения основан на возможности введения цитотоксического агента в ретрогастральное пространство, содержащее ганглии чревного сплетения. Ганглии чревного сплетения получают висцеральные афферентные сигналы от нервов поджелудочной железы и передают их центрально. Инъекционный агент, например этанол, вступает в контакт с ганглиями и прерывает восходящие нервные пути передачи импульса. Морфологически доказана вакуолизация в нейронах, в которые был введен этанол.

Химический нейролизис при неоперабельном раке поджелудочной железы был впервые описан Kappis и соавт. в 1914 году и заключался в интраоперационной инъекции фенола вокруг ганглиев чревного ствола. С тех пор были разработаны различные варианты нейролизиса чревного сплетения. Он может выполняться интраоперационно, чрескожным (под рентгенологическим и ультразвуковым контролем) или эндоскопическим чреспищеводным доступом под эндосонографическим контролем (впервые описан в 1996 году

Wiersema и Faigel). Метод получил достаточно широкое распространение, поскольку позволяет в реальном времени детально оценить анатомические структуры, минимально травматичен для пациента и рекомендован во многих актуальных руководствах по лечению резистентной боли в онкологии.

Следует различать термины блокада и нейролизис чревного сплетения. Несмотря на то что методы технически идентичны, их принципиальное различие заключается в используемом растворе.

При блокаде чревного сплетения используются местноанестезирующие препараты, такие как лидокаин или бупивакаин в сочетании с глюкокортикоидами (наиболее часто используется триамцинолон) для временного ингибирования нейронов, в то время как нейролизис включает постоянную абляцию нервной ткани с использованием склерозирующих или нейролитических агентов, таких как абсолютный этанол или фенол.

Местный анестетик обычно используется перед нейролитическим средством. Из-за более короткой продолжительности обезболивания блокада чревного ствола используется при доброкачественных заболеваниях, в первую очередь при хроническом панкреатите, в то время как нейролизис может иметь достаточно продолжительный анальгетический эффект (до 20 недель).

Показанием к нейролизису является болевой синдром у неоперабельных пациентов. Инъекция растворов может способствовать развитию фиброзных изменений в забрюшинном пространстве и потенциально помешать выполнению радикального оперативного вмешательства. Поэтому не рекомендуется выполнять блокаду и нейролиз в случае резектабельных опухолей.

Противопоказаниями к выполнению нейролизиса под контролем эндосонографии являются:

- коагулопатия: МНО более 1,5 относительных единиц, тромбоцитопения менее 50 10^9/л;
- гемодинамическая нестабильность и выраженная дыхательная недостаточность;
- невозможность визуализировать анатомические ориентиры для правильного расположения иглы (ранее выполненные оперативные вмешательства, большая опухоль или лимфаденопатия, эксцентрическое положение чревного ствола или расширение аорты).

МЕТОДИКА ВЫПОЛНЕНИЯ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Конвексный ультразвуковой эндоскоп проводится в проекцию пищеводно-желудочного перехода, после чего при сканировании определяются следующие анатомические ориентиры – аорта и место отхождения от нее чревного ствола. В 65–97% случаев при ротации эхоэндоскопа удается дифференцировать ганглии чревного сплетения в виде одного — четырех гипоэхогенных округлых образований. Обычно для нейролизиса используют стандартные иглы для пункции 19 или 22G. На данный момент также доступны специальные иглы для нейролизиса диаметром 20G со множественными боковыми отверстиями, что позволяет вводимому веществу распределяться по большей поверхности.

Различают блокаду/нейролизис ганглиев и блокаду/нейролизис чревного сплетения. Невролизис чревных ганглиев под контролем эндоскопического ультразвука был разработан Levi в 2008 году. Техника выполнения включает прямую пункцию чревного ганглия с последующей инъекцией нейролитического агента. Инъекция начинается с самой глубокой части ганглия и выполняется во время выведения иглы.

Нейролизис чревного сплетения под контролем эндосонографии может выполняться в двух вариантах: центральная и двусторонняя (билательная) техника. Центральная техника включает инъекцию нейролитического агента в ретрогастральное пространство в месте отхождения чревного ствола от аорты. При двусторонней технике также идентифицируют точку отхождения чревного ствола от аорты, затем эхоэндоскоп поворачивают по часовой стрелке, пока чревный ствол и верхняя брыжеечная артерия перестанут визуализироваться. Иглу продвигают вперед и вводят половину порции нейролитического препарата, затем эхоэндоскоп поворачивают против часовой стрелки, пока обе артерии не исчезнут, и вводят оставшуюся часть.

После пункции ретрогастрального пространства выполняется аспирация, чтобы убедиться в отсутствии повреждения сосуда. В большинстве случаев на первом этапе выполняется блокада чревного сплетения раствором местного анестетика, а затем введение нейролитического препарата.

Этанол – наиболее широко используемый нейролитический агент, в то время как фенол можно использовать у пациентов с непереносимостью этанола. По мнению ряда авторов, преходящее обострение боли, связанное с применением этанола, не происходит с фенолом, так как последний оказывает немедленное местноанестезирующее действие. Ретроспективное сравнительное когортное исследование Ishiwateri и соавт. не показало статистически значимой разницы в частоте и продолжительности анальгетического эффекта, а также частоте осложнений.

По данным проспективного рандомизированного исследования, авторы которого оценивали эффективность и длительность анальгетического эффекта, оптимальный объем вводимых препаратов при блокаде и нейролизисе чревного сплетения составляет 40 мл, 20 мл должен составлять этанол.

Вмешательство следует выполнять в условиях стационара или дневного стационара, пациент нуждается в динамическом наблюдении.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ И ОСЛОЖНЕНИЯ

Гипотензия (1–38%) и диарея (4–44%), обусловленные симпатолитическим эффектом, проходят самостоятельно в течение 48 часов после выполнения нейролизиса. В ряде случаев может потребоваться короткий курс противодиарейных препаратов или инфузионная терапия. Стойкая диарея, требующая инъекций октреотида, и стойкая ортостатическая гипотензия, требующая приема вазопрессоров, наблюдаются редко. Парадоксальное усиление боли в животе наблюдается у 9% пациентов и может длиться в среднем 2–3 дня.

Серьезные осложнения, такие как забрюшинная гематома, тромбоз с развитием ишемии/инфаркта органов брюшной полости, инфекционные осложнения (абсцесс забрюшинного пространства, эмпиема плевры), неврологические осложнения (парез/плегия) описаны в 0,2% случаев. Антибиотикопрофилактика левофлоксацином или ципрофлоксацином внутривенно может применяться перед любыми тонкоигольными пункциями под контролем эндосонографии, однако сравнительные исследования в доступной литературе не найдены.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

В первом сообщении о блокаде чревного ствола Wiersema и соавт. показали значительное улучшение у 58 пациентов в течение 12 недель после процедуры: из них 45 пациентов (78%) отметили снижение интенсивности болевого синдрома независимо от употребление наркотических анальгетиков.

По данным системного обзора, значительное уменьшение боли отмечалось через 2, 4, 8 и 12 недель со средней разницей в оценке боли —4,26 [95% ДИ: —5,53 – (— 3,00)],—4,21 [95% ДИ: —5,29 — (— 3,13)], —4,13 [95% ДИ: —4,84 — (— 3,43)], —4,28 [95% ДИ: —5,63 — (— 2,94)] соответственно. Это согласуется с результатом метаанализа Puli и соавт., который показал уменьшение боли у 80% [95% ДИ: 74,44–85,22] пациентов с раком поджелудочной железы.

По данным рандомизированного исследования, сравнивающим эффективность нейролизиса и оксикадона и/или фентанила, при оценке качества жизни (в том числе по визуальной аналоговой шкале боли) не отмечено статистически значимой разницы результатов применения этих способов обезболивания в течение 12 недель. Противоположные результаты получены в двух других исследованиях, показавших преимущество нейролизиса в сочетании с наркотическими анальгетиками. Различия в полученных данных можно объяснить отличающейся методологией прогнозирования и оценки боли. Авторы сходятся во мнении, учитывая биологию опухолей поджелудочной железы и мультифакторную природу боли, что нейролизис как самостоятельный метод, так и в сочетании с медикаментозными анальгетиками будет иметь предел эффективности.

Вывод касаемо превосходства одной из методик (блокады ганглиев и различных вариантов блокады чревного сплетения) можно будет сделать после их четкой стандартизации и проведения рандомизированного многоцентрового исследования. Согласно обзору Yasuda и Wang, выбор между центральным и двусторонним методом остается спорным: метаанализ Puli и соавт. показал превосходство билатерального метода (84,54%; 95% ДИ 72,15–93,77) по сравнению с применением центральной техники (45,99%; 95% ДИ = 37,33–54,78). Однако в дальнейшем такой результат не был показан в рандомизированном исследовании Leblanc и соавт., где нет существенной разницы в обезболивании между центральной и двусторонней техникой (69% и 81% соответственно; $p = 0,340$).

Хотя данные Levy и соавт. показали многообещающий результат в отношении использования блокады чревных ганглиев, единственное рандомизированное исследование ограничилось сравнением между нейролизисом чревных ганглиев и односторонней инъекцией нейролитического препарата. В группе нейролизиса чревных ганглиев отмечено значительное снижение показателя боли по визуальной аналоговой шкале (73,5% и 45,5%, $p = 0,026$) при отсутствии различий в частоте осложнений и нежелательных явлений.

Несмотря на доказанную эффективность, определенная доля пациентов (по данным ряда авторов, до 30%) не отмечает облегчения и продолжает испытывать рефрактерную боль. Некоторые характеристики опухоли, такие как поражение головки поджелудочной железы и местно-распространенный характер опухолевого процесса, ассоциированы с меньшим «ответом» на вмешательство. Различные клинические исходы могут быть связаны с опытом оператора и отсутствием стандартизированной техники.

Важным является вопрос о времени выполнения нейролизиса. В рандомизированном исследовании отмечен ряд преимуществ «раннего» использования нейролизиса (при первичном обращении пациента). В сравнении с группой медикаментозной терапии, где нейролизис выполнялся как «терапия спасения», «раннее» применение этого метода позволило уменьшить оценку интенсивности боли на 28,9% через месяц и на 60,7% через 3 мес. и достичь к третьему месяцу стабилизации дозы наркотического анальгетика.

Несколько метаанализов и систематических обзоров подчеркивают эффективность и безопасность блокады чревного ствола с использованием чрескожных и интраоперационных доступов. По сравнению с чрескожными методами доступ под контролем эндосоно-

графии с прямой визуализацией ганглиев или без нее более эффективен для уменьшения боли, с более длительным эффектом и меньшим количеством осложнений. Нерандомизированное сравнительное исследование, проведенное Gress и соавт., продемонстрировало значительное снижение боли после процедуры под эндосонографическим контролем у 50% пациентов в сравнении с 25% при нейролизисе под контролем компьютерной томографии и более стойкий анальгетический эффект к 12 неделе (30% и 0%) соответственно. Сходные результаты были получены в рандомизированном исследовании, включившем 56 пациентов. Эффективность в группе эндосонографической навигации была выше (70% против 30%, P = 0,044), как и продолжительность анальгетического эффекта.

Опираясь на данные большой выборки исследований, можно заключить, что нейролизис чревного сплетения под контролем эндосонографии является эффективным более чем в двух третях случаев методом длительного обезболивания у пациентов с неоперабельными злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны. Отсутствие стандартизованной техники выполнения вмешательства, зависимость от опыта / предпочтений оператора и большая гетерогенность анализируемых в исследованиях показателей значительно затрудняют систематизацию получаемых данных и ограничивают широкое применение нейролизиса у онкологических пациентов. Проведение дальнейших проспективных исследований с четко обозначенными параметрами позволит определить значение этой методики в паллиативной терапии и улучшить качество жизни в группе пациентов с выраженным абдоминальным болевым синдромом.

Литература

1. *Adler D G. Interventional Endoscopic Ultrasound Springer 2019*

2. *Alt-Epping B, Nauck F. Palliative Care in Oncology Springer 2015*

3. *Alvarez-Sanchez M V, Jenssen C, Faiss S, Napoleon B. Interventional endoscopic ultrasonography: an overview of safety and complications Surg Endosc (2014) 28:712–734*

4. *Bang J Y, Sutton B, Hawes R, Varadarajulu S EUS-guided celiac ganglion radiofrequency ablation versus celiac plexus neurolysis for palliation of pain in pancreatic cancer: a randomized controlled trial Gastrointest Endosc. 2019 Jan;89(1):58-66*

5. *Bhutani MS Endoscopic ultrasound comes of age: Mature, established, creative and here to stay! Endosc Ultrasound. 2014 Jul;3(3):143-51*

6. *Dhir V, Paramasivam RK, Lazaro JC and Maydeo A The role of therapeutic endoscopic ultrasound now and for the future Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 8(7), 775–791 (2014)*

7. *Fabbri C, Luigiano C, Lisotti A et al. Endoscopic ultrasound-guided treatments: Are we getting evidence based - a systematic review World J Gastroenterol 2014 July 14; 20(26): 8424-8448*

8. *Fusaroli P, Jenssen C, Hocke M et al. EFSUMB Guidelines on Interventional Ultrasound (INVUS), Part V - EUS-Guided Therapeutic Interventions (short version) Ultraschall Med. 2016 Aug;37(4):412-20.*

9. *Hao Si-Jie 1, Xu Wei-Jia, Di Yang et al. How to improve the efficacy of endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis in pain management in patients with pancreatic cancer: analysis in a single center Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2014 Feb;24(1):31-5.*

10. *Hawes R, Fockens P, Varadarajulu S. Endosonography Elsevier 2019*

11. *Kanno Y, Koshita S, Masu K et al. Efficacy of EUS-guided celiac plexus neurolysis compared with medication alone for unresectable pancreatic cancer in the oxycodone/fentanyl era: a prospective randomized control study Gastrointest Endosc . 2020 Jul;92(1):120-130.*

12. *Koulouris AI, Banim P, Hart AR. Pain in Patients with Pancreatic Cancer: Prevalence, Mechanisms, Management and Future Developments. Dig Dis Sci. 2017 Apr;62(4):861-870*

13. *Lu F, Dong J, Tang Y et al. Bilateral vs. unilateral endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis for abdominal pain management in patients with pancreatic malignancy: a systematic review and meta-analysis Support Care Cancer. 2018 Feb;26(2):353-359.*

14. *Luz LP, Al-Haddad MA, DeWitt JA EUS-guided celiac plexus interventions in pancreatic cancer pain: An update and controversies for the endosonographer Endosc Ultrasound. 2014 Oct;3(4):213-20*

15. *Oh SY, Irani S, Kozarek RA. What are the current and potential future roles for endoscopic ultrasound in the treatment of pancreatic cancer? World J Gastrointest Endosc. 2016 Apr 10;8(7):319-29*

16. *Praveer Rai, Lokesh CR, Harish KC Endoscopic ultrasound–guided celiac plexus neurolysis improves pain in gallbladder cancer Indian J Gastroenterol . 2020 Apr;39(2):171-175*

17. *Sahai A V EUS-guided celiac ganglia neurolysis versus celiac plexus neurolysis: dying to know which is better Gastrointest Endosc. 2017 Oct;86(4):664-665.*

18. *Seicean A. Celiac plexus neurolysis in pancreatic cancer: The endoscopic ultrasound approach World J Gastroenterol 2014 January 7; 20(1): 110-117*

19. *Wagh MS Wani SB Gastrointestinal Interventional Endoscopy Advanced Techniques Springer 2020*

20. *Widmer J L. and Kahaleh M Endoscopic Ultrasound-Guided Treatment beyond Drainage:Hemostasis, Anastomosis, and Others Clin Endosc 2014;47:432-439*

21. *Wyse JM, Battat R, Sun S et al. Practice guidelines for endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis. Endosc Ultrasound. 2017 Nov-Dec;6(6):369-375*

22. *Wyse JM, Sahai AV. Endoscopic Ultrasound-Guided Management of Pain in Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer: an Update. Curr Treat Options Gastroenterol. 2018 Dec;16(4):417-427*

23. *Yasuda I, Wang H Endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block and neurolysis. Dig Endosc. 2017 May;29(4):455-462.*

24. *Zhu J, Jin Z Interventional Therapy for Pancreatic cancer Gastrointest Tumors 2016;3:81–89*

II. ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ СТЕНТИРОВАНИЯ ОРГАНОВ ЖКТ

Злокачественные новообразования органов пищеварительного тракта занимают ведущие позиции по количеству впервые выявленных случаев и летальности в структуре онкологических заболеваний. В последние годы достигнуты определенные успехи в рамках программ скрининга и диагностики на ранних этапах опухолевого процесса, при этом доля пациентов с IV стадией опухолевого процесса по-прежнему высока. Одним из наиболее частых симптомов генерализованных опухолей пищеварительного тракта является нарушение проходимости. В большинстве случаев, учитывая распространенность опухолевого процесса и тяжелое состояние больных, выполнение оперативного вмешательства (даже паллиативного) сопряжено с высокой частотой осложнений и ранней послеоперационной летальностью, длительным стационарным лечением и снижением качества жизни. Первые попытки нехирургического восстановления проходимости пищеварительного тракта предпринимались еще в XIX веке, однако широкое распространение эти методики получили в последние 30–40 лет с развитием внутрипросветной эндоскопии и созданием сплавов с «памятью формы». Малоинвазивной паллиативной операцией выбора у пациентов со злокачественным стенозом пищеварительного тракта является стентирование (эндопротезирование). Применение этой методики позволяет достигнуть восстановления просвета органа в короткие сроки с минимальной частотой осложнений и тем самым значительно улучшить качество жизни пациента.

Подавляющее большинство современных стентов выполнено из нитинола (никидида титана) благодаря ряду свойств этого материала – биологической инертности, «памяти формы», эластичности, отсутствию намагничивания.

«Идеальный стент» для установки в опухолевую стриктуру пищеварительного тракта должен иметь следующие свойства: хорошую визуализацию при рентгеноскопии, прогнозируемые характеристики раскрытия (контролируемое сокращение длины и расширение просвета в определенные сроки), равномерное расширение просвета без болевого синдрома, надежную фиксацию и возможность безопасного удаления. Стенты различаются по своим свойствам, определяемым используемым материалом, конструкцией, формой и наличием покрытия.

Саморасширяющиеся стенты подразделяют:

- по используемому материалу – металлические, полимерные;
- по конструкции – цельные, сегментарные;
- по форме – цилиндрические, с воронками;
- по локализации патологического процесса – пищеводные, пилородуоденальные, колоректальные;
- по наличию покрытия – непокрытые, частично покрытые, полностью покрытые.

Крайне важно правильно подобрать стент исходя из цели вмешательства, локализации и характеристик патологического процесса. Длина стента должна превышать протяженность стеноза на 3–4 см (по 1,5–2 см с каждой стороны).

ТЕХНИКА ОПЕРАЦИИ

Стентирование пищеварительного тракта может быть выполнено под рентгенологическим, эндоскопическим и комбинированным (рентгенологическим и эндоскопическим) контролем.

Стентирование под рентгенологическим контролем наиболее часто применяется при стенозе пищевода, прямой и левой половины ободочной кишки. После контрастирования уточняются локализация и протяженность стенозированного участка. С помощью поискового катетера гидрофильная струна проводится через область сужения, затем выполняется замена на жесткий проводник. Под рентгенологическим контролем доставочное устройство со стентом позиционируется в области сужения (средняя метка стента – в середине стриктуры). Затем выполняется установка стента путем стягивания наружной оболочки. После установки стента выполняется рентгенологическое исследование с контрастом для оценки положения стента.

Стентирование под комбинированным контролем может быть выполнено при стенозе пищевода, желудка, двенадцатиперстной, начальных отделов тощей и всех отделов ободочной кишки. После проведения эндоскопа к области опухолевого стеноза выполняются этапы, соответствующие таковым при рентгенологическом способе установки. При установке раскрытие стента оценивается как рентгенологически, так и эндоскопически.

Стентирование под эндоскопическим контролем возможно при наличие остаточного просвета органа, проходимого для ультратонкого эндоскопа. Локализация и протяженность стеноза оцениваются под прямым визуальным контролем. Контроль раскрытия стента осуществляется с помощью параллельно проведенного эндоскопа.

По данным ряда исследований, ни один из методов не имеет преимуществ, однако наиболее часто применяется комбинированный метод.

СТЕНТИРОВАНИЕ ПИЩЕВОДА

Основными целями паллиативного стентирования пищевода являются облегчение дисфагии и улучшение нутритивного статуса пациента. С этой целью возможно выполнение целого ряда вмешательств (лучевая терапия, эндоскопическая реканализация пищевода), однако стентирование является предпочтительным методом восстановления перорального питания.

В ряде сравнительных исследований показано увеличение выживаемости в группе стентирования в сравнении с формированием гастро/энтеростомы. Также пациенты отмечали улучшение качества жизни при оценке по ряду параметров (в частности, питание и проблемы с дыханием).

Стентирование пищевода показано пациентам с короткой ожидаемой продолжительностью жизни (не более 3 мес.). Разработан ряд прогностических шкал для выявления потенциальных кандидатов, однако их валидатность не оценена. Наличие отдаленных метастазов и высокий балл по ECOG оценен как показатель плохого прогноза длительной выживаемости.

Возникновение у пациента эзофагореспираторного свища является негативным фактором для оценки ожидаемой продолжительности жизни и качества жизни у пациентов с раком пищевода. Стратегия лечения должна быть прежде всего ориентирована на быстрое нивилирование симптомов дисфагии и аспирации и тем самым на улучшение качества жизни. Клинический успех стентирования при эзофагореспираторной фистуле варьирует от 56 до 100% Факторами, ассоциированными с негативным результатом лечения, являются проксимальная локализация свища, размер более 1 см, ECOG 3–4.

После успешного закрытия свища частота рецидива составляет 0–39%. В большинстве случаев удается выполнить повторное вмешательство (коррекцию положения стента или рестентирование) для закрытия свища.

Стентирование дыхательных путей увеличивает частоту успешного закрытия свища, особенно в случае опухолевой инфильтрации трахеи и главных бронхов.

Наиболее часто в практике используются полностью покрытые и частично покрытые металлические стенты. По данным серии исследований, частично покрытые и полностью покрытые стенты не имеют преимуществ, так же как и стенты с наличием и отсутствием антирефлюксного клапана. Частота осложнений после установки частично покрытых стентов составляет 18%, покрытых – 21%. Наиболее часто в раннем послеоперационном периоде отмечается рефлюкс – 9,3%, выраженный болевой синдром – 8,7% и кровотечение – 7,6% случаев. В отсроченном периоде рефлюкс и выраженный болевой синдром отмечались в 15%, прорастание/обрастание стента – в 14% случаев.

При оценке качества жизни пациентов после стентирования пищевода с использованием шкал QLQ-C30 и EORTC QLQ-Esophagus (OES), по данным обзорного исследования, статистически значимое облегчение дисфагии отмечено сразу после стентирования, и это улучшение сохранялось до 8 недель. Глобальный статус и все функциональные показатели также значительно улучшились после стентирования в сравнении с исходным уровнем. Из негативных последствий стентирования, оказывавших влияние на качество жизни, пациенты наиболее часто отмечали болевой синдром.

До 50% пациентов в период 4–10 недель после стентирования отмечали рецидив дисфагии, что приводило к снижению качества жизни пациентов. Применение брахитерапии в сочетании со стентированием ассоциировано с увеличением продолжительности жизни и длительности перорального питания. Многообещающим является применение стентов с имплантированными гранулами радиоактивного изотопа I 125, однако широкое применение в клинической практике на данном этапе возможно только после накопления данных многоцентровых исследований.

ПИЛОРОДУОДЕНАЛЬНОЕ СТЕНТИРОВАНИЕ

Стеноз выходного отдела желудка и/или двенадцатиперстной кишки является осложнением распространенного или генерализованного опухолевого процесса (злокачественные новообразования желудка, поджелудочной железы, внепеченочных желчных протоков) и проявляется тяжестью в верхних отделах живота, тошнотой и рвотой. Возобновление перорального питания не только улучшает качество жизни пациентов, но и позволяет поддерживать их нутритивный статус, водно-электролитный баланс и снизить риск аспирационной пневмонии.

Восстановление проходимости пищеварительного тракта у пациентов с нерезектабельными опухолями выходного отдела желудка и двенадцатиперстной кишки возможно двумя способами: формирование обходного анастомоза между интактной частью желудка и тонкой кишкой (оперативным доступом или под контролем эндоскопического ультразвука) или стентирование опухолевого стеноза саморасширяющимся стентом. Перед выполнением вмешательства необходимо проведение рентгенологического исследования с контрастом и эндоскопического исследования для оценки локализации, степени и протяженности стеноза. Выработка четких критериев отбора пациентов для пилородуоденального стентирования затруднена из-за выраженной гетерогенности групп пациентов (выраженная вариабельность прогноза в зависимости от первичной локализации опухолевого процесса). Эндопротезирование является методом выбора у пациентов с ожидаемой выживаемостью не более 6 мес., что потенциально предсказуемо при оценке по

ECOG >1. Показанием к стентированию является возможность питаться только жидкой пищей (оценка по шкале GOOS < 2).

Преимуществами стентирования являются быстрое восстановление перорального питания (через 24–48 часов), сокращение сроков госпитализации (3–7 суток). Выполнение стентирования технически возможно в 93–97% случаев, клинический результат достигается в 84–93% случаев. Применение покрытых и непокрытых стентов одинаково эффективно, при этом частота осложнений статистически значимо не отличается. Частота повторных вмешательств составляет 20–25% и связана с прорастанием/обрастанием по краю стента или миграцией.

Абсолютным противопоказанием к установке саморасширяющегося стента является перфорация. Карциноматоз брюшины является относительным противопоказанием к установке пилородуоденального стента, поскольку у многих пациентов отмечаются мультифокальные уровни обструкции, более того, даже в случае клинического успеха улучшение часто бывает кратковременным. Наиболее оправданно стентирование у пациентов с перитонеальным карциноматозом в случае единственной доминирующей стриктуры с выраженной дилатацией проксимальных отделов.

По данным ряда исследований, качество жизни после стентирования выше в сравнении с оперативным лечением по таким показателям, как уменьшение боли, рефлюкса и регургитации, улучшение перорального питания. Однако осложнения, требующие повторных вмешательств, значительно ухудшают прогноз и качество жизни пациентов. По данным исследования, авторы которого оценивали качество жизни у пациентов после стентирования и формирования обходного анастомоза по поводу стенозирующего рака желудка по шкале EQ-5D-5L, через 6 мес. после стентирования пациенты отмечали значительное ухудшение качества жизни.

Формирование гастроэнтероанастомоза под контролем эндосонографии сопоставимо с хирургическим методом и стентированием по частоте технического и клинического успеха, при этом сопровождается меньшей частотой осложнений и необходимостью повторного вмешательства. Эта методика может рассматриваться как операция выбора у пациентов с более длительной ожидаемой продолжительностью жизни, однако необходимо накопление материала для оценки возможности ее применения в клинической практике с учетом кривой обучения оператора.

Колоректальное стентирование

Симптомы кишечной непроходимости, вызванные опухолевой обтурацией просвета толстой кишки, отмечаются у 8–20% пациентов. Клинические подходы к лечению этой группы пациентов неоднозначны.

Стентирование показано только пациентам с клинической и рентгенологической картиной толстокишечной непроходимости. Наличие стенозирующей опухоли по данным эндоскопического исследования является фактором риска развития толстокишечной непроходимости в процессе химиотерапии, но не показанием к вмешательству. Профилактическое стентирование недопустимо ввиду риска летальных осложнений. В настоящее время отсутствует единая классификация для оценки тяжести симптомов кишечной непроходимости. Наиболее простая в использовании шкала предложена японскими авторами (CROSS), при этом значение, при котором показано выполнение стентирования, не определено.

Абсолютным противопоказанием к стентированию является перфорация толстой кишки.

Четыре метаанализа, включившие рандомизированные и нерандомизированные исследования, сравнивали результаты паллиативного стентирования и хирургического ле-

чения у пациентов с кишечной непроходимостью опухолевого генеза. Технический успех стентирования был достигнут в 88–100% случаев, этот показатель соизмерим с таким в группе хирургического лечения. Клинический успех был значительно чаще достигнут в группе хирургического лечения, в сравнении с эндоскопической группой (96 и 86,1% случаев). В двух исследованиях отмечено значительное снижение риска ранней послеоперационной летальности (ОШ 0,31; 95% ДИ 0,15%–0,64%; P<0,01), в двух других статистически значимых различий не отмечено. Не отмечено также статистически значимых различий в частоте осложнений между группами, при этом показан более высокий риск ранних осложнений в хирургической группе (ОШ 0,57; 95% ДИ 0,11%–1,22%; P =10). Установка колоректальных стентов значительно сокращает длительность стационарного лечения (в том числе в отделении реанимации и интенсивной терапии), а также уменьшает время до начала медикаментозной противоопухолевой терапии.

По данным рандомизированного исследования Young и соавт., стентирование у пациентов со стенозирующими опухолями ободочной кишки сопряжено с улучшением показателей качества жизни по шкале EuroQOL EQ-5D на протяжении всего периода наблюдения (до 12 мес).

У пациентов с толстокишечной непроходимостью, вызванной канцероматозом брюшины, стентирование ассоциировано со значительно худшими результатами (клинический успех, частота повторных вмешательств) в сравнении с опухолевой обтурацией толстой кишки. Возможной причиной является наличие множественных уровней стеноза, в том числе сочетание тонко- и толстокишечной непроходимости.

Установка стента при локализации дистального края опухоли менее чем в 5 см от аноректальной линии является фактором риска выраженного болевого синдрома, тенезмов, недержания. В сравнительном исследовании показано преимущество стентирования прямой кишки в ближайшем послеоперационном периоде в сравнении с хирургическим методом, при этом в отдаленном периоде лучшие показатели качества жизни отмечались в группе паллиативного хирургического лечения.

В другом исследовании при оценке качества жизни пациентов после стентирования через 1, 3, 6 мес. по шкалам EQ-5D- 5L и визуальной аналоговой шкале отмечено, что стентирование ободочной кишки значительно улучшало качество жизни в сравнении со стентированием опухоли прямой кишки.

Основной целью паллиативного лечения пациентов с неоперабельными злокачественными новообразованиями пищеварительного тракта, осложненными стенозированием просвета, является достижение адекватного улучшения проходимости при минимальной длительности стационарного лечения, частоты осложнений и повторных вмешательств и как следствие улучшение качества жизни пациентов. Выполнение эндоскопического стентирования позволяет выполнить вышеуказанные требования при правильном определении показаний, выборе стента и мониторинге состояния пациентов на амбулаторном этапе. Целый ряд вопросов, касающихся эндопротезирования пищеварительного тракта, остается нерешенным, и подходы к выполнению этих вмешательств изменяются в результате накопления и анализа получаемых данных.

Литература

1. *Abelson JS, Yeo HL, Mao J et al. A long-term postprocedural outcomes of palliative emergency stenting vs stoma in malignant large bowel obstruction. JAMA Surg 2017; 152: 429–435*

2. *Alcantara M, Serra X, Bombardo J et al. Colorectal stenting as an effective therapy for preoperative and palliative treatment of large bowel obstruction: 9 years' experience. Techn Coloproctol 2007; 11: 316–322*

3. *Fiori E et al. Palliative Surgery or Metallic Stent Positioning for Advanced Gastric Cancer: Differences in QOL. Medicina (Kaunas). 2021. Apr 28;57(5):428*

4. *Fiori E, Crocetti D, Sapienza P et al. Colon or Rectal Stent Positioning for Advanced Cancer Influences Quality of Life: A Critical Point of View.Anticancer Res. 2021 Apr;41(4):1945-1950.*

5. *Homs M Y V, Kuipers E J, Siersema P D Palliative therapy J Surg Oncol 2005 Dec 1;92(3):246-56.*

6. *Jue TL, Storm AC, Naveed M ASGE Standards of Practice Committee ASGE guideline on the role of endoscopy in the management of benign and malignant gastroduodenal obstruction Gastrointest Endosc. 2021 Feb;93(2):309-322.*

7. *Kim BK, Hong SP, Heo HM et al. Endoscopic stenting is not as effective for palliation of colorectal obstruction in patients with advanced gastric cancer as emergency surgery. Gastrointest Endosc 2012; 75: 294–301*

8. *Kim JH, Song HY, Park JH et al. Metallic stent placement in the palliative treatment of malignant colonic obstructions: primary colonic versus extracolonic malignancies. J Vasc Intervent Radiol 2011; 22: 1727–1732*

9. *Kozarek R, Baron T, Song Ho-Young Self-Expanding Stents in Gastrointestinal Endoscopy Springer 2013*

10. *Orr J, Lockwood R ,Gamboa A et al. Enteral Stents for Malignant Gastric Outlet Obstruction: Low Reintervention Rates for Obstruction due to Pancreatic Adenocarcinoma Versus Other Etiologies J Gastrointest Surg. 2021 Mar;25(3):720-727*

11. *Selinger CP, Ramesh J, Martin DF. Long-term success of colonic stent insertion is influenced by indication but not by length of stent or site of obstruction. Int J Colorectal Dis 2011; 26: 215–218*

12. *Shin SJ, Kim TI, Kim BC et al. Clinical application of self-expandable metallic stent for treatment of colorectal obstruction caused by extrinsic invasive tumors. Dis Colon Rectum 2008; 51: 578–583*

13. *Spaander MCW, van der Bogt RD, Baron TH et al. Esophageal stenting for benign and malignant disease: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. Endoscopy. 2021 Jul;53(7):751-762.*

14. *Takahashi H, Okabayashi K, Tsuruta M et al. Self-expanding metallic stents versus surgical intervention as palliative therapy for obstructive colorectal cancer: a meta-analysis. World J Surg 2015; 39: 2037–2044.*

15. *Tinusz B, Soós A, Hegyi P et al. Efficacy and safety of stenting and additional oncological treatment versus stenting alone in unresectable esophageal cancer: A meta-analysis and systematic review Radiother Oncol. 2020 Jun;147:169-177.*

16. *Trompetas V, Saunders M, Gossage J et al. Shortcomings in colonic stenting to palliate large bowel obstruction from extracolonic malignancies. Int J Colorectal Dis 2010; 25: 851–854.*

17. *Upchurch E, Ragusa M, Cirocchi R. Stent placement versus surgical palliation for adults with malignant gastric outlet obstruction Cochrane Database Syst Rev. 2018 May 30;5(5):CD012506.*

18. *van Hooft J, Veld JV, Arnold D et al. Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2020. Endoscopy 2020 May;52(5):389-407.*

19. *Yoon J, Kwon SH, Lee CK et al. Radiologic placement of uncovered stents for the treatment of malignant colonic obstruction proximal to the descending colon. Cardiovasc Interv Radiol 2017; 40: 99–105.*

20. *Young CJ, De-Loyde KJ, Young JM et al. Improving quality of life for people with incurable large-bowel obstruction: randomized control trial of colonic stent insertion. Dis Colon Rectum 2015; 58: 838–849.*

21. *Zhao XD, Cai BB, Cao RS et al. Palliative treatment for incurable malignant colorectal obstructions: a meta-analysis. World J Gastroenterol 2013; 19: 5565–5574.*

III. ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ УСТАНОВКИ ГАСТРОСТОМЫ

Более 40% пациентов со злокачественными новообразованиями головы и шеи испытывают затруднения с пероральным питанием. Основными причинами являются обструктивный эффект опухоли, мукозит вследствие агрессивного лечения с использованием высоких доз лучевой терапии и / или химиотерапии и снижение аппетита. Пациенты с адекватным исходным статусом питания могут переносить до 10 дней частичного голодания, прежде чем произойдет серьезный катаболизм белка. Однако более длительные периоды голодания, в зависимости от исходного состояния здоровья пациента, могут иметь неблагоприятные последствия. Энтеральное питание имеет ряд преимуществ перед парентеральным у пациентов с сохраненной функцией пищеварительного тракта.

1. Поддержание нормальной функции желудочно-кишечного тракта (барьерной, иммунной и др.).

2. Отсутствие осложнений, связанных с наличием длительного венозного доступа.

При невозможности перорального приема пищи энтеральное питание может осуществляться двумя способами:

- через зонд, проведенный в пищеварительный тракт (желудок, двенадцатиперстную или тонкую кишку) через естественные отверстия (чаще через носовой ход);
- через искусственно сформированные доступы (гастростому или энтеростому).

Назоэнтеральные трубки (назогастральный, назодуоденальный и назоеюнальный зонд) используются для кратковременного (<30 дней) энтерального питания пациентов с сохраненными защитными рефлексами дыхательных путей. В случае необходимости более длительного питания показано питание через стому. Гастростома или энтеростома может быть сформирована хирургическим (лапаротомным лапароскопическим или мини-доступом) или малоинвазивным (под рентгенологическим, ультразвуковым или эндоскопическим контролем) доступом.

До 30% пациентов со злокачественными новообразованиями головы и шеи нуждаются в гастростомии в процессе лечения в связи с нутритивной недостаточностью. По данным мультивариантного анализа, факторами риска были пожилой возраст, высокая процентная потеря веса до начала лечения и доза облучения. При этом высокая частота инфекционных осложнений, связанная с гастростомией, во время лечения может привести к паузе в проведении химиолучевой терапии и, следовательно, худшим результатам противоопухолевой терапии. Исходя из этого рассматривается стратегия профилактической гастростомии. По данным систематического обзора и ряда проспективных сравнительных исследований, у пациентов с опухолями головы и шеи, получающих комбинированную химиолучевую терапию, профилактическая установка гастростомы была сопряжена с меньшей потерей веса, более высоким качеством жизни и меньшим количеством побочных эффектов специфического лечения.

Описаны две техники выполнения эндоскопической гастростомии:

- пероральная «pull» техника;
- прямая чрескожная « push» техника.

Частота технического успеха гастростомии составляет 99,5%. Причинами неудачи являются: невозможность добиться адекватной трансиллюминации на передней брюшной стенке; полный стеноз на уровне гортаноглотки, пищевода; ранее выполненная субтотальная резекция желудка.

Пероральная «pull» техника получила наибольшее распространение и в сравнении с хирургической гастростомией ассоциирована с низкой частотой осложнений и летальностью (0,5–2%).

В случае прямой чрескожной гастростомии используется гастростомическая трубка с дистальным баллоном. Эта методика применяется в случаях, когда пероральная техника не может использоваться (стриктура пищевода, резкое ограничение подвижности нижней челюсти). Также использование этой техники снижает риск имплантационного метастазирования, поскольку трубка не контактирует с опухолью. Основной проблемой применения прямой эндоскопической гастростомии является фиксация передней стенки желудка к передней брюшной стенке и, следовательно, риск миграции гастростомической трубки. Существуют две разновидности фиксации передней стенки желудка – П-образными швами (используется стандартный монофиламентный шовный материал) с помощью специального устройства и Т-образными фиксаторами (входят в гастростомический набор). Баллон на дистальном конце гастростомической трубки также обеспечивает дополнительную фиксацию и предотвращает ее миграцию.

ПОДГОТОВКА К ОПЕРАЦИИ

Ряд рандомизированных исследований продемонстрировал различные результаты применения антибиотикопрофилактики для уменьшения частоты инфекционных осложнений. В последнем системном анализе 12 плацебоконтролируемых исследований (1271 пациент) Кокрейновской базы данных отмечено значительное снижение риска раневой инфекции ОР = 0,36 (95 ДИ 0,26–0,50). Оптимальное время введения антибиотиков до операции не определено, но в большинстве исследований наиболее рациональным определен интервал 30 минут до вмешательства. Пациенты, которым назначена антибактериальная терапия, не нуждаются в антибиотикопрофилактике перед вмешательством.

ПЕРОРАЛЬНАЯ ТЕХНИКА

Эндоскопическое исследование выполняется в положении на спине. Во время исследования желудок максимально раздувается газом (в идеале углекислым газом) с целью обеспечения максимального «приближения» передней стенки желудка и передней брюшной стенки и предотвращения интерпозиции органов между ними. Точка пункции определяется в области наиболее яркой трансиллюминации на передней брюшной стенке и контролируется надавливанием (пальцем или инструментом) для уточнения локализации на передней стенке желудка. Ассистент отмечает эту точку на коже, после чего выполняется тщательная обработка кожи согласно всем правилам асептики и антисептики. Затем выполняется местная послойная инфильтрационная анестезия передней брюшной стенки. Обычно используется стандартная инъекционная игла, в случае достаточно выраженной подкожной клетчатки можно использовать иглу для спинальной пункции. Следующим этапом выполняется разрез тканей передней брюшной стенки скальпелем (обычно присутствующим в наборе). Размер скальпеля соответствует диаметру гастростомической трубки, и разрез выполняется вертикальным проведением скальпеля. Не следует расширять кожный разрез, обычно он составляет 4–5 мм. Затем выполняется пункция передней стенки желудка иглой с гильзой. Игла проводится вертикально резким движением двумя руками (игла фиксируется большими и указательными пальцами, мизинцы ограничивают глубину проведения) под прямым эндоскопическим контролем. Очень важно поддерживать максимальную инсуффляцию в течение всей операции для профилактики

повреждения задней стенки желудка. После успешной пункции игла извлекается, а через оставленную гильзу в просвет желудка проводится нить, имеющаяся в наборе. Ассистент захватывает нить инструментом, проведенным через канал эндоскопа (как правило, полипэктомической петлей или захватом для удаления инородных тел). Эндоскоп извлекается, к захваченному концу нити фиксируется гастростомическая трубка, которую оператор за другой конец нити методом «тракции» проводит и устанавливает в соответствующую позицию. Ассистент эндоскопически контролирует положение дистальной воронки гастростомической трубки, она должна плотно прилегать к передней стенке желудка и деформировать ее, а также свободно вращаться. После подтверждения правильной позиции трубки осуществляется ее фиксация на коже (модель фиксатора несколько отличается у разных производителей). На область гастростомы укладывается асептическая повязка.

ПРЯМАЯ ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ГАСТРОСТОМИЯ

Этапы операции полностью совпадают с ранее описанными для пероральной техники до разреза кожи. После обработки кожи и местной анестезии выполняется гастропексия одним из способов (П-образными швами или Т-образными фиксаторами) в трех точках (равносторонний треугольник со стороной около 20 мм) под эндоскопическим контролем. Затем выполняются разрез кожи и пункция передней стенки желудка. По гильзе проводится жесткая струна-проводник (желательно позиционировать ее в направлении антрального отдела желудка). Гильза удаляется и по струне проводится бужирование (бужи находятся в наборе) до соответствующего гастростомической трубке диаметра. После проведения трубки баллон на дистальном конце раздувается изотоническим раствором натрия хлорида и трубка фиксируется на коже.

ОСЛОЖНЕНИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Частота интраоперационных осложнений, не связанных с седацией, составляет 0,1%, но они, как правило, являются жизнеугрожающими. Наиболее часто отмечается повреждение органов брюшной полости (ободочной или тонкой кишки, печени, селезенки) с развитием перитонита или кровотечения.

Факторами риска кровотечения являются прием антикоагулянтов и предшествовавшее вмешательство на органах брюшной полости. Выраженное интраоперационное кровотечение достаточно редкое осложнение (не более 0,3%) и обычно связано с прямым повреждением левой желудочной и желудочно-сальниковой артерии. Также причиной массивного кровотечения может быть повреждение печени. В большинстве случаев кровотечение диагностируется в процессе вмешательства и выполняется надежный гемостаз одним из доступных способов. Наибольшую опасность составляют скрытые кровотечения, поэтому пациент после выполнения гастростомии нуждается в динамическом наблюдении в условиях стационара. Методами профилактики осложнений являются тщательный отбор пациентов с учетом противопоказаний к выполнению чрескожной эндоскопической гастростомии и соблюдение всех описанных технических приемов (максимальная инсуфляция в процессе всей операции, выполнение вмешательства только в точке максимальной трансиллюминации, использование аспирационной пробы при выполнении местной анестезии) и этапов операции.

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Частота осложнений в послеоперационном периоде составляет 4,8–26,2%. При ретроспективной оценке данных более 400 пациентов, которым была выполнена эндоскопическая гастростомия, выполнение вмешательства у онкологических пациентов являлось фактором риска ранних осложнений (в первые 7 суток), тогда как возраст старше 70 лет и сахарный диабет отмечены как факторы риска поздних осложнений.

Инфекционные осложнения отмечаются наиболее часто и ограничиваются раневой инфекцией. Редко отмечается формирование абсцесса или флегмоны передней брюшной стенки. В случаях локальной раневой инфекции, проявляющейся болями, гиперемией, уплотнением и появлением гноевидного экссудата, лечение заключается в назначении антибиотиков парентерально, местном применении антисептиков и регулярных перевязках. В случаях отрицательной динамики (распространение инфекционного процесса) выполняется хирургическая операция с санацией и дренированием.

«Бампер синдром» заключается в миграции дистальной воронки гастростомической трубки под слизистую оболочку желудка в ткани желудочной стенки или передней брюшной стенки и описан в 1–4% случаев. Предположительным механизмом развития этого осложнения является формирование фокального участка ишемии и некроза за счет чрезмерной тракции гастростомической трубки. Клинически «бампер синдром» проявляется дисфункцией гастростомической трубки (нарушением проходимости и подтеканием питания) и может сочетаться с другими осложнениями (прежде всего инфекционными). В случае неполного «бампер синдрома» часть внутренней воронки визуализируется в просвете желудка и возможна ее эндоскопическая репозиция. В случаях полного «бампер синдрома» для репозиции через гастростомическую трубку под рентгенологическим и эндоскопическим контролем проводится мягкая струна-проводник с последующим рассечением слизистой оболочки желудка. В случае невозможности проведения струны трубку извлекают и выполняют хирургическую или повторную эндоскопическую гастростомию в другой точке.

Подтекание через гастростому параллельно трубке желудочного содержимого отмечается в 2% случаев. В публикациях рассматриваются различные факторы риска развития этого осложнения, среди которых раневая инфекция, гиперсекреция соляной кислоты, парез желудка, «бампер синдром», наличие грануляций вокруг трубки. С целью купирования возможно назначение антисекреторных и прокинетических препаратов, местное лечение с применением средств по уходу за стомой уменьшает мацерацию кожи. В случае отсроченного персистирующего подтекания желудочного содержимого производится удаление трубки на 48 часов для частичного рубцевания гастростомы.

Дислокация трубки описана в 13–29% случаев. Лечение этого осложнения зависит от сроков его развития, поскольку гастростомический канал полностью формируется в течение 4 недель. Если миграция трубки отмечена после 4 недель от момента операции, возможна установка низкопрофильной гастростомической трубки по ранее сформированному каналу без эндоскопического контроля. В случае ранней миграции риск развития серьезных осложнений (абсцесса или перитонита) достаточно высок. В этих случаях «слепое» проведение трубки противопоказано. Пациенту назначают парентеральное питание, антибактериальную терапию и строгое динамическое наблюдение. При отсутствии симптомов инфекционных осложнений выполняется повторная чрескожная гастростомия в другой точке.

В случае дистальной миграции трубки развивается клиническая картина стеноза выходного отдела желудка. Как правило, это состояние отмечается при неправильном расположении наружного фиксатора или его поломке. Для профилактики этого осложнения возможна установка низкопрофильной трубки.

ИМПЛАНТАЦИОННЫЕ МЕТАСТАЗЫ

Недавний метаанализ продемонстрировал риск данного осложнения 0,5% (95% ДИ 0,4–0,7%) случаев. Риск частоты развития этого осложнения составил 0,56% (95% ДИ 0,40–0,79%) в группе «pull» метода и 0,29% (95% ДИ, 0,15–0,55%) в группе «push» метода.

УХОД ЗА ГАСТРОСТОМОЙ

Одной из важнейших составляющих обеспечения полноценного энтерального питания через гастростомическую трубку является обучения пациента и/или его родственников правилам ухода за гастростомой. Особое внимание следует уделить обучению гигиеническим процедурам, манипуляциям с самой трубкой (ротация, перемещение наружного фиксатора), объему и характеру питания. По данным анкетирования, только 15% пациентов и их родственников получили исчерпывающие ответы и прошли обучение после чрескожной гастростомии, поэтому необходимо продолжать совершенствовать работу в этом направлении.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Принятие решения о выполнении гастростомии у пациентов и их родственников зачастую бывает эмоционально окрашенным. На принятие решения оказывают существенное влияние культура, религия и уровень образования, а также предпочтения лечащего врача.

По данным проспективного исследования при анкетировании 20% пациентов показали, что кормление через гастростому было трудоемким и оказывало существенное влияние на их повседневную жизнь, и около трети сожалели о данном согласии для проведения операции.

По данным системного обзора, посвященного оценке влияния энтерального зондового питания и питания через гастростому на качество жизни пациентов, в 9 из 14 исследований получены результаты, свидетельствующие о преимуществе гастростомии. В то же время в пяти исследованиях не показано значительной разницы или снижение качества жизни.

В пяти исследованиях изучалось влияние гастростомии на качество жизни пациентов со злокачественными новообразованиями головы и шеи. Авторы не наблюдали значительных изменений в средних показателях индекса EuroQOL для пациентов (0,70 до и 0,710 через 3 мес. после гастростомии; $p = 0,83$). По данным другого исследования, получены данные о снижении показателей во всех доменах UW-QOL по сравнению с пациентами без гастростомы или после ее удаления. Bannerman и соавт. не обнаружили значимой разницы в оценках SF-36 на момент установки трубки и в ходе наблюдения через 1, 6, 12 мес., за исключением оценки физической активности. Тем не менее при оценке PEG-Qu через 6 и 12 мес. 71% и 75% пациентов соответственно выразили положительное общее влияние гастростомии на качество жизни. Учитывая выраженную гетерогенность групп, крайне важно, чтобы пациенты и, в соответствующих случаях, их родственники

могли получать точную информацию о потенциальных преимуществах, ограничениях и нежелательных явлениях, связанных с возможными видами питания.

У пациентов со злокачественными новообразованиями органов головы и шеи ввиду ряда причин наиболее часто отмечается затруднение или невозможность адекватного перорального питания во время и после окончания лечения. При этом дефицит массы тела является важным независимым предиктором выживаемости в этой группе пациентов. Основная цель нутритивной поддержки состоит в обеспечении полноценного сбалансированного энтерального питания с применением современных малоинвазивных эндоскопических технологий, тем самым оказывая положительное влияние на продолжительность и качество жизни пациентов.

Литература

1. *Ackerman D, Laszlo M, Provisor A and Yu A Nutrition Management for the Head and Neck Cancer Patient. Cancer Treat Res. 2018;174:187-208*

2. *Arvanitakis M, Gkolfakis P, Despott E J et al. Endoscopic management of enteral tubes in adult patients - Part 1: Definitions and indications. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline Endoscopy 2021 Jan;53(1):81-92.*

3. *Gkolfakis P, Arvanitakis M, Despott E J et al. Endoscopic management of enteral tubes in adult patients - Part 2: Peri- and post-procedural management. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline Endoscopy. 2021 Feb;53(2):178-195*

4. *Hossaini Alhashemi S, Ghorbani R, Vazin A. Improving knowledge, attitudes, and practice of nurses in medication administration through enteral feeding tubes by clinical pharmacists: a case-control study. Adv Med Educ Pract. 2019 Jul 9;10:493-50*

5. *Itkin M, DeLegge MH, Fang JC Multidisciplinary practical guidelines for gastrointestinal access for enteral nutrition and decompression from the Society of Interventional Radiology and American Gastroenterological Association (AGA) Institute, with endorsement by Canadian Interventional Radiological Association (CIRA) and Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE). J Vasc Interv Radiol. 2011 Aug;22(8):1089-106*

6. *Mac Leod RD and Van den Block L. Textbook of Palliative Care 1st ed. Springer 2019*

7. *McClelland S, Andrews J Z, Chaudhry H et al. Prophylactic versus reactive gastrostomy tube placement in advanced head and neck cancer treated with definitive chemoradiotherapy: A systematic review Oral Oncol. 2018 Dec;87:77-81*

8. *Nunesa G, Fonsecaa J, Barata A T Nutritional Support of Cancer Patients without Oral Feeding: How to Select the Most Effective Technique? GE Port J Gastroenterol 2020;27:172–184*

9. *Ojo O, Keaveney E, Xiao-Hua Wang and Feng P The Effect of Enteral Tube Feeding on Patients' Health-Related Quality of Life: A Systematic Review Nutrients. 2019 May 10;11(5):1046.*

10. *Parr H and David S Sanders Cui bono? PEG feeding Clin Med (Lond). 2021 Jan;21(1):e2-e4*

11. *Ranta P, Kinnunen I, Jouhi L, et al.Long-term Quality of Life After Treatment of Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma Laryngoscope. 2021 Apr;131(4):E1172-E1178*

12. *Shaw SM, Flowers H, O'Sullivan B et al. The effect of prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) tube placement on swallowing and swallow-related outcomes in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer: a systematic review Dysphagia. 2015 Apr;30(2):152-75.*

13. *Silbermann M. Palliative Care for Chronic Cancer Patients in the Community Springer Nature Switzerland AG 2021*

14. *Singh A, Gelrud A. Adverse events associated with percutaneous enteral access. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2015 Jan;25(1):71-82*

15. *Wolpert LE, Summers DM, Tsang A. Novel endoscopic management of buried bumper syndrome in percutaneous endoscopic gastrostomy World J Gastroenterol. 2017 Sep 21;23(35):6546-6548.*

КОНТРОЛЬ СИМПТОМОВ И ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ

Лечение хронической боли у онкологических пациентов

Г.Р. Абузарова, Р.Р. Сарманаева, С.В. Кузнецов

Для цитирования: Лечение хронической боли у онкологических пациентов / Г.Р. Абузарова, Р.Р. Сарманаева, С.В. Кузнецов // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 316—329.

ВВЕДЕНИЕ

Первое значимое руководство по терапии боли у онкологических пациентов было разработано в 1982 году в Милане, где собрались эксперты разных специальностей: анестезиологи, неврологи, онкологи, нейрохирурги и другие специалисты для выработки тактики лечения боли при раке. В дальнейшем это руководство явилось основой первых клинических рекомендаций ВОЗ 1986 года и называлось «Обезболивание при раке». Через десять лет оно было переиздано в виде двух рекомендаций: «Обезболивание при раке с руководством по доступности опиоидов» (1996 г.) и «Обезболивание и паллиативная помощь детям с онкологическими заболеваниями» (1998 г.).

За последние десятилетия в нашей стране и за рубежом были совершены революционные открытия в диагностике и лечении злокачественных новообразований (ЗНО). Теперь появился и значительно растет контингент пациентов, перенесших противоопухолевое лечение и находящихся в стойкой ремиссии. Появились новые препараты, целенаправленно влияющие на нейропатическую боль, новые лекарственные формы анальгетиков, новые противоопухолевые лекарственные средства и новые методы терапии ЗНО, применение которых позволяет сдерживать генерализованные опухолевые процессы и, как следствие, уменьшать боль. Все эти изменения отражены в новых клинических рекомендациях ВОЗ от 2018 года.

Поэтому «Лестница обезболивания» ВОЗ, разработанная в 1986 году и принятая во всем мире, продолжает оставаться признанным и полезным обучающим инструментом, однако не является сейчас строгим протоколом лечения онкологической боли. Трехступенчатая лестница была предложена в 1986 году, основываясь на представлении, что врачи и медицинские работники должны научиться безопасно и эффективно применять основные лекарственные препараты.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Международной ассоциацией по изучению боли (IASP) в 2020 году было принято следующее определение: «Боль — неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или схожее с таковым переживанием». Онкологическое заболевание и боль могут также вызывать психологическое страдание в форме тревожности, депрессии, страха или чувства обреченности, а тревожность и депрессия могут, в свою очередь, усиливать боль.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Ежегодно в мире выявляется 18,1 млн новых случаев ЗНО, из них умирает от рака более 9,6 млн человек. Боль может возникнуть в любой момент в процессе заболевания. Пациенты посещают врачей с жалобами на боль, которая может служить первым симптомом опухолевого процесса; диагностические процедуры включают биопсию и другие инвазивные методы исследования, которые становятся причиной боли; противоопухолевая терапия может стать причиной острой или хронической боли; и, наконец, прогрессирование заболевания приводит к развитию стойкого болевого синдрома в большинстве случаев. Общепринято считать, что боль испытывают 55% пациентов, получающих противоопухолевую терапию, 66% пациентов с генерализованными опухолевыми процессами и до 90% пациентов в терминальной стадии заболевания.

Несмотря на то что боль является симптомом, который может проявиться на всех стадиях развития опухолевого процесса, она вызывает панический страх у пациентов и их близких с момента установки диагноза, хотя в большинстве случаев боль можно адекватно контролировать. В целом принято считать, что на раннем этапе диагностики заболевания распространенность боли оценивается в 50%; как правило, это слабая или умеренная боль. В дальнейшем ее распространенность возрастает до 75–90% на поздних стадиях. Недавно проведенный метаанализ показал, что распространенность боли у лиц, перенесших противоопухолевое лечение, составляет 33% (от 15 до 70%). Несмотря на значительную разрозненность данных, наиболее часто боль выявляется при следующих видах ЗНО:

- голова и шея (67–91%);
- предстательная железа (56–94%);
- матка (30–90%);
- мочеполовая система (58–90%);
- молочная железа (40–89%);
- поджелудочная железа (72–85%).

Боль, обусловленная противоопухолевой терапией, как правило, имеет нейропатический характер, частота возникновения этого типа боли зависит от вида проводимой терапии:

- послеоперационный ХБС — 10—30%;
- химиоиндуцированная периферическая полиневропатия — 60–68%;
- боли, обусловленные радиотерапией — 10–15% (при проведении лучевой терапии на область таза).

КЛАССИФИКАЦИЯ

По временному критерию боль делят на острую и хроническую. Согласно Международной ассоциации по изучению боли (IASP, 1994), под острой болью следует понимать боль, обусловленную острым заболеванием, травмой и прекращающуюся по мере выздоровления и заживления ран. Боль, которая беспокоит в течение длительного времени (3 мес. и более), можно классифицировать как хронический болевой синдром (ХБС); она становится самостоятельной болезнью и может продолжаться даже после устранения вызвавшей ее причины. Наиболее востребована в клинической практике патогенетическая классификация боли, которая опубликована в последних рекомендациях ВОЗ 2018 года и представлена в табл. 1.

В онкологической практике кроме острой и хронической боли выделяют еще один особый вид боли – «прорывную боль». Под прорывной болью следует понимать эпизод

сильной боли, которая возникает у пациентов, получающих стабильную опиоидную терапию в режиме, позволяющем контролировать постоянную боль на уровне слабой или на уровне приемлемой боли. Контроль прорывов боли осуществляют препаратами короткого действия, что стабилизирует дозы пролонгированных опиоидных препаратов.

Таблица 1. ***Основные типы болевых синдромов в онкологии***

Тип		Нейрональный механизм	Пример
ноцицептивная	Соматическая	стимуляция болевых рецепторов на нормальных окончаниях чувствительных нейронов	Метастазы в кости
	Висцеральная		Растяжение капсулы печени
нейропатическая боль	Компрессия нерва	возбуждение nervi nervorum; сниженный порог возбуждения чувствительных нейронов деафферентационная боль	Компрессия седалищного нерва при метастазах в кости позвоночника L4, L5, S1
	Повреждение нерва	периферический; сниженный порог возбуждения чувствительных нейронов; деафферентационная боль	Инфильтрация опухоли в плечевое сплетение
		центральная; повреждение структур ЦНС	сдавление опухолью спинного мозга
		смешанный тип; повреждение центральной и периферической нервной системы	центральная сенситизация из-за непрекращающейся периферической нейропатической боли
	Симпатически поддерживаемая боль	дисфункция симпатической системы	ХБС после перелома или другой травмы

ДИАГНОСТИКА

Восприятие боли является индивидуальным, субъективным процессом, поэтому не существует инструментальных методов для ее объективизации.

Оценка боли должна включать следующие важные моменты:

1) число и локализацию очагов боли;
2) длительность предшествующего болевого анамнеза;
3) эффективность предшествующей терапии боли;
4) применяемые анальгетики;
5) влияние боли на физическую активность;
6) влияние боли на продолжительность ночного сна;
7) влияние боли на возможность приема пищи и пр.

Для оценки интенсивности боли и эффективности лечения необходимо применять специальные шкалы, наиболее простой шкалой оценки интенсивности боли является нумерологическая шкала от 0 до 10 баллов или шкала, оцениваемая в процентах (от 0 до 100%). Интенсивность боли следует оценивать раздельно: при движении и в покое. При мониторинге нужно учитывать время приема обезболивающего накануне, локализацию болевых ощущений, время возникновения и усиления боли, характер и тип боли (ноцицептивная, нейропатическая) и др.

ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА

Весь контингент онкологических пациентов с хронической болью условно можно разделить на пять основных групп:

- пациенты, получающие противоопухолевое лечение;
- пациенты, перенесшие противоопухолевое лечение, находящиеся в длительной ремиссии;
- пациенты с генерализованными опухолевыми процессами, получающие противоопухолевую терапию (паллиативные пациенты);
- пациенты с генерализованным опухолевым процессом, возможности терапии которого исчерпаны (паллиативные пациенты);
- пациенты в терминальной стадии заболевания (паллиативные пациенты, «боль в конце жизни»).

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ НА ЭТАПЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ И В СТАДИИ РЕМИССИИ

Эти группы имеют свои особенности при выборе тактики лечения. Так, при лечении пациентов с ХБС, перенесших противоопухолевое лечение и находящихся в длительной ремиссии, а также при лечении первичных пациентов, получающих радикальное противоопухолевое лечение, необходимо учитывать их благоприятный прогноз и длительность жизни.

В тактике терапии ХБС следует приоритетно использовать нелекарственные методы, неопиоидные анальгетики (НПВП, метамизол натрия, парацетамол), опиоиды применять только в особых клинических ситуациях.

Среди этих пациентов достаточно часто (40% и более) встречается нейропатический болевой синдром, поэтому у них необходимо в первой линии терапии применять целевые антинейропатические средства: антиконвульсанты (габапентиноиды: прегабалин, габапентин) и/или антидепрессанты (ТЦА или СИОЗСН). При периферической полиневропатии можно использовать местные анестетики (например, лидокаин пластыри, крем). На второй линии терапии нейропатической боли следует использовать комбинацию опиоидного анальгетика трамадола и препаратов 1-й линии (габапентиноидов) и только при их недостаточной эффективности переходить на сильные опиоиды: тапентадол, оксикодон, морфин.

Назначая опиоидные анальгетики, необходимо оценить потенциальный риск и пользу данных препаратов.

Основные принципы использования опиоидов у онкологических пациентов с благоприятным прогнозом жизни:

1. Первостепенное значение в лечении хронической боли имеет неопиоидная терапия и немедикаментозные методы лечения боли.
2. Опиоиды должны использоваться только тогда, когда преимущества их применения для терапии боли и расширения функциональных возможностей перевешивают риски их применения.
3. Следует начинать с препаратов с наименьшим наркогенным потенциалом (трамадол+парацетамол, трамадол, тапентадол).
4. Перед началом применения опиоидов врач должен обсудить с пациентом и его родственниками цели лечения и обозначить возможность отмены опиоидов, если польза от их приема будет ниже, чем риск их побочных эффектов.
5. При назначении опиоидов врачи должны применять самые низкие, но эффективные дозы анальгетиков.
6. Следует избегать одновременного назначения опиоидов и бензодиазепинов (когда это возможно) из-за риска подавления дыхательного центра.
7. Необходимы постоянный мониторинг эффективности терапии и ее побочных эффектов,
8. Необходимы постоянный мониторинг и обсуждение с пациентами целесообразности продолжения опиоидной терапии (каждый месяц или чаще).
9. При отмене опиоидов дозу препарата следует снижать ступенчато, в соответствии с рекомендациями ВОЗ 2018 года по терапии онкологической боли (табл. 2).

Таблица 2. ***Стратегии отмены опиоидных препаратов в различных клинических ситуациях***

Клиническая ситуация	Стратегия снижения дозы	Примечания
Краткосрочное использование (менее 2 недель)	Постепенное снижение дозы требуется только если присутствует остаточный болевой синдром. Если удалось полностью избавиться от причины боли, прием опиоида можно прекратить немедленно без постепенного снижения дозы	Развитие физической зависимости крайне маловероятно

Длительное использование (более 1 мес.)	Дозу снижают на 10% в неделю. Если возникают признаки синдрома отмены (например, тяга к препарату, тревожность, бессонница, боли в животе, рвота, диарея, обильное потоотделение, мидриаз, тремор, тахикардия или гусиная кожа), дозу препарата следует поднять до предыдущего уровня и продолжать снижение на 10% каждые 2 недели. При достижении самой низкой из возможных доз увеличивают промежуток времени между приемами препарата. Прекращают прием опиоидного препарата после того, как промежуток между приемами достигает 24 часов без признаков синдрома отмены	Существует вероятность развития физической зависимости
Использование на протяжении периода от 2 до 4 недель	Дозу снижают на 10–50% в неделю. Если возникают признаки синдрома отмены (например, пристрастие к препарату, тревожность, бессонница, боли в животе, рвота, диарея, обильное потоотделение, мидриаз, тремор, тахикардия или гусиная кожа), дозу препарата следует поднять до предыдущего уровня и уменьшить % снижения. При достижении самой низкой из возможных доз увеличивают промежуток времени между приемами препарата. Прекращают прием опиоидного препарата после того, как промеждуток между приемами достигает 24 часов	Вероятность развития зависимости неизвестна
Длительное использование и наличие побочных явлений, вызванных использованием опиоидов	При возможности следует обратиться за консультацией к специалисту-наркологу. Целесообразно рассмотреть возможность лечения побочных явлений, вызванных приемом опиоидов, как части стратегии снижения дозы препарата	Существует вероятность развития физической зависимости

Для пациентов с благоприятным прогнозом жизни крайне важно включать в план терапии боли немедикаментозные методы, расширять физическую активность, использовать возможности психотерапии и методик расслабления.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Параллельно с фармакологическими методами обезболивания необходимо использовать в полной мере возможности противоопухолевого лечения.

К ним относятся:

• радиотерапия является одним из самых эффективных методов контроля боли при метастатическом поражении костей;

• ортопедические хирургические вмешательства, направленные на стабилизацию поврежденных метастазами костей скелета;

• стентирование трахеи, бронхов, желчных протоков, мочеточников, желудка, кишечника или других полых органов;

• внутриартериальная химиоэмболизация опухолей;

• фотодинамические методы склерозирования плевры;

• внутриполостная химиотерапия при канцероматозе брюшины;

• блокады чревного сплетения при раке поджелудочной железы;

• нейрохирургические блокады проведения сенсорной импульсации и методы электронейростимуляции.

ОБЕЗБОЛИВАНИЕ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ

Паллиативная лучевая терапия может подавлять или уничтожать опухолевые клетки в костной ткани, уменьшая объем опухоли, сводя к минимуму давление на надкостницу, позволяя купировать болевой синдром и другие клинические проявления, связанные с осложнениями костных метастазов, а также обеспечить локальный контроль костных метастатических очагов. Для этого используются методики фракционированного облучения, а также однократное облучение в высоких дозах, что позволяет уменьшить боль у 60–70% пациентов или достичь полной ремиссии боли у 25%. Однако у 40% пациентов, получающих этот вид лучевой терапии, костные боли временно обостряются на 3–5 дней после проведенного облучения. Как правило, на этот период приходится увеличивать дозу опиоидных и неопиоидных анальгетиков. С целью предотвращения этой «волны» обострения боли в нашем институте была разработана методика профилактического введения перед сеансом лучевой терапии фиксированной комбинации диклофенака в дозе 75 мг и мышечного релаксанта орфенадрина (30 мг), который зарегистрирован как препарат Неодолпассе, раствор для внутривенного введения. Добавление центрального миорелаксанта к периферическому анальгетику приводит к значительно более длительному контролю боли, чем при применении диклофенака в отдельности, развивается выраженный анальгетический, противовоспалительный и центральный миорелаксирующий эффекты, которые необходимы для терапии боли, обусловленной метастатическим поражением костей. Высокая эффективность препарата была продемонстрирована при болевых спинальных синдромах в европейских клинических исследованиях. Наш собственный опыт составляет более 80 пациентов, из которых научный анализ был проведен у 60 больных. Все пациенты получали внутривенные вливания однократно (30 больных) или дважды в день (30 больных), на протяжении двух дней. Значимых побочных эффектов выявлено не было, у одной пациентки отмечались умеренное головокружение и слабость, еще у одной пациентки — незначительное повышение АД. Даже однократное введение Неодолпассе внутривенно до сеанса лучевой терапии достоверно снижало интенсивность боли уже через 30 минут после окончания инфузии, а анальгетический эффект длился до следующих суток. Пациенты после инфузии препарата спокойно переносили сеанс лучевой терапии без дотации анальгетиков. Повторная инфузия препарата через 3–4 часа после облучения закрепила достигнутый эффект обезболивания. Применение Неодолпассе было эффективно у всех пациентов, даже у тех, кто получал сильнодействующие опиоиды (морфин, ТТС фентанила, оксикодон), только 1 пациенту из 60 пришлось повысить дозу опиоида в

1,5 раза на период усиления боли, тогда как многим уменьшили дозы трамадола (20%) и прегабалина (34%). В результате целевого использования нового анальгетика нам удалось нивелировать «волну» усиления боли, которая, как правило, сопровождает лучевую терапию, и улучшить качество жизни пациентов в этот сложный период их жизни.

Неинвазивные и нефармакологические методы терапии боли и коррекции качества жизни пациента

Применение нефармакологических подходов в терапии хронического болевого синдрома изучено в ряде рандомизированных клинических исследований. Доказано, что применение нефармакологических методов в большинстве случаев не приводит к каким-либо нежелательным явлениям, дает пациентам психологическую мотивацию продолжать лечение и преодолевать его неблагоприятные явления. Оснований для предпочтения какого-либо метода перед другими не выявлено. Фактически различные виды физической активности надо выбирать на основании конкретных целей пациента и его семьи, потенциальной травматичности, возможности применения и стоимости. Кокрановский обзор семи РКИ выявил эффективность физических упражнений при болевом синдроме у пациентов, прошедших курс активной противоопухолевой терапии. Все пациенты получали упражнения на тренировку силы, выносливости, а также прогулки пешком и на велосипеде, йогу, гимнастику цигун или тай-чи. На основании данных Опросника по качеству жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORT QLQ-C30) было установлено значительное снижение болевого синдрома в течение 12 недель у пациентов, включенных в исследуемую группу, относительно других пациентов, получающих общепринятые меры ухода, не связанные с физическими упражнениями.

Повышение физической активности. Активность и подвижность (стимуляция, смена деятельности, улучшение кровоснабжения) положительно воздействуют на способность организма самостоятельно подавлять боль. Помимо этого, повышается эластичность и расширяются функциональные возможности тканей, в частности, тканей мышц или межпозвоночных дисков.

Использование техник расслабления. Техники релаксации крайне важны для расслабления напряженных мышц и снижения уровня общего физического напряжения. Чтение, музыка, встречи с друзьями, медитация, танцы и прогулки – примеры эффективных способов расслабиться.

Систематический обзор и метаанализ 10 исследований по изучению техник принятия своего состояния при терапии хронического болевого синдрома выявили их среднее или значительное воздействие на интенсивность боли, положительное влияние на физическое самочувствие и качество жизни

В систематическом обзоре по изучению влияния гипноза на болевой синдром у 1357 женщин с раком молочной железы в семи клинических исследованиях установлено, что данное вмешательство благотворно воздействовало на боль и дистресс.

В систематическом обзоре описано четыре исследования по оценке эффективности релаксации при болевом синдроме. Значительный эффект обезболивания наблюдался в трех из данных исследований, которые включали госпитализированных пациентов с онкологической болью, амбулаторных пациентов с хроническим болевым синдромом и женщин с ранней стадией рака молочной железы.

Специальные техники релаксации, например прогрессивное мышечное расслабление или аутотренинг, также эффективны.

Психотерапия. Психологическая терапия боли предполагает более эффективное, чем раньше, использование своих ресурсов для преодоления боли. В рамках терапии изуча-

ются стратегии снижения боли. Кроме того, терапия включает в себя обучение тому, как изменить поведение и образ мыслей, которые способствуют развитию боли.

Два систематических обзора с метаанализами (Johannsen M et.al., 2013, Sheinfeld G. et al., 2012), оценивающих эффективность воздействия психосоциальных вмешательств (включая обучение пациента, расслабление, визуализацию, медитацию, гипноз, а также поддерживающую групповую терапию) на болевой синдром в ходе противоопухолевой терапии или после ее окончания, показали статистически значимый конечный эффект для указанных вмешательств.

В систематическом обзоре и метаанализе Warth M. et al., опубликованном в 2020 году, были обобщены данные о влиянии психосоциальных вмешательств на боль у больных раком на поздних стадиях. В исследовании изучали влияние техник релаксации, когнитивно-поведенческой терапии, музыкальной терапии, интервенций, основанных на осознанности и принятии, а также двух типов групповой терапии (поддерживающей и экспрессивной). Не было выявлено доказательств превосходства какого-либо из видов терапии, тем не менее психосоциальные вмешательства признаны более эффективными, если они специально нацелены на устранение боли в качестве основного результата.

Психотерапия способствует тому, что боль занимает все меньше места в повседневной жизни пациента, а на первый план выходят другие, более важные сферы жизни. Сочетание физической активности, психотерапевтического и медикаментозного лечения называется «мультимодальной терапией» и, как правило, применяется при междисциплинарном подходе.

ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ У ПАЦИЕНТОВ ПАЛЛИАТИВНОГО ПРОФИЛЯ

Терапия хронической боли у пациентов паллиативного профиля подробно представлена в Клинических рекомендациях Минздрава России «Хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи» (доступно на официальном сайте Минздрава РФ).

Критерии отнесения онкологических больных в группу паллиативного лечения. В приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации и Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 31 мая 2019 г. № 345н/372н «Положение об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья», в приложении 1 прописаны «Медицинские показания к оказанию паллиативной медицинской помощи взрослым». Для всех паллиативных пациентов (онкологических и неонкологических) утверждены общие медицинские показания к оказанию паллиативной медицинской помощи (которые не являются исчерпывающими), а именно:

- ухудшение общего состояния, физической и/или когнитивной функции на фоне прогрессирования неизлечимого заболевания и неблагоприятный прогноз развития заболевания, несмотря на оптимально проводимое специализированное лечение;
- снижение функциональной активности пациента, определенной с использованием унифицированных систем оценки функциональной активности;
- потеря массы тела более чем на 10% за последние 6 мес.

При выявлении двух и более общих медицинских показаний у одного пациента оцениваются медицинские показания по отдельным группам заболеваний или состояний. Для

онкологических пациентов дополнительными критериями отнесения пациента в паллиативный профиль являются следующие медицинские показания:

• наличие метастатических поражений при незначительном ответе на специализированную терапию или наличии противопоказаний к ее проведению;

• наличие метастатических поражений центральной нервной системы, печени, легких;

• наличие боли и других тяжелых проявлений заболевания.

Положительным является выявление одного или нескольких медицинских показаний. Таким образом, если у пациента имеется два или более общих медицинских показаний, а также одно (или более) из трех, перечисленных для онкологических больных, его следует признать паллиативным и лечение ХБС проводить в соответствии с вышеупомянутыми Клиническими рекомендациями Минздрава.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ХБС И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОНТРОЛЮ БОЛИ У ПАЦИЕНТОВ ПАЛЛИАТИВНОГО ПРОФИЛЯ

Лекарственная терапия опиоидными препаратами является основным методом лечения боли при оказании паллиативной медицинской помощи онкологическим больным. Она проводится в соответствии с основными принципами, которые являются логическим продолжением принципов ВОЗ по контролю боли у онкологических пациентов.

ОСНОВНЫЕ ПЯТЬ ПРИНЦИПОВ КОНТРОЛЯ БОЛИ У ПАЛЛИАТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ

1. Рекомендуется обезболивающий препарат вводить неинвазивно, следует исключить инъекции. Пероральный путь введения препаратов является наиболее предпочтительным. Трансдермальный способ введения препаратов возможен в случае умеренной и сильной боли постоянного и длительного характера (например, при опухолях ЖКТ), с учетом клинической картины заболевания и пожеланий пациента. Из парентеральных путей введения основным является подкожный, а при необходимости быстрого обезболивания – внутривенный. Внутримышечный способ не применяется для постоянного обезболивания. Спинальное введение опиоидных анальгетиков (эпидурально и интратекально) используется у некоторых пациентов при наличии интенсивных болей, а также при плохом ответе на рутинную системную терапию опиоидами.

2. Рекомендуется обезболивающий препарат вводить регулярно через определенные интервалы времени с учетом периода полувыведения или «по часам».

3. Рекомендуется применять анальгетики от высоких доз слабых препаратов к низким дозам сильных анальгетиков в соответствии с интенсивностью боли. Переход с одного препарата на другой определяется усилением боли, плохим ответом на применяемую обезболивающую терапию и побочными эффектами лекарственных препаратов у конкретного пациента.

4. Рекомендуется обезболивающий препарат применять «индивидуально» – с учетом клинической картины болезни конкретного пациента и с учетом особенностей его физического состояния.

5. Рекомендуется регулярно производить оценку эффективности терапии, использовать в полной мере адъювантные препараты, проводить терапию возникающих побочных эффектов.

ОСНОВНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОНТРОЛЮ БОЛИ ПРИ ОКАЗАНИИ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ

1. Рекомендуется на 1-й ступени фармакотерапии боли использовать неопиоидные анальгетики, при необходимости дополнительно назначать адъювантные анальгетики. При выборе препарата следует учитывать гепатотоксичность и нефротоксичность, присущие всем неопиоидным анальгетикам, а также риски со стороны сердечно-сосудистой системы при применении НПВС.

2. Рекомендуется на 2-й ступени фармакотерапии боли использовать опиоидные + неопиоидные анальгетики +/- вспомогательная терапия. Интенсивность боли оценивается пациентом как умеренная, в пределах от 40 до 70% по нумерологической оценочной шкале или визуально- аналоговой шкале (НОШ или ВАШ), а адекватный ее контроль не достигается регулярным приемом парацетамола или НПВС. Для терапии умеренной боли используют слабые опиоиды (трамадол), а также низкие дозы сильных опиоидов (табл. 3).

Для пациентов, которым не подходят неинвазивные лекарственные формы, возможно парентеральное (подкожное) введение морфина дробно по 3–5 мг 2–4 раза в сутки, суммарно до 10 мг/сут, возможно использование продленной подкожной или внутривенной инфузии.

3. Рекомендуется на 3-й ступени фармакотерапии боли использовать сильные опиоидные анальгетики, при необходимости дополнительно назначать неопиоидные и адъювантные анальгетики Интенсивность боли оценивается пациентом как сильная, в пределах от 70 до 100% по НОШ (ВАШ), а адекватный ее контроль не достигается регулярным приемом препаратов 2-й ступени и адъювантных анальгетиков. К сильным опиоидам, зарегистрированным в РФ для терапии хронического болевого синдрома, относятся морфин, оксикодон + налоксон, фентанил, бепренорфин и тапентадол (табл. 3).

В случае если по объективным причинам прием таблетированных форм невозможен, включая случаи отказа пациента от приема лекарств через рот, наличия тошноты или рвоты, непереносимости препаратов морфина или оксикодон + налоксон, терапию начинают с ТТС фентанила. Имеющиеся данные свидетельствуют об отсутствии значимых различий между применяемыми для терапии боли сильными опиоидными анальгетиками: морфином и оксикодоном + налоксон, назначаемыми перорально, и позволяют дать лишь частично обоснованные рекомендации по использованию любого из этих двух препаратов в качестве препарата выбора.

4. Рекомендуется при подборе необходимой дозы базового обезболивания с применением препаратов в пролонгированных формах проводить ее титрование препаратами короткого действия. Для подбора дозы сильного опиоида следует использовать таблетки морфина покрытые пленочной оболочкой (морфин короткого действия) по 5 и 10 мг или раствор морфина для перорального приема в ампулах или морфин для подкожного (внутривенного) введения.

5. Подбор дозы сильного опиоида у пациентов, которые не могут глотать, можно проводить парентеральным введением морфина (от 2,5 до 5 мг) с учетом возраста пациента и тяжести состояния.

6. Рекомендуется для экстренной терапии резкого, спонтанного или эпизодически возникающего приступа боли (прорыв боли) на фоне приема препаратов в пролонгированных формах назначить опиоидные препараты быстрого действия («препарат спасения»).

7. Рекомендуется использовать для контроля предсказуемых эпизодов прорывной боли, за 20–30 минут до провоцирующего воздействия, опиоиды с немедленным высвобождением и коротким действием.

Таблица 3. ***Опиоидные анальгетики для терапии боли при оказании паллиативной помощи***

№	Препарат	Лекарственная форма	Разовая доза	Суточная доза при умеренной боли	Суточная доза при сильной боли
1	Трамадол	Капсулы, таблетки, раствор	50 или 100 мг	⩽ 400 мг	Не применяется
2	Трамадол+ парацетамол	Таблетки	37,5 мг/325мг	⩽ 300 мг	Не применяется
3	Пропионил-фенилэтокси-этилпиперидин	Таблетки защечные	20 мг	⩽ 120 мг	120–240 мг
4	Тапентадол	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	50 мг	до 200 мг	200–600 мг
5	Тапентадол	Таблетки продленного действия	50, 100, 150 мг	до 200 мг	200–500 мг
6	Морфин	Таблетки продленного действия	10 мг	до 30 мг	Свыше 30 мг
7	Морфин	Капсулы продленного действия	10 мг	до 30 мг	Свыше 30 мг
8	Морфин	Ампулы для приема внутрь 5,0 мл	10,30, 100 мг	до 30 мг	Свыше 30 мг
9	Морфин	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	5 или 10 мг	до 30 мг	Свыше 30 мг
10	Оксикодон+ налоксон	Таблетки продленного действия	5 мг/2,5 мг; 10 мг/5 мг	до 20 мг	Свыше 20 мг
11	Фентанил	Трансдермаль-ная терапевти-ческая система	12,5 мкг/ч; 1 пластырь на 3 суток	12,5 мкг/ч	От 25 мкг/ч

Кроме перечисленных препаратов и методов терапии боли всем пациентам и их близким необходимо оказывать психологическую помощь и поддержку. Правильно выстроенная коммуникативная работа с пациентами значительно улучшает психологический статус больного, нивелирует тревожность, уменьшает страхи и способствует снижению интенсивности боли.

ОБЕЗБОЛИВАНИЕ В ПОСЛЕДНИЕ ЧАСЫ ЖИЗНИ

Обезболивание в последние недели и дни жизни имеет некоторые особенности. Не рекомендуется снижать подобранную дозу опиоидных препаратов из-за пониженного уровня артериального давления или спутанности сознания (если они не являются следствием применения неверно подобранной дозы опиоидного анальгетика). По разным причинам у некоторых пациентов непосредственно перед смертью боль становится «рефрактерной» и не поддается эффективному лечению.

Рекомендуется сохранять прием опиоидных средств даже при отсутствии сознания, применяя титрование дозы до эффективной. В таких случаях дальнейшее применение стандартных подходов исчерпано и не способствует адекватному обезболиванию на весь оставшийся период времени.

Рекомендуется отменять опиоидные анальгетики путем постепенного снижения дозы препарата не более чем на 50% в течение суток, чтобы избежать прорыва болевого синдрома и для профилактики синдрома отмены. Необходимо оценивать уровень и динамику других тягостных симптомов, которые могут усиливать страдания пациента (развившиеся пролежни, рвота, отечный синдром, запоры, задержка мочи, эпизоды возбуждения и др.).

При развитии синдрома рефрактерной боли следует решить вопрос о проведении медикаментозной седации, который обсуждается с пациентом и/или его законным представителем и решается на заседании врачебной комиссии. В некоторых клинических случаях медикаментозная седация является единственным методом, способным обеспечить адекватное обезболивание и облегчение страданий пациента. Наиболее часто используются нейролептики, бензодиазепины, барбитураты и пропофол. Вне зависимости от используемого препарата (или препаратов) его назначение в первую очередь требует определения дозы, обеспечивающей адекватное обезболивание, с последующим продолжением терапии для закрепления эффекта.

Литература

1. *Van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA, Tjan-Heijnen VC, Janssen DJ. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. J Pain Symptom Manage. 2016;51:1070–90.*

2. *World Health Organization. Cancer pain relief. With a guide to opioid availability. 2 nd ed. Geneva: WHO, 1996; 70 p., доступно по ссылке: https://apps.who.int/iris/handle/10665/37896*

3. *WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Доступно по: https://www.who.int/ncds/management/palliative-care/cancer-pain-guidelines/en/*

4. *International Association for the Study of Pain. IASP. Cancer Pain (https://www.iasp-pain.org/GlobalYear/CancerPain) accessed 20 July 2020 .*

5. *Клинические рекомендации «Хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи» (пересмотрены в 2018 году). Доступно на официальном сайте Минздрава РФ http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/708*

6. *N. B Finnerup, N. Attal, S.Haroutounian et all, Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis, Lancet Neurol 2015; 162–73*

7. *American Society of Clinical Oncology 2016. All rights reserved. www.asco.org/chronicpain-guideline*

8. *Robert A., Swarm, Judit Paice et al. National comprehencive cancer network NCCN Clinical practice Guidelines in oncology, 2014. https://utah.pure.elsevier.com/en/publications/adult-cancer-pain-clinical-practice-guidelines-inoncology*

9. *Fallon M., Hanks G., Cherny N. Principles of control of cancer pain. BMJ. 2006; 332: 1022–1024 P.*

10. *National Institute for Health and Clinical Effectiveness (NICE). Guide to the Methods of Technology Appraisal [reference N0515] 2004. Опиоидные препараты в паллиативной терапии, доступно по ссылке: http://www.dft.gov.uk/dvla/medical/ataglance.aspx accessed 20 July 2020*

11. *Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM, et al: Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. Cochrane Database Syst Rev 8: CD007566, 2012*

12. *Veehof MM, Oskam MJ, Schreurs KM, et al: Acceptance-based interventions for the treatment of chronic pain: A systematic review and meta-analysis. Pain 152:533-542, 2011*

13. *Cramer H, Lauche R, Paul A, et al: Hypnosis in breast cancer care: A systematic review of randomized controlled trials. Integr Cancer Ther 14:5-15, 2015*

14. *Kwekkeboom KL, Cherwin CH, Lee JW, et al: Mind-body treatments for the pain-fatigue sleep disturbance symptom cluster in persons with cancer. J Pain Symptom Manage 39:126-138, 2010*

15. *Johannsen M, Farver I, Beck N, et al: The efficacy of psychosocial intervention for pain in breast cancer patients and survivors: A systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 138:675-690, 2013*

16. *Sheinfeld Gorin S, Krebs P, Badr H, et al: Metaanalysis of psychosocial interventions to reduce pain in patients with cancer. J Clin Oncol 30:539-547 , 2012*

17. *Warth M., Zöller J, Köhler1 F. et al Psychosocial Interventions for Pain Management in Advanced Cancer Patients: a Systematic Review and Meta-analysis Current Oncology Reports (2020) 22: 3 https://doi.org/10.1007/s11912-020-0870-7*

Инвазивные методы терапии боли

А.М. Зайцев, О.Н. Кирсанова

Для цитирования: Инвазивные методы терапии боли / А.М. Зайцев, О.Н. Кирсанова // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 330—337.

Хронический болевой синдром имеет краеугольное значение в онкологической практике, где на начальном этапе опухолевого процесса боль беспокоит около 30% больных, при прогрессировании уже 75% пациентов вынуждены принимать обезболивающие препараты, а в терминальной стадии до 90% онкологических пациентов считают боль основным симптомом опухоли. По современной классификации, хроническая боль онкологического генеза может быть связана как с распространением опухоли, так и с проведенным лечением, то есть проблема может затрагивать не только пациентов с активным опухолевым процессом, но и формально излеченных, «выздоровевших» от рака (рис. 1).



Рис. 1. ***Классификация онкологической боли (по Bennett MI, 2019 г.)***

Комитет экспертов Всемирной организации здравоохранения опубликовал рекомендации «Обезболивание при раке» (World Health Organization, 1986; Vancouver Hospice Program, 1989), в которых впервые предложил трехступенчатую схему лечения хронической онкологической боли. Универсальность, поэтапность, простота применения сделали данный алгоритм применимым и для неонкологических пациентов. Фармакотерапия является начальным звеном в лечении болевого синдрома. Однако терапия наиболее сильного ХБС останавливается на методике использования сильного опиоида в сочетании с нестероидным противовоспалительным средством и адъювантным препаратом. Вопрос о терапии персистирующей на фоне 3-й ступени терапии боли, при неэффективности предложенного лечения, остается без ответа. В настоящее время лестница обезболивания ВОЗ была пересмотрена, в нее добавлены новые пути решения проблемы боли, в том числе не поддающейся стандартной медикаментозной терапии (рис. 2).

В настоящее время паллиативная помощь имеет в своем арсенале целый ряд самостоятельных методов, позволяющих улучшать качество жизни группы пациентов с фармако-

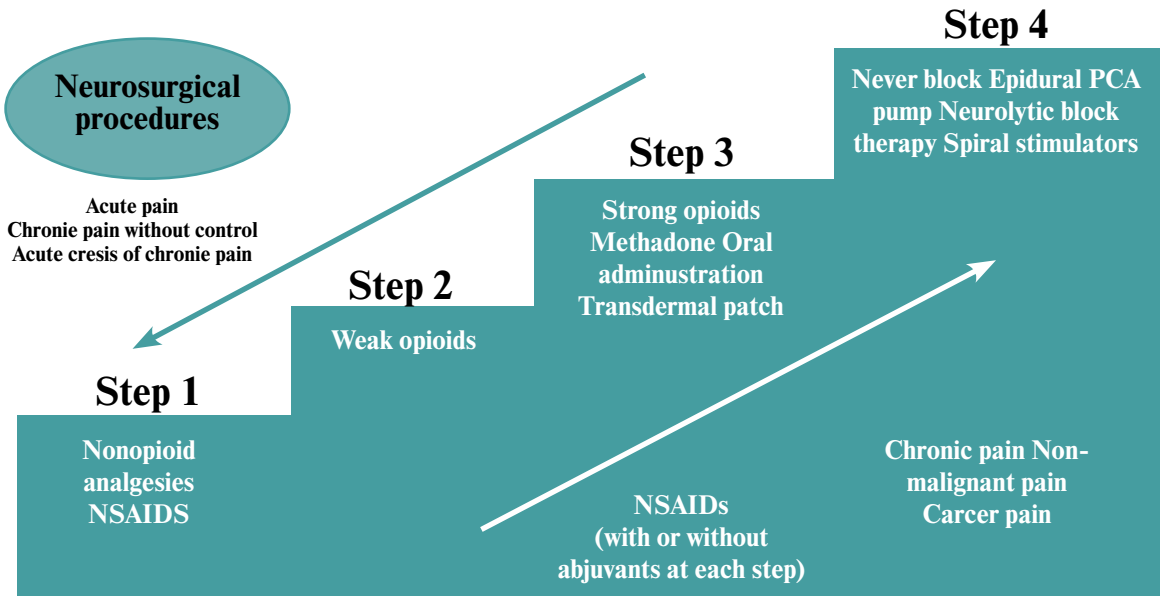


Рис. 2. ***Современный вариант «обезболивающей лестницы»***

резистентным болевым синдромом. Следующим этапом, при неэффективности консервативной терапии боли, предложены инвазивные методики, которые подразделяются на минимально инвазивные методики, такие как нейромодуляция и нейростимуляция, и деструктивные операции, применяющие методы денервации, к которым относятся симпатикэктомия, деструкция входной зоны задних корешков (DREZ), хордотомия и цингулотомия.

Таблица. ***Основные типы противоболевых вмешательств***

Нейромодуляция	Деструктивные методики
1. Электростимуляция: a) стимуляция спинного мозга; b) стимуляция периферических нервов; c) глубокая стимуляция мозга 2. Прямое введение лекарств в ЦНС: a) разные способы: • эпидуральный; • эндолюмбальный; • внутрижелудочковый b) разные препараты: опиоиды, местные анестетики, противоспастические препараты и др.	3. Спинальные разрушающие хирургические вмешательства: a) разрушение входной зоны задних корешков; b) кордотомия: • открытая; • чрескожная; c) комиссуральная миелотомия; d) симпатикэктомия 4. Интракраниальные разрушающие процедуры: a) цингулотомия: уменьшает неприятное восприятие боли без ее устранения; b) медиальная таламотомия; c)стереотаксическая мезенцефалотомия 5. Вмешательства на периферических нервах: a) блокада нерва: • нейролитическая; • ненейролитическая; b)нейректомия

Варианты различных противоболевых вмешательств приведены в таблице (по Grinberg). Они подразумевают воздействия на путь передачи болевых импульсов на всем его протяжении. Они принципиально разделяются на методики нейромодуляции и деструктивные методики. В основе нейромодулирующих операций – установка устройства, подавляющего патологическую нейрональную активность за счет электрического или химического воздействия. Методы нейромодуляции имеют преимущество перед деструктивными методиками прежде всего в обратимости и регулируемости воздействия. Критериями выбора являются локализация боли, ее характер, этиология, соматический статус пациента. В идеале методики нейромодуляции, как более щадящие, должны первыми рассматриваться в плане лечения пациента с ХБС.

Показания к спинальной стимуляции формулируются следующим образом:

1. Постламинэктомический синдром.
2. Нейропатические боли вследствие поражения одного или нескольких периферических нервов/одного сплетения.
3. КРБС I и II типа (каузалгия).
4. Послеампутационные культевые боли.
5. Послеоперационные болевые синдромы.
6. Тазовые боли (при неэффективности консервативных методик и лечебных блокад).
7. Постганглионарное повреждение нервов плечевого /тазового сплетения.

Стимуляция глубинных структур головного мозга подразумевает стереотаксическое введение электродов в зоны головного мозга, включенные в АНЦС. Применяется стимуляция периакведуктального или перивентрикулярного серого вещества, сенсорных ядер таламуса и внутренней капсулы, срединного и парафасцикулярного комплекса. Тестовая стимуляция не практикуется. Введение электродов осуществляется через трефинационное отверстие под контролем нейронавигации. При нейрогенной боли лучшие результаты достигаются при введении электродов контрлатерально боли, при ноцигенной унилатерально, причина этого феномена остается неясной. DBS применяется преимущественно при лечении боли центрального происхождения, а именно:

1. Боль после инсультов (таламический болевой синдром).
2. Фантомная боль.
3. Боль после травм и других повреждений головного и спинного мозга.
4. КРБС обоих типов.
5. Другие виды нейропатической боли (а также ноцигенная хроническая боль) при неэффективности нейростимуляции на нижележащем уровне и отсутствии показаний к анатомическим операциям.

Деструктивные методики являются следующим шагом борьбы с ХБС при неэффективности нейромодулирующих методов.

Селективная дорсальная ризотомия заключается в пересечении задних чувствительных корешков. Это влечет потерю как болевой, так и других видов чувствительности в соответствующих дерматомах. В крестцовом отделе это может привести к нарушению тазовых функций.

Деструкция входной зоны задних корешков, DREZ, заключается в разрушении желатинозной субстанции и прилегающих проводящих путей в сегментах, задействованных в патологической алгической системе. Применяется в основном при преганглионарном повреждении нервов и возникающем при нем стойком нейропатическом болевом синдроме. Такая деафферентационная боль в результате авульсии наиболее часто наблюдается при мотоциклетной травме. При посттравматической невралгии обычно наблюдается

хорошая первоначальная реакция, но быстрое возвращение боли в течение нескольких месяцев. Длительное облегчение боли наблюдается только в 25% случаев. Осложнениями DREZ-операции является ипсилатеральная слабость (связанная с кортико-спинальным трактом) или нарушение проприоцепции (задние столбы), что наблюдается у 10% больных, в половине случаев (то есть у 5% больных) они являются стойкими. При боли, связанной с травмой плечевого сплетения, долгосрочного существенного улучшения можно ожидать в 80–90% случаев. При параплегии с болью, ограниченной областью повреждения, улучшение возможно в 80% случаев; в тех же случаях, когда боль захватывает все тело ниже уровня повреждения, вероятность улучшения составляет только 30%.

Кордотомия представляет собой пересечение волокон латерального спинно-таламического тракта в СМ. Кордотомия является операцией выбора для прекращения односторонней боли, возникающей ниже сосковой линии (хотя иногда можно ликвидировать боль вплоть до уровня нижней челюсти), чаще у терминальных больных. Лучшему воздействию поддается острая боль, худшему – центральная боль, дизэстезии и каузалгия (деафферентационная боль). Операцию можно производить открытым [открытая шейная кордотомия (методика Шварца)] или чрескожным способом на уровне С1-2 промежутка (это ограничивает проведение операции шейным отделом позвоночника). Если имеется и контралатеральная боль, то она имеет тенденцию к усилению после операции и часто приводит к неудовлетворенности результатами вмешательства. Если имеются какие-либо нарушения функции мочевого пузыря, они могут стать более выраженными после кордотомии. Проведение двусторонней шейной кордотомии связано с риском нарушения самопроизвольного дыхания (одна из форм апноэ, возникающего во сне, так называемое «проклятие Ондины»). Поэтому, если предполагается проведение двусторонней кордотомии, операцию следует разделить на две стадии. Вторую операцию следует произвести только после того, как получены подтверждения нормальной дыхательной функции после первой. Вторую операцию можно произвести открытым способом в грудном отделе. Значительное облегчение боли к моменту выписки из стационара достигается вплоть до 94% больных. Однако эффективность анальгезии падает с течением времени. Через 1 год лишь 60% пациентов не испытывают боли, а через 2 года только 40%.

Комиссуральная миелотомия представляет из себя прерывание болевых волокон в передней комиссуре на их пути в боковой спинно-таламический тракт. Показанием является двусторонняя или срединная боль, в основном ниже грудного уровня (включая живот, таз, промежность и нижние конечности). В результате полное исчезновение боли непосредственно после операции наблюдается у 60% больных, частичное – у 28%, отсутствие эффекта — у 8%.

Осложнением является нижний парапарез в ≈8% случаев (вследствие повреждения мотонейронов переднего рога). Почти у всех пролеченных пациентов наблюдаются дизэстезии, длительно сохраняющиеся в ≈16% случаев (нарушения суставно-мышечного чувства как следствие травмы задних столбов). Нарушение тазовых функций наблюдается в ≈12% случаев.

Симпатикэктомия заключается в удалении либо разрушении симпатических ганглиев. Перед вмешательством производятся симпатические блокады для прогнозирования эффективности. Применяется для лечения висцеральной боли, такой как каузалгия, синдром Рейно, болевые формы хронического панкреатита. Обширная симпатикэктомия эффективна в 70% случаев, однако при продолжительности жизни более 10 мес. ее эффективность снижается до 20%.

Таламотомия представляет из себя стереотаксическое разрушение части заднего вентрального ядра, в которой происходит контакт нейронов спинно-таламического пути с нейронами таламотеменных волокон. Особенно важна возможность ее применения у ноцицептивной раковой боли, особенно в области головы, лица, шеи, что трудно контро-

лируется другими инвазивными методиками. Значимая анальгезия наблюдается у ≈50% пациентов с ХБС, однако рецидив боли наблюдается в течение 6 мес. у 60% больных. Нейропатическая боль поддается этому виду лечения только в ≈20% случаев. Из осложнений важно отметить возможность значительного кровоизлияния (0,5%), формирования субдуральной гематомы, что обусловливает летальность в пределах 1%. Наиболее значимыми являются когнитивные нарушения, наступающие у 20–70% пациентов.

На сегментарном уровне подходы к нейрохирургическому лечению боли схематично представлены на рис. 3.

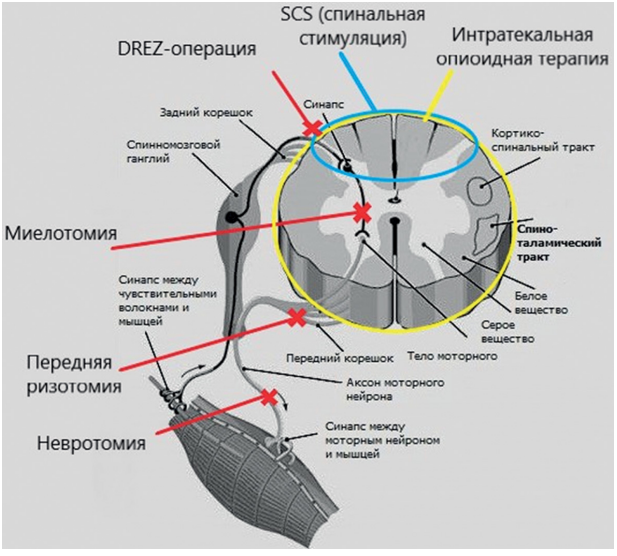


Рис. 3. ***Подходы к нейрохирургическому лечению боли на сегментарном уровне***

В целом спинальная стимуляция, стимуляция периферических нервов и сплетений, дорсальная ризотомия являются методами лечения нейропатических болей. Данные методы позволяют купировать хорошо локализованный болевой синдром. Интратекальная опиоидная терапия применяется для лечения ноцицептивного и смешанного болевого синдрома, распространяющегося на значительном протяжении, захватывающем несколько дерматомов. Для нейропатической боли интратекальные опиоиды могут применяться при недостаточной эффективности ранее примененной спинальной стимуляции. Помимо вышеперечисленных существует большое количество утративших свое значение методик.

Таким образом, особый интерес для функционально сохранных больных представляют минимально инвазивные методики. Под нейромодуляцией подразумевают метод терапевтического воздействия на функции нервной системы с помощью недеструктивных электрических и медиаторных средств. Следует отметить, что нейростимуляция (как спинальная, так и периферическая, например, сакральная) имеет определенный трофический эффект, ввиду чего может применяться у онкологических пациентов только при доказанном отсутствии локального прогрессирования заболевания.

По отношению к лечению хронической боли онкологического генеза актуальным становится интратекальное введение лекарственных препаратов в спинно-мозговую жидкость. В дорзальных рогах спинного мозга имеются опиоидные (мю, дельта и каппа), GABA, альфа-2, дофаминэргические, NMDA, натриевые и кальциевые каналы. Доставка препаратов в цереброспинальную жидкость, минуя гемато-энцефалический барьер, подведение микродоз препаратов к проводящим путям боли позволяет добиваться быстрого и устойчивого эффекта. Использование программируемых, полностью изолированных от внешней среды систем, с возможностью контролируемой пациентом анальгезии повышает качество жизни больных, избавляя их от инвазивных процедур.

Интратекальная опиоидная терапия применяется для лечения ноцицептивного и смешанного болевого синдрома, распространяющегося на значительном протяжении, захватывающем несколько дерматомов. Для нейропатической боли интратекальные опиоиды могут применяться при недостаточной эффективности ранее примененной спинальной

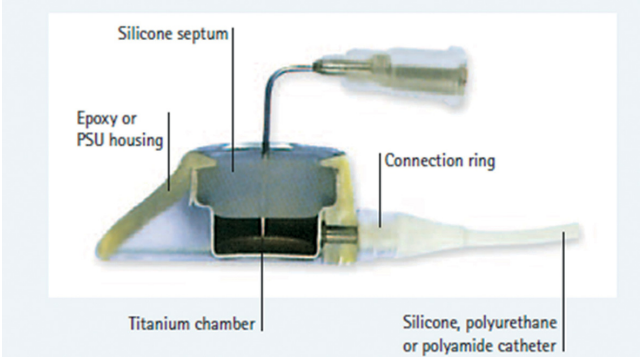


Рис. 4. ***Имплантируемый порт***

стимуляции. Интратекальные опиоиды действуют на вещество желатинозной субстанции в заднем роге спинного мозга на μ, κ, и δ -рецепторы. Исследования показывают, что периферические и спинальные κ и δ-опиоидные рецепторы играют важную роль в постепенном формировании ХБС, тогда как μ-опиоидные рецепторы функционируют при начале ноцицептивной афферентной импульсации, до нейропластических изменений. Методики нейромодуляции показаны пациентам с прогнозом жизни не менее 3 мес.

В 1898 году, вскоре после открытия кокаина как местного анестетика, August Bier опубликовал результаты первой успешной спинальной анестезии, проведенной себе и 6 пациентам перед операцией на нижних конечностях, вызвавшие огромный интерес к данной методике. В 1973 году были открыты опиатные рецепторы в спинном мозге, что обосновывало методику. Разработка инфузионных помп в начале 1970-х годов привела к появлению гибких схем терапии. Wang et al. (1979 г.) впервые представил успешное лечение резистентных раковых болей длительным интратекальным введением морфина. В 1991 году компанией Medtronic (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) выпущена первая программируемая помпа SynchroMed, дающая возможность неинвазивной коррекции доз препаратов с использованием внешнего программатора (рис. 5). В настоящее время накоплен значительный опыт в имплантации программируемых помп. Ретроспективные исследования Paice et al., Bedder, проанализировавшие в общей сложности 429 пациентов, пришли к выводу, что интратекальное введение опиоидов было эффективным в 54–89% случаев. В проведенном мультицентровом исследовании собрали данные из 35 медицинских центров о пациентах, из которых 42% страдали от болей после многократных операций на позвоночнике, а 31% имели боли неопластического генеза. Полные ответы на лечение были достигнуты у 52% всех пациентов, хорошие результаты – у 42%, недостаточные – у 6%. При этом среднестатистическое уменьшение боли у пациентов составило 61%.



Рис. 5. ***Внешняя носимая программируемая помпа***

Объединяя данные ряда исследований, посвященных лечению хронических болей в нижних конечностях и спине неонкологического генеза, можно заключить, что доказано значимое ($p < 0,001$) улучшение контроля боли в сроки 6 и 12 мес. после лечения, в сравнении с исходным уровнем на фоне длительной интратекальной терапии. Через 6 мес. лечения в среднем достигалось 60%-ное снижение интенсивности болей. На фоне терапии 87% пациентов оценили качество жизни как «превосходное», 74% пациентов отметили расширение физической активности, 66% пациентов сократили степень

ограничения трудоспособности в течение 12 мес. с начала лечения. Интегрально 88% больных были удовлетворены результатами интратекальной терапии, в том числе за счет значимого уменьшения потребления других анальгетиков ($p < 0,0001$). Анализ экономической эффективности, исходя из стоимости медицинских услуг для жителя США, показал, что интратекальная терапия экономит 3111 долл. США на пациента в год по сравнению с традиционной терапией боли.

При относительно неблагоприятном прогнозе жизни (менее 3 мес.) либо временном характере боли (в процессе ожидания эффекта от лучевой либо химиотерапии) актуальными являются установка эпи- либо субдуральных портов (рис. 4) и использование внешних программируемых помп. Катетер порта может быть установлен как эпидурально, так и субдурально (предпочтительно, так как при эпидуральном введении эффект от вводимого морфина ниже, а частота возникновения инфекционных осложнений выше). Могут быть имплантированы катетеры для субарахноидального введения анальгетиков, соединенные с внешней программируемой помпой. Недостатки данных систем заключаются в высоких рисках тяжелых инфекционных осложнений ввиду сообщения субарахноидального пространства с внешней средой.

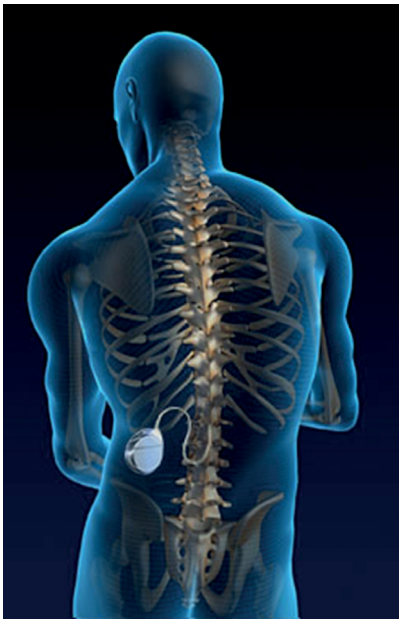


Рис. 6. ***Общая схема системы для длительной интратекальной терапии***

Все методики нейромодуляции требуют обязательного тестового исследования, целью которого является оценка возможного эффекта и неблагоприятных побочных явлений. При планировании интратекального опиоидного обезболивания предложено тестовое интратекальное введение морфина. Морфиновый тест представляет из себя однократное интратекальное введение 100 мкг морфина гидрохлорида субарахноидально после отмены системных анальгетиков за сутки. Тест считается положительным при уменьшении интенсивности болевого синдрома на 80% на период не менее чем 8 часов без непереносимых побочных эффектов.

Имплантация помпы является хирургическим вмешательством, выполняемым в стационарных условиях под общей анестезией. Общая схема имплантированной системы представлена на рис. 6. В положении пациента на боку иглой Туохи пунктируется субарахноидальное пространство на уровне L3-4 или L4-5 одним из вариантов парамедианного доступа для предотвращения компрессии катетера остистыми отростками. Далее подкожно имплантируется программируемая морфиновая помпа, которая соединяется с введенным интратекально катетером. Традиционно помпа располагается между подвздошным гребнем и реберной дугой. Насос помпы имплантируется из линейного разреза на передней брюшной стенке длиной 10 см справа или слева, где формируется карман, в который помещается помпа и фиксируется швами к апоневрозу. С помощью туннелирующего устройства – специальной полой трубки с обтуратором, входящей в комплект помпы, – абдоминальный сегмент катетера проводится в рану на спине, где соединяется со спинальным сегментом бесшовным коннектором.

В лечении ХБС на сегодняшний день должен применяться комплексный подход, включающий как консервативные, так и инвазивные, в том числе нейрохирургические

методики. Развитие современной фармакотерапии направлено либо на разработку «таргетных» в самом широком понимании этого понятия препаратов, либо на их прецизионную доставку. Приведенные нами данные показывают, что определенная группа пациентов со злокачественными новообразованиями, а также пациенты в состоянии длительной ремиссии могут иметь значительную ожидаемую продолжительность жизни и требуют инвазивной терапии боли.

Согласно традиционным представлениям о лестнице обезболивания, IV ступень терапии боли показана пациентам, не получившим адекватное обезболивание при использовании максимальных доз опиоидных препаратов III линии с коанальгетиками либо страдающим от непереносимых побочных эффектов. Однако все чаще признается, что интратекальная терапия позволяет улучшить контроль боли и повысить качество жизни у пациентов, которые неограниченно долго получают системные опиоидные анальгетики в средних дозировках, без полного регресса боли, в тех случаях, когда эскалация дозы опиоидов приведет к зависимости, снижению социального и трудового функционирования и побочным эффектам. В данных ситуациях использование интратекальной опиоидной терапии обеспечивает лучший контроль боли, «заменяет» системные опиоиды.

Литература

1. Oscar *A.L.C. Cancer Pain: pharmacologic, interventional, and palliative approaches. - Saunders Elsevier. Philadelphia. USA. - 2006. - 591p*

2. Bennett *MI, Eisenberg E, Ahmedzai SH, et al. Standards for the management of cancer-related pain across Europe—A position paper from the EFIC Task Force on Cancer Pain. Eur J Pain. 2019;23:660–668. 10.1002/ejp.1346*

3. Grisell *Vargas-Schaffer. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. Can Fam Physician. 2010 Jun; 56(6): 514–517.*

4. Ambriz-Tututi *M, Rocha-Gonzalez HI, Castaneda-Corral G, et al. Role of opioid receptors in the reduction of formalin-induced secondary allodynia and hyperalgesia in rats. Eur J Pharmacol. 2009;619: 25-3*

5. Bier *A. Attempts over Cocainisirung of the Ruckenmarkers. Langenbecks Arch Klin Chir Ver Dtsch Z Chir. 1899;51:361–369. German*

6. Yaksh *TL, Rudy TA. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. Science. 1976;192: 1357-1358*

7. Wang *JK, Nauss LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. Anesthesiology. 1979;50:149–151*

8. Prager *JP. Neuraxial medication delivery: the development and maturity of a concept for treating chronic pain of spinal origin. Spine. 2002;27:2593–2605*

9. Paice *JA, Penn RD, Shott S. Intraspinal morphine for chronic pain: a retrospective, multicenter study. J Pain Symptom Manage. 1996;11:71-80*

10. Deer *T, Chapple I, Classen A, et al. Intrathecal drug delivery for treatment of chronic low back pain; report from the National Outcomes Registry for Low Back Pain. Pain Med. 2004;5(1):6-13*

11. Roberts *LJ, Finch PM, Goucke CR, Price LM. Outcome of intrathecal opioids in chronic noncancer pain. Eur J Pain. 2001;5(4):353-361*

12. Guillemette *S, Witzke S, Leier J, Hinnenthal J, Prager JP. Medical cost impact of intrathecal drug delivery for noncancer pain. Pain Medicine. 2013;14:504-515*

13. Pope *JE, Deer TR. Guide to implantable devices for intrathecal therapy. Pract Pain Manag 2013 ;3 (8): 1 –11*

14. Bottros *MM, Christo PJ. Current perspectives on intrathecal drug delivery. J Pain Res. 2014; 4 (7): 615 –27*

Анорексия, кахексия, нутритивная поддержка

В.Э. Хороненко, Е.В. Гамеева, А.М. Степанова

Для цитирования: Анорексия, кахексия, нутритивная поддержка / В.Э. Хороненко, Е.В. Гамеева, А.М. Степанова // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 338—353.

ВВЕДЕНИЕ

Нутритивная недостаточность (НН) — спутник многих заболеваний и требует внимания врачей разных специальностей. Часто НН сопровождает онкологический процесс, являясь клиническим проявлением не только при локализациях, ограничивающих прием пищи естественным путем, но и в ситуациях, сопровождающихся распадом опухоли, кровотечением и раковой интоксикацией. Наличие злокачественного новообразования (ЗНО) и все виды противоопухолевой терапии сопряжены с повышением энергетических затрат организма и практически всегда приводят к формированию недостаточности питания. Снижение пищевого статуса у онкологических больных ассоциируется с ухудшением эффективности проводимого лечения и исходов заболевания, о чем свидетельствуют результаты многочисленных отечественных и зарубежных исследований.

Сегодня достоверно известно, что устранение питательной недостаточности существенно улучшает исходы лечения различных категорий онкологических больных. Снижается частота и тяжесть послеоперационных осложнений, леталь¬ность, сокращаются сроки пребывания в стационаре и период реабилитации, повышается качество жизни пациентов с хроническими и инкурабельными заболеваниями. Затраты на лечение НН покрываются уменьшением стоимости лечебно-диагностического процесса в 2 раза и расхода дорогостоящих лекарственных препаратов на 15—30%.

У паллиативных больных выраженный дефицит массы тела, потеря мышечной массы приводят к слабости, астенизации, снижению двигательной активности, невозможности сохранять привычный образ жизни. Белково-энергетическая недостаточность сопровождается, в том числе, дефицитом плазменных белков, создавая условия для плохой переносимости лекарственных препаратов, плохого заживления ран, образования пролежней, инфекционных осложнений и препятствуя адекватной реализации основных программ симптоматического противоопухолевого лечения. Коррекция НН, наряду с терапией сопрово¬ждения, включающей адекватное обезболивание, антибиотикотерапию и профессиональную психологическую поддержку, в совокупности с комплексом паллиативных методик позволяет повысить качество жизни, улучшить социальную реабилитацию и выживаемость этой категории больных.

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ И ТЕРМИНЫ

Нутритивная недостаточность (НН) — состояние, вызванное снижением потребления или поступления питания, приводящим к возникновению изменений в составе организма (снижение безжировой и клеточной массы), которые обусловливают ослабление физических и психических функций и ухудшение клинических исходов заболевания.

У онкологических больных НН связана с многочисленными факторами, препятствующими адекватному поступлению нутриентов, в том числе: локализацией опухолевого процесса; изменениями метаболизма с преобладанием реакций катаболизма; снижением аппетита, вследствие повышенной тревожности, а также явлениями анорексии; болевым синдромом. Кроме того, стрессогенным является сам факт госпитализации пациента в

стационар. Все вышеперечисленные причины усугубляют имеющиеся нарушения питания и в значительной степени влияют на трофологический статус больного.

Синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма — неспецифическая системная реакция организма на повреждающий фактор, в основе которой лежит дезорганизация процессов, характеризующаяся увеличением потребностей организма в энергии и нутриентах при одновременно имеющейся толерантности к ним клеток и тканей организма, что сопровождается большими потерями азота, явлениями аутоканнибализма и быстро прогрессирующей белково-энергетической недостаточностью. Характеризуется увеличением потребности в энергетическом и пластическом материале и снижением скорости окисления глюкозы с одновременным увеличением скорости окисления липидов, что неизменно ведет к развитию патологической толерантности к питательным веществам. В поддержании синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма отдельная роль отводится синдрому кишечной недостаточности.

Синдром кишечной недостаточности — гетерогенный синдромокомплекс, в основе которого лежат сочетанные нарушения двигательной, секреторной, переваривающей, всасывательной и барьерной функций кишечника. Сопровождается восходящей контаминацией условно патогенной микрофлоры проксимальных его отделов, развитием неконтролируемой транслокации микробов и их токсинов в кровь и, в конечном итоге, выключением тонкой кишки из межуточного обмена.

Кишечник выполняет множество функций. Однако известно, что свою трофику кишечник, в особенности толстая кишка, получает из просвета. Функциональная активность и регенераторные возможности эпителиоцитов напрямую зависят от наличия в просвете кишечника питательных субстратов. Если эпителиоциты не получают питательных веществ из просвета органа, они теряют способность к активной регенерации, что приводит к снижению барьерной функции кишечника. При этом повреждение поверхностных ворсинок наступает через 20 мин после начала голодания, деструкция ворсинок – через 60 мин, трансмуральный некроз слизистой оболочки – спустя 4 часа, трансмуральный инфаркт – приблизительно через 8 часов после начала голодания.

Анорексия – синдром, заключающийся в полном отсутствии аппетита при объективной потребности организма в питании. Часто сопровождает злокачественные заболевания, при которых носит как первичный (утрата чувства голода в связи с нарушением метаболизма), так и вторичный, вызванный приемом лекарственных препаратов и их побочными эффектами, характер.

Кахексия – полиэтиологический синдром, характеризующийся непрерывным снижением массы скелетной мускулатуры (с/без потери массы жировой ткани), что не может быть обратимо в полной степени при традиционной нутритивной поддержке и приводит к прогрессивным функциональным нарушениям (табл. 1). Клинически кахексия проявляется выраженным уменьшением жировой ткани и мышечной массы.

Таблица 1. ***Классификация раковой кахексии***

Прекахексия	Кахексия	Рефрактерная кахексия
Потеря массы тела ⩽ 5% Анорексия и метаболические изменения: ↑ протеолиза ↑ липолиза ↑ глюконеогенеза ↓ толерантности к глюкозе	Потеря массы тела ⩾5% или ИМТ < 20 кг/м^2 и потеря веса >2% или саркопения и потеря веса >2% Часто снижено потребление пищи/системное воспаление	Различная степень кахексии Выраженный катаболизм и рефрактерность к противоопухолевому лечению Ожидаемая продолжительность жизни < 3 мес.

Примечание: **ИМТ** – индекс массы тела

Сидром анорексии/кахексии является одним из важнейших факторов, влияющих на тяжесть течения заболевания, и, в ряде случаев, может быть причиной смерти вследствие потери тощей массы тела (мышечной, в том числе гладкомышечной ткани). Больные с потерей веса до начала лечения имеют худший прогноз и низкую среднюю продолжительность жизни. В развитии синдрома анорексии/кахексии ключевая роль отводится продуцируемым макрофагами цитокинам. Наибольшее значение имеют фактор некроза опухоли (TNF или кахексин) и интерлейкин-1. Предполагается, что злокачественная опухоль стимулирует одновременное их выделение, и оба они имеют патогенетическое значение, поскольку только единовременное их введение онкологическим больным сопровождается развитием характерных для кахексии по степени выраженности метаболических нарушений (увеличение энергетических затрат, повышение обмена белка, увеличение триглицеридов сыворотки).

Нутритивная терапия (НТ) – это предоставление питательных веществ через рот (обычная диета, терапевтическая диета, витаминизированные продукты питания, пероральные дополнения), энтеральное питание (ЭП), либо парентеральное питание (ПП) для профилактики или лечения истощения. Энтеральное и парентеральное питание традиционно называют искусственной нутритивной поддержкой или клиническим питанием.

Клиническое питание в рамках паллиативной помощи – это особая концепция нутритивной терапии, включающая корректную оценку показаний и противопоказаний к назначению, гидро- и энергобаланса, контроль увеличения мышечной массы и силы, учет влияния на качество жизни пациента. Исследования доказывают, что правильно подобранный режим НТ способен повысить продолжительность жизни инкурабельного больного.

Нутритивная поддержка (НП) проводится в период повышенной потребности организма в энергетическом и пластическом обеспечении. Основной целью НП в онкологии является улучшение переносимости и результатов противоопухолевого лечения, а также повышение качества жизни пациентов.

ДОКАЗАННЫЕ ЭФФЕКТЫ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ:

- удовлетворение потребностей организма макронутриентами (белками, жирами, углеводами), микронутриентами (витаминами, микроэлементами).
- восстановление азотистого баланса в организме;
- профилактика и лечение рак–ассоциированной недостаточности питания;
- профилактика и лечение недостаточности питания на фоне химио- и химиолучевой терапии;
- возможность проведения полноценной цитотоксической химиотерапии и/или лучевой терапии, а также улучшение их переносимости;
- сокращение частоты развития раневой инфекции и нозокомиальных инфекционных осложнений;
- сокращение частоты и тяжести послеоперационных осложнений, включая полиорганную недостаточность (ПОН);
- уменьшение длительности пребывания больного в палате интенсивной терапии, а также длительности ИВЛ и времени госпитализации;
- повышение качества жизни;
- снижение летальности.

ОСНОВЫ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ В ОНКОЛОГИИ:

- Оценка нутритивного статуса
- Диетические рекомендации
- Дополнительное пероральное питание
- Энтеральное питание
- Парентеральное питание
- Поддержание физической активности
- Коррекция симптомов, влияющих на питание.

Среди всех мероприятий, направленных на профилактику или коррекцию нарушений пищевого статуса у онкологических больных, наиболее эффективными с точки зрения доказательной медицины являются следующие:

- НП больных из группы высокого риска по формированию недостаточности питания в течение 10–14 дней до запланированного оперативного вмешательства
- Интенсивный мониторинг пищевого статуса и использование продуктов с высокой нутриентной плотностью во время проводимой лучевой или химиотерапии
- Предпочтение (где возможно) пероральному пути поступления нутриентов
- Использование эссенциальных пищевых веществ (аргинин, омега-3 жирные кислоты, нуклеотиды) в течение 5–7 дней предоперационного периода у больных, готовящихся к обширным оперативным вмешательствам на органах брюшной полости и полости малого таза.

Последствия недостаточности питания для органов и систем организма в настоящее время хорошо известны и достаточно изучены. Помимо угнетения психологического состояния госпитализированных больных, особой проблемой является истощение миокарда, что ведет к сердечной недостаточности и нару¬шениям гемодинамики, которые, в свою очередь, усиливают недоста¬точность питания, замыкая порочный круг в развитии так называемой сердечной кахексии. Реальную опасность представляет НН и для респираторной функции, так как истощение мышц диафрагмы ведет к снижению объемов и емкостей легких. У людей, находящихся в состоянии недостаточности питания, описано нарушение реакции на холод и невозмож¬ность адаптироваться к понижению температуры окружающей среды. При недостаточности питания резко снижается клеточный и гу¬моральный иммунитет. Имеются, в частности, указания на то, что при существенной потере веса (>10%) клеточный иммунитет ослаблен. Т-клеточная функция изменяется при определенных онкогематологических заболеваниях; В-клеточный иммунитет страдает в большей сте¬пени при хроническом лимфолейкозе и миеломной болезни. Дефицит иммуноглобулина А, отмечаемый у многих пациентов с недоеданием, может играть роль в абсорбции эндотоксинов и бактериальной транслокации в систему циркуляции.

ДИАГНОСТИКА НУТРИТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Для правильной оценки трофологического статуса пациента необходимо учитывать не только потребление пищи, но и водный баланс. С этой целью целесообразно рекомендовать больному и/или лицам, осуществляющим уход, вести дневник питания и потребления жидкости. Оценить динамику можно с помощью взвешивания и ведения листа контроля диуреза.

Клиническая оценка НН включает тщательный сбор анамнеза, ориентированный на вопросы питания, выяснение факторов риска развития нутритивной недостаточности, а

также физикальное обследование с акцентом на состояние жировой и мышечной массы (височная область, дельтовидные и четырехглавые мышцы), тонус мышц при пальпации, наличие периферических отеков или асцита.

Контроль трофологического статуса следует повторять в зависимости от стабильности клинической ситуации. Как правило, достаточно простых вопросов о фактическом весе, непреднамеренной его потере за последнее время и о потреблении пищи. Особое внимание следует уделять выявлению факторов, которые способствуют развитию недостаточности питания. Необходимо рассматривать не только качественный состав пищи, но и ее количество, чтобы путем сопоставления с потребностями, оценить достаточность поступления энергии, белка и микронутриентов и спрогнозировать изменения в состоянии больного.

При выявлении НН следует помнить, что причиной ее развития может быть обструкция ЖКТ, расстройство актов жевания, глотания, наличие болевого синдрома, тошноты, рвоты, запор, диарея, рецидивирующее кровотечение, психологический дискомфорт, влияние медикаментов. Все перечисленное составляет основу синдрома раковой анорексии-кахексии.

Согласно рекомендациям ESMO от 2021 года выделяют 2 группы критериев установки диагноза «нутритивная недостаточность»: фенотипические и этиологические.

Фенотипические критерии:

- потеря веса> 5% за 6 месяцев;
- индекс массы тела ниже 20 кг/м^2;
- низкая мышечная масса.

Этиологические критерии:

- B1: снижение доступности пищи:
  - потребление пищи < 50% от обычного рациона пациента в течение > 1 недели;
  - любое сокращение потребления пищи в течение > 2 недель;
  - наличие признаков хронической мальабсорбции.
- B2: наличие признаков системной воспалительной реакции.

К критериям кахексии относятся: положительный скрининг на недостаточность питания (NRS-2002 и т.д.):

+ 1 фенотипический критерий (описанный выше);

+ 1 этиологический фактор (наличие системной воспалительной реакции).

Скрининг и мониторинг недостаточности питания должны проводиться на протяжении всего времени лечения онкологического больного. Определение выраженности НН можно осуществлять с использованием опросников NRS-2002, SGA, NRI, а также на основании антропометрических и лабораторных показателей (табл. 2).

Таблица 2. ***Оценка степени питательной недостаточности***

Показатели	Степень недостаточности питания		
	легкая	средняя	тяжелая
Альбумин, г/л	35–30	30–25	< 25
Общий белок, г/л	60–55	55–50	< 50
Лимфоциты, количество клеток в мл^3	1800–1500	1500–800	< 800
Дефицит массы тела, % от идеальной массы тела (рост – 100)	11–10	21–30	> 30
Индекс массы тела, кг/м^2	19–17,5	17,5–15,5	< 15,5

Масса тела.

Кратковременные изменения массы тела (МТ) чаще всего отражают колебания водного баланса, долговременные – могут свидетельствовать об изменении реальной тканевой массы, хотя и не объясняют структурных изменений. Непроизвольная потеря МТ за период более 3 месяцев является полноценным критерием пищевого статуса от легкой (<5%) до тяжелой (>7,5%) степени недостаточности питания.

Лабораторные параметры.

Снижение уровня сывороточного альбумина в большей степени характеризует тяжесть заболевания, а не степень недостаточности питания. Тем не менее, замедленное возвращение показателя к нормальным значениям после острой фазы заболевания может быть следствием неадекватного потребления энергии и белка с пищей. На уровень альбумина в сыворотке влияют два основных фактора: его динамическое перераспределение между сосудистым руслом и интерстициальным пространством, а также разведение в крови при увеличении или уменьшении объёма циркулирующей плазмы. Белки с коротким периодом полураспада – трансферрин (7 дней) и преальбумин (2 дня) так же, как и альбумин, подвержены сильному влиянию перераспределения и разведения, но они более чувствительны к изменениям пищевого статуса.

У гериатрических больных сбор анамнеза должен непременно включать показатели статуса питания.

Для пациентов, получающих противоопухолевую терапию, диагностика недостаточности питания наряду с общепринятыми критериями: непроизвольная потеря массы тела, адекватность приема пищи за последний период, индекс массы тела, тяжесть заболевания должна включать дополнительные: рост, вес и темпы потери массы тела, расположение первичной опухоли и метастазов, общее состояние, наличие отеков, физическая активность, характер проводимого лечения и его осложнения, влияние опухоли на функцию органов пищеварения, режим питания и аппетит, лабораторные показатели.

ПРОТОКОЛЫ ПИТАНИЯ В СТАЦИОНАРЕ

Для осуществления питания больного необходимо придерживаться стандартных подходов, включающих:

- анализ истории болезни и питания с оценкой состава тела;
- выработку плана нутритивной терапии;
- оценку необходимости поправки к плану терапии;
- ведение документации с оценкой пищевых и клинических результатов;
- выполнение физических упражнений (лечебная физкультура, дыхательная гимнастика).

Таким образом, основным требованием является проведение систематического контроля скрининга факторов риска НН.

Способы проведения нутритивной поддержки

Нутритивная поддержка может быть проведена следующими способами:

- энтеральное питание;
- парентеральное питание;
- смешанное питание;
- дополнительное пероральное питание.

Показания к проведению энтерального питания на этапах обследования и лечения онкологического больного.

Абсолютные показания для назначения больным активной нутритивной поддержки:

1. Наличие относительно быстро прогрессирующей и значимой потери массы тела (МТ) вследствие имеющегося заболевания, составляющей более 2% за неделю, 5% за месяц, 10% за квартал или более 20% за 6 мес.
2. Имеющиеся у пациентов исходные признаки гипотрофии:
   - индекс массы тела (ИМТ) < 19 кг/м2 роста;
   - окружность плеча (ОП) < 90% от стандарта (м < 26 см, ж < 25 см);
   - гипопротеинемия < 60 г/л и (или) гипоальбуминемия < 30 г/л;
   - выраженная абсолютная лимфопения < 1200.
3. Угроза развития быстро прогрессирующей трофической недостаточности:
   - ожидаемая задержка восстановления естественного перорального питания более 3 дней;
   - ограниченная возможность перорального питания (менее 50% от потребностей организма более 5 дней);
   - существенно возросшие потребности в питательных субстратах вследствие выраженных явлений гиперметаболизма-гиперкатаболизма.

Нутритивная терапия показана даже пациентам без явного истощения, связанного с болезнью, если ожидается, что пациент не сможет поддерживать соответствующий пероральный прием пищи в течение длительного периода. В этих ситуациях нутритивная терапия должна быть начата без промедления.

Противопоказания к проведению энтерального питания на этапах обследования и лечения онкологического больного.

- непереносимость компонентов энтеральной смеси;
- острая ишемия кишечника;
- острая механическая кишечная непроходимость;
- перфорация полого органа;
- сывороточный лактат > 3 ммоль /л;
- гипоксия PaO2 < 50 мм рт. ст.;
- pCO2 > 80 мм рт.ст., ацидоз – pH < 7,2.
- отделяемое по желудочному зонду более 1200 мл/сут;
- синдром мальабсорбции или тяжелая диарея;
- синдром короткой кишки при неэффективности энтерального питания.

Энтеральное питание – процесс субстратного обеспечения организма через желудочно-кишечный тракт необходимыми питательными веществами путем перорального потребления или введения через зонд специальных искусственно созданных питательных смесей. Энтеральное питание – это ключевая технология, которую должны использовать врачи. На практике применяется три варианта организации такого питания: методика обогащения энтеральными диетами обычных продуктов, сипинг и зондовое питание. Сипинг – технология перорального приема энтеральных смесей, которое позволяет избежать зондирования больного, что является важным фактором в улучшении качества жизни и психологическом комфорте именно для паллиативных пациентов. Энтеральное питание поддерживает всасывательную функцию слизистой оболочки тонкой кишки и участвует в сохранении защитного барьера, отделяющего патогенные микроорганизмы кишечника от системной циркуляции.

Оценка потребностей пациента в нутриентах

Для паллиативных пациентов, получающих системную терапию доставка белка должна быть не менее 1 г/кг/сут, но при возможности необходимо стремиться к 1,5 г/кг/сут. Энергетическое обеспечение больного следует поддерживать на уровне 20–30 ккал/кг/сут. При этом необходимо обеспечение витаминами и минералами в количествах, приблизительно равных рекомендуемой суточной норме. Использование высоких доз микронутриентов при отсутствии специфического дефицита не рекомендовано.

Примечание:

• у больных с избыточной МТ и ожирением расчет потребности в субстратах осуществляется на рекомендуемую (идеальную МТ);

• при наличии выраженной гипотрофии (ИМТ<16 кг/м2) – на фактическую МТ+20%);

• после 30 лет – на каждое 10-летие потребность уменьшается на 5%.

Следует отметить, что фактические энерготраты больных не являются постоянной величиной и могут существенно изменяться даже в течение одного дня в зави¬симости от комплекса осуществляемых лечебно-диагностических мероприятий. Так, например, при наличии судорожного синдрома энерготраты могут возрастать на 30–40%, а при проведении медикаментозной седации или ИВЛ уменьшаться на 20–30%.

Общая слабость является наиболее распространенным симптомом онкологического заболевания. Из-за снижения объема движений ухудшается аппетит и усугубляется атрофия мышечной ткани. Поэтому необходимо всячески побуждать пациентов к поддержанию физической активности. В настоящее время исследований, посвященных влиянию физической активности на выживаемость, общее состояние и качество жизни диссеминированных пациентов, значительно меньше, чем у пациентов с ЗНО на ранних стадиях. Недавно опубликованные обзоры показали, что физические упражнения улучшают функциональную активность, качество жизни и сна у пациентов с прогрессирующим раком. Практически у всех пациентов с диссеминированным опухолевым процессом имеется слабость разной степени выраженности. Мало исследований посвящено положительному влиянию физической нагрузки на слабость и утомляемость именно диссеминированных пациентов, однако согласно рекомендациям Американской ассоциации онкологов (ASCO) она показана для улучшения функционального статуса и качества жизни. Несмотря на имеющиеся рекомендации, менее 30% больным с распространенным опухолевым процессом удается соответствовать действующим рекомендациям в связи со значительной коморбидностью, выраженной слабостью, отсутствием мотивации, депрессией. Пациентам необходимо дать рекомендации по выполнению ЛФК средней интенсивности по 15–30 минут в день 3–5 раз в неделю, постепенно увеличивая длительность. Показаны аэробные нагрузки длительностью 150 минут в неделю и силовые – 2 раза в неделю.

Назначение и проведение НП должно оформляться соответствующим протоколом, в котором должны быть отражены не только методы введения и название питательных смесей, но также скорость их введения, почасовой объем, суточное количество вводимых белка и энергии, а также соответствующий мониторинг контроля осуществляемой НП.

СТРАТЕГИЯ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПАЛЛИАТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Согласно рекомендациям ESMO от 2021 года, больным с ожидаемой продолжительностью жизни менее нескольких месяцев рекомендуется снижение инвазивности диетических вмешательств с упором на лечебное питание и сиппинговое энтеральное питание.

Пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни менее нескольких недель показан уход, ориентированный на комфорт, включая профилактику жажды, исключение жалоб, связанных с приемом пищи. При этом результат нутритивной поддержки с большой долей вероятности будет отрицательный, если у пациента ожидаемо короткая продолжительность жизни, имеется синдром системного воспаления, не поддающийся терапии, скорость потери веса высокая, отсутствуют перспективы системной терапии, у него отсутствует мотивация (он готовится к смерти) и физическая активность, применение нутритивной поддержки «затрудняет жизнь».

Несмотря на вышеописанную стратегию ESMO, по данным ESPEN, инкурабельным пациентам с невозможностью принимать пищу показано проведение парентерального питания.

За рубежом у паллиативных пациентов при наличии хронической кишечной недостаточности и прогнозируемой продолжительности жизни более 1–3 месяцев проводится домашнее парентеральное питание (ДПП), которое в нашей стране развито недостаточно. Потребности пациентов на домашнем парентеральном питании включают в себя жидкость – 30–35 мл/кг/день; энергия – 20–35 ккал/кг/день; углеводы 3–6 г/кг/день; протеины – 1,2–1,4 г/кг/день (и выше); жиры – 1 г/кг/день. При проведении ДПП на каждый грамм азота следует вводить 100–150 ккал небелковой энергии. Пациентам, нуждающимся в длительном парентеральном питании, следует вводить микроэлементы и витамины в суточных рекомендованных возрастных дозах, в особенности при нарушении всасывания в кишечнике и в тех случаях, когда пациент ничего не принимает пероральным путем.

Способы проведения энтерального питания

• Сипинг (sip feeding) – пероральный прием питательной смеси через трубочку мелкими глотками, при этом предпочтительно использовать специализированные смеси, содержащее максимальное количество питательных веществ в минимальном объеме.

• Энтеральное зондовое питание (через назогастральный или назоинтестинальный зонд).

• Энтеральное питание через стому (чрескожную эндоскопическую, лапароскопическую, лапаротомную) при длительности более 6 недель.

При отсутствии возможности пациента питаться перорально в достаточном объеме (например, при развитии дисфагии) целесообразно проведение нутритивной поддержки через зонд или гастро-/еюностому. Установка назогастрального или назоеюнального зонда является самой простой и безопасной процедурой, позволяющей наладить энтеральное питание в необходимом для пациента объеме.

Пути осуществления доступа для энтерального питания

Выбор пути для проведения энтерального питания зависит от того, в какие сроки и сможет ли пациент вернуться к пероральному питанию.

Путь проведения/ Продолжительность питания

Назогастральный или назоеюнальный зонд – до 6 недель в зависимости от материала, из которого изготовлен зонд.

Гастро- или еюностома, в том числе эндоскопическая – до 1 года.

Показания для наложения стомы:

• невозможность установки назогастрального или назоинтестинального зонда;
• поражение ротоглотки;
• выраженная обструкция пищевода;
• стенозирование просвета желудка;
• поражение слизистых верхних отделов ЖКТ (например, на фоне химиотерапии);
• необходимость длительного (более 6–8 недель) зондового питания.

Противопоказания к энтеральному (оро- / назоинтестинальному) зондовому питанию:

- пищеводные стриктуры / дивертикулы;
- пищеводная обструкция;
- разрывы стенки пищевода;
- переломы носа.

Энтеральный путь у паллиативных пациентов является предпочтительным, однако, если он невозможен, а функция кишечника при этом сохранена, то питание осуществляют с согласия больного через зонд, введенный в желудок или тонкую кишку. Подбор оптимальной скорости введения смеси через зонд осуществляется в течении 3-5 дней. Ее следует постепенно увеличивать, начиная с 20-30 мл/ч, до скорости, при которой обеспечивается полное удовлетворение потребностей или достигается максимальная переносимость. При использовании энтерального питания имеется положительная тенденция в отношении прибавки веса, сокращения сроков продолжительности госпитализации и уменьшения числа осложнений. Если предполагаемая продолжительность жизни пациента составляет более 1 месяца, а функция глотания нарушена, следует рассмотреть возможность постановки зонда и рассмотреть вопрос последующей установки гастростомы. При установке назогастрального зонда необходимо помнить об осложнениях: возрастает риск развития синусита из-за высокой частоты контаминации околоносовых пазух, он возникает из-за отсутствия естественной аэрации носоглотки при наличии интубационной или трахеостомической трубки, затрудненной эвакуации секрета из пазух по причине преимущественно горизонтального положения тела; риск возникновения пролежней, язв и пищеводных свищей, поэтому необходимо проводить тщательный контроль стояния зонда и периодические осмотры – гастроскопия.

Классификация смесей для энтерального питания

1. По химическому составу:
   Полимерные:
   - без пищевых волокон;
   - содержащие пищевые волокна.

   Олигомерные
   Метаболически направленные:
   - при сахарном диабете и стрессорной гипергликемии;
   - при печеночной недостаточности;
   - при почечной недостаточности;
   - при дыхательной недостаточности.

   Модульные
2. По физическим свойствам:
   Порошкообразные
   Жидкие, готовые к употреблению:
   - эмульсии;
   - суспензии.
3. По содержанию энергии:
   - Изокалорические 1 мл – 1 ккал.
   - Гипокалорические 1 мл < 1 ккал.
   - Гиперкалорические 1 мл > 1 ккал.
4. По содержанию белка:
   - Изонитрогенные 35–50 г / л белка.
   - Гипонитрогенные менее 35 г / л белка.
   - Гипернитрогенные более 50 г / л белка.

Парентеральное питание

Под парентеральным питанием (ПП) понимают способ введения необходимых организму нутриентов непосредственно в кровь, минуя желудочно-кишечный тракт.

Основными составляющими парентерального питания являются:

1. Источники энергии – растворы углеводов и жировые эмульсии.

1. Растворы глюкозы – 10%, 20%, 30%.

2. Жировые эмульсии:

a) жировые эмульсии на основе длинноцепочечных триглицеридов (LCT);

b) жировые эмульсии на основе смеси длинноцепочечных и среднецепочечных триглицеридов (MCT / LCT 50:50);

c) жировые эмульсии на основе смеси длинноцепочечных и среднецепочечных триглицеридов с добавлением омега-3 жирных кислот (MCT / LCT / омега-3 жирные кислоты);

d) жировые эмульсии на основе только рыбьего жира (омега-3 жирных кислот).

2. Источники пластического материала для синтеза белка – растворы кристаллических аминокислот.

1. Растворы аминокислот общего назначения.

2. Растворы аминокислот специального назначения:

• дипептиды глутамина.

При назначении ПП с использованием соответствующих контейнеров с питательными смесями «три в одном» достаточно также ориентироваться на потребность больных в энергетическом обеспечении, т.к. подобные смеси являются сбалансированными по соотношению азот/ небелковые ккал. При отсутствии питательных смесей «три в одном» требуется несколько иной расчет субстратного обеспечения, ориентированный на рациональное содержание основных макронутриентов в общей энергетической квоте планируемого суточного рациона (белки 15—20%, жиры 30—35%, углеводы 50—55%). При необходимости проведения полного парентерального питания в его состав должны обязательно дополнительно включаться и эссенциальные микронутриенты, являющиеся коферментами практически всех протекающих в организме биохимических процессов: поливитаминные (Солувит, Виталипид, Церневит) и микроэлементные (Аддамель) комплексы.

Режимы парентерального питания

• Круглосуточное введение сред: оптимально для больных в стационаре; наилучшая переносимость и утилизация субстратов.

• Продленная инфузия в течение 18–20 часов: хорошая переносимость; в интервалах рекомендуется введение 5% глюкозы.

• Циклический режим – инфузия в течение 8–12 часов: удобно при домашнем парентеральном питании; хорошая переносимость после периода адаптации.

Парентеральное питание используется только в тех случаях, когда у пациента не работает желудочно-кишечный тракт и его нутритивный статус и гидробаланс невозможно поддерживать с помощью различных методов энтерального питания.

Дополнительное пероральное питание – это вид лечебного питания, предполагающий самостоятельное потребление пациентом специализированных смесей с целью повышения белково-энергетической ценности суточного рациона. Дополнительное пероральное питание (ДПП) может назначаться в комплексе предоперационной подготовки, в послеоперационном периоде, при проведении лучевого и лекарственного лечения, а также с паллиативной целью. Его основной задачей является повышение белково-энергетической ценности суточного рациона. Среди положительных эффектов данного вида НП у паци-

ентов с нутритивной недостаточностью обсуждается возможность повышения количества потребляемых энергии и белка, массы тела, снижение выраженности дыхательных расстройств, улучшение эмоционального фона, аппетита и общего качества жизни. У пациентов, подлежащих хирургическому лечению, ДПП способствует снижению общего числа осложнений, частоты развития инфекций и сроков пребывания в стационаре. ESPEN подразделяет все смеси для ДПП на сбалансированные (nutritionally complete) и несбалансированные (nutritionally incomplete). К первому виду относят смеси, содержащие необходимое количество макро- и микронутриентов в концентрациях и соотношении, приемлемых для большинства здоровых людей. Они могут быть единственным источником пищи в течение длительного времени, хотя сообщается, что теоретически возможно развитие дефицита витаминов B1, B6, C, D, K, железа, кальция и магния при употреблении их из расчета по калоражу ⩽ 2000 ккал/сут. В составе несбалансированных смесей для ДПП может быть повышено содержание определенных специфических нутриентов, а концентрация других, наоборот, снижена. Это делает их применение приемлемым только у особых категорий пациентов – при заболеваниях печени, почек, легких, сахарном диабете, хотя в инструкциях к некоторым из них (Нутрикомп Дринк Диабет, Нутрикомп Дринк Ренал) указывается, что они длительное время могут быть единственным источником питания.

Потеря аппетита и изменение внешности вследствие кахексии представляют собой крайне тревожные симптомы, как для пациентов, так и для членов семьи. Пациентам, которые в состоянии принимать пищу, следует рекомендовать частые приемы небольших количеств высококалорийной пищи (например, яйца, жидкие пищевые добавки). Для улучшения питания следует выбирать блюда, которые требуют меньших усилий при приготовлении (например, в микроволновой печи). Для пациентов с анорексией оптимальными являются фармакологические методы лечения, преимущественно направленные на стимуляцию аппетита. С этой целью могут использоваться прогестагены и глюкокортикостероиды. Прогестагены (мегестрола ацетат) является синтетическим прогестагеном, благотворно влияет на аппетит и общий вес. Глюкокортикостероиды (ГКС) хорошо известны как препараты, стимулирующие аппетит у онкологических больных. На сегодняшний день нет четких рекомендаций касательно оптимальных доз и продолжительности лечения ГКС. Большинство исследователей применяли преднизолон 20–40 мг/ сут или дексаметазон в эквивалентных дозах (3–4 мг/сут) на протяжении 2–4 недель.

Оценка эффективности нутритивной поддержки осуществляется в заданные сроки по следующим показателям:

- Общий белок сыворотки крови 1 раз в 5–7 дней.
- Альбумин сыворотки крови 1 раз в 5–7 дней.
- Гемоглобин 1 раз в 5–7 дней.
- Лимфоциты периферической крови 1 раз в 5–7 дней.
- Масса тела и ИМТ тела 1 раз в 7–10 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальные и клинические исследования последних лет, раскрыв механизмы нутритивной недостаточности и кахексии у онкологических больных, убедительно показали, что рациональная эффективная нутритивная терапия, соответствующая потребностям в энергии и конкретных нутриентах (белках, жирах, углеводах, витаминах и микроэлементах) на разных стадиях болезни, позволяет ощутимо улучшить результаты противоопухолевого лечения, снизив число осложнений и повысив переносимость. Кроме того, получение достаточного количества питательных веществ позволяет пациентам

вести более активный образ жизни, продолжать работу, что существенно влияет на качество их жизни.

Выбор тактики нутритивной терапии в рамках паллиативной медицинской помощи является частью эффективного диалога между врачами, пациентами и их родственниками, как при стационарном лечении, так и в домашних условиях. Все связанные с ней решения необходимо принимать совместно с пациентом и близкими к нему лицами, имея в виду, что есть различия в восприятии вариантов питания и гидратации членами семей, пациентами и медперсоналом. С терминальными пациентами и больными с признаками медленного прогрессирующего заболевания нутритивная поддержка и гидратация должны обсуждаться отдельно и с разных позиций. Когда смерть не ожидается в течение короткого периода, этот аспект важен, так как с ним могут быть связаны различные технические, эмоциональные, юридические и этические вопросы, решаемые в процессе течения заболевания.

Ожидаемая продолжительность жизни является одним из определяющих факторов выбора метода нутритивной поддержки. Если ожидаемая продолжительность жизни составляет несколько месяцев или лет, нутритивная поддержка должна назначаться с целью обеспечения достаточного потребления энергии и белка, уменьшения метаболических нарушений, поддержания достаточного уровня общего состояния и субъективного качества жизни. При ожидаемой продолжительности жизни в пределах нескольких недель, вмешательства должны быть малоинвазивными и направлены на психосоциальную и духовную поддержку пациента. Польза нутритивной поддержки у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни менее 1 месяца должна быть тщательно проанализирована с учетом всех значимых аспектов, в том числе прогноза на излечение, потенциальных преимуществ доступной противоопухолевой терапии, нутритивного статуса и потенциального влияния нутритивной поддержки, а также ожиданий и пожеланий пациента и близких родственников. Если пациент способен принимать пищу через рот, нутритивную поддержку следует начинать с использования этого пути. Нутритивная поддержка, в том числе пероральные пищевые добавки, энтеральные, парентеральные или комбинированные вмешательства, должна назначаться в соответствии с энергетической и белковой потребностью пациента, а также с учетом переносимости лечения и оценки возможных его осложнений. В рамках стандартной терапии необходимо обсудить разумные кратко- и среднесрочные исходы вместе с пациентом. К ним относятся изменения физического функционирования и ощущаемого качества жизни; выбранные исходы необходимо наблюдать для оценки стабилизации или улучшения, они должны служить ориентирами для решений о дальнейшей нутритивной поддержке. При назначении стандартных смесей для энтерального питания может потребоваться дополнительное введение электролитов, минеральных веществ и витаминов парентеральным путем. У пациентов с распространенной патологией и хронической кишечной недостаточностью парентеральное питание может продлевать качество жизни и выживаемость, особенно с изначально сохраненным индексом активности.

Таким образом, нутритивной поддержка при оказании паллиативной медицинской помощи требует индивидуального, строго пациенториентированного подхода.

Литература

1. *Arends J, Strasser F, Gonella S, Solheim TS, Madeddu C, Ravasco P, Buonaccorso L, de van der Schueren MAE, Baldwin C, Chasen M, Ripamonti CI; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines☆. ESMO Open. 2021 Jun;6(3):100092. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100092. PMID: 34144781; PMCID: PMC8233663*

2. *Baldwin C., Spiro A., Ahern R., Emery P.W. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis // J Natl Cancer Inst. 2012. Vol. 104, N5. P.371-385. doi: 10.1093/jnci/djr556.*

3. *Zhang B., Najarali Z., Ruo L. Effect of Perioperative Nutritional Supplementation on Postoperative Complications-Systematic Review and Meta-Analysis // J Gastrointest Surg. 2019. Vol. 23, N8. P.1682-1693. doi: 10.1007/s11605-019-04173-5.*

4. *Хомяков В.М., Ермошина А.Д. Коррекция нутритивной недостаточности у онкологических больных с использованием готовых смесей для перорального питания (сипинга) // Исследования и практика в медицине. 2015. Т. 2. № 3. С. 82–88.*

5. *Петрова М.В. Организация специализированного питания в онкохирургии // Русский медицинский журнал. 2013. Т. 21. № 34. С. 1722–1724.*

6. *Пасечник И.Н. Нутритивная поддержка с позиций программы ускоренного выздоровления после хирургических вмешательств // Доктор.Ру. 2016. № 12. С. 27–31.*

7. *Хорошилов И.Е. Сипинговое энтеральное питание: клинико-фармакологический анализ и возможности использования в интенсивной терапии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2015. Т. 12. № 5. С. 58–64. doi.org/10.21292/2078-5658-2015-12-5-58-64*

8. *Лейдерман И.Н., Гирш А.О., Смирнов М.В., Сытов А.В. Рекомендации по проведению нутритивной поддержки в паллиативной медицине // Паллиативная медицина и реабилитация. 2015. № 3. С. 38–43.*

9. *Орлова Н.В., Быкова О.В., Ягубян Р.С. Проблемы кахексии в амбулаторной практике // Медицинский алфавит. 2018. Т. 1. № 12. С. 31–36.*

10. *Потапов А.Л., Хороненко В.Э., Гамеева Е.В. и др. Дополнительное пероральное питание: прикладная классификация смесей и ключевые правила применения в онкологии /Вопросы питания. 2020. Т. 89. № 1. С. 69–76, doi: 10.24411/0042-8833-2020-10008*

11. *Сергиенко А.Д., Хороненко В.Э., Гамеева Е.В., Рябов А.Б., Хомяков В.М. Влияние нутритивной терапии на показатели качества жизни больных раком желудка на этапе хирургического лечения / Исследования и практика в медицине, 2019. Т. 6. № 3. С. 108–114.*

12. *Хороненко В.Э., Каприн А.Д., Гамеева Е.В. и др. Нутритивная терапия онкологических больных на этапах противоопухолевого лечения / Учебно-методическое пособие. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020, 46 с. ISBN 978-5-85502-257-5*

13. *Хороненко В.Э., Каприн А.Д., Гамеева Е.В. и др. Нутритивная терапия онкологических больных на амбулаторном этапе обследования и лечения / Учебно-методическое пособие. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 34 с. ISBN 978-5-85502-256-8*

14. *Хубутия М.Ш., Попова Т.С., Салтанов А.И. /ред./. Парентеральное и энтеральное питание. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 800 с.*

15. *Сытов А.В., Лейдерман И.Н., Ломидзе С.В., Нехаев И.В., Хотеев А.Ж. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных // Злокачественные опухоли. 2018. Т. 8, № 3-s2. С. 575–583.*

16. *Cederholm T., Barazzoni R., Austin P. et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition // Clin Nutr. 2017. Vol. 36, N 1. P.49-64. doi: 10.1016/j.clnu.2016.09.004.*

17. *Singer P., Blaser A.R., Berger M.M. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit // Clin Nutr. 2019. Vol. 38, N 1. P. 48-79. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.*

18. *Hassan-Ghomi M., Nikooyeh B., Motamed S., Neyestani R.T. Efficacy of commercial formulas in comparison with home-made formulas for enteral feeding: A critical review // Med J Islam Repub Iran. 2017. Vol. 5. 31:55. doi: 10.14196/mjiri.31.55.*

19. *Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clinical Nutrition. 2021.40; p. 2898-2913.*

20. *Лейдерман И.Н., Грицан А.И., Заболотских И.Б. и др. Периоперационная нутритивная поддержка. Клинические рекомендации // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2018. №3. С.5–21.*

21. *https://www.valeofyorkccg.nhs.uk/rss/data/uploads/malnutrition/guidelines-for-the-appropriate-use-of-oral-nutritional-supplements-ons-for-adults-in-the-community.pdf*

22. *Хороненко В.Э., Сергиенко А.Д., Мандрыка Е.А. и др. Оценка нутритивного статуса у онкологических больных // Трудный пациент. 2018. Т. 16. № 5. С. 22–26.*

23. *Luu C., Arrington A.K., Falor A. Impact of gastric cancer resection on body mass index // Am Surg. 2014. Vol. 80, N10. P.1022-1025.*

24. *Cawood A.L., Elia M., Stratton R.J. Systematic review and meta-analysis of the effects of high protein oral nutritional supplements // Ageing Res Rev. 2012. Vol.11, N 2. P.278-296. doi: 10.1016/j.arr.2011.12.008.*

25. *Plauth M., Bernal W., Dasarathy S. et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease // Clin Nutr. 2019. Vol.38, N2. P485-521. doi: 10.1016/j.clnu.2018.12.022.*

26. *M.J. Delano, L.L. Moldawer The origins of cachexia in acute and chronic inflammatory diseases Nutr Clin Pract, 21 (2006), pp. 68-81*

27. *Laviano, M.M. Meguid, A. Inui, M. Muscaritoli, F. Rossi-Fanelli Therapy insight: cancer anorexia-cachexia syndrome–when all you can eat is yourself Nat Clin Pract Oncol, 2 (2005), pp. 158-165*

28. *E. Van Cutsem, J. Arends The causes and consequences of cancer-associated malnutrition Eur J Oncol Nurs, 9 (Suppl 2) (2005), pp. S51-S63*

29. *J.M. Argiles Cancer-associated malnutrition Eur J Oncol Nurs, 9 (Suppl 2) (2005), pp. S39-S50*

30. *K.C. Fearon, A.G. Moses Cancer cachexia Int J Cardiol, 85 (2002), pp. 73-81*

31. *S.D. Heys, A.C. Schofield, K.W. Wahle, M. Garcia-Caballero Nutrition and the surgical patient: triumphs and challenges Surgeon, 3 (2005), pp. 139-144*

32. *S. Capra, M. Ferguson, K. Ried Cancer: impact of nutrition intervention outcome–nutrition issues for patients Nutrition, 17 (2001), pp. 769-772*

33. *Organization WH. World Health Organization, National Cancer Control Programmes Policies and Managerial Guidelines 2nd ed. Geneva; 2002.*

34. *Sadeghi F, Mockler D, Guinan EM, Hussey J, Doyle SL. The Effectiveness of Nutrition Interventions Combined with Exercise in Upper Gastrointestinal Cancers: A Systematic Review. Nutrients. 2021 Aug 18;13(8):2842. doi: 10.3390/nu13082842. PMID: 34445002; PMCID: PMC8400981*

35. *G. Nitenberg, B. Raynard Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas Crit Rev Oncol Hematol, 34 (2000), pp. 137-168*

36. *P. Ravasco, I. Monteiro-Grillo, P.M. Vidal, M.E. Camilo Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy J Clin Oncol, 23 (2005), pp. 1431-1438*

37. *J. Tian, J.S. Chen Nutritional status and quality of life of the gastric cancer patients in Changle County of China World J Gastroenterol, 11 (2005), pp. 1582-1586*

38. *Desiderio, J., Trastulli, S., D'Andrea, V., & Parisi, A. (2020). Enhanced recovery after surgery for gastric cancer (ERAS-GC): optimizing patient outcome. Translational gastroenterology and hepatology, 5, 11. https://doi.org/10.21037/tgh.2019.10.04; Hu Y, Hsu AW, Strong VE. Enhanced Recovery After Major Gastrectomy for Cancer. Ann Surg Oncol. 2021 Nov;28(12):6947-6954. doi: 10.1245/s10434-021-09906-y. Epub 2021 Apr 7. PMID: 33826004;*

39. *R.F. Grimble Immunonutrition Curr Opin Gastroenterol, 21 (2005), pp. 216-222*

40. *W. Davidson, S. Ash, S. Capra, J. Bauer Weight stabilisation is associated with improved survival duration and quality of life in unresectable pancreatic cancer Clin Nutr, 23 (2004), pp. 239-247*

41. *G. Peltz Nutrition support in cancer patients: a brief review and suggestion for standard indications criteria Nutr J, 1 (2002), pp. 1-5*

42. *J.M. Metz, K. Claghorn, E. Sweeney-Cordis, M. Hampshire Nutritional attitudes of recently diagnosed cancer patients. ASCO annual meeting proceedings J Clin Oncol, 23 (2015), p. 8011*

43. *M.B. Huhmann, R.S. Cunningham Importance of nutritional screening in treatment of cancer-related weight loss Lancet Oncol, 6 (2005), pp. 334-343*

44. *M.L. Ferguson, J. Bauer, B. Gallagher, S. Capra, D.R. Christie, B.R. Mason Validation of a malnutrition screening tool for patients receiving radiotherapy Austr Radiol, 43 (1999), pp. 325-327*

45. *M. Davies Nutritional screening and assessment in cancer-associated malnutrition Eur J Oncol Nurs, 9S2 (2005), pp. S64-S73*

46. *J. Kondrup, S.P. Allison, M. Elia, B. Vellas, M. Plauth ESPEN guidelines for nutrition screening 2002 Clin Nutr, 22 (2003), pp. 415-421*

47. *U.G. Kyle, M.P. Kossovski, V.L. Karsegard, C. Pichard Comparison of tools for nutritional assessment and screening at hospital admission: a population study Clin Nutr, 25 (2006), pp. 409-417*

48. *A.S. Detsky, J.R. McLaughlin, J.P. Baker, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? J Parenter Enteral Nutr, 11 (1987), pp. 8-13*

49. *ASPEN Board of directors Guidelines for the use of parenteral, enteral nutrition in adult and pediatric care J Parenter Enteral Nutr, 26 (2017), pp. 9SA-12SA.*

50. *Fletcher J, Woodham D, Dera M, Cooper SC. Home parenteral nutrition in patients receiving palliative care: a curriculum-based review. Frontline Gastroenterol. 2019 Oct;10(4):421-426. doi: 10.1136/flgastro-2018-101113. Epub 2018 Dec 17. PMID: 31656569; PMCID: PMC6788129.*

51. *Heywood R, McCarthy AL, Skinner TL. Efficacy of exercise interventions in patients with advanced cancer: a systematic review. Arch Phys Med Rehabil. 2018;99(12):2595–620.; Takemura N, Cheung DST, Smith R, Deng W, Ho KY, Lin J, et al. Effectiveness of aerobic exercise and mind-body exercise in cancer patients with poor sleep quality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Sleep Med Rev. 2020;53:101334.*

52. *Jensen W, Baumann FT, Stein A, Bloch W, Bokemeyer C, de Wit M, et al. Exercise training in patients with advanced gastrointestinal cancer undergoing palliative chemotherapy: a pilot study. Supportive Care Cancer. 2014;22(7):1797–806.*

53. *Frikkel, J., Götte, M., Beckmann, M. et al. Fatigue, barriers to physical activity and predictors for motivation to exercise in advanced Cancer patients. BMC Palliat Care 19, 43 (2020). https://doi.org/10.1186/s12904-020-00542-z*

Водно-электролитные нарушения

А.Л. Потапов, А.В. Бояркина

Для цитирования: Водно-электролитные нарушения / А.Л. Потапов, А.В. Бояркина // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 354—363.

Контроль нарушений водно-электролитного баланса является важной частью паллиативной и поддерживающей терапии. В их основе лежат неспособность пациента самостоятельно потреблять достаточное количество жидкости и пищи, повышенные потери при рвоте, диарее, избыточной потливости, интенсивное разрушение костной ткани, эндокринные расстройства и побочные эффекты лечения. Перечисленные факторы могут быть причиной таких тягостных для пациента симптомов, как общая слабость, жажда, нарушения ритма сердца, моторной функции кишечника, нервно-мышечной проводимости, судороги и угнетение сознания. Ниже будут рассмотрены наиболее частые варианты нарушений и основные подходы к их коррекции.

Паллиативная помощь не ограничивается только терминальной стадией онкологического заболевания. Она должна носить поддерживающий характер на всех этапах лечения онкологического пациента. Если ожидаемая продолжительность жизни исчисляется месяцами и более, то для коррекции водно-электролитных нарушений должен быть приложен максимум усилий, так как это может существенно повлиять на общий результат лечения. В табл. 1 приведен пример прогнозирования ожидаемой продолжительности жизни, основанный на оценке функционального статуса, прогностической шкалы Глазго и наличия метастазов опухоли.

Таблица 1. ***Прогноз ожидаемой продолжительности жизни пациента***

Индекс Карновского	Прогностическая шкала Глазго[1]	Вероятность 3-месячной выживаемости	Вероятность 6-месячной выживаемости		
			Прогрессирование		
			Локорегионарное	Метастатическое	Оба
⩽50	0	0,599	0,274	0,155	0,139
	1	0,356	0,156	0,083	0,074
	2	0,333	0,109	0,056	0,050
>50	0	0,790	0,613	0,435	0,404
	1	0,583	0,437	0,274	0,250
	2	0,558	0,338	0,199	0,180

[1] Прогностическая шкала Глазго основана на определении уровня сывороточного альбумина и С-реактивного протеина.

ГИПОНАТРИЕМИЯ

Нормальное содержание натрия (Na) в плазме крови составляет 135–145 ммоль/л. Гипонатриемия представляет собой электролитное расстройство, при котором наблюдается снижение его уровня <135 ммоль/л. Она может быть связана с накоплением свободной воды в организме или избыточными потерями натрия через почки или желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Данное нарушение может наблюдаться при сердечной и почечной недостаточности, циррозе печени, инфекциях (пневмония, ВИЧ), эндокринных расстройствах и онкологических заболеваниях.

Частота развития гипонатриемии у паллиативных пациентов составляет 38,7%. Она провоцирует усиление выраженности таких симптомов, как общая слабость, депрессия, одышка, тошнота, рвота, запор и снижение аппетита. У пациентов, находящихся в терминальной стадии онкологического заболевания, гипонатриемия является независимым негативным фактором прогноза ожидаемой продолжительности жизни.

В зависимости от уровня Na в крови выделяют легкую (130–134 ммоль/л), умеренную (125–129 ммоль/л) и тяжелую (⩽124 ммоль/л) степени. Клинически гипонатриемия проявляется общей слабостью, головной болью, раздражительностью, мышечной слабостью, сердечной недостаточностью, тошнотой, рвотой, отеками. В тяжелых случаях наблюдается отек головного мозга, снижение уровня сознания, судорожный синдром и остановка кровообращения.

Подход к диагностике гипонатриемии должен начинаться с оценки особенностей течения основного заболевания, уровня Na в сыворотке крови и содержания внеклеточной жидкости (ВЖ) в организме. Последний показатель может быть оценен по состоянию тургора тканей, влажности слизистых оболочек, артериальному давлению, частоте пульса и диурезу. В зависимости от содержания ВЖ все патологические состояния, потенциально сопровождающиеся гипонатриемией, могут быть разделены на три группы (табл. 2).

Таблица 2. ***Подход к диагностике гипонатриемии***

Объем ВЖ нормальный	Объем ВЖ снижен	Объем ВЖ повышен
СНСАДГ[1] Гипотиреоидизм Психологический дистресс Первичная полидипсия	Потери Na через почки: диуретики, СМВС[2], надпочечниковая недостаточность Потери Na через ЖКТ: рвота, диарея	Цирроз печени Сердечная недостаточность Почечная недостаточность

[1] СНСАДГ – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона; [2]СМВС – синдром мозгового вымывания солей.

СНСАДГ относится к неотложным состояниям в онкологии и представляет собой патологическое повышение секреции антидиуретического гормона (АДГ). У 10–15% пациентов мелкоклеточным раком легкого и 3% со злокачественными новообразованиями головы и шеи наблюдается синтез АДГ клетками опухоли. Развитие данного синдрома возможно также при раке предстательной и поджелудочной железы, лимфомах, опухолях головного мозга. СНСАДГ провоцируется также инфекцией и некоторыми лекарственными препа-

ратами – алкалоидами барвинка, препаратами платины, алкилирующими агентами, карбамазепином, тиазидными диуретиками. Помимо симптомов гипонатриемии наблюдается высокое содержание Na в моче (>40 ммоль/л) в сочетании со снижением темпа диуреза.

СМВС (сольтеряющий синдром) – это первичная потеря Na с мочой в результате избыточной активности мозгового и предсердного Na-уретических пептидов, стресс-индуцированного усиления почечного кровотока при нормальной или сниженной активности АДГ. Развивается при черепно-мозговой травме, инсульте, опухолях головного мозга. Основными признаками являются выраженное снижение объема ВЖ, высокое содержание Na в моче (>40 ммоль/л) в сочетании с повышением темпа диуреза.

У большинства паллиативных пациентов гипонатриемия является следствием длительно протекающих процессов, поэтому корригировать уровень Na следует очень медленно – ⩽0,5 ммоль/л в час и ⩽10 ммоль/л в сутки. Более быстрое повышение может приводить к развитию жизнеугрожающего осложнения – центрального понтинного миелинолиза (повреждение белого вещества в области моста мозга). При легких и умеренных формах в зависимости от объема ВЖ достаточно ограничения приема свободной воды, медленной инфузии 0,9% раствора Na хлорида (NaCl) в сочетании с фуросемидом. Для коррекции тяжелой гипонатриемии (<120 ммоль/л) используют 3% раствор NaCl, который вводится с начальной скоростью (мл/час) m×x, где m – вес тела пациента в кг; x – ожидаемая скорость коррекции уровня натрия ммоль/л в час. При СНСАДГ проводятся лечение основного заболевания, коррекция терапии, а также возможно назначение специфических антагонистов рецепторов вазопрессина – ваптанов (толваптан, конивaптан).

ГИПЕРНАТРИЕМИЯ

Гипернатриемия представляет собой электролитное расстройство, при котором наблюдается повышение Na в плазме крови >145 ммоль/л. Распространенность данного нарушения в паллиативной практике составляет всего около 3%, но его негативное влияние на прогноз даже выше, чем у гипонатриемии. Главным следствием гипернатриемии является повышение осмолярности ВЖ с развитием внутриклеточной дегидратации, к которой наиболее чувствительны клетки центральной нервной системы. Поэтому наиболее грозным проявлением данного электролитного расстройства является гипернатриемическая энцефалопатия, характеризующаяся изменением уровня сознания от ажитации до судорожного синдрома и глубокой комы. Ранними признаками гипернатриемии являются жажда, тошнота, снижение темпа диуреза.

По аналогии с гипонатриемией гипернатриемия может протекать с нормальным, пониженным и повышенным объемом ВЖ. Высокий уровень Na плазмы при нормальном уровне ВЖ наблюдается при несахарном диабете, потерях гипотонических жидкостей (профузный пот, тошнота, диарея), которые восполняются 0,9% раствором NaCl (содержит 154 ммоль/л Na). Гипернатриемия с низким уровнем ВЖ наблюдается на фоне потерь гипотонических жидкостей при тошноте, рвоте, диарее, илеостомии, терапии диуретиками, глюкозурии. Перечисленные жидкости содержат 60–125 ммоль/л Na. Данный вариант гипернатриемии также наблюдается при нарушении формирования чувства жажды или отсутствии возможностей для ее удовлетворения. Подобная ситуация возникает, например, у людей пожилого возраста, при снижении уровня сознания, у пациентов на искусственной вентиляции легких. Высокий уровень Na плазмы в сочетании с повышенным

объемом ВЖ, как правило, носит ятрогенный характер и связан с избыточными инфузиями гипертонических растворов (Na гидрокарбонат, NaCl).

Коррекция гипернатриемии должна проводиться очень медленно – ⩽0,5 ммоль/л в час и ⩽8 ммоль/л в сутки, так как резкое падение уровня Na может спровоцировать отек головного мозга. При легких и умеренных формах в сочетании со сниженным объемом ВЖ достаточно пероральной регидратации, медленной внутривенной инфузии 5% раствора глюкозы и кристаллоидных растворов, сбалансированных по электролитному составу (рингер лактат, стерофундин изотонический, ионостерил и др.). Последние, в отличие от 0,9% раствора NaCl, содержат основные электролиты в концентрациях, максимально приближенных к физиологическим. У пациентов без сознания свободную дистиллированную воду можно вводить ректально или через зонд, проводя контроль уровня Na плазмы каждые 4–6 часов. При тяжелых формах начальную коррекцию можно проводить 0,45% раствором NaCl внутривенно, что рекомендуется делать только в отделениях реанимации и интенсивной терапии в условиях тщательного лабораторного мониторинга. Существуют формулы расчета дефицита свободной воды и Na. При несахарном диабете применяют синтетические аналоги АДГ (десмопрессин), которые существуют в виде назальных капель, таблетированных и инъекционных форм.

ГИПОКАЛИЕМИЯ

Нормальное содержание калия (K) в плазме крови находится в пределах 3,5–5,0 ммоль/л. Гипокалиемия представляет собой электролитное расстройство, при котором наблюдается снижение уровня K в плазме крови <3,5 ммоль/л. Основное количество K находится внутри клеток, поэтому изменение его концентрации может отражать не только абсолютный дефицит данного иона в организме, но и его перемещение между внеклеточным и внутриклеточным секторами.

Ведущими причинами гипокалиемии у паллиативных пациентов являются снижение поступления K с пищей вследствие нарушений питания и повышенные потери данного электролита при рвоте, диарее, с мочой. При секреторной и воспалительной диарее содержание K в стуле составляет 15–40 ммоль/л и объем испражнений может достигать 10 литров в сутки. Потери K с калом возрастают на фоне применения осмотических слабительных, с мочой – на фоне стимуляции петлевыми диуретиками (фуросемид), при заболеваниях почек (тубулоинтерстициальный нефрит), эндокринных нарушениях (синдромы Иценко-Кушинга, Конна), применении глюкортикоидных гормонов, препаратов платины. Падение уровня K плазмы, связанное с его внутриклеточным перемещением, наблюдается на фоне применения инсулина, β2-агонистов, при гипотермии, метаболическом и респираторном алкалозе, синдроме возобновления питания (рефидинг-синдром). Гипокалиемия, как правило, сочетается с дефицитом магния (Mg), который усугубляет данное электролитное нарушение.

Гипокалиемия проявляется общей слабостью, стойким парезом ЖКТ, судорогами, нарушениями сердечного ритма (брадикардия, экстрасистолия, атриовентрикулярная блокада, пароксизмальная тахикардия, фибрилляция предсердий). При тяжелой гипокалиемии (<2,5 ммоль/л) мышечная слабость значительно усугубляется, на ЭКГ появляется удлинение интервала *QT*, депрессия/инверсия зубца *T*, волна *U*, возможна остановка эффективного кровообращения. Диагностика данного состояния проводится на основании клинической картины, концентрации K в плазме крови, оценке его потерь через ЖКТ и почки.

У большинства пациентов, получающих паллиативное и поддерживающее лечение, гипокалиемия протекает скрыто или с минимальным проявлением симптомов. Поэтому во многих случаях будет достаточно диеты с большим содержанием K – инжир, сухофрукты, орехи, бананы, шоколад и др. Возможно назначение пероральных препаратов. Помимо хорошо известного калия магния аспарагината (панангин, аспаркам) существуют препараты с высоким содержанием KCl (калипоз). Аспаркам и панангин доступны также в виде внутривенных форм, но содержание K в них невелико и подходит только для коррекции легких нарушений. При тяжелой гипокалиемии, связанной с большими потерями K и выраженными симптомами, необходимо внутривенное введение KCl, в 1 грамме сухого вещества которого содержится 13,4 ммоль K. Применяемый в нашей стране 4% раствор KCl является полумолярным – в 1 мл содержит 0,5 ммоль K. Препарат обладает раздражающим действием на стенку сосудов, поэтому его необходимо использовать в разведении 0,9% раствором NaCl или глюкозы и, по возможности, вводить в центральные вены. Скорость введения препаратов K не должна превышать 20 ммоль в час. Более быстрое введение возможно только в случаях крайне тяжелой гипокалиемии (K<1,5 ммоль/л) и должно проводиться только в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. В схемы лечения необходимо добавлять препараты Mg. Для более углубленного изучения проблемы гипокалиемии может быть рекомендована специальная литература.

ГИПЕРКАЛИЕМИЯ

Гиперкалиемия представляет собой электролитное расстройство, при котором наблюдается повышение уровня K в плазме крови >5,0 ммоль/л. Данное состояние относится к неотложным, так как повышение K>6,5 ммоль/л несет непосредственную угрозу остановки кровообращения. Поскольку основной запас K находится во внутриклеточном секторе и выведение данного иона из организма осуществляется преимущественно через почки, логично, что массивный цитолиз и снижение диуреза могут быстро приводить к развитию гиперкалиемии. В онкологии ее основными причинами являются тумор лизис синдром (ТЛС) и почечное повреждение. Другими причинами данного электролитного нарушения могут быть массивный распад тканей (рабдомиолиз, гемолиз), передозировка препаратов K, K-сберегающих диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), дигоксина, болезнь Аддисона.

ТЛС запускается массивным лизисом опухолевых клеток на фоне старта лекарственного лечения. Происходит выброс в кровь большого количества K, фосфатов (PO_4) и мочевой кислоты. Наиболее часто встречается в онкогематологии при острой лейкемии и лимфомах высокой степени злокачественности. Максимальный риск наблюдается у пациентов с предшествующими заболеваниями почек. Диагностические критерии ТЛС описаны в литературе. Профилактика и лечение данного осложнения заключается в интенсивной регидратации, ограничении введения K и PO_4, коррекции уровня мочевой кислоты и кальция (Ca). Перечисленные мероприятия должны начинаться за 3 дня перед началом лечения и продолжаться до 7 дней после.

Многие препараты, используемые при лекарственном лечении злокачественных новообразований, обладают нефротоксическим действием, крайним проявлением которого может быть развитие острого повреждения почек (ОПП) и анурии. Кроме того, развитие ОПП возможно при таких осложнениях лекарственного лечения, как сепсис на фоне фебрильной нейтропении, профузной диареи и иммуноопосредованных побочных реакций.

Диагностика гиперкалиемии основывается на определении уровня K плазмы и факторов риска, перечисленных выше. Ее симптомами являются общая слабость, парестезии, снижение сухожильных рефлексов, нарушение ритма сердца (брадикардия, атриовентрикулярная блокада, желудочковая тахикардия/фибрилляция). На ЭКГ наблюдается уплощение/исчезновение зубца *P*, расширение комплекса *QRS*, высокий остроконечный зубец *T*. Тяжелой считается гиперкалиемия с уровнем K >6,5 ммоль/л и при наличии изменений на ЭКГ. Следует учитывать также вероятность так называемой «псевдогиперкалиемии», которая может быть связана с травматическим гемолизом во время пункции вены, образованием сгустка в пробирке при хранении пробы, при выраженном лейкоцитозе и тромбоцитозе. В подобных случаях рекомендуется повторный, минимально травматичный забор пробы с минимальным разряжением в шприце.

Легкие формы гиперкалиемии корригируются диетой с пониженным содержанием K, исключением K-содержащих лекарственных препаратов, K-сберегающих диуретиков, ингибиторов АПФ, введением глюкозы с инсулином и стимуляцией диуреза фуросемидом. Также возможно повышение выделения K через ЖКТ путем перорального приема кальцийсодержащих ионообменных смол (калимейт). Неотложная помощь при гиперкалиемии, помимо перечисленных выше мер, включает в себя медленное введение 10 мл 10% раствора Ca глюконата (с осторожностью у пациентов, получающих дигоксин), ингаляцию β2-агонистов (сальбутамол). Эффективность применения растворов Na гидрокарбоната подвергается сомнению. При остро возникшем повышении уровня K > 6,5 ммоль/л следует рассмотреть целесообразность проведения гемодиализа.

ГИПОКАЛЬЦИЕМИЯ

Нормальное содержание кальция (Ca) в плазме крови находится в пределах 2,12–2,65 ммоль/л. Динамическое постоянство концентрации Ca поддерживается действием паратиреоидного гормона и витамина D на почки, костную ткань и ЖКТ. Только 45% Ca плазмы находится в свободном биологически активном ионизированном состоянии, остальное количество связано с другими ионами и белками, преимущественно с альбумином. Гипокальциемия представляет собой электролитное расстройство, при котором наблюдается снижение уровня Ca в плазме крови <2,12 ммоль/л.

У пациентов, получающих паллиативное и поддерживающее лечение, основными причинами гипокальциемии могут быть гипопаратиреоз после операций на щитовидной и паращитовидной железах, интенсивное связывание Ca с PO_4 при ТЛС, применение бисфосфонатов, деносумаба, цисплатины, наличие остеобластных метастазов при раке предстательной железы, рефидинг-синдром. Другими причинами являются дефицит витамина D, хроническая почечная недостаточность, синдром массивной трансфузии, инфекции (сепсис, острый панкреатит), гипомагниемия, передозировка блокаторов Ca-каналов. Частота данного электролитного нарушения в общей популяции стационарных пациентов достигает 18%.

Гипокальциемия потенциально относится к неотложным состояниям, поскольку в тяжелых случаях проявляется тетанией, судорогами, снижением уровня сознания, нарушением ритма сердца, артериальной гипотонией. Ранними признаками нарастающего снижения Ca плазмы являются парестезии вокруг рта, спазмы поперечно-полосатой мускулатуры, положительные симптомы Хвостека и Труссо. На ЭКГ наблюдаются значительное удлинение интервала *QT*, желудочковая эктопическая активность.

Диагностика данного состояния должна включать в себя оценку особенностей течения основного заболевания, клинических симптомов, уровня Ca плазмы. Следует учитывать, что при уменьшении содержания альбумина в крови наблюдается снижение общей концентрации Ca, при этом ионизированная фракция остается нормальной (псевдогипокальциемия). В таких случаях нужно определять либо собственно ионизированную фракцию, которая в норме составляет 1,12–1,32 ммоль/л, либо делать поправку на концентрацию альбумина в крови. Для этого рассчитывают так называемый скорректированный Ca по формуле: Ca плазмы (ммоль/л) + 0,02 × [40 – альбумин крови (г/л)].

В легких случаях гипокальциемию можно корригировать пероральными препаратами кальция, которые сейчас доступны в уже готовой комбинации с витамином D. Параллельно надо восполнять дефицит Mg, который необходим для адекватного синтеза паратиреоидного гормона. При нарастающих симптомах проводится внутривенная коррекция дефицита Ca с использованием 10% раствора Ca глюконата. Для экстренной коррекции препарат вводится в объеме 10 мл в течение 20 минут с последующими повторными введениями в зависимости от эффекта. Дефицит паратиреоидного гормона можно восполнять при помощи дигидротахистерола – структурного аналога эргокальциферола (витамин D_2). Препарат существует в пероральной форме, повышает проницаемость эпителия кишечника для кальция и фосфора, стимулирует мобилизацию кальция из костной ткани.

ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЯ

Гиперкальциемия представляет собой электролитное нарушение, при котором наблюдается повышение содержания Ca в плазме крови >2,65 ммоль/л. Общая частота данного электролитного нарушения в онкологии составляет 10–30%. Наиболее часто гиперкальциемия наблюдается при множественной миеломе и раке молочной железы, но может возникать при раке легкого, головы, шеи, почки, шейки матки. Основными причинами ее развития являются синтез клетками опухоли паратгормонподобного протеина и наличие остеолитических метастазов в костях. Более редкими причинами могут быть гиперпаратиреоз на фоне аденомы паращитовидной железы, хронической почечной недостаточности, длительная иммобилизация пациента, передозировка препаратов Ca. Гиперкальциемия усугубляется на фоне дегидратации, применения тиазидных диуретиков.

Симптомами гиперкальциемии являются общая слабость, анорексия, жажда, склонность к запорам, тошнота, рвота, снижение темпа диуреза, прогрессирующее угнетение сознания вплоть до комы. На ЭКГ наблюдается укорочение интервала *QT*.

Неотложная помощь при гиперкальциемии включает в себя интенсивную инфузионную терапию – до 3–4 литров кристаллоидных растворов в сутки. Параллельно проводится стимуляция диуреза петлевыми диуретиками (фуросемид) с целью избежать перегрузки жидкостью. После завершения начальной регидратации могут применяться бисфосфонаты и деносумаб. Лечение основного заболевания (химио-, гормонотерапия) может снизить остеолитическую активность опухоли. Глюкокортикоидные гормоны способствуют повышению экскреции Ca через почки, снижают активность остеокластов и уменьшают экстраренальную продукцию кальцитриола при лимфоме и множественной миеломе. В качестве вспомогательных средств возможны применение кальцитонина и поддержание физической активности. В тяжелых случаях при гиперкальциемии, рефрактерной к консервативным мероприятиям, может понадобиться проведение гемодиализа.

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ФОСФАТОВ

Основной причиной гипофосфатемии (PO_4<0,8 ммоль/л) является интенсивное перемещение данного иона во внутриклеточный сектор. Наиболее ярко подобное явление выражено при рефидинг-синдроме. Это потенциально жизнеугрожающее состояние, связанное с возобновлением питания у пациентов с исходно тяжелой нутритивной недостаточностью. Интенсивному перемещению фосфатов внутрь клетки также способствует наличие системного воспаления, дыхательного алкалоза, применение β2-агонистов. Другими причинами гипофосфатемии могут быть их недостаток при несбалансированном питании, дефицит витамина D и связывание в ЖКТ на фоне применения антацидов, содержащих алюминий.

Данное электролитное нарушение может протекать бессимптомно, но в тяжелых случаях проявляется общей слабостью, нарушением сознания, аритмиями, прогрессирующей сердечной недостаточностью вплоть до остановки кровообращения. В легких случаях коррекция возможна путем обеспечения диеты, богатой PO_4 (мясо, рыба, молочные продукты). В тяжелых случаях (PO_4<0,3 ммоль/л) рекомендуется внутривенное введение фосфата калия или натрия, но в нашей стране в настоящее время они доступны только в препаратах для парентерального питания. Параллельно необходимо корригировать дефицит Ca, так как связывание Ca и PO_4 может усугубить гипокальциемию. Профилактика рефидинг-синдрома заключается в постепенном начале питания у сильно истощенных пациентов с предварительной коррекцией дефицита калия, магния, кальция, фосфатов и тиамина.

Основными причинами гиперфосфатемии (PO_4 >1,45 ммоль/л) являются нарушение выведения данного иона почками при их недостаточности и интенсивное поступление в кровь при разрушении больших массивов тканей (ТЛС, рабдомиолиз). Данное электролитное нарушение само по себе протекает бессимптомно, но может провоцировать развитие тяжелой гипокальциемии из-за связывания Ca и PO_4. При длительно существующей гиперфосфатемии возможно отложение в тканях нерастворимых комплексов $CaPO_4$ с развитием асептического воспаления и некроза (кальцифилаксия). Коррекция избытка PO_4 возможна путем назначения гипофосфатной диеты (ограничение рыбы, молочных продуктов, шоколада) и уменьшения их всасывания в ЖКТ на фоне применения препаратов кальция (карбонат, ацетат) или алюминийсодержащих антацидов. Избыток PO_4 выводится при гемодиализе, но данная лечебная опция применима только у больных с почечной недостаточностью при наличии других показаний.

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА МАГНИЯ И ХЛОРА

Гипомагниемия (Mg<0,75 ммоль/л) является широко распространенным электролитным нарушением и по некоторым данным встречается у 65% паллиативных пациентов. Основными причинами ее развития являются потери через ЖКТ, полиурия, эндокринные нарушения, прием диуретиков, ингибиторов протонной помпы, аминогликозидных антибиотиков. Гипомагниемия может возникать на фоне применения препаратов платины, тарколимуса, циклоспорина, таргетных препаратов (цетуксимаб, дазатиниб и др.). В легких случаях не имеет специфических проявлений, но может усугублять тяжесть других электролитных нарушений – гипокали- и гипокальциемии. При тяжелой гипомагниемии (Mg<0,4 ммоль/л) развиваются судорожный синдром и желудочковая тахикардия

по типу «пируэт». Коррекция дефицита Mg проводится путем диетических рекомендаций (зеленые листовые овощи, орехи, бобовые, какао), пероральных препаратов. В более тяжелых случаях назначают Mg сульфат внутривенно. При развитии судорожного синдрома и тахикардии «пируэт» 2 грамма Mg сульфата (8 мл 25% раствора) вводится внутривенно в течение 5–10 минут с последующей постоянной инфузией 2 грамма в час. Параллельно проводится коррекция дефицита K и Ca.

Основными факторами риска гипермагниемии (Mg>2 ммоль/л) у пациентов с распространенными формами онкологических заболеваний являются низкий функциональный статус, почечная недостаточность и употребление Mg-содержащих слабительных. Ее частота в данной группе составляет около 20%. Причиной значительного повышения уровня Mg в плазме также могут быть ТЛС и надпочечниковая недостаточность. Основным признаком тяжелой гипермагниемии является гипорефлексия, прогрессирующая мышечная слабость вплоть до паралича поперечно-полосатой мускулатуры. Специфического лечения в большинстве случаев не требуется, достаточно ограничения поступления магния в организм. Если диурез сохранен, инфузионная терапия в сочетании с фуросемидом стимулирует выведение Mg с мочой. Препараты Ca (хлорид, глюконат) рекомендуются в качестве симптоматического средства при развитии острой сердечно-сосудистой недостаточности, связанной с тяжелой гипермагниемией (Mg>3,30 ммоль/л). Избыток Mg удаляется при гемодиализе.

Хлор (Cl) является главным внеклеточным анионом, нормальная концентрация которого в плазме крови составляет 95–105 ммоль/л. Основной причиной гипохлоремии являются большие потери желудочного содержимого. С целью коррекции применяется 0,9 % раствор NaCl, содержащий 154 ммоль/л Cl. Нужно помнить, что использование данного препарата в больших объемах у пациентов без предшествующей гипохлоремии может приводить к развитию гиперхлоремического ацидоза. Поэтому в качестве базовых средств для инфузионной терапии рекомендуются сбалансированные кристаллоидные растворы, которые содержат Cl в концентрациях, близких к физиологическим (см. выше).

КОРРЕКЦИЯ ДЕГИДРАТАЦИИ И ЭЛЕКТРОЛИТНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ В ФИНАЛЬНОЙ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Если ожидаемая продолжительность жизни оценивается от нескольких дней до нескольких недель, то все лечебные мероприятия должны носить по возможности неинвазивный характер и иметь главной целью обеспечение максимального комфорта пациента.

При отсутствии достаточной информации о причине тяжести состояния возможно проведение пробной инфузии 1000 мл физиологического раствора. Если состояние не улучшается, значит, не дегидратация является ведущим синдромом и от дальнейших инфузий следует воздержаться. У умирающих пациентов не рекомендуется использовать растворы глюкозы, так как для них характерно кетонемическое состояние, которое обладает морфиноподобным действием. Раствор глюкозы способствует уменьшению концентрации кетоновых тел и приводит к субъективному ухудшению состояния.

Если продолжение регидратации признано целесообразным, то можно использовать пероральный, ректальный и подкожный доступы. Подкисленная лимоном вода уменьшает субъективное чувство жажды. Возможно введение регидратирующих растворов (регидрон и др.) ректально. Кристаллоидные растворы можно вводить подкожно в область

передней поверхности бедра, живота, верхней трети плеча. Данный путь регидратации обладает эффективностью, сопоставимой с внутривенным доступом, но технически значительно проще и лишен риска развития флебитов.

Все решения, касающиеся ведения пациентов, находящихся в финальной стадии неизлечимого заболевания, должны приниматься индивидуально с учетом конкретной клинической ситуации, пожеланий пациента, его родственников и сопутствующих социальных факторов.

Литература

1. *Нарушения электролитного баланса // Сопроводительная терапия в онкологии: практическое руководство / Под ред. С.Ю. Мооркрафта, Д.Л.Ю. Ли, Д. Каннингема; пер. с англ.; под ред. А.Д. Каприна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 326–346.*

2. *Bozzetti F., Santarpia L., Pironi L. et al. The prognosis of incurable cachectic cancer patients on home parenteral nutrition: a multi-centre observational study with prospective follow-up of 414 patients. Ann Oncol. 2014; 25(2):487-93.*

3. *Kremeike K., Wetter R.M.L., Burst V. et al. Prevalence of hyponatremia in inpatients with incurable and life-limiting diseases and its association with physical symptoms – a retrospective descriptive study. Support Care Cancer. 2018; 26:213-222.*

4. *Yoon J., Ahn S.H., Lee Y.J., Kim Ch.M. Hyponatremia as an independent prognostic factor in patients with terminal cancer. Support Care Cancer. 2015; 23:1735-1740.*

5. *Савин И.А., Горячев А.С. Водно-электролитные нарушения в нейрореанимации. 2-е изд. М., 2016. 332 с.*

6. *Renal and Electrolyte Disorders // Marino's ICU Book. Fourth Edition. – Wolters Kluwer Health/ Lippincott Williams & Wilkins, 2014. – P.653-718.*

7. *Seo M.S., Hwang I.C., Jung J. et al. Hypernatremia at admission predicts poor survival in patients with terminal cancer: a retrospective cohort study. BMC Palliat Care. 2020; 19(1):94.*

8. *Elsayem A. , Mori M., Parsons H.A. et al. Predictors of inpatient mortality in an acute palliative care unit at a comprehensive cancer center. Support Care Cancer. 2010; 18(1):67-76.*

9. *Лукьянчиков В.С. Гипокалиемия // Русский медицинский журнал (РМЖ). 2019; 27(1):28-32.*

10. *Higdon M.L., Atkinson C.J., Lawrence K.V. Oncologic Emergencies: Recognition and Initial Management. Am Fam Physician. 2018; 97(11):741-748.*

11. *Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Джумабаева Б.Т. и др. Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации. RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).46*

12. *Cooper M.S., Gittoes N.J.L. Diagnosis and management of hypocalcaemia. BMJ. 2008; 336(7656): 1298-302.*

13. *Ярошецкий А.И., Конаныхин В.Д., Степанова С.О., Резепов Н.А. Гипофосфатемия и рефидинг-синдром при возобновлении питания у пациентов в критических состояниях (обзор литературы) // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2019; 2:82–91.*

14. *Centeno C., Saca J.M.L. An update on the importance of monitoring serum magnesium in advanced disease patients. Curr Opin Support Palliat Care. 2013; 7(4):396-405.*

15. *Takahashi M., Uchino N. Risk factors of hypermagnesemia in end-stage cancer patients hospitalized in a palliative care unit. Ann Palliat Med. 2020; 9(6): 4308-4314.*

16. Barreto *Annes L.M., Andrade R.G.A.D.C., Pontes I.E.A. et al. Subcutaneous Versus Intravenous Rehydration in Hospitalized Older Adults: A Meta-Analysis. J Infus Nurs. 2020;43(5):283-291.*

Нарушения функций нервной системы и психической сферы у онкологических пациентов паллиативного профиля

М.В. Чурюканов, Ю.Б. Цединова, Г.С. Алексеева

Для цитирования: Нарушения функций нервной системы и психической сферы у онкологических пациентов паллиативного профиля / М.В. Чурюканов, Ю.Б. Цединова, Г.С. Алексеева // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 364—375.

Среди пациентов паллиативного профиля широко распространены различные неврологические и психиатрические синдромы. Чаще всего встречаются депрессия, тревога, нарушения сна, деменция, делирий, эпилептические приступы, болевые синдромы и ряд других проявлений. Данные расстройства негативно влияют на приверженность пациентов к лечению, их качество жизни и прогноз заболевания. В данной категории больных другие проявления основных заболеваний часто выходят на первый план и нарушения функций нервной системы и психической сферы могут своевременно не диагностироваться и не подвергаться адекватной коррекции.

ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРИСТУПЫ

Эпилептические приступы (ЭП) отмечены примерно у 13% пациентов, получающих паллиативную помощь. Среди них от 25 до 50% всех случаев приходится на пациентов с метастатическим поражением головного мозга. Этиология ЭП может быть связана со структурным повреждением головного мозга и системным дисметаболическим воздействием на центральную нервную систему (ЦНС).

Структурные повреждения головного мозга, провоцирующие ЭП, включают первичные опухоли, метастатическое поражение ЦНС, венозный тромбоз, последствия перенесенных черепно-мозговых травм, воспалительных заболеваний головного мозга (менингит, энцефалит, в том числе лимбический энцефалит), перенесенные острые нарушения мозгового кровообращения, особенно внутримозговые кровоизлияния, которые также сопровождаются очаговым неврологическим дефицитом, головной болью или нарушением сознания. Эпилептическая активность также может возникнуть на фоне инфекционного поражения ЦНС. Чаще это случается при поражении коры головного мозга, например при вирусных инфекциях (вирус герпеса, поражающий лимбическую систему и неокортекс, ВИЧ) или объемных паразитарных инвазиях (аспергиллез, нокардиоз, токсоплазмоз). ЭП у онкологических больных могут возникнуть после лучевой терапии как в рамках острой лучевой энцефалопатии, так и при отложенном лучевом некрозе.

К метаболическим нарушениям, которые способствуют возникновению ЭП, относятся гипоксия, гипер- и гипогликемия, гипер- и гипокальциемия, гипер- и гипонатриемия, печеночная недостаточность, уремия, а также воздействие лекарственных препаратов (ондансетрон, антипсихотики, химиопрепараты и др.).

Выделяют следующие критерии диагностики медикаментозно-индуцированных эпилептических приступов:

- развитие приступа во время или незадолго после применения препарата;

• исключение других метаболических и структурных факторов;
• исключение приступов, вызванных другими принимаемыми лекарствами.

Большинство медикаментозно-индуцированных приступов возникает через часы после применения препарата. Однако, если печеночная и почечная функции нарушены, период полураспада препарата может быть увеличен; в этом случае приступы могут возникнуть через несколько дней.

ЭП бывают судорожными и бессудорожными. Судорожные приступы делятся на тонические, клонические, тонико-клонические и атонические. Бессудорожная активность характеризуется периодическими пароксизмальными состояниями измененного сознания или поведения.

Основным в диагностике ЭП является наличие характерной семиотики приступа. Чаще всего пациенты не запоминают приступ, поэтому важно подробно расспросить очевидцев, если такие имеются. В последующем можно рекомендовать родственникам записывать приступы на видео.

Если приступ возник впервые и причина его неясна, необходимы тщательный сбор анамнеза (в том числе о принимаемых препаратах), развернутый общий и биохимический анализ крови с определением водно-электролитного баланса, анализ ликвора при подозрении на инфекции ЦНС. После генерализованного тонико-клонического приступа, как правило, наблюдается повышение креатининфосфокиназы в крови, однако у пациентов паллиативного профиля этот признак может отсутствовать из-за редуцированной мышечной массы. Большинство структурных повреждений может быть выявлено при нейровизуализационных исследованиях (компьютерная и магнитно-резонансная томография, при необходимости с применением контрастных веществ). Эпилептическая активность регистрируется при помощи электроэнцефалограммы (ЭЭГ) с использованием провокационных проб, при необходимости проводится ЭЭГ-видеомониторинг.

Диагностика бессудорожного ЭП может вызывать сложности, поскольку его часто принимают за делирий или проявление деменции. Если ЭЭГ недоступна, критерием диагностики может служить эффективность противосудорожной терапии. Терапия бессудорожного приступа не отличается от таковой при судорожном синдроме.

Подход к терапии будет отличаться в зависимости от частоты и продолжительности приступов, а также от наличия обратимой причины. Так, при впервые возникшем приступе, проявившемся на фоне обратимого состояния, например гипергликемии, назначение длительной противосудорожной терапии нецелесообразно. Напротив, при органическом повреждении головного мозга целесообразно назначение терапии, начиная с первого ЭП.

Если пациент нуждается в длительной противосудорожной терапии и у него также планируется проведение химиотерапии, рекомендовано выбирать антиконвульсанты с минимальным риском лекарственного взаимодействия. К ним относятся леветирацетам, габапентин, ламотриджин, топирамат и прегабалин, так как они не индуцируют активность цитохрома Р450. Необходимо избегать назначения индукторов Р450, к которым относятся фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, окскарбазепин и топирамат.

При назначении противосудорожной терапии пациентам паллиативного профиля следует помнить, что большинство антиконвульсантов имеют седативный эффект. Другие побочные эффекты у таких пациентов могут встречаться чаще и проявляться сильнее вследствие лекарственного взаимодействия с другими принимаемыми препаратами, а также измененного метаболизма.

Эпилептический статус – это эпизод эпилептической активности (судорожной или бессудорожной), который длится дольше 30 минут, либо 3 последовательных эпизода,

развившихся в течение 30 минут, между которыми не происходит восстановления нормального уровня сознания. Терапия эпилептического статуса должна быть начата через 5 минут после начала приступа, либо после двух и более приступов, между которыми пациент не выходит на ясный уровень сознания.

Если пациент находится в медицинском учреждении, необходимо обеспечить внутривенный доступ, мониторинг артериального давления и сердечного ритма, проходимость дыхательных путей, при необходимости может быть начата инсуффляция увлажненного кислорода.

Препаратами выбора являются бензодиазепины из-за быстроты развития (около 3 минут) и длительности (8–24 часа) эффекта. Лоразепам назначается в дозе 2 мг, при сохранении симптомов возможно повторное введение через 10 минут. Альтернативным препаратом является диазепам, внутривенно вводится 10 мг с повторным введением через каждые 5 минут до достижения эффекта (максимальная доза 40 мг). Также может быть использован мидазолам в дозе 5–10 мг каждые 15 минут, но не более трех последовательных введений. Следующим шагом является применение фенитоина внутривенно в дозе 15–20 мг/кг каждые 24 часа со скоростью введения не более 50 мг в минуту. На этом этапе могут также использоваться вальпроаты (900 мг внутривенно медленно, затем 1500 мг в течение 12 часов). Если приступ не поддается терапии несмотря на использование двух-трех разных антиконвульсантов, рекомендуется перевод в отделение интенсивной терапии, интубация трахеи и лечение пропофолом или фенобарбиталом.

ТРЕВОГА, ДЕПРЕССИЯ

Расстройства психоэмоциональной сферы широко распространены среди пациентов паллиативного профиля. Около 86–97% больных, получающих паллиативную помощь, страдают от психологического дистресса. Наиболее часто встречаются депрессия и тревога. Распространенность тревоги у онкологических пациентов составляет 20–50%, и это при том, что тревога как психологическое расстройство часто остается не диагностированной. Большое депрессивное расстройство у таких пациентов отмечается в 6,7–14,3% случаев, малая депрессия – в 9,6%, также у 15,4% отмечаются признаки расстройства адаптации. Всего среди таких пациентов депрессия встречается в 24,6% случаев. Тревога и депрессия негативно сказываются на соматическом состоянии пациента, они способствуют ухудшению приверженности к лечению, качества жизни и прогноза, усилению физических симптомов, когнитивных нарушений. Тревога и депрессия у паллиативных пациентов ассоциированы с более высокой смертностью, а также увеличением сроков госпитализации и расходов на медицинское обеспечение. Депрессия также является важным фактором риска суицида.

Согласно определению, тревога – это эмоциональный дискомфорт, связанный с ожиданием негативных событий. Патологическая тревога характеризуется избыточным страхом будущих событий, она может быть постоянной или преходящей. К симптомам тревоги относятся чувство беспокойства, страх, раздражительность и эмоциональная напряженность. При патологической тревоге часто формируются поведенческие отклонения, такие как избегание или навязчивые состояния. Тревога может сопровождаться физическими симптомами, такими как диарея, потливость, утомляемость и бессонница, а также учащенное сердцебиение и чувство нехватки воздуха.

Для своевременной диагностики тревоги рекомендуется регулярно проводить скрининг. В паллиативной практике с этой целью чаще всего используется госпитальная шкала

тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Для онкологических пациентов также успешно используют Эдмонтонскую систему оценки симптомов (Edmonton Symptom Assessment System, ESAS), пересмотренную ESAS (ESASr), а также опросник генерализованного тревожного расстройства (GAD-7) и термометр дистресса (DT).

Чаще всего специализированная терапия рекомендуется при выявлении тревоги умеренной и тяжелой степени выраженности. По результатам многочисленных исследований лекарственная терапия тревоги не доказала свою эффективность среди пациентов, получающих паллиативную помощь. При выраженной ажитации и небольшой прогнозируемой продолжительности жизни назначаются бензодиазепины короткого действия, такие как лоразепам и мидозалам. Если ожидаемая продолжительность жизни составляет месяцы, использование бензодиазепинов не рекомендовано ввиду выраженности побочных эффектов, а также развития толерантности и лекарственной зависимости. У таких пациентов показало эффективность психотерапевтическое лечение. Наибольшая эффективность отмечена при когнитивно-поведенческой терапии. Также эффективна работа в группе психологической поддержки.

Для депрессии характерны два основных признака – сниженный фон настроения и выраженная потеря интереса, а также невозможность получения удовольствия от любых видов деятельности. Если один из этих признаков присутствует как минимум две недели, а также у пациента отмечаются еще по крайней мере четыре признака депрессии (расстройство аппетита, нарушение сна, психомоторная ажитация или заторможенность, чувство собственной бесполезности, чувство вины, нарушения памяти и внимания, а также суицидальные идеи), такое состояние классифицируется как большое депрессивное расстройство. Подробные критерии диагностики депрессивных расстройств описаны в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам 5-го издания (DSM5).

Для специалистов паллиативной помощи диагностика депрессии составляет сложность, поскольку непросто отличить естественное переживание по поводу своего заболевания от патологической депрессии.

Психологическое расстройство может быть заподозрено, если пациент:

• внезапно отказывается продолжить лечение;

• принимает решения, которые не соответствуют его предыдущим пожеланиям и высказываниям;

• высказывает суицидальные идеи.

В паллиативной медицине основным методом диагностики депрессии остается диалог с пациентом. Чаще всего пациентам задают вопросы:

Ощущаете ли вы подавленность и чувство безнадежности большую часть времени на протяжении последних двух недель?

Верно ли, что вам мало что приносит удовольствие и радость в последние две недели?

Для скрининга используется ряд диагностических вопросников, которые показали свою эффективность среди пациентов, получающих паллиативную помощь. К ним относятся госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI), шкала депрессии Гамильтона (Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). Эти тесты также могут быть использованы для оценки тяжести симптомов и эффективности терапии.

У пациентов паллиативного профиля лечение депрессии стоит начинать с коррекции основных симптомов, в первую очередь боли, которая является одной из ведущих причин депрессии и суицида.

Согласно литературным данным, антидепрессанты показали свою эффективность

для лечения депрессии у пациентов, получающих паллиативную помощь. При их назначении следует учитывать предполагаемую продолжительность жизни пациента, так как эффект антидепрессантов возникает не ранее чем через две недели, а максимальный эффект обычно достигается к шестой неделе приема. Выбор препарата должен зависеть от основного заболевания, сопутствующих симптомов, потенциальных побочных эффектов и лекарственного взаимодействия.

Среди антидепрессантов чаще всего назначаются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Для терапии первой линии чаще используют сертралин и циталопрам. Они меньше взаимодействуют с другими препаратами, имеют меньший риск передозировки и лучше переносятся.

Трициклические антидепрессанты используются реже из-за побочных эффектов. Они противопоказаны у пациентов с сердечной, печеночной недостаточностью и гиперплазией предстательной железы.

Митразапин и тразодон назначают при сопутствующей инсомнии, митразапин также стимулирует аппетит.

Эффект психостимуляторов (например, метилфенидата) развивается гораздо быстрее (через 24–48 часов), поэтому они рассматривались как альтернатива антидепрессантам у пациентов с меньшей прогнозируемой продолжительностью жизни. Результаты их применения при депрессии у пациентов паллиативной помощи являются неоднозначными, эффективность у данной группы пациентов не доказана. С учетом частого развития побочных эффектов эти препараты не рекомендованы к использованию в паллиативной помощи.

Психотерапевтическое лечение также успешно применяется у паллиативных пациентов с депрессией. Как и в случае с тревогой, наибольшую эффективность показала когнитивно-поведенческая психотерапия.

НАРУШЕНИЯ СНА

Инсомния – это субъективное ощущение сложности инициации и поддержания сна, снижения качества сна, которое возникает, несмотря на адекватную возможность для сна, и приводит к нарушению дневной активности.

Нарушения сна широко распространены среди пациентов, получающих паллиативное лечение. Распространенность бессонницы у онкобольных составляет от 30 до 50%, что значительно выше, чем в общей популяции.

Восстановительная функция сна является важной для тяжелобольных пациентов, нормальный сон способствует улучшению эффективности лечения, прогноза и качества жизни. При бессоннице качество и удовлетворенность жизнью снижается, она приводит к повышенной утомляемости, плохой переносимости боли, раздражительности и депрессивным расстройствам.

Нарушения сна у паллиативных пациентов чаще всего возникают в результате некомпенсированных физиологических симптомов, таких как боль или одышка, либо являются следствием психологических расстройств. У онкологических пациентов к нарушениям сна может приводить химиотерапия или лучевая терапия. Прием некоторых лекарственных средств (кортикостероидов и др.) приводит к ухудшению сна.

Первичной целью лечения инсомнии должна быть коррекция расстройств, которые могут быть ее причиной. Так, нормализация дыхания и адекватная терапия боли, а также коррекция фоновых психологических расстройств могут уменьшить проблемы со сном у пациентов паллиативного профиля.

В коррекции нарушений сна рекомендован мультимодальный подход, включающий фармакологические и немедикаментозные методы.

К немедикаментозным методам относится в первую очередь гигиена сна (набор действий, способствующий уменьшению нарушений сна):

- стараться засыпать и просыпать в одно и то же время;
- ужин за 1,5–2 часа до сна, исключить употребление кофе, чая, шоколада перед сном;
- прогулка перед сном на свежем воздухе (по возможности);
- сон в удобной одежде, в проветриваемом помещении;
- исключение сна в дневное время суток;
- рациональная физическая активность в дневное время (по возможности), избегать интенсивных физических нагрузок за 4 часа до сна.

Также успешно применяется психотерапия (в особенности когнитивно-поведенческая терапия), рефлексотерапия, арт-терапия.

При отсутствии эффекта от перечисленных выше мер рекомендовано назначение снотворных препаратов, таких как золпидем, зопиклон. При сопутствующей депрессии могут использоваться тразадон или митразапин.

ДЕЛИРИЙ

Делирий – это распространенное нейропсихиатрическое расстройство, возникающее при глобальной органической церебральной дисфункции. Делирий ассоциирован с увеличением числа падений, ухудшением когнитивных функций, увеличением риска развития деменции, увеличением смертности. Делирий ухудшает способности пациента к коммуникации, тем самым усложняя оценку симптомов у таких пациентов. Делирий значительно осложняет течение основного заболевания, приводит к удлинению сроков госпитализации и увеличению расходов на медицинское обслуживание. По некоторым данным, пациенты паллиативных центров, у которых в течение госпитализации отмечался делирий, испытывали более выраженные болевой синдром и симптомы депрессии, хуже поддавались лечению.

Общепринятые диагностические критерии делирия описаны в Диагностическом и статистическом справочнике по психическим расстройствам (DSM-5). Основным клиническим симптомом делирия является расстройство восприятия. Для делирия характерны изменение восприятия и уровня сознания, развившиеся за короткий промежуток времени (часы, дни) и сопровождающиеся флуктуациями по степени выраженности. Также могут отмечаться дезориентация, нарушение памяти, расстройства речи, расстройства цикла сон—бодрствование, бред, дизартрия, эмоциональная лабильность.

На основании психомоторного принципа выделяют гипоактивный, гиперактивный и смешанный подтипы делирия. Также описан субсиндромальный подтип, при котором присутствует часть характерных признаков делирия, которые частично соответствуют диагностическим критериям. Наиболее распространенным подтипом в паллиативной медицине является гипоактивный, несмотря на то что часто он не распознается врачами из-за клинической сходности с деменцией и депрессией.

Для пациентов паллиативного профиля валидированы несколько диагностических вопросников. Так, в качестве скрининга используется Шкала оценки спутанности сознания (Confusion Assessment Method, CAM). Для оценки тяжести делирия применяется Мемориальная шкала оценки тяжести делирия (Memorial Delirium Assessment Scale, MDAS).

Делирий распространен среди пациентов паллиативных центров. По статистическим дан-

ным, при госпитализации в стационар для паллиативной помощи делирий диагностирован примерно у трети больных (по разным данным 13–42%). Этот процент растет во время дальнейшего наблюдения пациента (до 60%) и достигает 88% среди пациентов в терминальной стадии заболевания. Распространенность делирия среди пациентов паллиативного профиля обусловлена их восприимчивостью, которой способствуют такие факторы, как пожилой возраст, астенизация, неблагоприятный нутритивный статус, почечная и печеночная недостаточность, прогрессирующий атеросклероз сосудов головного мозга, деменция. К основным этиологическим факторам относятся прием лекарственных препаратов (особенно опиоидов и бензодиазепинов), инфекция, метаболические и водно-электролитные нарушения, гипоксия, дегидратация.

Прием лекарственных препаратов достаточно часто способствует возникновению делирия, особенно у пожилых пациентов с органной дисфункцией, приводящей к изменениям фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств. К таким препаратам относятся бензодиазепины, антидепрессанты, антипсихотики, антиконвульсанты, кортикостероиды, хинолоны. Важно ограничить их назначение среди пациентов, предрасположенных к делирию.

Опиоид-индуцированная нейротоксичность (ОИН) – это синдром нейропсихиатрических нарушений, который может возникнуть при терапии опиоидами. К провоцирующим факторам относятся: терапия большими дозами, быстрое увеличение дозы, дегидратация. ОИН нередко возникает у пациентов паллиативного профиля, поскольку они часто получают лечение опиоидами при боли и диспноэ. К симптомам ОИН относятся: выраженная седация, когнитивные нарушения, делирий, деменция, галлюцинации, миоклонус, судороги, гипералгезия и аллодиния. Лечение осуществляется уменьшением дозы опиоидов либо сменой опиоидного препарата с уменьшением эквивалентной дозы как минимум на треть из-за неполной перекрестной толерантности.

Для терапии делирия на сегодняшний день чаще всего используются антипсихотики, несмотря на побочные эффекты и данные рандомизированных исследований об их недостаточной эффективности среди пациентов паллиативного профиля. Антипсихотики делятся на три класса:

Первое поколение (ранее известны как «типичные»):

Бутирофеноны: галоперидол.

Фенотиазины: левомепромазин, хлопромазин, прохлорперазин, промазин.

Второе поколение (ранее известны как «атипичные»): оланзапин, кветиапин, рисперидон, клозапин.

Третье поколение: арипипразол.

Для быстрого купирования симптомов делирия стандартом назначения является галоперидол. Возможен пероральный и парентеральный (внутримышечный, внутривенный) способы введения, однако активность препарата при парентеральном введении почти в 2 раза выше.

Существующие международные стандарты рекомендуют начинать с дозы 1–2 мг перорально каждые 2–4 часа по мере необходимости, у пожилых начальная доза может быть снижена до 0,25–0,5 мг. При разрешении делирия рекомендовано выполнить попытку отмены препарата. При наиболее распространенном гипоактивном подтипе рекомендации отличаются —- от назначения галоперидола по мере необходимости до регулярного приема. У пожилых пациентов с деменцией использование антипсихотиков ассоциировано с увеличением риска смерти, инсульта и транзиторной ишемической атаки, поэтому у таких пациентов назначения антипсихотиков необходимо избегать. При клинической необходимости возможно назначение кветиапина.

Пациентам с болезнью Паркинсона или деменцией с тельцами Леви противопоказано назначение антипсихотиков первого поколения из-за риска ухудшения экстрапирамидной симп-

томатики. Таким пациентам назначаются препараты второго поколения (кветиапин и др.). Альтернативным вариантом лечения при ажитации могут быть бензодиазепины. У пациентов с раком в терминальной стадии антипсихотики рекомендуются только при выраженном гиперактивном делирии, при делирии легкой и средней степени выраженности их назначение стоит избегать. При неэффективности антипсихотиков у этой группы пациентов может быть рассмотрено назначение комбинации бензодиазепинов и антипсихотиков, например лоразепама с галоперидолом. Пациентам, получающим паллиативное лечение, не рекомендовано назначение монотерапии бензодиазепинами в связи с увеличением риска делирия. Бензодиазепины могут использоваться при синдроме отмены алкоголя или седативных препаратов.

ДЕМЕНЦИЯ

Деменция представляет собой полиэтиологический клинический синдром, который развивается при различных заболеваниях головного мозга. Деменция характеризуется длительным течением с постепенным прогрессивным ухудшением. Хотя на ранних стадиях отмечается выраженная гетерогенность симптомов, со временем пациенты переходят в стереотипную терминальную фазу, которой сопутствуют низкий функциональный статус, кахексия и осложнения сопутствующих соматических заболеваний.

Средняя продолжительность жизни пациентов с деменцией от начала возникновения симптомов составляет 4,1 года у мужчин и 4,6 лет у женщин. В США деменция занимает 6-е место среди причин смертности.

Среди заболеваний, вызывающих деменцию, самыми распространенными являются дегенеративные заболевания головного мозга, приводящие к гибели ассоциативных корковых, преимущественно височно-теменных областей и области гиппокампа, так называемая болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви с поражением преимущественно лобных долей, реже – сосудистая деменция, в основном после перенесенных инфарктов мозга. Для оценки тяжести деменции в паллиативной медицине часто используют Шкалу глобального ухудшения когнитивных функций.

Оценка продолжительности жизни пациентов с деменцией может представлять сложность для клиницистов, что связано с флюктуациями в физическом и ментальном статусе, с социодемографическими факторами и когнитивными нарушениями. Для пациентов с болезнью Альцгеймера в США используются такие тесты, как Medicare Hospice Guideline Criteria (диагностические критерии для хосписа программы Медикэар), тест для определения прогноза при тяжелой деменции (Advanced Dementia Prognostic Tool, ADEPT). Последний прогнозирует продолжительность жизни на основании 11 пунктов, включая когнитивный и функциональный статус и диагноз. При итоговом балле выше 16 (всего можно получить от 1 до 32 баллов) вероятность смерти в течение 6 мес. составляет более 50%. Для оценки прогноза также используется Тест оценки функционального статуса (Functional Assessment Staging Test), который выделяет стадии прогрессирования заболевания. По достижении финальной седьмой стадии вероятность смерти в течение 6 мес. оценивается как высокая. Седьмая стадия характеризуется полной зависимостью во всех видах повседневной деятельности, недержанием мочи и кала, нарушениями речи (лексикон не более шести слов). На этом этапе развиваются медицинские и нутрициональные осложнения. К медицинским осложнениям относятся аспирационная пневмония, инфекции мочевыводящих путей, сепсис, пролежни. К нутрициональным осложнениям относят потерю веса более чем на 10% за прошедшие 6 мес. или уровень сывороточного альбумина меньше 2,5 г/дл.

Существующие литературные данные свидетельствует о том, что паллиативная помощь приводит к улучшению качества жизни пациентов с деменцией. Сложности прогнозирования ожидаемой продолжительности жизни являются барьером к получению такими пациентами паллиативной помощи. Следует отметить признаки, указывающие на необходимость паллиативной помощи, которые часто выявляются у пациентов с деменцией: низкий функциональный статус (нахождение в постели/кресле больше половины дня), коморбидные заболевания, отсутствие эффективного лечения, необратимость процесса. Также для пациентов с деменцией характерны потеря веса, пролежни и аспирационная пневмония. Частые падения – еще один симптом прогрессирующей деменции, который также является индикатором необходимости паллиативной помощи.

Паллиативная помощь должна быть направлена на выстраивание эффективной коммуникации, психосоциальную поддержку, а также адекватную симптоматическую и анальгетическую терапию. Важно выбрать подход, который будет соответствовать желаниям пациента, также важными являются меры, способствующие оказанию посильной помощи членам семьи в принятии решений и преодолении психоэмоционального стресса (адекватное информирование, психологическая поддержка).

Одним из симптомов, значительно ухудшающих качество жизни пациентов с деменцией, является боль. Однако ее оценка может быть затруднена у пациентов с деменцией. У таких пациентов рекомендовано использовать шкалу оценки боли при тяжелой деменции (PAINAD). Оценка осуществляется посредством наблюдения поведенческих реакций (дыхание, вокализация (стоны), выражение лица, телесные признаки боли, утешаемость). Фармакотерапия боли подбирается индивидуально с учетом сопутствующей патологии, переносимости, лекарственного взаимодействия. Также эффективны немедикаментозные методы – когнитивная психотерапия, рефлексотерапия, физиотерапия. От 80 до 90% пациентов с деменцией страдают от поведенческих и психологических проблем. Наиболее рациональными являются немедикаментозные методы коррекции. В некоторых случаях, например при выраженной ажитации, оправдано применение антипсихотиков. Как и в случае с делирием, чаще всего используется галоперидол.

На поздних стадиях деменции часто развивается кахексия – метаболический синдром, ассоциированный с увеличением уровня провоспалительных цитокинов, что приводит к хроническому воспалению, атрофии мышц, ухудшению функционального статуса и анорексии. Для коррекции анорексии необходимо подобрать индивидуальную схему питания, соответствующую вкусовым предпочтениям пациента (например, домашняя еда). Можно экспериментировать с текстурами и температурой пищи, подслащать пищу.

К анорексии могут также приводить такие факторы, как проблемы с зубами, побочные действия лекарств, страх во время еды (при поперхивании), которые, по возможности, должны быть скорректированы. При необходимости для уменьшения риска аспирации можно использовать загустители жидкой пищи. Важно отметить, что по результатам исследований зондовое питание не увеличивает продолжительность жизни и не предотвращает аспирацию слюной или желудочным соком, которая также может вызвать пневмонию даже при отсутствии перорального питания. Зонды также требуют тщательно ухода: они часто забиваются, протекают, смещаются, могут вызывать ажитацию. При выборе типа питания необходимо рассматривать все вышеуказанные факторы и пожелания самих пациентов.

Пациенты с деменцией склонны к рецидивирующим инфекциям. Отмечено, что 40% пациентов с деменцией получают антибиотикотерапию в последние недели жизни даже при отсутствии признаков инфекции. При назначении антибиотиков пациентам с деменцией также важен индивидуальный подход, необходимо помнить о побочных эффектах,

распространенности мультирезистентных бактерий, предрасположенности к инфицированию Clostridium difficile. Рекомендуется учитывать соотношение пользы и риска при назначении антибиотиков у этой группы пациентов.

При назначении лекарственной терапии у пациентов с деменцией, получающих паллиативную помощь, следует помнить о полипрагмазии. Существует мнение, что прием препаратов, обеспечивающих эффект в долгосрочной перспективе, может вызвать больше вреда, чем пользы. К таким средствам относятся статины, дезагреганты, гормоны, ингибиторы лейкотриенов.

ДИСФАГИЯ

Дисфагия – еще один распространенный симптом среди пациентов паллиативного профиля. Дисфагия может быть обусловлена как структурными изменениями полости рта, глотки и пищевода, так и являться следствием неврологических заболеваний.

К признакам дисфагии относятся: трудности проглатывания твердой или жидкой пищи, кашель/поперхивание во время или после еды, вытекание еды через нос, боли при глотании, потеря веса и дегидратация, чувство, что пища застряла в горле, изжога, жар или озноб. Дисфагия опасна в первую очередь тем, что увеличивает риск аспирации и аспирационной пневмонии. Аспирация может быть вызвана неполным смыканием голосовых связок или стеканием жидкости или пищи, застрявшей в глотке. Пища может проникнуть в трахею или глубже. Аспирация кислотосодержащей пищи (апельсинового сока и др.) может вызвать воспалительную реакцию и привести к серьезному повреждению дыхательных путей. Аспирация чаще сопровождается кашлем. В случае, когда этого не происходит, имеет место так называемая «тихая» аспирация.

Для уменьшения риска аспирации могут помочь следующие рекомендации:

- принимать пищу и воду, сидя под углом 90°;
- не принимать пищу лежа;
- откусывать твердую пищу маленькими кусочками;
- пить маленькими глотками;
- есть медленно и хорошо пережевывать пищу перед проглатыванием;
- не запивать еду жидкостями;
- не разговаривать во время еды.

Ключевым моментом в терапии дисфагии является оптимизация акта глотания, пища должна быть оптимальной консистенции. В некоторых случаях для упрощения глотания могут понадобиться пищевые загустители. Современные загустители не меняют внешний вид и вкусовые качества пищи. Для оптимизации консистенции также советуют размягчать твердую пищу до состояния пюре.

Необходимо иметь в виду, что некоторые препараты (например, НПВС, антидепрессанты, антигистаминные препараты, опиоиды и нейролептики) могут вызывать сухость во рту, что усложняет процесс жевания и глотания. Также некоторые препараты (например, антихолинергические средства) замедляют перистальтику пищевода. У пациентов с дисфагией эти группы препаратов должны назначаться с осторожностью или отменяться по возможности.

При сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни возможно воспаление пищевода, приводящее к его стриктурам, что усугубляют дисфагию. Для предотвращения дисфагии таким пациентам рекомендован прием ингибиторов протонной помпы.

У пациентов с дисфагией могут также быть сложности с проглатыванием лекарств. Принятое ранее измельчение таблетированных препаратов путем раздавливания в настоящее время считается неправильным, так как приводит к изменению фармакокинетики и фармакодинамики препарата, может приводить к снижению эффективности лечения или к выраженным побочным эффектам. При невозможности проглатывания лекарства пациентам с дисфагией необходимо выбрать альтернативный препарат или альтернативный путь его введения.

Литература

1. *Anneser J, Arenz V and Borasio GD (2018) Neurological Symptoms in Palliative Care Patients. Front. Neurol. 9:275. doi: 10.3389/fneur.2018.00275*

2. *K. Brizzi, C. J. Creutzfeldt Neuropalliative Care: A Practical Guide for the Neurologist, Semin Neurol. 2018; 38(5): 569–575. doi:10.1055/s-0038-1668074*

3. *G. Tradounsky Seizures in palliative care. Canadian Family Physician 2013 59(9): e401-e405*

4. *G. Singh, J.H. Rees, J.W.Sander Seizures and epilepsy in oncological practice: causes, course, mechanisms and treatment J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78:342–349. doi: 10.1136/jnnp.2006.106211*

5. *Grönheit W, Popkirov S, Wehner T, Schlegel U and Wellmer J (2018) Practical Management of Epileptic Seizures and Status Epilepticus in Adult Palliative Care Patients. Front. Neurol. 9:595. doi: 10.3389/fneur.2018.00595*

6. *R. Kälviäinen and M. Reinikainen, Management of prolonged epileptic seizures and status epilepticus in palliative care patients, Epilepsy & Behavior, 2019 https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.04.041*

7. *Birgitt van Oorschot et al. Anxiety, depression and psychosocial needs are the most frequent concerns reported by patients: preliminary results of a comparative explorative analysis of two hospital-based palliative care teams in Germany and Japan. Journal of Neural Transmission (2020) 127:1481–1489 https://doi.org/10.1007/s00702-020-02186-y*

8. *Atkin et al. 'Worried to death': the assessment and management of anxiety in patients with advanced life-limiting disease, a national survey of palliative medicine physicians. BMC Palliative Care (2017) 16:69 DOI 10.1186/s12904-017-0245-5*

9. *D. Zweers et al. Patients' Needs Regarding Anxiety Management in Palliative Cancer Care: A Qualitative Study in a Hospice Setting. American Journal of Hospice & Palliative Medicine 2019 DOI: 10.1177/1049909119846844*

10. *Salt S et al. Drug therapy for symptoms associated with anxiety in adult palliative care patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 5. Art. No.: CD004596. DOI: 10.1002/14651858.CD004596.pub3.*

11. *F. Warmenhoven et al. How Family Physicians Address Diagnosis and Management of Depression in Palliative Care Patients Ann Fam Med 2012;10:330-336. doi:10.1370/afm.1373*

12. *F. Warmenhoven et al. Depressive disorder in the last phase of life in patients with cardiovascular disease, cancer, and COPD: data from a 20-year follow-up period in general practice Br J Gen Pract 2013; DOI: 10.3399/bjgp13X667150*

13. *A.T. Prescott et al. The role of a palliative care intervention in moderating the relationship between depression and survival among individuals with advanced cancer Health Psychol. 2017 December; 36(12): 1140–1146. doi:10.1037/hea0000544*

14. *L. Rayner et al. Antidepressants for the treatment of depression in palliative care: systematic review and meta-analysis Palliative Medicine 2011. 25(1) 36–51 DOI: 10.1177/0269216310380764*

15. *A.E. Jordan Depression in Older Adults: A Palliative Medicine Perspective. 2015 President and Fellows of Harvard College DOI: 10.1097/HRP.0000000000000069*

16. *Okuyama, T., Akechi, T., Mackenzie, L., Furukawa, T.A., Psychotherapy for depression among advanced, incurable cancer patients: a systematic review and meta-analysis, Cancer Treatment*

Reviews (2017), doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.03.012

17. *L. Rayner et al. The development of evidence-based European guidelines on the management of depression in palliative cancer care. European journal of cancer 47 (2011) 702–712. doi:10.1016/j.ejca.2010.11.027*

18. *Jessica J. Fulton et al. Psychotherapy Targeting Depression and Anxiety for Use in Palliative Care: A Meta-Analysis. Jour of palliative medicine, 2018 DOI: 10.1089/jpm.2017.0576*

19. *Paul Howard et al. Antidepressant Drugs. Journal of Pain and Symptom Management 2012: 44(5) http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.09.00*

20. *Rodríguez-Mayora et al. Validation of the Brief Edinburgh Depression Scale (BEDS) in a Mexican population with advanced cancer in a palliative care service. 2018 Palliative and Supportive Care, 1–5. https://doi.org/10.1017/S1478951518000640*

21. *A. Renom-Guiteras et al. Insomnia among patients with advanced disease during admission in a Palliative Care Unit: a prospective observational study on its frequency and association with psychological, physical and environmental factors BMC Palliative Care 2014, 13:40 doi:10.1186/1472-684X-13-40*

22. *Megan S. Jeon et al. Prevalence and severity of sleep difficulty in patients with a CNS cancer receiving palliative care in Australia. Neuro-Oncology Practice 6(6), 499–507, 2019 doi:10.1093/nop/npz005*

23. *Christine L Watt, Franco Momoli et al. The incidence and prevalence of delirium across palliative care settings: A systematic review. Palliative Medicine 2019, Vol. 33(8) 865–877 DOI: 10.1177/0269216319854944*

24. *Shirley H. Bush, Sallyanne Tierney, Peter G. Lawlor. Clinical Assessment and Management of Delirium in the Palliative Care Setting. Drugs (2017) 77:1623–1643*

25. *DOI 10.1007/s40265-017-0804-3*

26. *Yoshinobu Matsuda et al. JPOS/JASCC clinical guidelines for delirium in adult cancer patients: a summary of recommendation statements. Japanese Journal of Clinical Oncology, 2020, 50(5)586–593 doi: 10.1093/jjco/hyaa003*

27. *S. Mercadante et al. Symptom Expression in Patients with Advanced Cancer Admitted to an Acute Supportive/Palliative Care Unit With and Without Delirium. The Oncologist 2019;24:e358–e364*

28. *Shirley H. Bush et al. Treating an Established Episode of Delirium in Palliative Care: Expert Opinion and Review of the Current Evidence Base With Recommendations for Future Development J Pain Symptom Manage. 2014 August ; 48(2): 231–248. doi:10.1016/j.jpainsymman.2013.07.018*

29. *David Hui et al. Effect of Lorazepam With Haloperidol vs Haloperidol Alone on Agitated Delirium in Patients With Advanced Cancer Receiving Palliative Care: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 September 19; 318(11): 1047–1056. doi:10.1001/jama.2017.11468*

30. *Scott Endsley. Palliative Care in Advanced Dementia. American Family Physician 2019 99(7)*

31. *Andrea Iaboni et al, A Palliative Approach to Falls in Advanced Dementia, The American Journal of Geriatric Psychiatry (2017), https://doi.org/10.1016/j.jagp.2017.11.014.*

32. *J. Stewart, S. Schultz. Palliative Care for Dementia. Psychiatr Clin N Am (2017) 0193-953 https://doi.org/10.1016/j.psc.2017.10.011*

33. *E.E. Lee et al Complex Clinical Intersection: Palliative Care in Patients with Dementia. Am J Geriatr Psychiatry. 2018; 26(2): 224–234. doi:10.1016/j.jagp.2017.06.015*

34. *Pamela Durepos et al. Assessing Palliative Care Content in Dementia Care Guidelines: A Systematic Review. Journal of Pain and Symptom Management 2017. 53 (4) http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2016.10.368*

35. *Iliffe et al. Modelling the landscape of palliative care for people with dementia: a European mixed methods study. BMC Palliative Care 2013, 12:30 http://www.biomedcentral.com/1472-684X/12/30*

36. *Linda Nazarko. The management of dysphagia in palliative care. International Journal of Palliative Nursing 2017, 23(4)*

Неинвазивные методы контроля тягостных симптомов

Р.Р. Сарманаева, Г.Р. Абузарова

Для цитирования: Неинвазивные методы контроля тягостных симптомов / Р.Р. Сарманаева, Г.Р. Абузарова // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 376—439.

1. ТОШНОТА И РВОТА

Пациенты с онкологическими заболеваниями считают боль (66%), тошноту (58%) и усталость (40%) наиболее тяжелыми симптомами, снижающими качество жизни, даже легкую тошноту пациенты воспринимают как тягостный симптом.

Тошнота и рвота являются частыми симптомами у пациентов, получающих паллиативную помощь, и могут быть результатом как основного заболевания, так и нежелательным эффектом противоопухолевого лечения или сопутствующих заболеваний. Распространенность тошноты колеблется от 6–68% у пациентов с прогрессирующим раком, а рвота наблюдается примерно у 4% пациентов IV клинической группы.

Неспособность контролировать тошноту снижает шансы пациента продолжить противоопухолевое лечение, что приводит к ухудшению прогноза жизни пациента.

Тошнота – неприятное ощущение приближающейся рвоты, дискомфорт в эпигастральной области, часто сопровождающееся вегетативными реакциями (учащением дыхания, повышенной саливацией, усилением потоотделения, тахикардией и др.). Нередко предшествует рвоте или существует как самостоятельный клинический симптом.

Рвота – сложнорефлекторный насильственный акт выброса содержимого желудка через рот с участием мышц брюшного пресса и диафрагмы; «насильственное изгнание содержимого желудка через рот».

Этиология, причины тошноты, рвоты у онкологических пациентов

Тошнота/рвота у онкологических пациентов является многофакторным симптомом. Наиболее распространенными причинами являются: нарушения опорожнения желудка (44%); «химические» причины (33%); причины, связанные с органами брюшной полости (31%), реже – связанные с ЦНС (7–8%) (табл. 1).

Таблица 1. ***Причины, механизмы возникновения и особенности клиники тошноты и рвоты у онкологических пациентов****

Механизм возникновения рвоты	Причины	Особенности тошноты, рвоты
Воздействие на хеморецепторы триггерной зоны рвотного центра	• лекарственные средства (опиоиды, химиотерапевтические препараты, антибактериальные препараты и др.) • нарушения биохимического состава крови (гиперкальциемия, почечная недостаточность и др.) • токсины (ишемия кишечника, токсикоинфекция, распад опухоли и др.)	Предшествующая тошнота, рецидивы рвоты (возможна неукротимая рвота), вначале рвота обильная, в дальнейшем с небольшим количеством желудочного содержимого, может быть окрашена желчью

Воздействие на механорецепторы желудка	• лекарственные средства (опиоиды, антихолинергические препараты и др.) • токсины (ишемия кишечника, токсикоинфекция, распад опухоли и др.) • механическое нарушение эвакуации желудочного содержимого (асцит, стеноз желудка и др.) • атония желудка (паранеопластический синдром, терминальное состояние и др.) • гастрит, язва желудка и др.	Зависит от причины: • при стенозе — ощущение раннего насыщения, предшествующая тошнота, рецидивы рвоты 1 раз в 2—3 дня, иногда и каждый день. Рвотные массы с непереваренными фрагментами пищи, имеют характерный неприятный гнилостный запах. Пациент после рвоты чувствует значительное облегчение • при гастрите и язве желудка — предшествующая тошнота и боли в животе. Рвота возникает через 30 мин — 1,5 часа после приема пищи, приносит облегчение
Воздействие на механорецепторы серозной оболочки желудочно-кишечного тракта	• гепатомегалия • запор • непроходимость кишечника • канцероматоз брюшины и т.д.	При непроходимости тонкой кишки тошнота сопровождается рвотой большим объемом, является ранним клиническим признаком. При толстокишечной непроходимости рвота часто является более поздним признаком, чем боль в животе, при этом вначале отмечается рвота пищей, затем желчью, а позднее рвота с каловым запахом. Рвота не приносит облегчения
Воздействие на менингеальные рецепторы	• повышенное внутричерепное давление (опухоль головного мозга, ЧМТ и др.) • канцероматоз менингеальных оболочек и др.	Чаще всего внезапная рвота (нередко без предшествующей тошноты), частые рецидивы, отсутствие облегчения после рвоты
Нарушение функции вестибулярного аппарата	• лекарственные препараты (опиоиды и др.) • опухоли основания черепа и др.	Усиление рвоты при движении головой, при переходе из горизонтального положения в вертикальное или наоборот
Психогенные причины	• тревога • боль • страх перед очередным курсом противоопухолевого лечения	Рвота часто без предшествующей тошноты. Обычно аппетит и масса тела не изменены, рвота наступает после приема пищи или в связи с эмоциональными факторами. Пациент может ее контролировать и задержать (может дойти до туалета)

* Адаптировано из Stevenson J., Davis A. Evaluation of etiological recommendations for the treatment of nausea and vomiting in patients with advanced cancer. Support Care Cancer 2006;14: 348-53.

ПАТОГЕНЕЗ

Рвотный центр не является специфической анатомической структурой, представляет собой совокупность ядер, расположенных в дорсальном отделе латеральной ретикулярной формации продолговатого мозга, которые получают входную информацию от коры головного мозга, вестибулярной системы и желудочно-кишечного тракта, а также интегрируют входную информацию от хеморецепторов триггерной зоны. Основные пусковые механизмы представлены на рис.

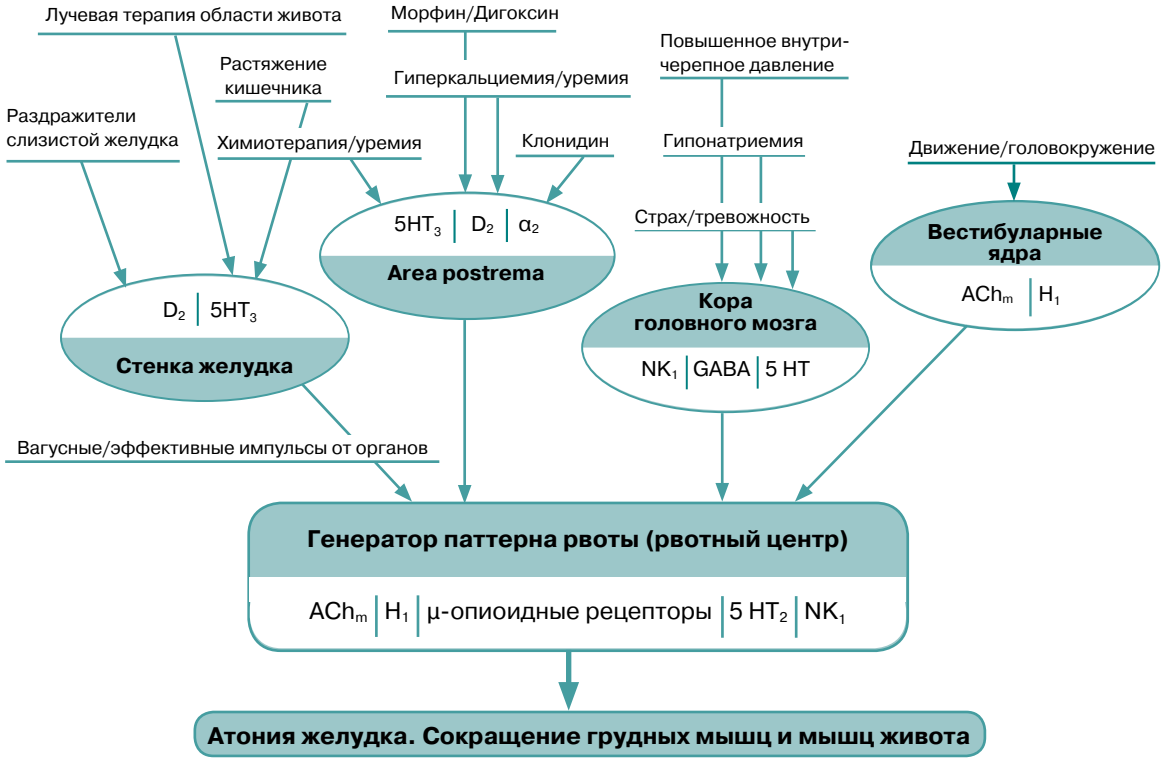


Рис. ***Механизмы контроля тошноты и рвоты со стороны центральной нервной системы. Адаптировано из Introducing Palliative Care Fifth Edition. Editors Twycross R., Wilcock A., 2016***

Сокращения названий типов рецепторов: AChm = мускариновые холинергические; α2 = α2адренергические; D2 = дофаминовые 2-го типа; GABA = гамма-аминомасляная кислота; 5HT, 5HT2, 5HT3 = 5-гидрокситриптаминовый (серотониновый) неопределенного типа, 2-го типа, 3-го типа; H1 = гистаминовые 1-го типа; NK1 = нейрокининовый 1-го типа.

ОБСЛЕДОВАНИЕ

Сбор анамнеза и обследование пациента направлены на выявление вероятной причины тошноты и рвоты, при этом следует раздельно спрашивать пациента о тошноте и рвоте.

К врожденным факторам риска относятся возраст и пол. Рвота чаще возникает у женщин моложе 55 лет. Следует выяснить, были ли ранее химиоиндуцированная тошнота/рвота, токсикоз при беременности, тревога, плохой сон, синдром «укачивания» и т.д., что свидетельствует о предрасположенности пациента к возникновению тошноты/рвоты.

При сборе анамнеза следует:

1. Определить интенсивность тошноты и рвоты, их влияние на прием пищи.

Наиболее удобна визуальная аналоговая шкала. Начальная точка шкалы указывает на отсутствие тошноты, а конечная — обозначает самую сильную тошноту. На отрезке пациент делает отметки, соответствующие степени субъективного восприятия тошноты. Кроме того, необходимо выяснить, насколько тошнота влияет на прием пищи (незначительно/ значительно/ прием пищи невозможен) и качество жизни.

2. Определить характер тошноты/рвоты, факторы, влияющие на них:

- начало, пусковой механизм, характер и частоту тошноты и рвоты;
- выяснить какое лечение получает и какие препараты принимает пациент (лучевая терапия в течение последнего месяца, прием химиотерапевтических препаратов, гормонов, таргетных препаратов, анальгетиков и т.д.);
- выявить факторы, усиливающие тошноту/рвоту (вид и запах пищи, прием пищи, изменение положения тела и т.д.);
- выявить факторы, снижающие интенсивность тошноты/рвоты (применяемые препараты, положение тела, прием определенных продуктов и т.д.);
- выяснить наличие других тягостных симптомов, которые возможно способствуют усилению тошноты/рвоты (запор, боль, изнуряющий кашель и т.д.). Запор часто встречается у пациентов с тошнотой. Коррекция запора на фоне приема противорвотных препаратов в 82% случаев приводит к быстрому регрессу тошноты, в то время как лишь у половины пациентов с тошнотой без запора назначение противорвотной терапии приводит к регрессии эметического синдрома.

3. Оценить эффективность и переносимость предыдущей антиэметической терапии, если такая была.

4. Выявить осложнения, вызванные тошнотой/рвотой (дегидратация, электролитные нарушения и др.), а также определить необходимость внутривенного введения электролитов и парентерального питания.

С целью выявления причины тошноты/рвоты и их осложнений проводятся следующие исследования:

- рентгенография брюшной полости (по показаниям);
- ОАК, биохимический анализ крови, ОАМ;
- ЭГДС (по показаниям);
- УЗИ/КТ/МРТ органов брюшной полости/малого таза (по показаниям);
- КТ/МРТ головного мозга по показаниям) и другие методы исследования в зависимости от предполагаемой причины.

ЛЕЧЕНИЕ

Немедикаментозное лечение

Пациенту и его родственникам следует разъяснить основные принципы немедикаментозного лечения:

- учитывать предпочтение пациента при приготовлении пищи;
- блюда должны быть эстетически привлекательны;
- при непереносимости определенных запахов постараться исключить их;
- принимать не менее 1 л жидкости в сутки (дегидратация усиливает тошноту);
- прием пищи должен быть регулярным, небольшими порциями;
- не кормить пациента против его воли;

• для устранения неприятного привкуса во рту возможно применять подкисленную лимоном воду, замороженные дольки лимона, лайма, замороженные ягоды брусники, клюквы (рассасывать во рту), мятный чай;
• включить в рацион питания имбирь (чай с имбирем и т.д.);
• использовать имбирное и мандариновое эфирные масла для ароматерапии;
• после приема пищи пациент не должен сразу ложиться. В течение 30 минут —1 часа предпочтительно нахождение пациента с приподнятым головным концом;
• при наличии запора коррекция рациона питания, направленная на нормализацию работы кишечника.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Терапия должна быть направлена на устранения потенциально обратимых причин, способствующих возникновению тошноты/рвоты, следует учитывать целесообразность проведения инфузионной терапии, парентерального питания (табл. 2).

Таблица 2. ***Терапия, направленная на устранение потенциально обратимых причин тошноты и рвоты***

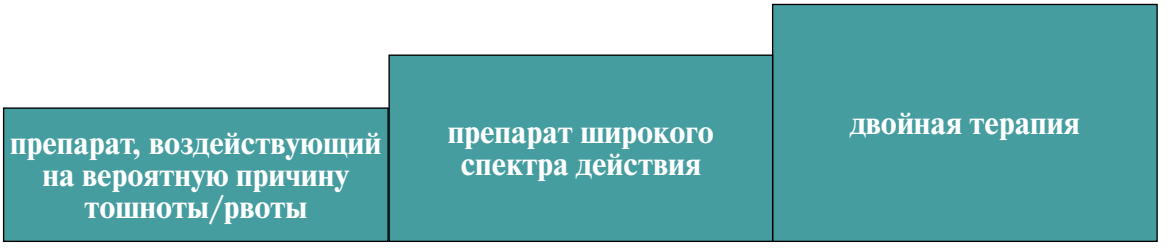
Причина тошноты/рвоты	Метод устранения
Стеноз желудка, тонкого кишечника	Стентирование, химиотерапия, гастростома
Гиперкальциемия	Бисфосфонаты, коррекция электролитных нарушений
Гастрит, язва желудка и двенадцатиперстной кишки	Ингибиторы протонной помпы, антагонисты гистаминовых Н2-рецепторов
Опухоли головного мозга, повышенное внутричерепное давление	Удаление опухоли головного мозга, стереотаксическая лучевая терапия, ацетазоламид, дексаметазон
Кишечная непроходимость	В зависимости от причины: стентирование, резекция кишки, наложение анастомоза и др.
Запор	Слабительные препараты
Тревога	Анксиолитики
Асцит	Парацентез, диуретики
Бактериальная инфекция	Антибактериальная терапия
Лекарственные средства	Коррекция дозы, отмена, ротация на аналоги
Канцероматоз брюшины	PIPAC, HIPEC, химиотерапия
Нарушение функции вестибулярного аппарата	Н1 – антигистаминные препараты, гистаминомиметик, блокаторы кальциевых каналов

Пациенту следует объяснить вероятную причину тошноты/рвоты, планируемое лечение и возможные нежелательные явления при его проведении.

Если причина тошноты/рвоты не выявлена и требует дообследования либо выявленная причина не может быть устранена в ближайшее время, то проводится патогенетическая или симптоматическая терапия, направленная на улучшение качества жизни пациента.

ПРОТИВОРВОТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Противорвотные препараты назначаются по трехступенчатой схеме:



Ступень 1

На первой ступени применяются антиэметики, воздействующие на вероятную причину тошноты/рвоты (см. табл.3). Подбор дозы препарата осуществляется до эффективной или максимальной рекомендуемой дозы или той дозы, которая ограничивает применение препарата в связи с возникшими побочными эффектами. Частота оценки эффективности назначенной терапии определяется в зависимости от тяжести тошноты/рвоты. При тяжелых тошноте и рвоте оценка эффективности должна проводиться в течение первых 8–24 часов после назначения препарата. При оценке эффективности пациента следует спросить, как его состояние по сравнению с последней оценкой (до назначения антиэметической терапии): то же самое, лучше или хуже; является ли контроль «достаточно хорошим» или ему «хотелось бы, чтобы он был лучше».

Предпочтение отдается пероральным противорвотным средствам, если у пациента нет рвоты и пареза желудка. При выраженной тошноте, рвоте препараты вводятся парентерально.

Прокинетики (метоклопрамид, домперидон, эритромицин) применяются при парезах желудка, динамической кишечной непроходимости. Антигистаминные препараты угнетают моторику пищеварительного тракта, активированную прокинетиками, поэтому следует избегать их назначения, если целью является повышение моторики желудочно-кишечного тракта. Прокинетики противопоказаны пациентам с неоперабельной кишечной непроходимостью. В такой ситуации основное внимание уделяется снижению сопутствующих симптомов (болей, спазмов и др.), что достигается обеспечением покоя кишечника: назначение антисекреторных препаратов – М-холиноблокаторов (гиосцина, скополамина) или аналога соматостатина — октреотида; установка назогастрального зонда, применение галоперидола. Эти меры в большинстве случаев позволяют разрешить частичную кишечную непроходимость.

Эффективность противорвотных средств, применяемых на первой ступени, **составляет около 80%.**

Химиоиндуцированная тошнота/рвота — это сложная клиническая проблема, и она выходит за рамки данного руководства. Существует несколько групп антиэмети-

ков со специфическими показаниями: селективные антагонисты рецепторов серотонина типа 3 (5НТ3) (например, ондансетрон, гранисетрон и др.), антагонисты рецепторов нейрокинина 1 (например, фосапрепитант, апрепитант). Рутинное применение селективных антагонистов рецепторов 5НТ3 и нейрокинина 1 в качестве противорвотных средств первой линии пациентов, получающих паллиативную помощь, не рекомендуется.

Таблица 3. ***Патогенетическая терапия тошноты и рвоты на первой ступени антиэметической терапии***

Причина тошноты/рвоты	Препараты
Парез желудка, функциональная (динамическая) кишечная непроходимость, гастрит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	Прокинетики: Метоклопрамид 10 мг внутрь до 3–4 р/сут; либо 10 мг п/к до 3–4 р/сут Домперидон 10 мг внутрь 2–3 р/сут Агонист мотилина эритромицин
Прием лекарственных средств (опиоиды, антибактериальные препараты и др.), нарушения биохимического состава крови (гиперкальциемия, почечная недостаточность и др.)	Антиэметики, преимущественно воздействующие на хеморецепторную триггерную зону или рвотный центр: Галоперидол 0,5–1,5 мг внутрь на ночь и по потребности Оланзапин* Миртазапин* Метоклопрамид
Токсины (ишемия кишечника, токсикоинфекция, распад опухоли и др.)	Дезинтоксикационная терапия
Кишечная непроходимость, сопровождающаяся болями в животе, неоперабельная кишечная непроходимость	Антиэметики со спазмолитическим и антисекреторным действием: • гиосцин бутилбромид • сколопамин Антисекреторные препараты • октреотид
Повышенное внутричерепное давление	Дексаметазон 4–8 мг 1–3 р/сут п/к

1. Адаптировано из: Walsh D., Davis M., Ripamonti C., Bruera E., Davies A., Molassiotis A. 2016 Updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Management of nausea and vomiting in advanced. Support Care Cancer. 2017; 25(1): 333–340.

2. Основы паллиативной помощи / Под ред. Р. Твайкросса, Э. Уилкока. М., 2020.

* Нет показаний в инструкциях.

Ступень 2

При неэффективности препаратов 1-й ступени применяется антиэметик широкого спектра действия – левомепромазин.

Ступень 3

Двойная терапия – комбинация противорвотных препаратов с различным механизмом действия.

Противорвотные препараты, особенности применения

Метоклопрамид

Метоклопрамид является специфическим антагонистом дофаминовых (D2) и дозозависимых серотониновых (5-НТ3) рецепторов (дозы ⩾ 120 мг / сут оказывают антагонистическое действие на 5-НТ3), угнетает хеморецепторы триггерной зоны ствола мозга, ослабляет чувствительность висцеральных нервов, передающих импульсы от желудка и двенадцатиперстной кишки к рвотному центру. Через гипоталамус и парасимпатическую нервную систему оказывает регулирующее и координирующее влияние на тонус и двигательную активность верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. Повышает тонус желудка и кишечника, ускоряет опорожнение желудка, стимулирует перистальтику кишечника. Является препаратом выбора для терапии тошноты/рвоты у паллиативных пациентов с невыявленной причиной, при «химических» причинах, а также при гастростазе.

Взрослым — по 10 мг 1–3 раза в день. Максимальная разовая доза — 20 мг, максимальная суточная доза — 60 мг (для всех путей введения).

Наиболее частыми побочными эффектами метоклопрамида являются беспокойство, сонливость и утомляемость. Экстрапирамидные синдромы (ЭПС), особенно дистония и акатизия, являются редкими, но клинически значимыми побочными эффектами метоклопрамида.

Не следует назначать препарат при подозрении на механическую кишечную непроходимость!

Галоперидол

Седативное действие галоперидола обусловлено блокадой альфа-адренорецепторов ретикулярной формации ствола головного мозга; противорвотное действие — блокадой дофаминовых D2-рецепторов триггерной зоны рвотного центра; гипотермическое действие — блокадой дофаминовых рецепторов гипоталамуса.

В паллиативной медицине наиболее удобной формой являются капли для приема внутрь. Взрослым обычно начинают с 0,5 мг (5 капель) каждые 4–8 часов, с последующей титрацией дозы до эффективной 0,5–1,5 мг 2–5 раз в день, или 2,5–5 мг в сутки п/к или в виде непрерывной п/к инфузии. Максимальная суточная доза 10 мг.

Галоперидол эффективен при опиоидиндуцированной тошноте.

Экстрапирамидный синдром развивается очень редко при применении галоперидола в «паллиативных» дозах. Наиболее часто возникающими побочными эффектами являются сухость во рту, снижение АД, тахикардия. Галоперидол потенциально может удлинить интервал QT (QTc).

Антагонисты серотониновых рецепторов

Антагонисты серотониновых рецепторов оказывают свое действие через блокады периферических и центральных 5НТ 3 рецепторов. Они в основном используются при рвоте, вызванной химиотерапией, и играют ограниченную роль в паллиативной медицине, где обычно используются в качестве средств третьей линии. Было показано, что они эффективны при тошноте/рвоте на фоне непроходимости кишечника и почечной недостаточности.

Левомепромазин

Левомепромазин блокирует дофаминовые D2-рецепторы различных структур головного мозга, обладает выраженными адреноблокирующим, умеренным холиноблокирующим и антигистаминным свойствами. Оказывает антипсихотическое, седативное, противорвотное, анальгезирующее действие.

Левомепромазин используется в качестве терапии второй или третьей линии при рефрактерной тошноте и рвоте в паллиативной помощи.

Доза для взрослых составляет 6,25–25 мг 1– 2 раза на ночь и по потребности или 25–50 мг/день путем непрерывной подкожной инфузии. Максимальная суточная доза 50 мг.

Он вызывает те же потенциальные проблемы у пожилых людей, что и другие антагонисты дофамина – антихолинергические эффекты, спутанность сознания, галлюцинации, может вызывать постуральную гипотензию и удлинить интервал QT (QTc).

Домперидон

Домперидон является специфическим антагонистом периферических дофаминовых (D2) рецепторов и хеморецепторов триггерной зоны рвотного центра. Домперидон плохо проходит через ГЭБ, что снижает риск экстрапирамидных расстройств.

Как и все прокинетики, его не назначают при подозрении на механическую кишечную непроходимость.

Взрослым — по 10 мг 3–4 раза в сутки, при необходимости дозу повышают до 60 мг/сут. Максимальная суточная доза — 80 мг.

Есть таблетки для рассасывания (более быстрое начало действия).

Следует помнить, домперидон потенциально может удлинить интервал QT (QTc).

Оланзапин

Антипсихотический препарат оланзапин воздействует на множество рецепторов, участвующих в дуге рвотного рефлекса: обладает высокой аффинностью к серотониновым 5-HT2A и 5-HT2C, дофаминовым D1–4, мускариновым M1–5, гистаминовым H1 и альфа1-адренорецепторам. Является препаратом выбора при неэффективности антагонистов D2 рецепторов.

Обладая большим связывающим сродством к 5-HT2, чем к D2 рецепторам, снижает риск экстрапирамидных расстройств, но является более седативным, чем галоперидол. В ряде случаев улучшает аппетит (с увеличением веса).

Взрослым – в дозе 2,5 мг или 5 мг 1 раз в день, с постепенной титрацией дозы до 10–20 мг/сут.

Наиболее часто возникающими побочными эффектами, лимитирующими повышение дозы препарата, являются сонливость, утомляемость.

Возможно применение в клинической практике off-label согласно зарубежным исследованиям.

Миртазапин

Миртазапин —это тетрациклический антидепрессант, блокирует центральные альфа2-адренергические рецепторы, является антагонистом серотониновых 5-HT2 и 5-HT3 и гистаминовых H1-рецепторов.

Антидепрессивный эффект развивается в течение нескольких недель, но проявления гастростаза желудка, анорексии и беспокойства у паллиативных пациентов регрессируют с первой дозы, улучшается ночной сон.

Миртазапин имеет длительный период полувыведения (20–40 часов), поэтому противорвотные дозы (от 7,5 до 15 мг) назначаются перед сном.

Наиболее часто возникающими побочными эффектами являются сонливость, сухость во рту и запор.

Возможно применение в клинической практике off-label согласно зарубежным исследованиям.

Кортикостероиды

Являются одним из основных препаратов для терапии тошноты/рвоты у паллиатив-

ных пациентов с первичными или метастатическими опухолями головного мозга, а также активно применяются при эметическом синдроме на фоне кишечной непроходимости.

Обычная противорвотная доза дексаметазона составляет 4–8 мг / день при хронической тошноте и до 16 мг / день при злокачественной непроходимости кишечника или повышенном внутричерепном давлении. Наименьшую эффективную дозу следует использовать в течение самого короткого возможного периода, с последующим снижением дозы и отменой препарата (приблизительно 7–10 дней). Длительный прием кортикостероидов повышает риск развития нежелательных явлений во многих системах организма. Из-за множества побочных эффектов дексаметазон следует применять с осторожностью у диабетиков, пациентов с психиатрическим анамнезом и в периоперационном периоде. Сообщаемые показатели эффективности при применении дексаметазона варьируются от 20 до 75%.

Бензодиазепины

Бензодиазепины не являются прямыми антиэметиками, обладая хорошим седативным эффектом, повышают эффективность других противорвотных препаратов и предотвращают развитие ожидаемой рвоты.

М-холиноблокаторы

М-холиноблокаторы проявляют свои противорвотные свойства за счет выраженного снижения тонуса гладких мышц, снижения секреции экзокринных желез и уменьшения перистальтики кишечника. Они являются препаратами выбора при тошноте/рвоте на фоне кишечной непроходимости и тошноте, связанной с раздражением рецепторов вестибулярного аппарата.

Доза гиосцина подбирается индивидуально. Взрослым — по 10–20 мг 2–5 раз в сутки или ректально — по 10–20 мг (1–2 супп.) 2–3 раза в сутки.

Наиболее часто возникающими побочными эффектами являются сухость во рту, сонливость, запоры.

Октреотид

Октреотид — аналог соматостатина в паллиативной медицине, применяется при непроходимости кишечника, особенно при сильной рвоте, не отвечающей на другие противорвотные препараты. Октреотид снижает секрецию экзокринных желез кишечника и поджелудочной железы, моторику желудочно-кишечного тракта. При применении октреотида противорвотный эффект реализуется в течение двух–пяти дней.

Доза, используемая при непроходимости кишечника, составляет 100 мкг подкожно 3 раза в день или 100–600 мкг в день внутривенно или непрерывно подкожно. Из-за его воздействия на инсулин и другие гормоны следует с осторожностью применять пациентам с сахарным диабетом и другими эндокринопатиями, почечной и печеночной недостаточностью.

Литература

1. *Li B., Mah K., Swami N., et al. Symptom assessment in patients with advanced cancer: Are the most severe symptoms the most bothersome? Journal of Palliative Medicine. 2019;22(10):1252–1259.*

2. *Stephenson J, Davies A. An assessment of aetiology-based guidelines for the management of nausea and vomiting in patients with advanced cancer. Support Care Cancer 2006; 14:348–53*

3. *Solano J, Gomes B, Higginson I. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. J Pain Symp Manag. 2006; 31:58–69.*

4. *Richardson JL, Marks G, Levine A. The influence of symptoms of disease and side effects of treatment on compliance with cancer therapy. J Clin Oncol. 1988;6(11):1746–1752.*

5. *Franke A. J., Iqbal A., Starr J. S., et al. Management of malignant bowel obstruction associated with GI cancers. Journal of Oncology Practice. 2017;13(7): 426–435.*

6. *Harder S. L., Groenvold M., Herrstedt J., & Johnsen A. T. Nausea in advanced cancer: Relationships between intensity, burden, and the need for help. Supportive Care in Cancer. 2019; 27(1), 265–273.*

7. *Collis E., & Mather H. Nausea and vomiting in palliative care. BMJ. 2015;351, h6249*

8. *Crichton M., Marshall S., Marx W., et al. Efficacy of ginger (Zingiber officinale) in ameliorating chemotherapy-induced nausea and vomiting and chemotherapy-related outcomes: A systematic review update and meta-analysis. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics. 2019;119(12), 2055–2068.*

9. *C. Leach. Nausea and vomiting in palliative care. Clin Med(Lond). 2019 Jul; 19 (4): 299-301.*

10. *WickhamJ R. Nausea and Vomiting Not Related to Cancer Therapy: Intractable Problem or Clinical Challenge? J Adv Pract Oncol. 2020; 11(5): 476–488.*

11. Регистр *лекарственных средств.*

12. *Основы паллиативной помощи /Под ред. Р. Твайкросса, Э. Уилкока. М., 2020.*

13. *Glare P., Miller J., Nikolova T., Tickoo R. Treating nausea and vomiting in palliative care: A review. Clinical Interventions in Aging. 2011; 6, 243–259.*

14. *Harder S., Groenvold M., Isaksen J., et al. Antiemetic use of olanzapine in patients with advanced cancer: results from an open-label multicenter study. Supportive Care in Cancer. 2019; 27:2849–2856.*

15. *Cangemi D. J., Kuo B. Practical perspectives in the treatment of nausea and vomiting. Journal of Clinical Gastroenterology. 2019; 53(3), 170–178.*

16. *Khoo S. Y., Quinlan N. Mirtazapine: A drug with many palliatives uses #314. Journal of Palliative Medicine. 2016;19(10), 1116–1117.*

17. *Jaward L. R., O'Neil T. A., Marks A., Smith M. A. Differences in adverse effect profiles of corticosteroids in palliative care patients. American Journal of Hospice and Palliative Medicine. 2019; 36(2), 158–168.*

18. *Currow D.C., Quinn S., Agar M., et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial of octreotide in malignant bowel obstruction.*

19. *J Pain Symptom Manage. 2015; 49;814-821.*

2. ДИАРЕЯ

Диарея – это частый жидкий стул с позывами (неоформленный стул более 3 раз в сутки). Диарея – серьезная проблема для пациентов паллиативного профиля. Сильная диарея может быть изнуряющей, а иногда даже опасной для жизни. Она способствует обезвоживанию, нарушению баланса электролитов, снижению массы тела, а в ряде случаев ведет к кахексии, снижению иммунитета и образованию пролежней. Наиболее распространенной причиной диареи у онкологических пациентов является противоопухолевое лечение (табл. 1).

КЛАССИФИКАЦИЯ ДИАРЕИ. ПАТОГЕНЕЗ

По механизму развития диарея бывает:

• секреторная — повышается секреция воды и электролитов в просвет кишки. При этом виде диареи обычно стул обильный, водянистый;

• экссудативная (воспалительная) – связана с выделением в просвет кишечника экссудата. Стул жидкий, необильный с примесью слизи, гноя, крови;

• гиперосмолярная (осмотическая) — за счет повышенного осмотического давления в просвете кишки снижается абсорбция воды и электролитов. Обычно стул большим объемом, стеаторея;

• гиперкинетическая – повышение перистальтической активности кишечника. Стул жидкий или кашицеобразный, необильный.

Таблица 1. **Патогенез диареи**

Причины развития	Варианты	Механизм развития диареи
Диарея, вызванная химиотерапией	5-фторурацил, иринотекан, капецитабин и др.	Острое повреждение слизистой оболочки кишечника вызывает дисбаланс между абсорбцией и секрецией в тонкой кишке. Преобладающий механизм — секреторный
Диарея, связанная с таргетной терапией	Сорафениб Иматиниб Сунитиниб Эрлотиниб Гефитиниб и др.	Преобладающий механизм — секреторный
Диарея, вызванная лучевой терапией	Лучевая терапия брюшной полости или малого таза	При ЛТ повреждается слизистая кишечника, вызывая высвобождение простагландинов и мальабсорбцию солей желчных кислот. Эти два фактора усиливают перистальтику кишечника и повышают секрецию воды и электролитов в тонкой кишке

Диарея на фоне приема лекарственных средств	Высокие дозы слабительных или магнийсодержащих антацидов	Осмотические слабительные препараты и магнийсодержащие препараты повышают осмотическое давление в просвете кишки
Инфекционные агенты	Бактериальные и вирусные инфекции, включая Clostridium difficile	Преобладающий механизм — секреторный
Энтеральное питание	Состав смеси, осмолярность формулы, скорость доставки, а также возможно бактериальное обсеменение энтеральной смеси	Повышается осмотическое давление кишечного содержимого. При бактериальном обсеменении питательной смеси преобладающим механизмом становится секреторный
Блокада чревного сплетения	Проводится при фармакорезистентном болевом синдроме (чаще при раке поджелудочной железы)	Усиление перистальтики
Переполненный кишечник	Частичная кишечная непроходимость, копростаз	Скопление каловых масс приводит к бактериальному росту, что провоцирует возникновение диареи
Воспалительные заболевания кишечника	Неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и др.	Диарея связана с выделением в просвет кишки экссудата, увеличивающего объем химуса и повышающего его осмотическое давление
«Укороченный кишечник»	Резекция кишки, илеостомия, колостомия	Зависит от уровня резекции: резекция более 1 м подвздошной кишки препятствует реабсорбции желчных кислот и вызывает дефицит дисахаридазы, что приводит к мальабсорбции углеводов. При колэктомии снижается абсорбция воды в толстом кишечнике, которая чаще всего не может быть полностью компенсирована тонкой кишкой. Кроме того, изменение анатомии кишечника может вызвать чрезмерный бактериальный рост

Опухоли	Карциноидный синдром, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы и др.	Секреторная диарея
Тиреотоксикоз	Многоузловой токсический зоб, послеродовой тиреотоксикоз, подострый и цитокининдуцированный тиреоидиты и др.	Усиление перистальтики кишечника
Синдром мальабсорбции	Панкреатит, рак поджелудочной железы, механическая желтуха, дисбактериоз	Диарея вызывается снижением кишечной абсорбции воды и электролитов в толстой кишке и осмотической перегрузкой солями желчных кислот и жирных кислот

ОБСЛЕДОВАНИЕ

Следует собрать подробный медицинский и семейный анамнез, обратить внимание на рацион питания, применяемые лекарства, спросить пациента об особенности стула и провести физическое обследование, направленное на выявление признаков обезвоживания и возможных проблем со стороны желудочно-кишечного тракта.

В зависимости от предполагаемой причины назначаются лабораторные и инструментальные исследования по показаниям:

- общий анализ крови, биохимический анализ крови с электролитами, гормональный фон;
- общий анализ кала, микробиологическое исследование кала;
- определение токсинов Clostridium difficile (подтипов А и В);
- УЗИ/КТ/МРТ органов брюшной полости/малого таза.

ТЕРАПИЯ

Немедикаментозное лечение:

- коррекция рациона питания (исключить продукты со слабительным эффектом и с высокой осмолярностью, соблюдать принципы механического и химического щажения);
- избегать употребления молочных продуктов (часто возникает временный дефицит лактазы с мальабсорбцией лактозы при повреждения слизистой оболочки кишечника);
- коррекция доз, частоты приема лекарственных средств, способствующих учащению стула;
- обратить особое внимание на уход за пациентами, страдающими недержанием стула, из-за риска образования пролежней;
- регидратация.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

В случае диареи большого объема существует вероятность быстрого обезвоживания с риском преренальной недостаточности, электролитным дисбалансом, особенно гипокалиемией. При невозможности компенсировать дефицит жидкости пероральной регидратацией следует проводить ее парентерально.

Препараты для терапии диареи назначаются в зависимости от типа диареи (см. табл. 2).

Таблица 2. ***Особенности терапии диареи в зависимости от ее типа***

Тип диареи	Особенности терапии
Секреторная	Регидратация, октреотид
Гиперосмолярная	Октреотид, пищеварительные ферменты
Гиперкинетическая	Лоперамид, спазмолитическая терапия (тримебутин и др.), лечение основного заболевания
Гиперэкссудативная	При воспалительных заболеваниях кишечника: сульфасалазин, месалазин, кортикостероиды

Препараты, наиболее часто применяемые при диарее

Лоперамид

Лоперамид, связываясь с опиоидными рецепторами кишечной стенки, снижает тонус и моторику гладкой мускулатуры кишечника, замедляет пассаж содержимого кишечника, уменьшает выделение жидкости и электролитов, повышает тонус анального сфинктера, что способствует удержанию каловых масс и урежению позывов к дефекации. Биодоступность лоперамида при пероральном приеме низкая, составляет около 40%, что объясняет отсутствие системных эффектов.

Лоперамид назначают с начальной дозы 4 мг, а затем по 2 мг каждые два–четыре часа или после каждого несформированного стула. Максимальная суточная доза – 8 капсул (16 мг).

Аналоги соматостатина

В случае тяжелой или стойкой диареи следует рассмотреть возможность применения аналога соматостатина – октреотида. Октреотид обладает рядом противодиарейных механизмов, которые включают подавление высвобождения инсулина, глюкагона, вазоактивного кишечного пептида, снижение моторики кишечника, повышение абсорбции воды, электролитов и питательных веществ в просвете кишки.

Обычная начальная доза октреотида составляет 100–150 мкг подкожно или внутривенно 3 раза в день. Поскольку существует зависимость доза-ответ в отношении противо-

диарейного эффекта, дозу можно титровать до 500 мкг подкожно (п/к) 3 раза в день или путем непрерывной внутривенной инфузии 25–50 мкг/ч.

Симптоматическая терапия включает прием адсорбентов, вяжущих и обволакивающих лекарственных препаратов.

Литература

1. *A. Szilagyi, I. Shrier. Systematic review: the use of somatostatin or octreotide in refractory diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther. 2001; 15 (12) : 1889-1897*

2. *H. Ruppin. Review: loperamide—a potent antidiarrhoeal drug with actions along the alimentary tract. Aliment Pharmacol Ther. 1987; 1 (3): 179-190*

3. *Nathan A, Cherny I. Evaluation and Management of Treatment-Related Diarrhea in Patients with Advanced Cancer. J Pain Symptom Manage. 2008;36(4):413-23.*

4. *Schroeder M.S. Clostridium difficile-associated diarrhea. Am Fam Physician. 2005;71 (5):921-928*

5. *Hofmann A.F. Bile acid malabsorption caused by ileal resection. Arch Intern Med. 1972;130 (4):597-605*

6. *Bass D.J., Forman L.P., Abrams S.E., Hsueh A.M. The effect of dietary fiber in tube-fed elderly patients. J Gerontol Nurs. 1996; 22 (10): 37-44*

7. *Hiebert J.M., Brown A., Anderson R.G., et al. Comparison of continuous vs intermittent tube feedings in adult burn patients JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1981; 5 (1):73-75*

8. *Cascinu S., Bichisao E., Amadori D., et al. High-dose loperamide in the treatment of 5-fluorouracil-induced diarrhea in colorectal cancer patients. Support Care Cancer. 2000;8 (1):65-67*

9. *Benson B., Ajani J.A., Catalano R.B., et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. J Clin Oncol. 2004; 22 (14):2918-2926*

10. *Основы паллиативной помощи / Под ред. Р. Твайкросса, Э. Уилкока. М., 2020.*

11. *Парфенов А.И. Диарея // Российский медицинский журнал. 1998;7.*

3. ЗАПОР

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Запор является частым тягостным симптомом, он встречается по различным данным у 32–87% паллиативных пациентов, чаще всего в популяции, принимающей опиоиды. У пожилых онкологических больных, получающих паллиативную помощь, запор является одной из наиболее распространенных жалоб.

Запор может осложниться развитием тошноты, рвоты, а в ряде случаев — кишечной непроходимостью.

Запор — это медленное движение кишечного содержимого по толстой кишке, приводящее к нечастому испражнению и отхождению сухого твердого стула.

Стандартное клиническое определение хронического (функционального) запора и опиоидиндуцированного запора основывается на Римских критериях IV (см. табл. 1).

Таблица 1. ***Диагностические Римские критерии IV для функционального запора и запора, вызванного опиоидами***

Римские критерии IV для функционального запора	Римские критерии IV для опиоидиндуцированного запора
1. Должен включать 2 или более признаков из нижеперечисленных:	1. Новые или усиливающиеся симптомы запора при начале, изменении или усилении опиоидной терапии, которые должны включать 2 или более из следующего:
a. Напряжение во время акта дефекации более чем в 1/4 случаев. b. Твердый стул более чем в 1/4 случаев. c. Ощущение неполного опорожнения более чем в 1/4 случаев дефекаций. d. Ощущение аноректальной обструкции / закупорки более чем в 1/4 случаев дефекаций. e. Ручное пособие для эвакуации кала, более чем в 1/4 случаев дефекаций. f. Менее 3 спонтанных дефекаций в неделю	a. Напряжение во время дефекации более чем в 1/4 случаев. b. Твердый стул более чем в 1/4 случаев дефекаций. c. Ощущение неполного опорожнения более чем в 1/4 случаев дефекаций. d. Ощущение аноректальной непроходимости / закупорки более чем в 1/4 случаев дефекаций. e. Ручное пособие для эвакуации кала более чем в 1/4 случаев дефекаций. f. Менее 3 самопроизвольных дефекаций в неделю
2. Жидкий стул редко бывает без слабительных	2. Жидкий стул редко бывает без слабительных
3. Недостаточные критерии синдрома раздраженного кишечника	
Соответствие критериям в течение последних 3 мес. с появлением симптомов не менее чем за 6 мес. до постановки диагноза	

Патогенез запора

Запор представляет собой нарушение нормальных механизмов функционирования кишечника. Причины могут быть первичными (дисфункция толстой кишки) или вторичными (связанными с заболеваниями или приемом лекарств) (табл. 2).

Патогенетические механизмы запора:

- снижение моторики кишечника;
- снижение секреции электролитов и воды в тонкой кишке;
- повышение тонуса илеоцекального клапана;
- повышение абсорбции электролитов и воды в толстой кишке;
- дисфункция тонуса анального сфинктера;
- снижение аноректальной чувствительности (к растяжению) с потерей позывов к дефекации.

Таблица 2. ***Органические и функциональные факторы, способствующие возникновению запора***

Органические факторы	
Лекарственные препараты	Опиоидные анальгетики, антациды, противокашлевые средства, холинолитики, антидепрессанты, противорвотные средства, нейролептики, препараты железа, диуретики, химиотерапевтические средства и др.
Метаболические нарушения	Обезвоживание, гиперкальциемия, гипокалиемия, уремия, сахарный диабет, гипотиреоз
Нервно-мышечные расстройства	Миопатия
Неврологические расстройства	Вегетативная дисфункция, опухоли спинного или головного мозга, поражение спинного мозга
Патологические изменения в брюшной полости	Новообразование в брюшной полости или в малом тазу, лучевой фиброз, карциноматоз брюшины
Боль	Боль, обусловленная основным процессом, боль в костях, аноректальная боль
Функциональные факторы	
Диета	Низкое потребление клетчатки, анорексия, сниженный объем потребляемой жидкости и пищи
Окружающая обстановка	Отсутствие уединения, необходимость в помощи во время туалета
Прочие факторы	Малоподвижность, возраст, депрессия

В табл. 3 представлена информация о препаратах, наиболее часто вызывающих запоры у онкологических больных.

Таблица 3. ***Лекарственные средства, способствующие возникновению запора у онкологических пациентов***

Лекарственный препарат	Механизм действия/комментарии
Опиоидные анальгетики	Запор является наиболее частым НЯ при терапии опиоидными анальгетиками. Опиоидные анальгетики действуют на периферические мю-рецепторы кишечника, что приводит к снижению перистальтики и секреции жидкости, увеличению реабсорбции жидкости и повышению тонуса сфинктеров. Все опиоиды могут вызывать запор. Снижение дозы опиоидов чаще всего неэффективно. Толерантность к запору при приеме опиоидов со временем не возникает. При применении ТТС фентанила и таблеток оксикодон / налоксон запоры развиваются реже
Антагонисты рецептора серотонина 5-НТ3	Замедляют транзит кишечного содержимого по толстой кишке, увеличивают абсорбцию жидкости. При их применении часто показана слабительная терапия
Алкалоиды барвинка	Одним из НЯ при приеме алкалоидов барвинка является химиоиндуцированная висцеральная невропатия, угнетающая перистальтику кишечника. Наиболее тяжелые НЯ наблюдаются при приеме винкристина; менее выраженные — у винбластина и винорельбина
Препараты железа	Одним из распространенных НЯ при приеме железопрепаратов является запор. При возникновении запора, плохо поддающегося коррекции, на фоне приема железосодержащих препаратов следует оценить риск/пользу: отменить или редуцировать дозу препарата и провести коррекцию терапии, направленной на нормализацию стула
Антациды, ингибиторы протонной помпы	Соли алюминия, входящие в состав антацидов, способствуют развитию запоров
Прочие лекарства: спазмолитики, антидепрессанты, противосудорожные, гипотензивные препараты, диуретики	При возникновении запора следует оценить риск/пользу препарата, скорректировать дозу и/или назначить слабительные препараты

ДИАГНОСТИКА

Всех онкологических пациентов, особенно паллиативного профиля (в частности, принимающим опиоидные анальгетики), на приеме следует спросить о проблемах, связанных с актом дефекации. При наличии запора постараться найти причину и выявить ключевые факты его развития.

Оценка наличия и тяжести запора:

- частота стула, дата последней дефекации;
- требуются ли для акта дефекации дополнительные усилия;
- консистенция стула;
- ощущение неполного опорожнения;
- ощущение препятствия опорожнению;
- позывы к дефекации (присутствуют или отсутствуют);
- недержание кала (присутствует или отсутствует);
- признаки крови или слизи при дефекации;
- привычки в еде и питье;
- прием лекарственных средств;
- уровень физической активности;
- текущее / предыдущее использование слабительных;
- текущее / предыдущее использование других мер (ручное пособие для эвакуации кала, клизмы);
- изменение частоты и характера стула после начала опиоидной анальгезии;
- сопутствующие заболевания (синдром раздраженного кишечника, дивертикулярная болезнь, сахарный диабет, гипотиреоз и др.);
- факторы окружающей среды (отсутствие уединения, прикованность к постели и др.).

Физическое обследование включает оценку нутритивного и неврологического статуса пациента, обследование брюшной полости (пальпацию, аускультацию, осмотр промежности и пальцевое ректальное исследование). Обязательно следует исключить кишечную непроходимость!

Как правило, полный анамнез позволяет определить причину запора и дополнительных инструментальных методов обследования не требуется.

По показаниям проводятся следующие исследования:

- рентгенография брюшной полости;
- ОАК, биохимический анализ крови, гормоны щитовидной железы, ОАМ;
- колоноскопия;
- УЗИ/КТ/МРТ органов брюшной полости/малого таза и др.

ЛЕЧЕНИЕ

Немедикаментозное лечение запора

Памятка для пациентов по предотвращению запоров:

По возможности прекратить прием или уменьшить дозу препаратов, способствующих запору (под контролем врача).

Коррекция рациона питания (включить в рацион отруби, овощи, фрукты).

Обеспечить конфиденциальность и комфорт, позволяющие пациенту нормально опорожняться.

Использовать положение, которое увеличивает давление в брюшной полости во время акта дефекации (небольшая подставка для ног может помочь пациенту легче оказывать давление).

Увеличить потребление жидкости до 1,5-2 л/сут, включить фруктовые соки, минеральные воды.

Повысить активность в пределах возможностей пациента.

Превентивное лечение запора при назначении опиоидов.

Таблица 4. ***Виды слабительных препаратов, наиболее часто назначаемых в паллиативной медицине***

Группа препаратов	Особенности применения
Слабительные средства, предпочтительные при запущенной стадии	
Осмотические слабительные	Полиэтиленгликоль (ПЭГ) (макрогол): практически не влияет на концентрацию натрия и калия Лактулоза: не всасывается в тонком кишечнике. Слабительный эффект отсроченный (через 2–3 дня после начала приема). Неблагоприятные явления: непереносимость сладкого вкуса, тошнота, вздутие живота или дискомфорт Соли магния сульфата: преимущественно осмотическое действие. Высокие дозы солей магния перорально могут привести к гипермагниемии. С осторожностью применять при почечной недостаточности
Стимулирующие слабительные	Антраноидные растительные соединения (сенна, алоэ, каскара) гидролизуются гликозидазами бактерий толстой кишки с образованием активных молекул. Усиливают моторную и секреторную функцию толстой кишки. Лучше всего принимать вечером или перед сном, чтобы на следующее утро вызвать нормальный стул Полифенольные соединения: бисакодил и пикосульфат натрия действуют аналогично антраноидным слабительным. Рекомендовано кратковременное применение при рефрактерных запорах
Слабительные средства, которые не рекомендуются при запущенной стадии запора	
Объемные слабительные (балластные вещества)	К ним относятся пектин, отруби и др. Полезны для пациентов, которые не могут принимать достаточное количество пищевых волокон. Не рекомендуются при опиоидиндуцированных запорах
Детергенты / размягчители стула	Стимулируют секрецию в тонком и толстом кишечнике
Жидкий парафин	Минеральное масло, смягчающее и смазывающее стул. Аспирация может вызвать липоидную пневмонию. Менее эффективен, чем ПЭГ

Медикаментозное лечение запора

Слабительные препараты

Слабительные препараты – основная группа лекарственных средств для профилактики и терапии запоров (табл. 4). Выбор слабительного препарата зависит от предполагаемой причины/причин запора.

Суппозитории и клизмы

Суппозитории и клизмы являются препаратами выбора в тех ситуациях, когда при пальцевом исследовании прямой кишки выявляют полную закупорку прямой кишки каловыми массами.

Клизмы и суппозитории увеличивают содержание воды и стимулируют перистальтику, способствуя изгнанию, действуют быстрее, чем пероральные слабительные.

Суппозитории

Все суппозитории, содержащие глицерин, бисакодилоксифенизатин и его соединения, высвобождают CO_2 и являются размягчителями стула и стимуляторами моторики прямой кишки. Они обычно применяются для краткосрочного лечения.

Клизмы

Клизмы используются в случаях, когда пероральное лечение не дает результатов в течение нескольких дней приема для предотвращения калового завала. Применение клизм сопряжено с риском перфорации стенки, повреждения слизистой оболочки прямой кишки с последующим ее инфицированием. Пациенты, принимающие терапевтическую или профилактическую антикоагулянтную терапию или страдающие нарушениями свертывания крови и тромбоцитопенией, более подвержены риску кровотечений или интрамуральных гематом.

Противопоказаниями к назначению клизм являются:

- нейтропения и тромбоцитопения;
- кишечная непроходимость;
- недавно проведенные колоректальные или гинекологические операции;
- анальная или ректальная травма в анамнезе (до заживления);
- тяжелый колит, воспаление или инфекции брюшной полости;
- боль в животе неопределенного генеза;
- лучевая терапия в анамнезе (при сохранении признаков ректита).

В табл. 5 представлены наиболее часто применяемые типы клизм.

Терапия опиоидиндуцированного запора

Если нет противопоказаний, всем пациентам, получающим опиоидные анальгетики, следует рекомендовать принимать жидкости в объеме не менее 1,5 л/сут и превентивно назначать слабительные препараты.

Препаратами первой линии для терапии опиоидиндуцированных запоров являются осмотические и стимулирующие слабительные. Обычно начинают с таблеток бисакодила 5–10 мг 1–2 р/с или таблеток сенны по 2 таблетки 1 р/с с эскалацией дозы при необходимости, при их слабой эффективности добавляют лактулозу 15 мл 1–2 р/с или макрогол по 1 пакетику 1 р/с.

Объемные слабительные не рекомендуются.

Комбинированные препараты, содержащие опиоидный анальгетик и налоксон, как было показано в исследованиях, снижают риск развития запора.

Таблица 5. ***Типы клизм***

Тип клизмы	Механизм действия	Риски, особенности применения
Клизма с физиологическим раствором	Расширение ампулы прямой кишки, увлажнение стула / смягчение фекалий с меньшим раздражающим действием на слизистую прямой кишки, чем другие типы клизм	Водяные клизмы большого объема могут привести к гипергидратации
Клизма с мыльным раствором	1 мл мягкого жидкого мыла на 200 мл раствора (соотношение 1: 200). Общий объем 1000 мл	Может вызвать химическое раздражение слизистых оболочек
Осмотическая микроклизма	Коммерческие препараты содержат комбинацию агентов, в основном лаурилсульфоацетат натрия (смягчающий агент, подобный докузату) и осмотических агентов, таких как цитрат натрия и глицерин. Цитрат натрия повышает осмотическое давление, в результате чего вода попадает в толстый кишечник, смягчает стул и стимулирует сокращение кишечника. Лаурилсульфоацетат натрия улучшает проникающую способность раствора, а глицерин помогает смазывать стул	Обычно используются для краткосрочного лечения, достаточно эффективны
Гипертоническая клизма	Расширяет и стимулирует перистальтику прямой кишки	НЯ встречаются редко
Клизма с докузатом натрия	Докузат натрия смягчает стул, способствуя проникновению воды в каловые массы	Распространенными НЯ являются анальное или ректальное жжение, боль, непродолжительная диарея
Бисакодиловая клизма	Способствует перистальтике кишечника за счет прохождения воды из сосудов в просвет кишечника	Может вызывать дискомфорт в животе (включая спазмы и боль в животе) и диарею
Масляная клизма	Для масляной клизмы применяют теплое масло (облепиховое, миндальное,вазелиновое, подсолнечное, оливковое или др.). Помогает смазывать и смягчать стул	Лучше назначить клизму вечером перед сном, чтобы на следующее утро вызвать нормальный стул

Литература

1. *Lacy BE, Mearin F, Chang L et al. Bowel disorders. Gastroenterology. 2016; 150:1393–1407*

2. *Larkin PJ, Sykes NP, Centeno C, et al. The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations. Palliat Med. 2008; 22:796–807.*

3. *Davies A., Leach C., Caponero R. et al. MASCC recommendations on the management of constipation in patients with advanced cancer. Supportive Care in Cancer. 2020; 28: 23–33.*

4. *Thorpe D.M. Management of opioid-induced constipation. Curr Pain Headache Rep. 2001; 5:237-240.*

5. *Sykes N.P. Constipation and Diarrhoea D. Doyle, G.W.C. Hanks, N. Cherny, K. Calman (Eds.), Oxford Textbook of Palliative Medicine (3), Oxford University Press, Oxford.2004:483-496].*

6. *Larkin PJ, Cherny NI, La Carpia D. et al. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2018;29(4):111-125.*

7. *Holzer P., Ahmedzai S.H., Niederle N., et al. Opioid-induced bowel dysfunction in cancer-related pain: causes, consequences, and a novel approach for its management. J Opioid Manage. 2018; 5:145-151*

8. *Talley N.J. Serotoninergic neuroenteric modulators. Lancet. 2001;358: 2061-2068.*

9. *Haim N., Epelbaum R., Ben-Shahar M., et al. Full dose vincristine (without 2-mg dose limit) in the treatment of lymphomas. Cancer. 1994; 73:2515-2519.*

10. *Twycross R., Sykes N., Mihalyo M., Wilcock A. Stimulant laxatives and opioid-induced constipation. J Pain Symptom Manage. 2012;43: 306-313*

11. *Argoff C.E., Brennan M.J., Camilleri M., et al. Consensus recommendations on initiating prescription therapies for opioid-induced constipation. Pain Med. 2015; 16:2324-2337.*

12. *M. Connolly, P.J. Larkin. Managing constipation: a focus on care and treatment in the palliative setting. Br J Community Nurs. 2012;17: 60 62-64, 66-67.*

13. *Coggrave M., Norton C., Cody J.D. Management of faecal incontinence and constipation in adults with central neurological diseases. Cochrane Database Syst Rev, 2014.*

14. *Основы паллиативной помощи / Под ред. Р. Твайкросса, Э. Уилкока. М., 2020.*

4. НАРУШЕНИЕ ВКУСА И ЗАПАХА

Изменения вкуса и запаха у онкологических пациентов являются частыми симптомами. Дисгевзия наблюдается по разным данным у 20–86% онкологических пациентов, а искажение запаха у 5–60%.

Несмотря на такую высокую распространенность, часто они не получают должного внимания со стороны лечащих врачей. Наиболее распространенными химиосенсорными изменениями являются снижение или повышение порога распознавания запахов и основных вкусов, горечь, металлический привкус. Взаимодействие между вкусом и запахом имеет большое значение, и пациентам часто бывает сложно провести различие между ними. Нарушения вкуса и запаха могут привести к неблагоприятным последствиям для пациентов, поскольку они связаны с уменьшением удовольствия от еды, снижением объема потребляемой пищи, потерей массы тела, а в итоге к снижению качества жизни.

Этиология нарушений вкуса и запаха у онкологических пациентов многофакторна. Одной из причин является повреждение быстро делящихся обонятельных и вкусовых рецепторных клеток различными химиотерапевтическими, таргетными препаратами (доцетаксел, карбоплатин, антрациклин, сунитиниб и др.). Кроме того, на химиосенсорные изменения влияют нарушение обоняния, воспалительные процессы в ротовой полости, ксеростомия, изменения углеводного и липидного обмена, изменение микробиоты полости рта, дефицит цинка и т.д.

Классификация изменений вкуса (дисгевзии):

- агевзия – полное отсутствие вкуса;
- гипогевзия – снижение вкусовой чувствительности;
- гипергевзия – повышенная вкусовая чувствительность.

ЛЕЧЕНИЕ

Основная терапия должна быть направлена на устранение (по возможности) причины, вызвавшей дисгевзию:

- устранение ксеростомии;
- уход за полостью рта;
- коррекция углеводного и липидного обмена;
- полноценное питание для коррекции дефицита витаминов и микроэлементов.

Симптоматическая терапия, нормализующая химиосенсорные нарушения у онкологических пациентов, в настоящее время носит рекомендательный характер и включает в себя:

- прием препаратов цинка. Цинк необходим для нормального функционирования вкусовых и обонятельных рецепторов;
- полапрецинк (цинк-L-карнозин) – обволакивающее средство. Ряд исследований при применении его у пациентов с ЗНО орофарингеальной зоны на фоне химиолучевого лечения подтверждает снижение частоты возникновения мукозита, боли, ксеростомии и нарушения вкуса;
- селен является важным кофактором фермента глутатионпероксидазы, ответственного за клеточные антиоксидантные системы;

• амифостин – цитопротектор, который защищает клетки от цитотоксического действия химиотерапевтических препаратов;

• глутамин является субстратом для синтеза нуклеотидов в большинстве делящихся клеток и постепенно истощается у онкологических пациентов. Дисгевзия, вторичная по отношению к химиотерапии на основе таксанов, развивается в результате неврологического повреждения. Глутамин, по данным ряда исследователей, обладает нейропротективным эффектом и снижает проявления химиосенсорных нарушений, возникших на фоне применения таксанов;

• лактоферрин позволяет уменьшить металлический привкус во рту.

Литература

1. *Spotten LE, Corish CA, Lorton CM, et al. Subjective and objective taste and smell changes in cancer. Ann Onc. 2017;28(5):969–984.*

2. *Gamper EM, Zabernigg A, Wintner LM, et al. Coming to your senses: detecting taste and smell alterations in chemotherapy patients. A systematic review. J. Pain Symptom Manag. 2012;44(6):880–895.*

3. *Wrobel BB, Leopold DA. Clinical assessment of patients with smell and taste disorders. Otolaryngol Clin N Am. 2004;37(6):1127–11426.*

4. *Boltong A, Keast R, Aranda S. Experiences and consequences of altered taste, flavour and food hedonics during chemotherapy treatment. Support Care Cancer. 2012;20(11):2765–2774.*

5. *van der Werf A, Rovithi M, Langius JA, et al. Insight in taste alterations during treatment with protein kinase inhibitors. Eur J Cancer. 2017; 86:125–134.*

6. *Ikeda M, Hirai R, Shigihara S, Ikui A. Taste disorders and zinc deficiency. Int J Med Sci. 2008; 6(3):105–111.*

7. *Hayashi H, Kobayashi R, Suzuki A, et al. Polaprezinc prevents oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy followed by hematopoietic stem cell transplantation. Anticancer Res. 2014; 34(12):7271–7277.*

8. *Arthur JR. The glutathione peroxidases. Cell Mol Life Sci. 2000; 57(13–14):1825–1835.*

9. *Heckmann JG, Heckmann SM, Lang CJ, Hummel T. Neurological aspects of taste disorders. Arch Neurol 2003; 60(5):667–671.*

10. *Savarese DM, Savy G, Vahdat L, et al. Prevention of chemotherapy and radiation toxicity with glutamine. Cancer Treat Rev. 2003;29(6):501–513.*

11. *Strasser F, Demmer R, Böhme C, et al. Prevention of docetaxel- or paclitaxel-associated taste alterations in cancer patients with oral glutamine: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. Oncologist. 2008; 13(3):337–346.*

12. *Ömür-Özbek P, Dietrich AM, Duncan SE, Lee Y. Role of lipid oxidation, chelating agents, and antioxidants in metallic flavor development in the oral cavity. J Agric Food Chem. 2012. 60(9):2274–2280.*

5. СУХОСТЬ ВО РТУ

Сухость во рту или ксеростомия — значимый симптом у онкологических пациентов паллиативного профиля, распространенность его составляет 77–78%.

При анализе наиболее распространенных симптомов у паллиативных пациентов по шкале оценки симптомов Memorial (MSAS) это был четвертый по встречаемости симптом и третий по степени тревожности, существенно влияющий на качество жизни. Большинство (75%) пациентов испытывали сухость во рту часто или почти постоянно. Более 85% из них сообщили, что сухость во рту мешает разговаривать и принимать пищу (см. табл.).

Сухость во рту приводит к затруднению жевания, глотания (дисфагии) и нарушению вкуса (дисгевзии). Стойкая сухость во рту предрасполагает к инфекциям полости рта, кариесу и кандидозу полости рта.

ПАТОГЕНЕЗ

Таблица. ***Причины сухости во рту у онкологических пациентов***

Связанные с ЗНО
• замещение клеток слюнных желез опухолевыми клетками — гиперкальциемия
Связанные с проводимой терапией
• прием М-холинолитиков, диуретиков, опиоидных анальгетиков, кортикостероидов и других препаратов • лучевая терапия опухолей головы и шеи • хирургическое лечение ЗНО головы и шеи
Связанные с сопутствующими заболеваниями
• аутоиммунные заболевания • гипотиреоз • сахарный диабет • прием алкоголя • курение • инфекционные процессы • кандидоз полости рта
Связанные с общим состоянием пациента
• гипогидратация • дыхание через рот • тревога, депрессия

Паллиативные пациенты вынуждены ежедневно принимать препараты, многие из которых обладают антихолинергическим действием (опиоиды, кортикостероиды, бензодиазепины). В ретроспективном обзоре паллиативных пациентов в конце жизни 60% из них получали антихолинергические препараты в последние 72 часа жизни.

ТЕРАПИЯ

Терапия сухости во рту включает устранение причины, ее вызвавшей, если это возможно, и симптоматическую терапию.

Устранение причины, вызвавшей сухость во рту:

• терапия кандидоза;

• антибактериальная терапия;

• отказ от приема алкоголя и курения;

• отмена, коррекция или ротация препаратов с М- холинолитической активностью по возможности;

• санация полости рта и т.д.;

• консультация эндокринолога.

Симптоматическая терапия

Немедикаментозное лечение:

• уход за полостью рта;

• жевательная резинка стимулирует выработку слюны и по своей эффективности не уступает искусственной слюне;

• частый прием жидкости и/или многократное полоскание полости рта в течение дня.

Лекарственная терапия:

• стимуляторы слюны, такие как пилокарпин, улучшают слюноотделение за счет агонистического действия на мускариновые холинергические рецепторы. Хотя пилокарпин разрешен для терапии сухости во рту после лучевой терапии рака головы и шеи, но при его приеме развивается ряд побочных эффектов, таких как бронхоспазм, нарушение и замедление сердечного ритма и др., что делает неприемлемым его прием у большинства паллиативных пациентов;

• искусственная слюна заменяет только влагу во рту, поэтому для сохранения эффекта ее необходимо принимать регулярно, в том числе во время еды.

Литература

1. *Jobbins J, Bagg J, Finlay IG, et al. Oral and dental disease in terminally ill cancer patients. Brit Med J. 1992;304(6842):1612.*

2. *Davies AN, Broadley K, Beighton D. Xerostomia in patients with advanced cancer. J Pain Symptom Manag. 2001;22(4):820–825.*

3. *Fleming M, Craigs CL, Bennett MI. Palliative care assessment of dry mouth: what matters most to patients with advanced disease? Support Care Cancer. 2020;28(3):1121-1129.*

4. *Twycross R, Wilcock A, Toller C (2009) (eds) Symptom management in advanced cancer, 4th edn. Palliativedrugs.com Ltd, pp 62–5.*

5. *Sheehan C, Clark K, Lam L, Chye R. A retrospective analysis of primary diagnosis, comorbidities, anticholinergic load, and other factors on treatment for noisy respiratory secretions at the end of life. Palliat Med. 2011;14(11):1211–1216.*

6. *Agar M, Currow D, Plummer J, et al. Changes in anticholinergic load from regular prescribed medications in palliative care as death approaches. Palliat Med. 2009;23(3):257–265.*

7. *Nikles J, Mitchell GK, Hardy J, et al. Testing pilocarpine drops for dry mouth in advanced cancer using n-of-1 trials: a feasibility study. Palliat Med. 2015;29(10):967–974.*

8. *Основы паллиативной помощи / Под ред. Р. Твайкросса, Э. Уилкока. М., 2020.*

6. ДИСФАГИЯ

Дисфагия – нарушение глотания, затруднение прохождения пищи от ротовой полости до желудка.

Дисфагия, как и одинофагия (болезненное глотание), часто встречается у онкологических больных и является клинически значимым острым и/или долгосрочным осложнением. Распространенность дисфагии у пациентов паллиативного профиля составляет около 15%, часто встречается при ЗНО головы и шеи, при локализации процесса в глотке, языке и пищеводе, при раке полости рта Т2 и более встречается в 28,2% случаев, при раке ротоглотки – в 50,9%.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Проблемы с глотанием имеют многофакторную и сложную этиологию, и наши текущие представления о распространенности дисфункции глотания у онкологических больных все еще ограниченны.

Проглатывание пищи и жидкостей — это сложный биомеханической процесс, происходящий в четыре этапа. Оральные фазы глотания (орально-подготовительный, оральный) являются произвольными, за ними следуют рефлекторные фазы (глоточная и пищеводная). В процесс глотания вовлечены шесть черепных нервов и более 25 мышц, и любой неврологический или структурный дефект может изменять (нарушать) акт глотания.

У онкологических пациентов жалобы на нарушение глотания могут быть связаны как с основным процессом и последствиями его лечения, так и с сопутствующими заболеваниями (см. табл. 1).

Таблица 1. ***Наиболее распространенные причины дисфагии у пациентов онкологического профиля***

Причины дисфагии	Варианты
Связанные с ЗНО	Опухоли ротовой полости, глотки, пищевода, желудка, органов грудной полости, увеличенные лимфоузлы, приводящие к стенозу или сдавлению пищевода, опухоли или метастатическое поражение головного мозга, болевой синдром
Связанные с лечением	Мукозиты, эзофагиты на фоне лучевой терапии области головы и шеи, грудной клетки, на фоне химиотерапевтического лечения, после оперативных вмешательств, болевой синдром, лучевые фиброзы
Связанные с сопутствующими заболеваниями	Кандидоз пищевода, ОНМК, менингиты, другие неврологические нарушения, эзофагит, сухость во рту, фарингит, гиперплазия щитовидной железы, железодефицитные состояния, психогенные причины, ретрофарингеальный абсцесс, эозинофильный эзофагит

Хирургические вмешательства по поводу опухолей головы и шеи зачастую приводят к анатомическим и/или неврологическим изменениям. Нарушения глотания, возникаю-

щие после хирургической резекции, зависят от локализации и размера опухоли, степени хирургической резекции и, возможно, типа реконструкции. Как правило, чем больше объем резекции, тем более выражены нарушения глотания. Однако резекция структур, важных для образования пищевого комка, его продвижения и защиты дыхательных путей, таких как язык, основание языка и гортань, имеет наибольшее влияние на функцию глотания.

Важно отметить, что лучевая терапия, которая считается «органосохраняющей» по сравнению с радикальной хирургией, не всегда сохраняет функцию органа. Тяжесть радиационно-индуцированной дисфагии зависит от суммарной и разовой доз облучения, целевых объемов, методов проведения лечения, сопутствующей химиотерапии, генетических факторов, стажа курения.

Лучевая терапия области головы и шеи может привести к острой и/или хронической дисфагии, тяжесть которой со временем может усилиться даже через годы после завершения лучевой терапии. К лучевым реакциям при радиотерапии ротоглотки относятся мукозит, отек, боль, гипосаливация, инфекционные осложнения и потеря вкуса, они вызывают острую одинофагию и дисфагию. В течение 3 мес. после лечения острые лучевые реакции в значительной степени разрешаются, и у большинства пациентов восстанавливается нормальная функция глотания. Лучевые осложнения, которые могут способствовать хронической дисфагии, включают атрофию и некроз тканей, изменения чувствительности, гипосаливацию, нервно-мышечный фиброз, приводящий к тризму и стриктурам.

Классификация дисфагии

1. По давности возникновения симптомов:
   - острая;
   - хроническая.
2. По уровню локализации:
   - ротоглоточная;
   - пищеводная.
3. По степени дисфагии – см. табл. 2.

Таблица 2. ***Шкала Bown для определения степени дисфагии***

Степень	Характеристика дисфагии
0	Нормальное глотание
1	Периодические затруднения при прохождении твердой пищи
2	Употребление только мягкой, полужидкой пищи
3	Употребление только жидкой пищи (свободное)
4	Невозможность проглотить слюну

ОБСЛЕДОВАНИЕ

На основании предъявляемых пациентом жалоб можно предположить уровень и вероятную причину дисфагии. При жалобах на трудности при проглатывании в подавляющем большинстве случаев причиной является механическая обструкция (отек, сдавление

и т.д.). При трудностях координации глотательных движений следует в первую очередь исключить неврологическую патологию.

Если первоначально возникают затруднения глотания твердой пищи, это свидетельствует о проблемах на уровне пищевода (пищеводная дисфагия). Если затруднено глотание жидкой пищи, то нарушение локализуется на уровне глотки (ротоглоточная дисфагия). Одновременное затруднение глотания твердой и жидкой пищи зачастую связано с нарушением моторики.

Интенсивность дисфагии оценивается пациентом по числовой шкале от 0 до 10, где 0 — это отсутствие симптома, а 10 – максимальная интенсивность, которую пациент может себе представить.

Исследования проводятся в зависимости от предполагаемой причины (по показаниям):

- ЭГДС;
- рентгенограмма пищевода с контрастированием;
- КТ ОГК, ОБП;
- осмотр лор-органов;
- МРТ головного мозга, лицевого скелета;
- консультация невролога и др.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Дисфагия предрасполагает к аспирации и потенциально опасному для жизни легочному осложнению — аспирационной пневмонии.

Аспирация обычно проявляется кашлем до, во время или после глотания, но почти у половины пациентов с опухолями орофарингеальной области кашлевой рефлекс неэффективен или отсутствует. Дисфагия способствует обезвоживанию, уменьшению объема потребляемой пищи, которые могут привести к нутритивной недостаточности и кахексии. Проблемы с речью, едой и питьем зачастую оказывают сильное влияние на психологическое состояние пациента, что приводит к социальной изоляции пациента и членов его семьи.

ТЕРАПИЯ

Терапия дисфагии включает:

- устранение причины, вызвавшей дисфагию;
- симптоматическую терапию.

Устранение причин, вызвавших дисфагию (табл. 3).

Симптоматическая терапия:

1. Коррекция питания в зависимости от степени дисфагии

При дисфагии 1-й степени обычно бывает достаточно изменения режима и рациона питания, а именно частый дробный прием небольшими порциями, пищу следует тщательно пережевывать, она должна быть мягкой консистенции, при необходимости доведенной до состояния густой сметаны. Иногда положительный эффект оказывает выбор определенной позы при приеме пищи.

Таблица 3. ***Этиотропная терапия дисфагии***

Причина	Терапия
Опухолевый стеноз пищевода	Стентирование пищевода, ФДТ, аргоноплазменная коагуляция, лазеротерапия, лучевая терапия, химиотерапия
Опухоли орофарингеальной области	Лучевая терапия, химиотерапия, оперативное вмешательство
Боль	Коррекция анальгетической терапии
Мукозит, эзофагит	Анальгетики, местная терапия
Кандидоз	Противогрибковая терапия

При дисфагии 2-й степени возможно применение смесей для сипинга разной степени сгущения либо жидкой пищи с загустителем[1].

При дисфагии 3-й и 4-й степени в связи с наличием высокого риска аспирации и в связи с тем, что энтеральный прием пищи не обеспечивает адекватного объема питания, нужно рассмотреть альтернативные методы питания — через назогастральный зонд, назоинтестинальный зонд, гастростому или еюностому.

2. Консультация логопеда, коррекция техники глотания

Различная техника глотательной терапии разрабатывается для того, чтобы восстановить нарушенное глотание. В рамках глотательной реабилитации могут быть предложены соответствующие постуральные, питательные поведенческие техники.

Литература

1. *Feng FY, Kim HM, Lyden TH, et al. Intensity-modulated radiotherapy of head and neck cancer aiming to reduce dysphagia: early dose-effect relationships for the swallowing structures. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007; 68:1289–1298*
2. *Mittal BB, Pauloski BR, Haraf DJ, et al. Swallowing dysfunction-preventative and rehabilitation strategies in patients with head-and-neck cancers treated with surgery, radiotherapy, and chemotherapy: a critical review. Int J Radiation Oncol Biol Phys. 2003; 57:1219–1230.*
3. *Borggreven PA, Verdonck-de Leeuw I, Rinkel RN, et al. Swallowing after major surgery of the oral cavity or oropharynx: a prospective and longitudinal assessment of patients treated by microvascular soft tissue reconstruction. Head Neck. 2007; 29:638–647*
4. *Сопроводительная терапия в онкологии. Практическое руководство / Под ред. С.Ю. Моркрафта, Д.Л.Ю. Ли, Д. Каннингема. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.*
5. *Mercadante S, Aielli F, Adile C, et al. Prevalence of oral mucositis, dry mouth, and dysphagia in advanced cancer patients G.Support Care Cancer. 2015 Nov;23(11):3249-55.*
6. *Pauloski BR, Rademaker AW, Logemann JA, et al. Pretreatment swallowing function in patients with head and neck cancer. Head Neck. 2000; 22:474–482.*

[1] С и п и н г — это пероральный прием питательной смеси через трубочку маленькими глотками.

7. *Raber-Durlacher JE, Brennan MT, Verdonck-de Leeuw IM et al. Swallowing dysfunction in cancer patients. Support Care Cancer. 2012;20(3):433-43.*

8. *Platteaux N, Dirix P, Dejaeger E, Nuyts S. Dysphagia in head and neck cancer patients treated with chemoradiotherapy. Dysphagia. 2010; 25:139–152.*

9. *Lee WT, Akst LM, Adelstein DJ, et al. Risk factors for hypopharyngeal/upper esophageal stricture formation after concurrent chemoradiation. Head Neck. 2006; 28:808–812.*

10. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дисфагии. 2015,5.*

11. *Nguyen NP, Moltz CC, Frank C, et al. Effectiveness of the cough reflex in patients with aspiration following radiation for head and neck cancer. Lung. 2007;185:243–248.*

7. КИШЕЧНАЯ НЕПРОХОДИМОСТЬ

Кишечная непроходимость, вызванная злокачественной опухолью или ее метастазами, представляет собой симптомокомплекс клинических и инструментальных признаков (симптомов) непроходимости кишечника за пределами связки Трейтца, этиологическим фактором которой является ЗНО (первичная опухоль или метастазы) и/или ее осложнения, последствия лечения (см. табл.).

Злокачественная кишечная непроходимость развивается у 10–28% пациентов с колоректальным раком у 20–50% пациенток на фоне рака яичников.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

К основным клиническим признакам кишечной непроходимости относятся боль в животе, тошнота, рвота, вздутие живота, отсутствие выделения газов и стула. Клиническая картина отличается при высокой и низкой кишечной непроходимости. При тонкокишечной непроходимости тошнота, сопровождаемая рвотой большим объемом, является ранним клиническим признаком, часто ассоциируется с болью в животе. Пациент быстро обезвоживается, почти у всех развивается анорексия. При толстокишечной непроходимости рвота часто является более поздним признаком, чем боль в животе, при этом вначале отмечается рвота застойным содержимым, желчью, а позднее рвота с каловым запахом небольшим объемом, боль спастическая, в подавляющем большинстве случаев наблюдается вздутие живота. У ослабленных пациентов паллиативного профиля с плохим прогнозом жизни зачастую клиническая картина стертая. Кишечная непроходимость у них может развиваться в течение нескольких недель со спонтанной ремиссией между эпизодами.

Таблица. ***Классификация кишечной непроходимости по патогенезу***

Вид непроходимости	Причины
Механическая	1. Внешняя механическая обструкция: • сдавление просвета кишки опухолью • постлучевой фиброз • спаечные процессы в брюшной полости 2. Внутрипросветная механическая обструкция: • эндофитный рост опухоли
Функциональная	Паралитическая: • при опухолевой инфильтрации нервов, расположенных в брыжейке кишки • при химиоиндуцированной висцеральной невропатии • у пациентов, принимающих опиоидные анальгетики и холинолитические препараты

Классификация по степени нарушения пассажа кишечного содержимого:

- полная;
- частичная.

Классификация по степени компенсации:

• компенсированная кишечная непроходимость — периодически возникающие запоры, сопровождающиеся задержкой стула и затруднением отхождения газов;

• субкомпенсированная кишечная непроходимость — задержка стула и газов менее 3 суток, часто эффективна консервативная терапия;

• декомпенсированная кишечная непроходимость — задержка стула и газов более 3 суток; рентгенологические признаки как толсто-, так и тонкокишечной непроходимости с локализацией тонкокишечных уровней и арок во всех отделах брюшной полости.

ОБСЛЕДОВАНИЕ

С целью подтверждения кишечной непроходимости, выявления ее причины, а также осложнений, проводятся следующие исследования:

• осмотр пациента, сбор анамнеза;

• общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением электролитов, коагулограмма, общий анализ мочи;

• обзорная рентгенограмма брюшной полости;

• УЗИ/КТ органов брюшной полости/малого таза с контрастированием (по показаниям);

• эндоскопические методы диагностики (по показаниям).

ЛЕЧЕНИЕ

Выбор тактики лечения зависит от причины, прогноза ЗНО, общего состояния пациента и степени тяжести непроходимости.

Хирургическое вмешательство проводится при оперативно устранимой причине кишечной непроходимости, но следует принимать во внимание прогностические факторы, обусловленные состоянием пациента и распространенностью процесса, наличие которых резко ухудшает прогноз хирургического лечения.

К этим признакам относятся:

• пожилой возраст;

• функциональное состояние по ECOG — 4 балла, по шкале Карновского — менее 30%;

• кахексия;

• диффузный карциноматоз брюшины, асцит и др.;

• состояние после ЛТ ОБП и малого таза.

Как правило, оперативное вмешательство показано пациентам с очевидной обструкцией, недоступной для эндоскопического стентирования, с локальной инфильтрацией брюшины и отсутствием массивной инфильтрации корня брыжейки или канцероматоза. По возможности эндоскопические процедуры предпочтительнее хирургических вмешательств, так как они имеют более низкий уровень смертности.

Немедикаментозное лечение

• Покой ЖКТ — голод/питье маленькими глотками для устранения сухости во рту (продолжительность зависит от прогноза).

• Установка назогастрального зонда для декомпрессии – устанавливается на несколько дней. При стоянии зонда более 2–3 дней возможно развитие осложнений (изъязвлений слизистой носа, эрозии пищевода, фарингита, синусита). При этом не рекомендуется удалять зонд, если по нему выделяется больше 1 л содержимого в сутки.

Медикаментозная терапия

1. Инфузионная терапия для коррекции водно-электролитного баланса.

2. Глюкокортикоиды обладают противоотечным действием, центральным антиэмитическим действием и косвенным анальгетическим действием, уменьшая вздутие кишечника и воспаление.

Дексаметазон назначается по 6–16 мг/сут в/в или п/к короткими курсами по 5–10 дней, чтобы облегчить симптомы и устранить обструкцию.

3. Антисекреторные лекарственные препараты

А) Антихолинергические антисекреторные препараты

Скополамин и гиосцина бутилбромид обладают спазмолитическим, противорвотным и антисекреторным действием, снижают интенсивность болей на фоне кишечной непроходимости.

Риск развития побочных эффектов со стороны ЦНС ниже при применении гиосцина бутилбромида, чем на фоне скополамина, это связано с тем, что гиосцин бутилбромид практически не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Б) Ингибиторы протонной помпы, Н2- блокаторы

Антисекреторные препараты подавляют секрецию соляной кислоты, блокируя фермент Н+/К+-АТФ-азу («протонный насос») или блокируя гистаминовые Н2-рецепторы париетальных клеток слизистой оболочки желудка. Н2- блокаторы обладают быстрым, кратковременным и умеренным антисекреторным действием. Эффект уменьшается при длительном применении препарата. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) обладают сильным дозозависимым антисекреторным действием с плато, достигаемым между третьим и пятым днями, которое остается стабильным при длительном лечении.

Панкреатобилиарный рефлюкс с желудочным застоем, часто наблюдаемый у пациентов с непроходимостью кишечника, увеличивает вероятность эзофагита. ИПП уменьшают объем желудочного содержимого, рефлюкс желчи, что снижает риск развития эзофагита.

В) Аналоги соматостатина

Соматостатин — это гормон, подавляющий секрецию ГР, ТТГ, пролактина и АКТГ в гипоталамусе. Кроме того, он угнетает секрецию инсулина, глюкагона, гастрина и других энтеропанкреатических пептидов. Соматостатин снижает портальный кровоток, подавляет секрецию воды и электролитов в просвет кишки и угнетает перистальтику желудочно-кишечного тракта, увеличивает реабсорбцию в кишечнике воды и электролитов.

Аналоги соматостатина эффективнее, чем антихолинергические антисекреторные препараты при рвоте, вызванной обструкцией. Октреотид может быть назначен в качестве терапии первой линии у пациентов с ранним рецидивом обструкции и при хорошем ответе на терапию аналогами соматостатина во время предыдущих эпизодов. Если лечение октреотидом неэффективно на третий день (или на шестой день в зависимости от того, были ли увеличены начальные дозы или нет), то следует прекратить его прием.

Г) Противорвотная терапия

Антиэметики, особенно в сочетании с антисекреторными препаратами, уменьшают тошноту и рвоту, связанную с непроходимостью кишечника.

Данные в литературе относительно их эффективности и того, когда их следует использовать, неоднозначны. При использовании в качестве терапии первой линии нет рекомендаций относительно превосходства любого из противорвотных средств или того, следует ли их сочетать с другими методами лечения.

Метоклопрамид обычно назначают в качестве терапии первой линии пациентам с неполной обструкцией, при полной обструкции из-за прокинетических свойств его не применяют.

У пациентов с неоперабельной кишечной непроходимостью галоперидол применяется в качестве терапии первой линии. Он оказывает прямое воздействие на центр рвоты. Бутирофеноны предпочтительнее фенотиазинов (хлорпромазин, левомепромазин), которые часто вызывают седативные и антихолинергические побочные эффекты, хотя они более эффективны при трудноизлечимой рвоте.

При сохранении выраженной тошноты и рвоты на фоне проводимой антиэметической терапии антагонисты рецептора 5-НТ3 можно рассматривать как препараты второй линии.

ТЕРАПИЯ НЕОПЕРАБЕЛЬНОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ

При неоперабельной кишечной непроходимости рекомендована следующая трехступенчатая терапия:

Ступень 1

В течение трех дней проводится терапия, направленная на устранение обструкции и облегчение симптомов.

Пациентам рекомендуют голод (возможно питье мелкими глотками небольшого объема воды), устанавливается назогастральный зонд для декомпрессии по показаниям, проводится внутривенная регидратация (объем и вид инфузионной терапии подбирается индивидуально). Парентеральное питание назначается после оценки ожидаемого баланса пользы, побочных эффектов, предполагаемой продолжительности жизни пациента. Стероиды обычно назначают в сочетании с анальгетиками, спазмолитиками, противорвотными и антисекреторными препаратами. Применение октреотида можно рассматривать как терапию первой линии у пациентов с ранним рецидивом, которые реагировали на лечение во время предыдущих эпизодов.

Ступень 2

Если в течение трех дней кишечная непроходимость разрешается, то постепенно снижаются дозы препаратов до минимально эффективных и/или отменяются. Можно обсудить прием базового слабительного препарата для ограничения риска рецидива кишечной непроходимости.

Если в течение трех дней не удается разрешить кишечную непроходимость, сохраняются выраженная тошнота и рвота, то переходят ко второй ступени – назначают аналог соматостатина, если он не был начат на первой ступени.

Ступень 3

Повторная оценка проводится через три дня после назначения октреотида. Если на фоне введения аналога соматостатина состояние пациента стабилизируется, то терапию продолжают. Если рефрактерная рвота сохраняется, несмотря на прием аналога, лечение необходимо прекратить, и можно предложить и обсудить с пациентом возможность наложения стомы.

Литература

1. *T. Anthony, T. Baron, S. Mercadante, et al. Report of the clinical protocol committee: development of randomized trials for malignant bowel obstruction. J Pain Symptom Manage. 2007; 34:49-59.*

2. *C. Ripamonti, S. Mercadante. Pathophysiology and management of malignant bowel obstruction. 2010.*

3. *Doyle D., Hanks G.W., McDonald N., Cherny N. (Eds.), Oxford textbook of palliative medicine (3rd ed.), Oxford University Press, New York (2005):496-506*

4. *Feuer D.J., K.E. Broadley. Systematic review and meta-analysis of corticosteroids for the resolution of malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancers. Systematic Review Steering Committee. Ann Oncol. 1999; 10:1035-1041*

5. *Baines M.J. Symptom control in advanced gastrointestinal cancer. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000; 12: 375-379.*

6. *Laval G., Marcelin-Benazech B., Guirimand F. Recommendations for Bowel Obstruction with Peritoneal Carcinomatosis. Journal of Pain and Symptom Management. 2014; 48(1):75-91.*

7. *Ачкасов Е.Е., Пугаев А.В., Алекперов С.Ф., Шкода А.С., и соав. Классификация обтурационной толстокишечной непроходимости опухолевого генеза // Колопроктология. 2009; 3:17-23.*

8. *Ripamonti C.I., Easson A.M., Gerdes H. Management of malignant bowel obstruction. Eur J Cancer. 2008;44 :1105-1115.*

9. *Mercadante S., Casuccio A., Mangione S. Medical treatment for inoperable malignant bowel obstruction: a qualitative systematic review. J Pain Symptom Manage. 2007; 33:217-223.*

10. *Ripamonti C., Mercadante S., Graff L., et al. Role of octreotide, scopolamine butylbromide and hydration in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction and nasogastric tubes: a prospective randomized trial. J Pain Symptom Manage. 2000; 19:23-34.*

11. *AFSSAPS Recommandations de bonne pratique: Les anti-sécrétoires gastriques chez l'adulte (2007)*

12. *Champion G., Richter J.E., Vaezi M.F., et al. Duodenogastro- esophageal reflux: relationship to pH and importance in Barrett's esophagus. Gastroenterology. 1994; 107:747-754*

13. *Glare P., Pereira G., Kristjanson L.J., et al. Systematic review of the efficacy of antiemetics in the treatment of nausea in patients with far-advanced cancer. Support Care Cancer. 2004;12:432-440*

14. *Perkin P., Dorman S. Haloperidol for the treatment of nausea and vomiting in palliative care patients. Cochrane Database Syst Rev (10) (2009), p. CD006938*

15. *Currow D.C., Coughlan M., Fardell B., et al. Use of ondansetron in palliative medicine. J Pain Symptom Manage. 1997; 13:302-307.*

16. *Сопроводительная терапия в онкологии. Практическое руководство / Под ред. С.Ю. Мооркрафта, Д.Л.Ю. Ли, Д. Каннингема. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.*

17. *Основы паллиативной помощи / Под ред. Р. Твайкросса, Э. Уилкока. М., 2020.*

8. АСЦИТ

Асцит – это патологическое скопление жидкости в брюшной полости.

Злокачественный асцит представляет собой патологическое накопление жидкости в брюшной полости с наличием злокачественных клеток. Около 10% всех случаев асцита связаны с ЗНО. Этиологической причиной каждого четвертого злокачественного асцита является рак желудка. Наряду с раком яичников, гепатоцеллюлярной карциномой и раком поджелудочной железы – они составляют 81,3% всех злокачественных асцитов.

Как правило, асцит – это признак прогрессирующего заболевания и плохого прогноза, не более 11% пациентов после развития асцита переживают 6-месячный срок. Лишь рак яичников при вовремя начатой химиотерапии в большинстве случаев является исключением.

ПАТОГЕНЕЗ

Патофизиологические механизмы развития и факторы, способствующие развитию злокачественного асцита:

- снижение резорбции внутрибрюшной жидкости и белка лимфатическими сосудами (обструкция лимфатических сосудов брюшины или лимфоузлов опухолевыми клетками);
- повышенная фильтрация жидкости в брюшную полость (сосудистый эндотелиальный фактор роста повышает проницаемость сосудов и мембраны брюшины), гипоальбуминемия, портальная гипертензия.

Кроме того, на фоне жидкости в брюшной полости объем циркулирующей крови уменьшается, что приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а вследствие к задержке натрия.

ОБСЛЕДОВАНИЕ

С целью выявления причины асцита и его осложнений проводятся следующие исследования:

- осмотр пациента;
- общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи;
- ЭКГ, ЭхоКГ, консультация кардиолога (по показаниям);
- УЗИ/КТ/МРТ органов брюшной полости/малого таза (по показаниям);
- при впервые выявленном асците диагностический лапароцентез с клиническим, биохимическим, бактериологическим и цитологическим исследованиями асцитической жидкости и определением сывороточно-асцитического альбуминового градиента (сывороточный альбумин/альбумин асцитической жидкости) (СААГ).

При исследовании асцитической жидкости определение СААГ позволяет предположить вероятную причину развития асцита (см. табл. 1).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Наиболее частыми жалобами у онкологических пациентов с асцитом являются вздутие живота (55%), боли в животе (53%), тошнота (37%), анорексия (36%), рвота (25%), усталость (17%), одышка (11%), раннее насыщение (6%) и изменение веса (5%).

Таблица. ***Дифференциальная диагностика асцита, основанная на оценке СААГ***

Сывороточно-асцитический альбуминовый градиент			
<11 г/л		⩾11 г/л	
Общее содержание белка в асцитической жидкости		Давление в яремной вене	
⩾25 г/л	<25 г/л	Нормальное или пониженное	Повышенное
Карциноматоз брюшины Туберкулез Панкреатический асцит Перитонит	Энтеропатия с потерей белка Нефропатия Нутритивная недостаточность	Метастазы в печени Цирроз печени Печеночная недостаточность Тромбоз воротной вены	Сердечная недостаточность Констриктивный перикардит Легочная гипертензия

Клиническими признаками асцита являются увеличение объема живота (при быстром скоплении жидкости в брюшной полости кожа живота напряженная, блестящая), одышка, отеки нижних конечностей, при пальпации может отмечаться диффузная болезненность, при перкуссии притупление звука (перкуторно асцит выявляется при накоплении более 1,5–2 л жидкости).

К вторичным проявлениям асцита относятся:
- плевральный выпот (чаще правосторонний);
- высокое стояние диафрагмы.

КЛАССИФИКАЦИЯ АСЦИТА

В клинической практике наиболее удобна классификация, разработанная в 2003 году IAC (International Ascitic Club). В ней учтены выраженность асцита и терапевтические мероприятия в зависимости от его степени:

1-я степень – жидкость в брюшной полости определяется только при ультразвуковом исследовании. Такой асцит не требует назначения терапии;

2-я степень – проявляется симметричным увеличением живота, может быть определен методами перкуссии и, как правило, сопровождается явлениями флуктуации. Пациенту рекомендуется ограничить прием соли и назначаются диуретики;

3-я степень – представляет собой напряженный асцит, обычно характеризуется наличием напряженной передней брюшной стенки, выраженными клиническими проявлениями (описаны выше). Кроме ограничения приема соли и диуретической терапии проводится парацентез.

Рекомендации для пациента

- Ограничение употребления соли. Каждый грамм натрия, принятый сверх меры, задерживает примерно 250–300 мл воды.
- Ограничение употребления жидкости до 750–1000 мл/сут при отсутствии лихорадки.
- Ношение корсета или бандажа при наличии грыжевых выпячиваний.

ТЕРАПИЯ

До сих пор не существует общепринятого золотого стандарта для лечения злокачественного асцита: консервативная терапия (диуретики) или инвазивные методы удаления жидкости (лапароцентез).

Основные направления терапии асцита

- Лечение основного заболевания, приведшего к возникновению асцита.
- Применение диуретиков и других лекарственных средств.
- Инвазивные методы терапии асцита.

ЛЕЧЕНИЕ ОСНОВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ, ПРИВЕДШЕГО К ВОЗНИКНОВЕНИЮ АСЦИТА

Тактика противоопухолевого лечения зависит от состояния пациента, особенности ЗНО: возможно проведение системной или внутрибрюшинной химиотерапии, таргетной терапии, иммунотерапии, терапии радиоизотопами и т.д. [см. соответствующие главы].

Применение диуретиков и других лекарственных средств

Эффективность диуретиков при злокачественном асците составляет около 43%.

Хороший ответ на диуретики наблюдается у пациентов с асцитом вследствие печеночных метастазов, у которых СААГ> 11 г/л, в то время как пациенты с асцитом, вызванным перитонеальным карциноматозом, без портальной гипертензии и с СААГ <11 г/л, плохо реагируют на мочегонные препараты.

Таким образом, СААГ может служить предиктором для прогнозирования эффективности диуретической терапии.

Препаратом первой линии диуретической терапии является спиронолактон (верошпирон).

Начальная доза 50–100 мг в сутки с постепенным повышением суточной дозы каждые 3–7 дней при недостаточном диуретическом эффекте до максимальной суточной 400 мг. Если диуретическая терапия оказывается неэффективной или слабоэффективной на фоне приема спиронолактона в дозе 300—400 мг/сут, то назначаются петлевые диуретики (фуросемид, торасемид и др.).

Контролировать уровень электролитов в сыворотке крови необходимо не реже 1–2 раз в неделю.

Оценка эффективности диуретической терапии:

- снижение массы тела;
- уменьшение размера живота при измерении окружности талии;
- уменьшение периферических отеков;
- разница между выделяемой жидкостью и потребляемой должна быть около 400–500 мл для пациентов без периферических отеков и 800–1000 мл — с периферическими отеками.

Инвазивные методы терапии асцита

Лапароцентез показан пациентам:

- с неустановленным диагнозом;
- при напряженном асците;
- с асцитом, при котором терапия диуретиками оказалась неэффективной;
- при подозрении на перитонит.

Имеющиеся данные свидетельствуют о хорошем, хотя и временном облегчении симптомов после проведения лапароцентеза примерно у 90% пациентов.

При удалении до 5 литров жидкости большинство пациентов не нуждаются во внутривенной гидратации. Обезвоженным пациентам, а также пациентам с гипотензией при необходимости провести лапароцентез следует рассмотреть вопрос об инфузионной терапии.

Возможные осложнения парацентеза включают:

- инфекционные осложнения (абсцесс, перитонит);
- боль в животе;
- кровотечение;
- повреждение кишечника и мочевого пузыря;
- истечение жидкости из места прокола;
- артериальную гипотензию;
- тромбоэмболию легочной артерии.

Абсолютным противопоказанием к проведению асцита является ДВС-синдром.

Пациентам, требующим частого проведения лапароцентеза, с ожидаемой продолжительностью жизни более 1 мес., нужно рассмотреть возможность установки дренирующего катетера.

Литература

1. *Parsons SL, Watson SA, Steele RJC. Malignant ascites. Br J Surg 1996;83:6-14*
2. *Pockros PJ, Esrason KT, Nguyen C, Duque J, Woods S. Mobilization of malignant ascites with diuretics is dependent on ascitic fluid characteristics. Gastroenterology. 1992; 103:1302-1306*
3. *Маев И.В., Дичева Д.Т., Пенкина Т.В. Особенности ведения пациента с асцитом. Consilium medicum 2007; 7(9)*
4. *Kipps E, Tan DS, Kaye SB. Meeting the challenge of ascites in ovarian cancer: new avenues for therapy and research. Nat Rev Cancer. 2013;13(4):273–282*
5. *Becker G, Galandi D, Blum HE. Malignant ascites: Systematic review and guideline for treatment. Eur J Cancer. 2006; 42:589-597*
6. *Kanai Y., Ishiki H., Maeda I. et al. A survey of practice in management of malignancy-related ascites in Japan. PLoS One. 2019; 14(8): e0220869.*
7. *Stukan M. Drainage of malignant ascites: patient selection and perspectives. Cancer Manag Res. 2017; 9: 115-130.*
8. *Сопроводительная терапия в онкологии. Практическое руководство / Под ред. С.Ю. Мооркрафта, Д.Л.Ю. Ли, Д. Каннингема. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.*
9. *Основы паллиативной помощи / Под ред. Р. Твайкросса, Э. Уилкока. М., 2020.*

9. ОДЫШКА

Одышка — это субъективное переживание затруднения дыхания и мучительного ощущения недостатка воздуха, различающееся по интенсивности.

Одышка резко ухудшает качество жизни пациента и зачастую ассоциируется с плохим прогнозом. Частота развития одышки у онкологических пациентов достаточно высока и составляет 10–70% в зависимости от локализации и стадии онкологического процесса и имеет тенденцию к нарастанию в ходе прогрессирования заболевания. Кроме того, ряд сопутствующих заболеваний резко увеличивает частоту развития одышки: ХОБЛ – 90–95%, заболевание сердечно-сосудистой системы – 60–88%.

ОБСЛЕДОВАНИЕ

В связи с субъективностью одышки она, как и боль, оценивается на основании жалоб больного. При осмотре пациента следует обращать внимание на частоту дыхательных движений, результаты пульсоксиметрии, внешний вид пациента, частоту сердечных сокращений, участие вспомогательных мышц в акте дыхания, парадоксальный характер дыхания, беспокойство. В ряде случаев пациента может беспокоить одышка, но отсутствовать гипоксия, или наоборот, больной может быть в гипоксии, но не испытывать одышку. Аналогичным образом, люди с тахипноэ могут не чувствовать одышки, а у людей с одышкой не быть тахипноэ.

С целью объективизации одышки наиболее проста и удобна для применения числовая рейтинговая шкала, которая представляет собой отрезок длиной 10 см с описательными фазами на конечных точках. Начальная точка шкалы указывает на отсутствие одышки, а конечная — обозначает самую сильную одышку. На этом отрезке пациент делает отметки, соответствующие степени субъективного восприятия одышки. Расстояние от нулевой точки до отметки, сделанной больным, измеряют в сантиметрах и фиксируют в карте. Обычно оценка проводится до и после физической нагрузки. Вместе с тем удобны и просты в применении модифицированная шкала Borg и вертикальная визуально-аналоговая шкала 0–100 мм.

С целью выявления причины одышки проводятся следующие исследования (по показаниям):

- рентгенография грудной клетки, КТ ОГК;
- УЗИ плевральных полостей;
- общий анализ крови, биохимический анализ крови, газовый состав крови;
- ЭКГ, ЭхоКГ;
- спирометрия и другие методы исследования в зависимости от предполагаемой причины.

ПАТОГЕНЕЗ

Одышка у онкологических пациентов часто бывает многофакторной, как связанной с ЗНО, так и на фоне специфического противоопухолевого лечения и на фоне сопутствующих заболеваний (ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), застойная сердечная недостаточность (ХСН) и др.).

Механизмы одышки:

• повышенная механическая нагрузка на инспираторные мышцы;

• ограничение воздушного потока;

• слабость инспираторной мышцы;

• повышенная потребность в вентиляции.

Причины развития одышки:

1. Причины со стороны дыхательной системы:

а) обструкция дыхательных путей (опухоли гортани, средостения, трахеи, бронхов и другие; свищи с пищеводом);

б) патологические изменения легочной ткани (гидроторакс, пневмоторакс, постлучевой фиброз, ЗНО легкого, метастазы в легких, ателектаз, эмболия легочной артерии, пневмония, плевральный выпот);

в) бронхоспазм;

г) нарушение биомеханики дыхания:

• боль при дыхании (рак Панкоста, поражение ребер и грудных позвонков, прорастание ЗНО в плевру, мезотелиома плевры, постторакотомический синдром);

• высокое стояние диафрагмы (асцит, парез кишечника, гепатомегалия);

• слабость дыхательной мускулатуры, общая слабость (раковая кахексия, паранеопластический процесс).

2. Причины со стороны сердечно-сосудистой системы:

а) ТЭЛА, легочная гипертензия;

б) синдром верхней полой вены;

в) поражение перикарда (гидроперикард);

г) отек легких;

д) ишемия миокарда.

3. Другие причины:

а) гиперкапния;

б) гипоксия;

в) анемия;

г) тревога (тревожные расстройства, панические атаки);

д) метаболические нарушения.

ТЕРАПИЯ ОДЫШКИ

Терапия одышки у онкологических пациентов зависит от предполагаемой продолжительности жизни, выделяют следующие категории онкологических пациентов:

• пациенты, одышка у которых возникает только при физической нагрузке (прогнозируемая продолжительность жизни – несколько месяцев или лет);

• пациенты, одышка у которых возникает в состоянии покоя (прогнозируемая продолжительность жизни – несколько недель или месяцев);

• терминальная одышка (прогнозируемая продолжительность жизни – несколько дней или недель).

У пациентов с прогнозируемой жизнью больше 7–10 дней стратегия терапии одышки должна быть направлена на коррекцию причины, ее вызвавшей. Для пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни до 7–10 дней основным лечением является облегчение симптомов (паллиативная седация).

Подходы к терапии одышки:

• немедикаментозные методы;

• оперативные вмешательства;

• лекарственная терапия.

Немедикаментозные методы воздействия на одышку:

• оксигенотерапия при гипоксии.

У онкологических пациентов гипоксия чаще всего не играет основной роли при формировании одышки. В настоящее время нет данных, подтверждающих положительный эффект кислородотерапии для контроля одышки у онкологических пациентов без гипоксии. Оксигенотерапия паллиативного профиля проводится пациентам при постоянной сатурации крови (SpO 2) <90% или пациентам, которые сообщают о значительном облегчении одышки при вдыхании кислорода. У большинства пациентов без гипоксемии в такой ситуации рекомендовано обдувание лица струей прохладного воздуха (с помощью вентилятора). Движение воздуха по лицу стимулирует тройничный нерв и модулирует ощущение одышки. Вентилятор обычно держат на расстоянии 15–20 см от лица и направляют на область носа и рта (стимуляция холодовых рецепторов лица и носоглотки).

Высокопоточная оксигенотерапия через носовую канюлю (подача пациенту кислорода потоком, скорость которого превышает 15 л/мин., при помощи специальной носовой канюли) может быть предложена пациентам с гипоксемией при сохраняющихся жалобах на выраженную одышку, несмотря на проводимую оксигенотерапию. В дополнение к оксигенации высокопоточная оксигенотерапия модулирует одышку за счет стимуляции тройничного нерва, очистки и увлажнения верхних дыхательных путей. При неэффективности проводимой оксигенотерапии через носовую канюлю возможно применение неинвазивной вентиляции легких, которая улучшает насыщение крови кислородом за счет положительного давления в конце выдоха. Перед назначением следует учитывать потенциальное преимущество над возможными рисками и неудобствами для пациента (невозможность общения, трудность с приемом пищи и т.д.). Для пациента в последние несколько дней жизни мониторинг насыщения кислородом не играет роли и не должен влиять на уход;

• комфортное положение пациента (в зависимости от причины: полусидя, приподнятый головной конец кровати, наклонить корпус вперед, руки положить на колени или на стол и др.);

• обучение технике правильного дыхания;

• поддержание комфортной температуры и влажности воздуха в комнате, где находится пациент;

• регулярная физическая нагрузка – следует объяснить пациенту, что даже несмотря на одышку следует выполнять физические упражнения. Снижение физической активности приводит к ослаблению мышц, а впоследствии к нарастанию одышки.

Оперативные вмешательства:

• торакоцентез, дренирование плевральной полости, ФДТ плевральной полости;

• парацентез;

• пункция гидроперикарда;

• при обструкции бронха или трахеи — стентирование, трахеостомия.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОДЫШКИ

Фармакологические препараты, применяемые для терапии одышки, делятся на основные две группы:

1. Симптоматическое лечение одышки:
• опиоиды;
• бензодиазепины.
2. Препараты, влияющие на причину одышки.

Симптоматическое лечение одышки

Опиоиды

Опиоиды являются препаратами первой линии при симптоматическом лечении одышки. Опиоиды следует применять перорально или парентерально, эндотрахеальное введение опиоидов (с помощью небулайзера) не дает никаких преимуществ по сравнению с вышеописанными вариантами. Дозы, необходимые для коррекции одышки, обычно ниже, чем для купирования боли.

Если пациент ранее не принимал опиоиды, то начинают с низких доз морфина (перорально по 2,5—5 мг), при необходимости более двух приемов морфина в сутки он назначается на постоянной основе (кратность приема и доза подбираются с учетом ответа на терапию). Если пациент принимает опиоидные анальгетики по поводу болевого синдрома, то доза морфина подбирается индивидуально в зависимости от выраженности одышки и может составлять 25–100% суточной дозы.

При невозможности перорального приема оптимальными путями введения будут трансдермальный, подкожный или внутривенный, в настоящее время нет доказательств, подтверждающих применение ингаляционных опиоидов.

Механизмы действия опиоидов на одышку у паллиативных пациентов:

• снижение потребности в кислороде за счет угнетения центров в стволе головного мозга, отвечающих за реакцию на гипоксию и гиперкапнию;

• уменьшение чувствительности нейронов ствола головного мозга к гиперкапнии и гипоксии;

• обезболивание;

• ослабление восприятия ощущения одышки;

• модулируют одышку путем связывания с периферическими опиоидными рецепторами;

• обладают анксиолитическим эффектом (устраняют тревогу, страх).

Анксиолитики

Применение анксиолитиков носит рекомендательный характер. Тревога усиливает одышку, одышка же сама может вызвать тревогу, что приведет к усилению симптома. Если на фоне применения морфина у пациента сохраняются сильная тревога и одышка, то в качестве второй или третьей линии терапии одышки возможно применение бензодиазепинов или антидепрессантов (СИОЗС) в зависимости от прогноза. Следует помнить, что одновременное применение бензодиазепинов и опиоидов может увеличить риск возникновения побочных эффектов, включая респираторную депрессию.

Бензодиазепины назначаются при прогнозируемой продолжительности жизни меньше 2–4 недель, а СИОЗС — если прогнозируемая продолжительность жизни более 2–4 недель (в связи с длительностью развития эффекта).

Бензодиазепины для терапии одышки:

- лоразепам 0,5 мг–1 мг 3–6 р/с;
- диазепам 2,5–5 мг 6–8 р/с;
- клоназепам 0,25–1 мг;
- мидазолам 0,5 мг.

Из СИОЗС наиболее активно применяется циталопрам — 10 мг 1 р/с.

Ряд других лекарственных средств, включая антидепрессанты, ингаляционные местные анестетики, закись азота и бикарбонат натрия, оказался неэффективным, или в настоящее время отсутствуют достаточные данные, чтобы рекомендовать их использование.

Препараты, влияющие на причину одышки

Проводится этиотропная, патогенетическая терапия в зависимости от причины: антибактериальная – при пневмонии, бронхолитическая – при бронхоспазме и т.д. Оптимальное лечение сопутствующих патологий имеет важное значение для облегчения одышки. Лечение сопутствующей патологии выходит за рамки данного руководства.

Глюкокортикоиды являются часто назначаемым препаратом при одышке, обусловленной сдавлением увеличенными лимфатическими узлами, лучевыми пневмонитами, карциноидным лимфангитом, но исследований, подтверждающих их эффективность при одышке, нет. Поэтому следует оценить риск потенциальной токсичности кортикостероидов при их назначении, особенно при длительном применении.

Литература

1. *Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med. (1999) 159: 321–40.*
2. *O'Driscoll BR, Howard LS, Earis J, Mak V. British Thoracic Society Guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. BMJ Open Respir Res. 2017;4(1): e000170.*
3. *Основы паллиативной помощи / Под ред. Р. Твайкросса, Э. Уилкока. М., 2020.*
4. *Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Stemmer SM. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review and meta-analysis. Acta Oncol. 2012 Nov;51(8):996-1008.*
5. *Hui D., Bohlke K., Bao T. et al. Management of Dyspnea in Advanced Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2021;39(12):1389-1411.*
6. *Thomas JR and von Gunten CF. Clinical management of dyspnoea. Lancet Oncol. 2002; 3(4): 223-28*
7. *Haywood A., Duc J., Good P. Systemic corticosteroids for the management of cancer-related breathlessness (dyspnoea) in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Feb; 2019(2): CD012704.*
8. *Barnes H., McDonald J., Smallwood N., Manser R. Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness. Cochrane Database Syst Rev. 2016; 3(3):CD011008.*
9. *Parshall M B, Schwartzstein RM, Adams L. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Feb 15; 185(4): 435–452.*
10. *Сопроводительная терапия в онкологии. Практическое руководство / Под ред. С.Ю. Мооркрафта, Д.Л.Ю. Ли, Д. Каннингема. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.*

10. КРОВОХАРКАНЬЕ

Кровохарканье – выделение крови из дыхательных путей, вызванное различными причинами, которое варьирует от мокроты с оттенком крови до массивного кровотечения.

Кровохарканье – многофакторный симптом, причинами которого у онкологических пациентов являются как ЗНО, так и сопутствующие заболевания (бронхоэктатическая болезнь, туберкулез, диффузное интерстициальное заболевание легких и др.).

Риск летального исхода варьирует в зависимости от основного диагноза и тяжести кровотечения. Этот процент выше при кровохарканье на фоне рака легкого (21%) и ДВС-синдрома (38%). При легком и умеренном кровохарканье смертность составляет 2,5% и 6% соответственно, в то время как при массивном кровохарканье она колеблется от 38 до 80%.

КЛАССИФИКАЦИЯ КРОВОХАРКАНЬЯ

Кровохарканье в зависимости от тяжести кровотечения:

- легкое (<30 мл/24 часа в сутки);
- умеренное (30–400 мл/24 часа);
- массивное кровохарканье (> 400 мл/24 часа).

ОБСЛЕДОВАНИЕ

Обследование проводится для установления источника кровотечения, исключения кровотечения из глотки и верхних отделов ЖКТ.

Методы диагностических исследований у онкологических пациентов:

- рентгенография грудной клетки;
- общий анализ крови, биохимический анализ крови;
- КТ органов грудной клетки;
- бронхоскопия.

ПАТОГЕНЕЗ

К наиболее распространенным причинам, вызывающим кровохарканье у онкологических пациентов, относятся:

- ЗНО: рак легких, метастазы в легких и др.;
- заболевания органов дыхательной системы: хроническая обструктивная болезнь легких, муковисцидоз и др.;
- заболевания органов сердечно-сосудистой системы: отек легких, стеноз митрального клапана, застойная сердечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии и др.;
- инфекционные заболевания: туберкулез, аспергиллез, пневмония, абсцесс и др.;
- другие причины: нарушения гемостаза, травмы и др.

Основные принципы диагностики и дифференциальной диагностики кровохарканья представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1. ***Диагностика источника кровохарканья***

Причина	Анамнез	Осмотр	Результаты обследования
Serratia marcescens (грамотрицательная бактерия, вырабатывающая красный пигмент, который можно ошибочно принять за кровь)	Применение антибактериальной терапии, недавняя госпитализация в стационар	Бактериологический посев мокроты	Отсутствие эритроцитов в мокроте; обнаружение бактерии
Кровотечения из верхних отделов ЖКТ	В анамнезе: цирроз печени, язвенная болезнь желудка и др.	Тошнота, рвота «кофейной гущей», не пенистая	ЭГДС- картина соответствующей патологии
Кровотечения из верхних дыхательных путей	В анамнезе: гингивит, телеангиэктазии, изъязвления, варикозное расширение вен языка, носа, носоглотки и др.	Кровоточащие десны, кровотечение чаще всего без кашля	Риноскопия, ларингоскопия, осмотр отоларинголога

Таблица 2. ***Дифференциальная диагностика кровохарканья***

Симптом, признак	Вероятный этиологический фактор
Прием антикоагулянтов, длительный прием НПВС	Коагулопатия, тромбоцитопения
Кашель	Бронхоэктазы, ХОБЛ, инородное тело, пневмония, туберкулез
Повышение температуры тела	Бронхит, абсцесс легкого, ЗНО, пневмония, тромбоэмболия легочной артерии, туберкулез
Курение	ХОБЛ, бронхит
Снижение массы тела	ХОБЛ, туберкулез, ЗНО
Послеоперационный период, иммобилизация	ТЭЛА
Болезни сердечно-сосудистой системы	Застойная сердечная недостаточность

ТЕРАПИЯ

Терапия кровохарканья направлена на остановку кровотечения, предотвращение аспирации и лечение основной причины.

Кроме общих принципов, в настоящее время нет четких рекомендаций по ведению больных с легким и умеренным кровохарканьем. При кровохарканье проводится гемостатическая терапия (аминокапроновая кислота, этамзилат, транексамовая кислота и др.).

Ряд исследований подтверждает эффективность и безопасность ингаляции транексамовой кислотой для контроля кровотечения у пациентов с немассивным кровохарканьем.

При массивном кровотечении применяются бронхоскопические методы для контроля кровотечения (баллонная тампонада, ледяной физиологический лаваж, электрокоагуляция и др.).

Лучевая терапия позволяет купировать кровохарканье примерно у 70% онкологических пациентов. Кроме того, возможно проведение брахитерапии, лазерной или радиочастотной абляций. При кровохарканье на фоне приема антикоагулянтов и НПВС – коррекция или отмена антикоагулянтной терапии, при длительном приеме НПВС – ротация на анальгетики другой группы, оценка адекватности проводимой анальгетической терапии. При подтверждении бактериальной инфекции назначается антибактериальная терапия; при кардиальной патологии – консультация кардиолога.

Литература

1. *Prutsky G., Domecq J. P., Salazar C. A., Accinelli R. Antifibrinolytic therapy to reduce haemoptysis from any cause. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Nov; 2016(11).*

2. *Mi-Jin Kang, Jin Hwan Kim, Yoon Kyung Kim. et al. Korean Clinical Imaging Guideline for Hemoptysis. Korean J Radiol. 2018; 19(5): 866–871.*

3. *Bidwell JL, Pachner RW. Hemoptysis: diagnosis and management. American Family Physician 2005;72(7):1253-60.*

4. *Earwood J. S., Thompson T.D. Hemoptysis: Evaluation and Management. Am Fam Physician. 2015;91(4):243-249.*

5. *Wand O, Guber E, Guber A. et al. Inhaled Tranexamic Acid for Hemoptysis Treatment: A Randomized Controlled Trial. Chest. 2018;154(6):1379-1384.*

6. *Основы паллиативной помощи / Под ред. Р. Твайкросса, Э. Уилкока. М., 2020.*

11. ПЛЕВРАЛЬНЫЙ ВЫПОТ

Плевральный выпот – это скопление жидкости в плевральной полости сверх нормальных значений. Основными причинами являются: сердечная недостаточность – 17–22%, ЗНО – 27–35%, инфекционные заболевания — 25–30%.

Злокачественный плевральный выпот – скопление экссудата в плевральной полости с наличием злокачественных клеток.

Злокачественный плевральный выпот является плохим прогностическим признаком. Данный симптом является довольно частым и встречается примерно у 15% пациентов с генерализованными формами ЗНО. Чаще всего развивается при раке легкого, молочной железы, яичников и злокачественной мезотелиоме. Злокачественный плевральный выпот почти исключительно, примерно в 95%случаев, вызван метастазами в плевральную полость. Две трети из них (70–77%) гистологически классифицируются как аденокарцинома. Обзор распространенности плеврального выпота при различных нозологиях ЗНО и общая медиана выживаемости после выявления плеврита представлены в табл. 1.

Таблица 1. ***Плевральный выпот***

Нозология	Общая медиана выживаемости, дни (95% ДИ)	Гистологический подтип	Распространенность
Рак легких	74 (от 60 до 92)	Аденокарцинома легкого	29–37%
		Мелкоклеточный рак легкого	6–9%
Рак молочной железы	192 (133–271)	Аденокарцинома молочной железы	8–40%
Рак яичников	230 (97–279)	Аденокарцинома яичников	18–20%
Рак желудочно-кишечного тракта	61 (44–73)	Аденокарцинома желудка	2%
		Колоректальный рак	1%
		Карцинома почек	1%
		Аденокарцинома поджелудочной железы	3%
Лимфома	218 (160– 484)	Лимфома	3–16%
Рак кожи	43 (23–72)	Меланома	5–6%
Мезотелиома	339 (267–422)	Злокачественная мезотелиома	1–6%
Саркома	44 (19–76)	Саркома	1–3%

КЛИНИКА

При скоплении жидкости в плевральной полости пациенты предъявляют жалобы на одышку, кашель и боль в груди. Уровень выраженности вышеописанных симптомов зависит от объема выпота и общего состояния пациента.

Патогенез, этиология

Основные механизмы, приводящие к скоплению жидкости в плевральной полости:

1) повышение скорости секреции:

• снижение онкотического давления;

• повышение капиллярного и гидростатического давления в капиллярах плевры;

• повышение проницаемости сосудов париетальной плевры;

2) снижение скорости резорбции:

• внутренние факторы — прямое повреждение сосудов, неспособность лимфатических сосудов сокращаться (инфильтрация опухолевых клеток в лимфатические сосуды, гормональный дисбаланс, анатомические аномалии и др.);

• внешние факторы — сдавление сосудов извне (ограничение дыхательных движений, механическое сжатие лимфатических сосудов, закупорка лимфатических сосудов).

Плевральный выпот подразделяют на транссудат и экссудат. Определение характера плеврального выпота позволяет определить вероятную причину, а соответственно тактику лечения (табл. 3).

Таблица 2. ***Дифференциальная диагностика транссудата и экссудата***

Критерии	Экссудат	Транссудат
Критерии Лайта		
Соотношение содержания белка в плевральной жидкости и в сыворотке крови	> 0,5	<0,5
Соотношение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в плевральной жидкости и в сыворотке крови	> 0,6	<0,6
Уровень ЛДГ в плевральной жидкости больше величины верхней границы нормального уровня ЛДГ в сыворотке крови	> 2/3	<2/3
Общая характеристика плеврального выпота		
Внешний вид выпота	Прозрачная, мутная	Прозрачная
Плотность (удельный вес)	> 1,020	<1,020
Белок (абс. кол-во)	> 29 г /л	<25 г /л

Градиент сывороточно-плеврального выпота, альбумин	> 12 г /л	⩽12 г /л
Основные причины		
	ЗНО, пневмония, туберкулез	Цирроз печени, левожелудочковая недостаточность

При применении критериев Лайта почти всегда верно определяют все экссудаты, тогда как примерно в 25% случаев транссудаты ошибочно определяются как экссудаты. Это чаще всего связано с применением диуретиков у пациентов с сердечной недостаточностью или циррозом печени. В таких случаях следует ориентироваться на значения градиента сывороточно-плеврального выпота. Транссудат развивается из-за системных факторов, влияющих на образование и всасывание жидкости. При выявлении транссудата основное лечение направлено на терапию заболевания, приведшего к возникновению плеврального выпота.

Лечение экссудатов более агрессивно. Наиболее распространены парапневмонический и злокачественный плевральный выпот.

Таблица 3. ***Дифференциальная диагностика причин плеврального выпота***

Причина	Результаты обследования плеврального выпота
Эмпиема	Гной, гнилостный запах, выявление патогенных микроорганизмов при бактериологическом исследовании
ЗНО	Цитологическое выявление опухолевых клеток в выпоте
Туберкулезный плеврит	Обнаружение микобактерий туберкулеза Положительный диаскинтест
Перфорация пищевода	Амилаза в выпоте, непереваренные фрагменты пищи
Грибковые заболевания	Обнаружение грибов при микологическом исследовании
Панкреатит	Амилаза в выпоте
Хилоторакс	Триглицериды> 1100 мг/л Соотношение триглицеридов в жидкости и сыворотке выше 2-3:1
Гемоторакс	Отношение плевральной жидкости к гематокриту крови> 0,5
Внесосудистая миграция или неправильная установка центрального венозного катетера	Отношение глюкозы в плевральной жидкости к сыворотке > 1, общий вид плевральной жидкости отражает ранее проведенную инфузию

ПАТОГЕНЕЗ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО ПЛЕВРАЛЬНОГО ВЫПОТА

Опухолевые клетки проникают в плевральную полость гематогенным, прямым или лимфогенным путями. Скопление жидкости в плевральной полости может быть следствием роста опухоли, блокирующего лимфодренаж. У 55–60% пациентов с метастазами в плевру или лимфатическими метастазами наблюдается скопление плеврального выпота.

Основным механизмом злокачественного плеврального выпота является гиперпродукция плевральной жидкости из сверхпроницаемых сосудов, обусловленная тремя основными процессами:

- стимуляция воспаления плевры (интерлейкин 2 – IL2; фактор некроза опухоли – TNF и интерферон – INF);
- стимуляция ангиогенеза опухоли (ангиопоэтин 1 (ANG-1), ангиопоэтин 2 (AGN-2);
- повышенная проницаемость сосудов (фактор роста эндотелия сосудов – VEGF, матриксные металлопротеиназы – MMP, остеопонтин – OPN и т.д.).

ОБСЛЕДОВАНИЕ

Для подтверждения диагноза и выявления причины плеврального выпота обычно применяются:

- рентгенограмма ОГК;
- УЗИ плевральных полостей;
- КТ ОГК (по показаниям);
- бронхоскопия (по показаниям);
- торакоцентез (по показаниям);
- торакоскопия (по показаниям);
- цитологическое, бактериологическое и другие исследования плеврального выпота.

ТЕРАПИЯ

У большинства пациентов с плевральным выпотом возникает одышка в покое, которая и заставляет пациента обратиться за медицинской помощью.

Цель лечения – уменьшить одышку минимально инвазивным способом и свести к минимуму повторное скопление жидкости (табл. 4).

Терапевтический торакоцентез является ключевой диагностической и лечебной процедурой при первичном обращении пациента с плевральным выпотом. Преимуществами торакоцентеза под контролем УЗИ являются повышенная безопасность, простота выполнения, меньшее количество осложнений.

Наиболее эффективное лечение плеврального выпота – этиотиологическое, оно должно проводиться специалистами соответствующего профиля.

Терапия злокачественного плеврального выпота

При злокачественном плевральном выпоте подход к лечению зависит от скорости накопления жидкости, ожидаемой общей выживаемости, типа опухоли и общего состояния пациента.

Таблица 4. ***Возможные варианты терапии при злокачественном плевральном выпоте***

Метод лечения	Показания
Наблюдение	Незначительный выпот
Торакоцентез	Диагностическая манипуляция при первичном выявлении плеврального выпота. Прогнозируемая продолжительность жизни менее 4 недель. Может проводиться амбулаторно (максимальный объем удаляемой жидкости 1,5 л). Риск развития отека легких менее 0,5%. Быстро возникает рецидив (в 97% случаев – в течение 4 недель)
Дренирование плевральной полости	Прогнозируемая продолжительность жизни более 4 недель. Для исключения отека легких после дренирования выпот удаляют постепенно — не более 1,5 л каждые 2 часа, при появлении кашля, боли в груди процедуры следует немедленно прекратить
Плевродез	При повторном скоплении жидкости и прогнозируемой продолжительности жизни более 4 недель. Происходит облитерация плевральной полости, что предотвращает скопление плеврального выпота. Для плевродеза используются различные агенты, такие как тальк, блеомицин, тетрациклин и др. Для некоторых пациентов это очень болезненная процедура, требующая обезболивания
Плеврэктомия	Радикальная тотальная или субтотальная плеврэктомия (резекция париетальной и висцеральной плевры) иногда используется у пациентов со злокачественным плевральным выпотом, у которых химический плевродез оказался безуспешным
Противоопухолевая терапия	Системная противоопухолевая терапия эффективна при плевральных выпотах, ассоциированных с химиочувствительными злокачественными опухолями (лимфома, рак молочной и предстательной желез, опухоли яичников, яичек)

Литература

1. *Skok K., Hladnik G., Grm A., Crnjac A. Malignant Pleural Effusion and Its Current Management: A Review. Medicina (Kaunas). 2019; 55(8): 490.*
2. *Psallidas I., Kalomenidis I., Porcel J.M., et al. Malignant pleural effusion: From bench to bedside. Eur. Respir. Rev. 2016; 25:189–198.*
3. *Porcel J.M., Solé C., Salud A., Bielsa S. Prognosis of Cancer with Synchronous or Metachronous Malignant Pleural Effusion. Lung. 2017; 195:775–779.*
4. *Bibby A.C., Dorn P., Psallidas I., et al. ERS/EACTS statement on the management of malignant pleural effusions. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2019; 55:116–132.*
5. *Penz E., Watt K.N., Hergott C.A., et al. Management of malignant pleural effusion: Challenges and solutions. Cancer Manag. Res. 2017; 9:229–241.*
6. *Lepus C.M., Vivero M. Updates in Effusion Cytology. Surg. Pathol. Clin. 2018; 11:523–544.*

7. *Light R.W. The Light Criteria: The Beginning and Why they are Useful 40 Years Later. Clin. Chest Med. 2013; 34:21–26.*

8. *Sahn S.A., Huggins J.T., San Jose E., et al. The Art of Pleural Fluid Analysis. Clin. Pulm. Med. 2013; 20:77–96.*

9. *Ingelfinger J.R., Feller-Kopman D., Light R. Pleural disease. N. Engl. J. Med. 2018; 378:740–751.*

10. *Samanta S., Sharma A., Das B., et al. Significance of Total Protein, Albumin, Globulin, Serum Effusion Albumin Gradient and LDH in the Differential Diagnosis of Pleural Effusion Secondary to Tuberculosis and Cancer. J. Clin. Diagn. Res. 2016; 10:14–18.*

11. *Yalcin N.G., Choong C.K.C., Eizenberg N. Anatomy and Pathophysiology of the Pleura and Pleural Space. Thorac. Surg. Clin. 2013; 23:1–10.*

12. *Clive A.O., Kahan B.C., Hooper C.E., et al. Predicting survival in malignant pleural effusion: Development and validation of the LENT prognostic score. Thorax. 2014; 69:1098–1104.*

13. *Beaudoin S., Gonzalez A.V. Evaluation of the patient with pleural effusion. Can. Med Assoc. J. 2018;190: E291–E295.*

14. *Stathopoulos G.T., Kalomenidis I. Malignant pleural effusion: Tumor-host interactions unleashed. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012; 186:487–492.*

15. *Sterman D.H., DeCamp M.M., Feller-Kopman D.J., et al. Management of Malignant Pleural Effusions. An Official ATS/STS/STR Clinical Practice Guideline. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2018; 198:839–849.*

16. *Desai N.R., Lee H.J. Diagnosis and management of malignant pleural effusions: State of the art in 2017. J. Thorac. Dis. 2017;9: 1111–1122.*

17. *Основы паллиативной помощи / Под ред. Р. Твайкросса, Э. Уилкока. М., 2020.*

12. ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ХБС У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ. РИСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ЯВЛЕНИЙ, ПОРЯДОК ОТМЕНЫ ОПИОИДОВ

Одна из основных причин обращения пациентов к врачам разной специализации – это жалобы на боли, которые в большинстве случаев хорошо купируются неопиоидными анальгетиками, а при выявлении и устранении их причины быстро регрессируют. Но в ряде случаев причину боли устранить невозможно, а «обычные» анальгетики оказываются малоэффективными, это требует назначения опиоидных анальгетиков, что особенно актуально в онкологической практике.

При назначении опиоидных анальгетиков перед врачом часто встает вопрос о своевременности и целесообразности применения препаратов данной группы. Подавляющее большинство пациентов не хотят принимать опиоидные анальгетики в связи с опиоидофобией, поэтому при первичном назначении требуется обстоятельное разъяснение пациенту и его родственникам необходимости и безопасности приема наркотического препарата, а в дальнейшем периодическая оценка динамики интенсивности болевого синдрома, эффективности назначенной терапии, коррекции возможных нежелательных явлений, а также контроль риска развития зависимости.

Долгое время болевому синдрому у онкологических пациентов не уделялось должного внимания, многие пациенты были вынуждены мучиться от боли. Всемирная организация здравоохранения обратилась к проблеме онкологической боли в 1986 году в своей монографии, которая позволила переломить ситуацию с обезболиванием в большинстве стран. Наиболее активно изменения происходили в США. Так, в середине 1990-х годов из-за неспособности справиться с сильной болью назначение опиоидных анальгетиков было резко расширено не только у онкологических пациентов, но и в общей практике. Американское общество боли в 1995 году начало свою влиятельную кампанию «Боль как пятый жизненно важный признак» с намерением поощрять надлежащую стандартизованную оценку и лечение болевых синдромов. В 2000 году в США были опубликованы стандарты лечения боли, где была обозначена необходимость проведения количественной оценки боли в соответствии с рекомендациями у всех пациентов. Отказ от назначения опиоидов пациенту с болью расценивался как ошибка лечения, а зачастую даже доходило до судебных разбирательств. В те годы компилировалось расхожее мнение о том, что «терапевтическое использование опиоидных анальгетиков редко приводит к зависимости». Это широко распространенное мнение было основано на двух небольших ретроспективных публикациях 1980-х годов: в первой описывались низкие (0,03%) показатели зависимости у пациентов, получающих опиоиды при терапии острой боли; во второй был представлен ретроспективный обзор, который показал, что только у 2 из 38 пациентов с хронической болью развились проблемы злоупотребления при приеме опиоидов. Таким образом, научное обоснование использования опиоидов при неонкологической боли не было основано на каких-либо очевидных результатах или исследованиях безопасности. К сожалению, это привело к росту расстройств, связанных с употреблением опиоидов, и передозировкам. С внедрением стандартизованной оценки числового алгоритма лечения боли частота опиоидной передозировки увеличилась в США более чем вдвое с 11,0 до 24,5 на 100 тыс. дней пребывания в стационаре; чрезмерно агрессивное обезболивание привело к значительному увеличению частоты угнетения сознания с последующим угнетением дыхания. Кроме того, возникло множество других проблем, таких как гипералгезия, эндокринные и психологические нарушения, кардиотоксичность.

Приведенный исторический обзор о ситуации с активным медицинским применением опиоидных анальгетиков в США нисколько не направлен на формирование опиоидофобии среди медицинского персонала и пациентов, а призван показать необходимость вдумчивого назначения анальгетиков, краткосрочного и долгосрочного планирования лечения, периодического мониторирования за состоянием пациента, отказ от бесконтрольного, ориентированного лишь на числовые шкалы боли назначения опиоидных анальгетиков.

Одна из проблем при назначении опиоидных анальгетиков заключается в генетической вариабельности, связанной с особенностями обмена веществ. Ряд ферментов играет значимую роль в метаболизме опиоидов и влияет на индивидуальные различия в концентрациях опиоидов в организме человека. Так, кодеин превращается в морфин через изоформу цитохрома P450, CYP2D6. Генетический полиморфизм CYP2D6, который затрагивает по крайней мере 8 % белой популяции, приводит к неспособности осуществить это преобразование и, таким образом, делает кодеин неэффективным.

А у пациентов, которые имеют варианты генов, приводящие к появлению дополнительных копий CYP2D6, кодеин быстрее и полнее метаболизируется в морфин, что позволяет достичь хорошего уровня обезболивания уже на низких дозах препарата. Кроме кодеина CYP2D6 участвует в метаболизме трамадола и оксикодона. Другие препараты, метаболизируемые ферментами CYP2D6 (например, ондансетрон), потенциально могут влиять на метаболизм трамадола и оксикодона, изменяя их эффективность и выраженность побочных эффектов. Полиморфизм CYP3A4 связан с фармакокинетикой фентанила, и пациенты с аллелями варианта A CYP3A4 * 1G имеют более низкую скорость метаболизма препарата. Генетические факторы, влияющие на иммунный ответ, также способствуют изменению эффективности опиоидной анальгезии. Однонуклеотидные полиморфизмы в генах, кодирующих IL-6, усиливающих провоспалительный ответ, приводят к увеличению потребности в опиоидах. Конечно, в рутинной практике не проводится генетический анализ, но врач должен помнить о возможных вариантах полиморфизма. Отсутствие соответствующей подготовки часто препятствует рациональному назначению опиоидных анальгетиков.

Для правильного и безопасного подбора анальгетической терапии в нашем институте была разработана концепция персонифицированного подхода к терапии боли в зависимости от стадии, клинической группы пациента. В настоящее время весь контингент онкологических пациентов с хронической болью условно можно разделить на пять групп:

1. Пациенты, находящиеся в длительной ремиссии после противоопухолевой терапии.
2. Пациенты, получающие радикальную противоопухолевую терапию.
3. Пациенты с генерализованными ЗНО, получающие паллиативную противоопухолевую терапию.
4. Пациенты с генерализованным опухолевым процессом, возможности терапии которого исчерпаны (паллиативные пациенты).
5. Паллиативные пациенты в терминальной стадии опухолевого процесса (боль в конце жизни).

При терапии ХБС пациентов, перенесших противоопухолевое лечение и находящихся в длительной ремиссии, а также при лечении первичных пациентов, получающих радикальное противоопухолевое лечение, необходимо учитывать их благоприятный прогноз и длительность жизни.

В тактике терапии ХБС у данной категории следует приоритетно использовать неопиоидные анальгетики (НПВП, метамизол натрия, парацетамол), опиоиды применять только в особых клинических ситуациях, при непереносимости или противопоказаниях к неопиоидным препаратам.

В этой группе пациентов достаточно часто встречается невропатический болевой синдром (от 40%), характеризующийся наличием аллодинии и гипералгезии и трудно поддающийся терапии сильнодействующими анальгетиками. У данной категории пациентов препаратами первой линии являются таргетные антинейропатические средства: антиконвульсанты (габапентиноиды: прегабалин, габапентин) и/или антидепрессанты (ТЦА или СИОЗСН). При периферической полиневропатии — местные анестетики (например, лидокаин в виде пластыря или крема) или капсаицин 8% в виде пластырей. Вторая линия терапии включает комбинацию опиоидного анальгетика трамадола и препаратов первой линии (габапентиноидов). Трамадол за счет моноаминергической активности более эффективен по сравнению с морфином при невропатической боли. Тапентадол – новый опиоидный анальгетик с выраженным ингибированием обратного захвата норэпинефрина, также является препаратом выбора для терапии невропатической боли наравне с трамадолом.

Пациентам, перенесшим противоопухолевое лечение и находящимся в длительной ремиссии, а также при лечении первичных пациентов, получающих радикальное противоопухолевое лечение, при назначении опиоидных анальгетиков необходимо следовать принципам использования опиоидов у онкологических пациентов с благоприятным прогнозом жизни, стратифицировать риски развития опиоидной зависимости (см. табл. 1), а в дальнейшем мониторировать соблюдение режима приема препаратов (рекомендации американского сообщества клинических онкологов (ASCO).

Таблица 1. ***Стратификация рисков и мониторинг соблюдения режима терапии***

Действие	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
Стратификация риска*	Отсутствие в анамнезе пациента или у родственников алкогольной или лекарственной зависимости. Отсутствие в анамнезе серьезных психиатрических расстройств. Пожилой возраст Отсутствие пристрастия к курению. Наличие стабильной социальной поддержки	Наличие в анамнезе давней алкогольной/ лекарственной зависимости у пациента или родственников. Наличие зависимости в прошлом с сильной мотивацией оставаться на стадии ремиссии. Наличие в анамнезе серьезных, но эффективно пролеченных психиатрических расстройств. Молодой возраст. Курение. Факты физического или сексуального насилия. Потеря социальной поддержки. Взаимодействие с другими зависимыми лицами	Наличие в анамнезе недавней алкогольной или лекарственной зависимости. Наличие зависимости в прошлом с непродолжительной ремиссией и отсутствие сильной мотивации оставаться на стадии ремиссии. Досконально известные факты лекарственной и алкогольной зависимости среди родственников. Наличие в анамнезе психиатрических расстройств

Соглашение на мониторинг и минимизация последствий	Прохождение мониторинга** соблюдения режима опиоидной терапии, по крайней мере, раз в год	Прохождение мониторинга соблюдения режима терапии, по крайней мере, раз в полгода (более часто при более высоко оцененном риске)	Прохождение мониторинга соблюдения режима терапии, по крайней мере, раз в 2–3 мес. и более часто, подсчет таблеток
Ответные меры при аберрантном поведении	Пересмотр стратегии лечения на возможность более рационального применения неопиоидных препаратов	Пересмотр стратегии лечения на возможность более рационального применения неопиоидных препаратов	Пересмотр стратегии лечения на возможность более рационального применения неопиоидных препаратов. Ограничение или запрещение повторных назначений препарата. Частые назначения небольших доз. Запрет на использование более чем одного опиоидного препарата***. Обращение к специалисту по терапии зависимости

* Уровень риска, обусловленный наличием одного и более факторов, с присвоением соответствующей категории риска.

** В мониторинг обычно включены: детальный расспрос пациента об изменениях в поведении, связанных с применением препарата; расспрос членов семьи и анализ записей других лечащих врачей; проверка данных программы мониторинга назначений; анализ мочи на препарат.

*** Например, не назначать короткодействующий опиоид для лечения прорывов боли пациентам, которые уже ежедневно употребляют пролонгированный препарат.

Адаптировано из «Paice J., Portenoy R., Lacchetti C., Campbell T. et al., Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline, Journal of clinical oncology v. 34 № 27, 2016».

Основные принципы использования опиоидов у онкологических пациентов с благоприятным прогнозом жизни**:**

1. Первостепенное значение в лечении хронической боли имеет неопиоидная терапия и немедикаментозные методы лечения боли.

2. Опиоиды должны использоваться только тогда, когда преимущества их применения в лечении боли и расширении физической активности перевешивают риски их применения.

3. Следует начинать с препаратов, имеющих наименьший наркогенный потенциал (трамадол+парацетамол, трамадол, тапентадол).

4. Следует применять мультимодальный подход к терапии боли онкологического генеза. Комбинации двух и более анальгетиков с различными механизмами действия имеют

аддитивное, а иногда и синергетическое взаимодействие в отношении обезболивания, это позволяет обеспечить хороший анальгетический эффект при низких дозах каждого препарата, снизить частоту побочных эффектов.

5. Перед началом применения опиоидов врач должен обсудить с пациентом и его родственниками цели лечения и обозначить возможность отмены опиоидов, если польза от их приема будет ниже, чем риск их побочных эффектов.

6. При назначении опиоидов врачи должны применять самые низкие эффективные дозы.

7. Следует избегать одновременного назначения опиоидов и бензодиазепинов, когда это возможно (из-за риска подавления дыхательного центра).

8. Необходим постоянный мониторинг эффективности терапии и ее побочных эффектов.

9. Необходимы постоянный мониторинг и обсуждение с пациентами целесообразности длительной опиоидной терапии (каждый месяц или чаще).

10. При отмене опиоидов дозу препарата следует снижать ступенчато, в соответствии с рекомендациями ВОЗ 2018 года по терапии онкологической боли (см. табл. 2).

Таблица 2. ***Стратегии отмены опиоидных препаратов в различных клинических ситуациях***

Клиническая ситуация	Стратегия снижения дозы	Примечания
Краткосрочное использование (менее 2 недель)	Постепенное снижение дозы требуется, только если присутствует остаточный болевой синдром. Если удалось полностью избавиться от причины боли, прием опиоида можно прекратить немедленно без постепенного снижения дозы	Развитие физической зависимости крайне маловероятно
Длительное использование (более 1 мес.)	Дозу снижают на 10% в неделю. Если возникают признаки синдрома отмены (например, тяга к препарату, тревожность, бессонница, боли в животе, рвота, диарея, обильное потоотделение, мидриаз, тремор, тахикардия или гусиная кожа), дозу препарата следует поднять до предыдущего уровня и продолжать снижение на 10% каждые 2 недели. При достижении самой низкой из возможных доз увеличивают промежуток времени между приемами препарата. Прекращают прием опиоидного препарата после того, как промежуток между приемами достигает 24 часов без признаков синдрома отмены	Существует вероятность развития физической зависимости

Использование на протяжении периода от 2 до 4 недель	Дозу снижают на 10–50% в неделю. Если возникают признаки синдрома отмены (например, пристрастие к препарату, тревожность, бессонница, боли в животе, рвота, диарея, обильное потоотделение, мидриаз, тремор, тахикардия или гусиная кожа), дозу препарата следует поднять до предыдущего уровня и уменьшить % снижения. При достижении самой низкой из возможных доз увеличивают промежуток времени между приемами препарата. Прекращают прием опиоидного препарата после того, как промежуток между приемами достигает 24 часов	Вероятность развития зависимости неизвестна
Длительное использование и наличие нарушений, вызванных использованием опиоидов	При возможности следует обратиться за консультацией к специалисту-наркологу. Целесообразно рассмотреть возможность лечения нарушений, вызванных приемом опиоидов, как части стратегии снижения дозы препарата	Существует вероятность развития физической зависимости

Адаптировано из WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Доступно по: https://www.who.int/ncds/management/palliative-care/cancer-pain-guidelines/en/.

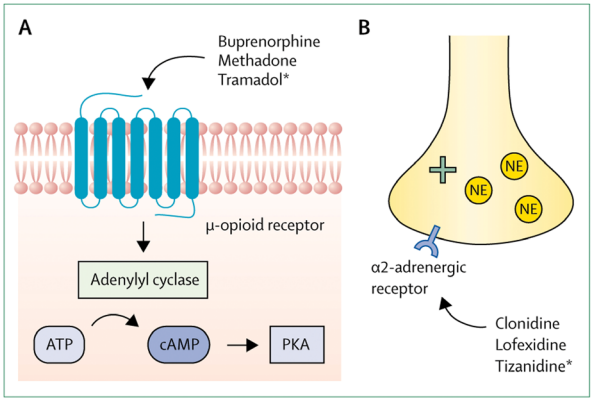


Рис. ***Фармакологические механизмы действия средств, применяемых при лечении опиоидной абстиненции***

Адаптировано из New directions in the treatment of opioid withdrawal. Srivastava AB, Mariani JJ, Levin FR. Lancet. 2020 Jun 20; 395(10241):1938—1948

В ряде случаев для терапии синдрома отмены опиоидов требуется назначение лекарственных средств, нацеленных на основные патофизиологические механизмы.

При связывании опиоидного агониста с μ-опиоидным рецептором происходит снижение активности аденилатциклазы, что приводит к снижению уровня внутриклеточного цАМФ и к подавлению высвобождения норадреналина, а как следствие к седации, гипотензии и снижению частоты дыхания — узнаваемым признакам опиоидной интоксикации. При длительной стимуляции μ-опиоидных рецепторов уровень цАМФ постепенно возвращается в норму, а при добавлении антагониста или резкой отмене опиоидов концентрация цАМФ резко возрастает, что приводит к увеличению высвобождения норэпинефрина и к развитию характерных симп-

томов абстиненции опиоидов (слезотечение, потоотделение, тахикардия и мидриаз). Предположительно, процессы адаптации в сигнальном пути цАМФ способствуют появлению устойчивости к опиоидам и зависимости от них. Это было названо гипотезой цАМФ опиоидной зависимости. Для снижения проявления синдрома отмены опиоидов возможно применение агонистов μ-опиоидных рецепторов прямых или частичных (трамадол, бупренорфин) или α2- адреномиметиков (клонидин).

Ряд исследований показывает эффективность трамадола при терапии синдрома отмены опиоидов, учитывая, что он имеет низкий риск злоупотребления и хорошую переносимость. Прием трамадола в суточной дозе 200–400 мг вызывает умеренное подавление опиоидной абстиненции.

Альфа-2-адреномиметик клонидин представляет собой альтернативный неопиоидный метод терапии синдрома отмены, в первый день назначается обычно в дозе 0,1–0,3 мг каждые 6–8 часов с максимальной суточной дозой 1,2 мг, со второго дня и далее постепенное снижение дозы на 0,1–0,2 мг в день с последующей отменой.

ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Тревога

• Клоназепам 0,5–2,0 мг каждые 4–8 ч (максимум 6 мг в день).

Мышечные спазмы

• Ибупрофен 400 мг каждые 4–6 ч (максимум 2400 мг ежедневно).

Тошнота, рвота или диарея

• Субсалицилат висмута по 2 таблетки каждый час (максимум 10 таблеток в день).

• Ондансетрон 8–16 мг каждые 8–12 ч.

• Прохлорперазин 5–10 мг каждые 3–4 ч (максимум 40 мг ежедневно).

Бессонница

• Тразодон 50–150 мг перед сном.

• Золпидем 10 мг перед сном.

Для пациентов с благоприятным прогнозом жизни крайне важно включать в план терапии боли немедикаментозные методы, расширять физическую активность, использовать возможности психотерапии и методик расслабления.

Принципы терапии ХБС и рекомендации по контролю боли у пациентов паллиативного профиля

Лекарственная терапия опиоидными препаратами является основным методом лечения боли при оказании паллиативной медицинской помощи онкологическим больным. Она проводится в соответствии с основными принципами, которые являются логическим продолжением принципов ВОЗ по контролю боли у онкологических пациентов (описаны в главе выше).

Литература

1. *Gan SH, Ismail R, Wan Adnan WA, Zulmi W. Impact of CYP2D6 genetic polymorphism on tramadol pharmacokinetics and pharmacodynamics. Molecular Diagnosis and Therapy 2007;11(3):171-81.*

2. *Crews K.R., Gaedigk A., Dunnenberger H.M., et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype. Clin. Pharmacol. Ther. 2012;91(2):321–326.*

3. *Samer C.F., Daali Y., Wagner M., et al. Genetic polymorphisms and drug interactions modulat-*

ing CYP2D6 and CYP3A activities have a major effect on oxycodone analgesic efficacy and safety. Br. J. Pharmacol. 2010;160(4):919–930

4. *WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Доступно по: https://www.who.int/ncds/management/palliative-care/cancer-pain-guidelines/en/*

5. *Yuan R., Zhang X., Deng Q., Wu Y., Xiang G. Impact of CYP3A4*1G polymorphism on metabolism of fentanyl in Chinese patients undergoing lower abdominal surgery. Clin. Chim. Acta. 2011;412(9-10):755–760.*

6. *Reyes-Gibby C.C., El Osta B., Spitz M.R., et al. The influence of tumor necrosis factor-alpha -308 G/A and IL-6 -174 G/C on pain and analgesia response in lung cancer patients receiving supportive care. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2008;17(11):3262–3267.*

7. *Paice J., Portenoy R., Lacchetti C., Campbell T. et al., Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline, Journal of clinical oncology v. 34 № 27, 2016*

8. *Tallarida RJ. Drug synergism: its detection and applications. J Pharmacol Exp Ther. 2001; 298:865–72.*

9. *Paice JA. Cancer pain management and the opioid crisis in America: how to preserve hard-earned gains in improving the quality of cancer pain management. Cancer. 2018; 124:2491–7.*

10. *Morrone A., Scuteri D., Rombolà L., et al. Opioids Resistance in Chronic Pain Management. Luigi Curr Neuropharmacol. 2017; 15(3): 444–456.*

11. *Srivastava AB, Mariani JJ, Levin FR. New directions in the treatment of opioid withdrawal. Lancet. 2020;395(10241):1938-1948.*

12. *Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2017.*

13. *National practice guideline. For the use of medications in the treatment of addiction involving opioid use. 2020; https://www.asam.org/docs/default-source/practice-support/guidelines-and-consensus-docs/asam-national-practice-guideline-supplement.*

14. *Shah K., Stout B., Caskey H. Tramadol for the Management of Opioid Withdrawal: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. Cureus. 2020;12(7):9128.*

15. *Preuss C.V., Kalava A., King K. C. Prescription of Controlled Substances: Benefits and Risks. StatPearls Publishing; 2021 Jan.*

Слабость

С.В. Сёмочкин

Для цитирования: Слабость / С.В. Сёмочкин // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 440—445.

Слабость, ассоциированная с ЗНО, – это мучительное, стойкое, субъективное ощущение физической, эмоциональной и/или когнитивной усталости или истощения, связанное со злокачественной опухолью или лечением, которое диссонирует с привычной повседневной активностью и препятствует нормальной жизни. Слабость оказывает негативное влияние на физическое, психологическое, социальное и экзистенциальное благополучие пациента, приводя в итоге к значительному ухудшению качества жизни (КЖ). Слабость полиэтиологична, и ее всегда следует рассматривать как комбинацию нескольких патологических механизмов. Раннее выявление и лечение данного симптома играет важную роль в улучшении паллиативной помощи, в наибольшей степени учитывая реальные потребности пациента. Постоянное совершенствование методов терапии ЗНО сопровождается прогрессивным удлинением продолжительности жизни больных, находящихся в паллиативной фазе лечения. На протяжении этого длительного периода слабость становится важной клинической проблемой. В качестве ведущих методов коррекции слабости, связанных с ЗНО, чаще всего предлагаются повышение физической активности и психологическая поддержка. К сожалению, рекомендации нормализовать физическую активность не всегда можно реализовать у паллиативных пациентов, психологическая поддержка часто неэффективна, и поэтому проходится рассматривать фармакологические подходы. На сегодняшний день отсутствуют убедительные исследования по коррекции физической активности и психологической поддержке пациентов в поздней паллиативной фазе, особенно в конце жизни.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Какой-либо общепринятой этиологической или патофизиологической классификации слабости не существует. Возможно только деление этого симптома по степени тяжести. Согласно общим критериям токсичности (CTCAE, version 5.0), для слабости легкой тяжели (степень 1) свойственно полное восстановление сил после отдыха. В случае умеренной тяжести (степень 2) пациент не восстанавливается после отдыха и не может в повседневной жизни пользоваться устройствами и отдельными приборами, например, самостоятельно готовить пищу, пользоваться телефоном или осуществлять покупки. Для тяжелой и клинически значимой слабости (степень 3) характерна полная неспособность пациента к самообслуживанию (одевание, пользование туалетом и т.п.).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ (ЧАСТОТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ)

Слабость является одним из наиболее частых симптомов у паллиативных онкологических пациентов. В популяционном австралийском исследовании было обследовано 116 тыс. пациентов со ЗНО, получавших паллиативное лечение, из которых около 80%

больных жаловались на слабость на протяжении последних 60 дней жизни, а 50% оценивали тяжесть данного симптома как умеренную или тяжелую. В шведском исследовании пациентов с ЗНО (n=269), находившихся в условиях центров паллиативной помощи, все 100% больных жаловались на слабость, 83% — на боль, 77% — на одышку и 75% — на отсутствие аппетита. По данным двух метаанализов, частота слабости в популяции паллиативных онкологических пациентов (все степени тяжести) составила 52% и 49% соответственно. Самая высокая частота слабости была у пациентов на поздних стадиях паллиативного лечения.

Причины возникновения

Слабость у паллиативных онкологических больных может быть следствием сопутствующих состояний, требующих отдельного лечения. Подобными симптомами может быть депрессия, психоэмоциональная лабильность, нарушение сна, анемия, инфекции и болевой синдром. Дополнительные симптомы следует своевременно диагностировать и по возможности лечить. Побочные эффекты, в том числе паллиативной химиотерапии, также могут вносить свой вклад в развитие этого симптома. Слабость является субъективным симптомом, поскольку оценивается непосредственно самим пациентом. Самооценка слабости всегда будет зависеть от социального, культурного и эмоционального статуса пациента.

Предполагается, что патофизиологической основой слабости, ассоциированной с ЗНО, являются активация иммунной системы и воспалительная реакция в ответ на опухоль и проводимое лечение. Персистирующий опухолевый рост сопровождается нарушением работы скелетных мышц, дисфункцией митохондрий и расстройствами синаптической проводимости. Слабость на поздних стадиях болезни трудно поддается фармакологической коррекции через воздействие на иммунный и воспалительный процессы, поскольку на нее накладываются тяжелые психологические переживания близкой смерти.

Диагностика

Оценка слабости построена на тестировании пациентов с помощью специальных шкал и опросников КЖ. В качестве самого простого способа оценки слабости, связанной с ЗНО, можно предложить пациенту отметить свое текущее состояние по шкале от 0 до 10, где 0 – это отсутствие слабости, а 10 – это максимально выраженная слабость. Это полуколичественная оценка, где слабость от 1 до 3 можно считать слабой, от 4 до 6 — умеренной, а от 7 до 10 – тяжелой. Для оценки слабости можно использовать любые используемые в онкологии опросники КЖ, такие как EORTC QLQ-C30, например, в сочетании со специфическим модулем QLQ-FA12.

ЛЕЧЕНИЕ

Первым этапом коррекции слабости, ассоциированной с ЗНО, должна быть попытка восстановления привычной физической активности пациента. При определении степени активации во внимание принимаются приоритеты самого пациента, наличие костных метастазов, гематологических сдвигов (анемия, тромбоцитопения), лихорадки и инфекционных осложнений, тех или иных коморбидностей, а также особенности локализации и распространенности непосредственно самой злокачественной опухоли.

Глюкокортикостероиды

В клинической практике глюкокортикостероиды широко используются в паллиативной фазе лечения с целью купирования воспалительного компонента боли, паранео-

пластических симптомов, уменьшения отека, коррекции тошноты, улучшения аппетита и подавления кожного зуда. В одном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с диссеминированным колоректальным раком было показано уменьшение слабости в результате 28-дневного курса терапии дексаметазоном в дозе 2 мг в сутки, которую давали на протяжении химиотерапии. В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании дексаметазон в дозе 8 мг в день в течение двух недель также снижал тяжесть общей слабости. Терапия метилпреднизолоном в дозе 32 мг в сутки в течение 7 дней в одном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании показала снижение слабости у пациентов с распространенным онкологическим процессом, а в другом почти таком же исследовании никакого эффекта не было. Таким образом, в ряде клинических исследований действительно показана роль глюкокортикостероидов в коррекции слабости у пациентов с распространенным или метастатическим раком, однако полученные данные не являются абсолютными и поэтому их назначение носит скорее эмпирический характер. Оптимальные дозы и продолжительность лечения не определены. Согласно рекомендациям NCCN, пациентам с короткой продолжительностью предстоящей жизни могут назначаться непродолжительные курсы глюкокортикостероидов.

Психотропные препараты

Психостимуляторы (метилфенидат, модафинил и дексамфетамин) представляют собой наиболее изученный класс препаратов для паллиативной помощи. В качестве метода выбора следует рассматривать назначение метилфенидата, поскольку этот препарат продемонстрировал эффективность в трех рандомизированных клинических исследованиях. В этих работах в основном рекрутировались некурабельные пациенты на поздних стадиях онкологического процесса. Интересно, что в некоторых исследованиях значительный эффект также был показан в группе плацебо, что указывает на важный эффект любого фармакологического воздействия в ситуации паллиативного лечения. Метилфенидат способен нивелировать седативный эффект опиоидных анальгетиков и уменьшать депрессивные симптомы. Напротив, применение модафинила не влияло на выраженность слабости у пациентов с некурабельным немелкоклеточным раком легкого в плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании (n=160). Терапия хорошо переносилась, но не было различий по шкале слабости опросника FACT-T между модафинилом и плацебо. При назначении дексамфетамина пациентам с продвинутыми стадиями ЗНО было показано значимое ослабление слабости на второй день терапии по сравнению с плацебо, однако, начиная с восьмого дня, все различия утрачивались.

Психостимуляторы в практике паллиативной помощи обычно назначаются в низких дозах, которые хорошо переносятся без существенных побочных эффектов. Не все пациенты отвечают на подобное лечение, но попробовать его определенно стоит. Эффект, как правило, наступает очень быстро и проявляется уже в первые дни терапии, и поэтому при неэффективности лечение можно прекратить. Приоритет имеет назначение метилфенидата как наиболее изученного препарата.

Другие фармакологические методы лечения слабости

Эффективность мелатонина с целью коррекции сна была изучена в рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании у пациентов с диссеминированными солидными опухолями. К сожалению, применение мелатонина, назначаемого в дозе 20 мг/день в течение одной недели, не оказало какого-либо влияния на слабость по сравнению с плацебо. Ограничением этого исследования был большой процент пациентов с терминальной стадией рака, преждевременно выбывших в результате ухудшения состояния или смер-

ти. Несмотря на эти результаты, назначение мелатонина паллиативным пациентам с целью нормализации сна и коррекции слабости представляется оправданным.

Еще одним препаратом, исследованным с целью воздействия на слабость, является тестостерон. Убедительных доказательств эффективности тестостерона для коррекции слабости тоже нет, поскольку нет полноценных контролируемых исследований. Лишь в одном небольшом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 29 мужчин с низким уровнем эндогенного тестостерона и метастатическим раком на 72-й день терапии тестостероном в дозе 150–200 мг/сутки был зарегистрирован ответ по одной из шкал опросника КЖ, свидетельствующий в пользу уменьшения слабости. Данный метод, таким образом, может обсуждаться у пациентов с относительно большой ожидаемой продолжительностью жизни, поскольку на быстрый ответ рассчитывать не стоит.

Эффективность мегестрола ацетата с целью коррекции кахексии у паллиативных пациентов была обнаружена в одном из мета-анализов, но не была показана в другом более позднем метаанализе и в одном плацебо-контролируемом исследовании.

Альтернативная медицина

На сегодняшний день нет никаких убедительных данных в пользу применения методов альтернативной или народной медицины для коррекции слабости или других близких симптомов у паллиативных пациентов с ЗНО. Однако больные часто ищут дополнительные методы лечения и пользуются подобными возможностями одновременно с традиционным лечением. Лечащий врач чаще всего не осведомлен о том, что пациент получает дополнительное лечение, и в целом негативно относится к подобной практике. В доступной литературе есть лишь три хорошо организованных исследования у пациентов с распространенным онкологическим процессом по применению L-карнитина и экстракта женьшеня, которые, собственно, не показали никакого эффекта. Тем не менее в ситуации, когда пациенту уже нельзя реально помочь, не стоит убеждать его в бесполезности альтернативных методов терапии.

Влияние на качество жизни и прогноз

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) подчеркивает важность для улучшения КЖ, облегчения симптомов тревоги у пациентов, страдающих заболеванием, ограничивающим продолжительность жизни. В одном из исследований качества паллиативной помощи было показано, что именно слабость вызывала наибольшее беспокойство и ассоциировалась с нарушением КЖ у пациентов, которым оставалось около 2–6 мес. жизни. Улучшение методов терапии неизлечимых заболеваний может способствовать продлению общей выживаемости, что подчеркивает важность активной паллиативной помощи с целью улучшения КЖ.

Литература

1. *National Comprehensive Cancer Network NCCN Guidelines Version 1.2021, Cancer-Related Fatigue. 2020. Available online (дата обращения 07.04.2021): https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/fatigue.pdf*

2. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. (November 27, 2017). Available online (дата обращения 07.04.2021): https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf*

3. *Ingham G., Urban K., Allingham S.F., et al. The Level of Distress from Fatigue Re-ported in the Final Two Months of Life by a Palliative Care Population: An Australian National Prospective, Consecutive Case Series. J Pain Symptom Manage. 2020; 3924 (20): 30861-30867. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2020.10.031.*

4. *Walsh D., Rybicki L. Symptom clustering in advanced cancer. Support Care Cancer. 2006; 14(8): 831-836. doi: 10.1007/s00520-005-0899-z.*

5. *Al Maqbali M., Al Sinani M., Al Naamani Z., et al. Prevalence of Fatigue in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. J. Pain Symptom Manag. 2021; 61(1): 167–189. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2020.07.037.*

6. *Ma Y., He B., Jiang M., et al. Prevalence and risk factors of cancer-related fatigue: A systematic review and meta-analysis. Int. J. Nurs. Stud. 2020; 111: 103707. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2020.103707.*

7. *O'Higgins C.M., Brady B., O'Connor B., et al. The pathophysiology of cancer-related fatigue: Current controversies. Support. Care Cancer. 2018; 26(10): 3353–3364. doi: 10.1007/s00520-018-4318-7.*

8. *Weis J., Wirtz M.A., Tomaszewski K.A., et al. Sensitivity to change of the EORTC quality of life module measuring cancer-related fatigue (EORTC QlQ-Fa12): Results from the international psychometric validation. Psychooncology. 2019; 28(8): 1753-1761. doi: 10.1002/pon.5151.*

9. *Hardy J., Haywood A., Rickett K., et al. Practice review: Evidence-based quality use of corticosteroids in the palliative care of patients with advanced cancer. Palliat Med. 2021; 35(3): 461-472. doi: 10.1177/0269216320986717.*

10. *Tanioka H., Miyamoto Y., Tsuji A., et al. Prophylactic Effect of Dexamethasone on Regorafenib-Related Fatigue and/or Malaise: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Study in Patients with Unresectable Metastatic Colorectal Cancer (KSCC1402/HGCSG1402) Oncology. 2018; 94(5): 289–296. doi: 10.1159/000486624.*

11. *Yennurajalingam S., Frisbee-Hume S., Palmer J.L., et al. Reduction of Cancer-Related Fatigue with Dexamethasone: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial in Patients with Advanced Cancer. J. Clin. Oncol. 2013; 31(25): 3076–3082. doi: 10.1200/JCO.2012.44.4661.*

12. *Paulsen Ø., Klepstad P., Rosland J.H., et al. Efficacy of Methylprednisolone on Pain, Fatigue, and Appetite Loss in Patients with Advanced Cancer Using Opioids: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. J. Clin. Oncol. 2014; 32(29): 3221–3228. doi: 10.1200/JCO.2013.54.3926.*

13. *Eguchi K., Honda M., Kataoka T., et al. Efficacy of corticosteroids for cancer-related fatigue: A pilot randomized placebo-controlled trial of advanced cancer patients. Palliat. Support. Care. 2014; 13(5): 1301–1308. doi: 10.1017/S1478951514001254.*

14. *Pedersen L., Lund L., Petersen M.A., et al. Methylphenidate as Needed for Fatigue in Patients with Advanced Cancer. A Prospective, Double-Blind, and Placebo-Controlled Study. J. Pain Symptom Manag. 2020; 60(5): 992–1002. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2020.05.023.*

15. *Richard P.O., Fleshner N.E., Bhatt J.R., et al. A Phase II, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial of Methylphenidate for Reduction of Fatigue in Prostate Cancer Patients Receiving LHRH-Agonist Therapy. BJU Int. 2015; 116(5): 744–752. doi: 10.1111/bju.12755.*

16. *Roth A.J., Nelson C., Rosenfeld B., et al. Methylphenidate for fatigue in ambulatory men with prostate cancer. Cancer. 2010; 116(21): 5102–5110. doi: 10.1002/cncr.25424.*

17. *Centeno C., Rojí R., Portela M.A., et al. Improved cancer-related fatigue in a randomised clinical trial: Methylphenidate no better than placebo. BMJ Support Palliat Care. 2020; bmjspcare-2020-002454. doi: 10.1136/bmjspcare-2020-002454. 18. Bruera E., Miller M.J., Macmillan K., Kuehn N. Neuropsychological effects of methylphenidate in patients receiving a continuous infusion of narcotics for cancer pain. Pain. 1992; 48(2): 163–166. doi: 10.1016/0304-3959(92)90053-E.*

18. *Homsi J., Nelson K.A., Sarhill N., et al. A phase II study of methylphenidate for depression in advanced cancer. Am. J. Hosp. Palliat. Med. 2001; 18(6): 403–407. doi: 10.1177/104990910101800610.*

19. *Spathis A., Fife K., Blackhall F., et al. Modafinil for the treatment of fatigue in lung cancer: results of a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. J Clin Oncol. 2014; 32(18): 1882-1888. doi: 10.1200/JCO.2013.54.4346.*

20. *Auret K.A., Schug S.A., Bremner A.P., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial assessing the impact of dexamphetamine on fatigue in patients with advanced cancer. J Pain Symptom Manage. 2009; 37(4): 613-621. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2008.03.016.*

21. *Rasmussen C.L., Olsen M.K., Johnsen A.T., et al. Effects of melatonin on physical fatigue and other symptoms in patients with advanced cancer receiving palliative care: A double-blind placebo-controlled crossover trial. Cancer. 2015; 121(20): 3727–3736. doi: 10.1002/cncr.29563.*

22. *Del Fabbro E., Garcia J.M., Dev R., et al. Testosterone replacement for fatigue in hypogonadal ambulatory males with advanced cancer: A preliminary double-blind placebo-controlled trial. Support. Care Cancer. 2013; 21(9): 2599–2607. doi: 10.1007/s00520-013-1832-5.*

23. *López A.P., Roqué i Figuls M., Cuchi G.U., et al. Systematic review of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome. J Pain Symptom Manage. 2004; 27(4): 360-369. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2003.09.007.*

24. *Minton O., Richardson A., Sharpe M., et al. A systematic review and meta-analysis of the pharmacological treatment of cancer-related fatigue. J Natl Cancer Inst. 2008; 100(16): 1155-1166. doi: 10.1093/jnci/djn250.*

25. *Rasmussen C.L., Olsen M.K., Johnsen A.T., et al. Effects of melatonin on physical fatigue and other symptoms in patients with advanced cancer receiving palliative care: A double-blind placebo-controlled crossover trial. Cancer. 2015; 121(20): 3727-3736. doi: 10.1002/cncr.29563.*

26. *Cruciani R.A., Dvorkin E., Homel P., et al. L-Carnitine Supplementation in Patients with Advanced Cancer and Carnitine Deficiency: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. J. Pain Symptom Manag. 2009; 37(4): 622–631. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2008.03.021.*

27. *Cruciani R.A., Zhang J.J., Manola J., et al. L-Carnitine Supplementation for the Management of Fatigue in Patients with Cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. J. Clin. Oncol. 2012; 30(31): 3864–3869. doi: 10.1200/JCO.2011.40.2180.*

28. *Yennurajalingam S., Tannir N.M., Williams J.L., et al. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Panax Ginseng for Cancer-Related Fatigue in Patients with Advanced Cancer. J. Natl. Compr. Cancer Netw. 2017; 15(9): 1111–1120. doi: 10.6004/jnccn.2017.0149.*

29. *Hagelin C.L., Wengstrom Y., Ahsberg E., Furst C.J. Fatigue dimensions in patients with advanced cancer in relation to time of survival and quality of life. Palliat. Med. 2009; 23(2): 171–178. doi: 10.1177/0269216308098794.*

Анемии при злокачественных новообразованиях

М.А. Вернюк

Для цитирования: Анемии при злокачественных новообразованиях / М.А. Вернюк // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 446—457.

Анемия является независимым неблагоприятным прогностическим фактором при большинстве типов опухолей и одной из основных причин существенного ухудшения состояния онкологического пациента, прогрессирующего снижения качества и уменьшения продолжительности жизни.

Вследствие дисбаланса между поступлением и потреблением кислорода при анемии развивается тканевая гипоксия. Снижение парциального содержания кислорода в опухоли вызывает изменение биологии опухолевой клетки и индуцирует цепь патологических процессов, таких как стимуляция выработки ряда факторов транскрипции (HIV-1 и др.), которые через изменение активности генома ведут к адаптации клеток к гипоксии, активируют неоангиогенез и блокируют апоптоз, стимулируя опухолевый рост и метастазирование. Низкая локальная концентрация кислорода при анемии способна стимулировать генетические мутации в опухолевых клетках и может быть причиной развития химио- и радиорезистентности злокачественной опухоли.

При распространенном опухолевом процессе происходит гиперпродукция провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 и интерлейкина-6, интерферона-γ и фактора некроза опухоли). Они угнетают процесс эритропоэза в костном мозге, негативно влияют на продолжительность жизни эритроцитов и обмен железа. Так, фактор некроза опухоли усиливает апоптоз эритробластов на незрелых стадиях и снижает их количество на зрелых стадиях, разрушает мембрану эритроцитов и уменьшает период их жизни, нарушает процесс усвоения железа, витамина B12 и фолиевой кислоты. Интерлейкин-1 стимулирует выработку Т-лимфоцитами интерферона-γ, который также индуцирует апоптоз. Интерлейкин-6 активирует синтез печенью пептидного гормона гепцидина, который в свою очередь блокирует ферропортин-опосредованный выход железа из энтероцитов и макрофагов в плазму и внеклеточное пространство, что в результате ведет к недостаточному поступлению железа в костный мозг и нарушению эритропоэза. Перечисленные цитокины кроме этого вызывают снижение экспрессии рецепторов к эритропоэтину (ЭПО), а посредством образованных токсичных радикалов повреждают клетки, синтезирующие эндогенный ЭПО (эЭПО), и ингибируют его продукцию. В условиях ограниченной доступности железа эти процессы ведут к нарушению чувствительности к эЭПО клеток-предшественников эритропоэза и ингибированию их пролиферации.

Определение

Анемией при злокачественных новообразованиях (АЗН) считают снижение гемоглобина (Hb) в крови ниже нормального уровня или ⩾20 г/л от его исходного значения: по определению RUSSCO (Российского общества клинической онкологии), обычно ниже уровня 120 г/л, согласно рекомендациям NCCN (Национальная сеть онкологических учреждений США) ⩽110 г/л, обусловленного как наличием самого злокачественного процесса, так и проводимым противоопухолевым лечением.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Существует множество различных классификаций анемий. При онкологических заболеваниях с практической точки зрения наибольшее значение имеют следующие:

в зависимости от причины (механизма развития) анемии: постгеморрагическая, в ре-

зультате недостаточной продукции эритроцитов костным мозгом или из-за укорочения их жизни при достаточной продукции костным мозгом;

по степени тяжести анемии: легкие (Hb >100 г/л), средней степени (Hb — 70–100 г/л) и тяжелые (Hb <70 г/л);

в зависимости от среднего объема эритроцитов (MCV): микроцитарные (MCV <80 фл.), нормоцитарные (MCV — 80–100 фл.) и макроцитарные анемии (MCV >100 фл.);

по содержанию гемоглобина в эритроците (MCH): гипохромные (MCH <26 пг), нормохромные и гиперхромные анемии (MCH <34 пг).

Последние две классификации часто объединяются в одну, поскольку от среднего объема эритроцита зависит концентрация Нв. Референсные значения на разных гематологических анализаторах могут несколько отличаться.

Для выбора тактики лечения приведенных классификаций обычно достаточно.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ (ЧАСТОТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ)

Анемия, обусловленная опухолевым процессом, частый патологический клинико-гематологический синдром у онкологических больных и по разным оценкам встречается у 30–90% пациентов. В крупном европейском проспективном исследовании ECAS (European Cancer Anemia Survey) с включением 15 367 онкологических пациентов изучали эпидемиологию анемии при различных типах злокачественных опухолей. На момент включения в исследование частота анемии составляла 39,3%, а за 6-месячный период наблюдения она увеличилась уже до 67%.

Частота развития и выраженность анемии зависят от распространенности и типа злокачественной опухоли. Так, при I–II стадиях колоректального рака частота анемии составляет 40%, тогда как при III–IV – уже почти 80% и связана она с дефицитом железа на фоне хронической кровопотери. Железодефицит, осложняющий течение злокачественного заболевания, и при других типах солидных опухолей не является редкостью: по данным M. Aargo и соавт., частота дефицита железа у онкологических больных составляет от 32 до 60%, при этом у большинства диагностируется анемия. При раке легкого анемия развивается более чем у 70% больных, при онкогинекологических заболеваниях – у 65%. Анемия хронических заболеваний (АХЗ) встречается у 40% пациентов с солидными опухолями.

Что касается онкогематологических больных, то вследствие нарушения костномозгового кроветворения анемия может наблюдаться при всех вариантах лейкозов, при миелодиспластических синдромах (МДС) до 60–80%, а при множественной миеломе и лимфомах анемия более чем у 70% может выявляться уже на момент диагностики заболевания. При лимфопролиферативных заболеваниях нередкой причиной анемии является аутоиммунный гемолиз.

ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ

По преобладающему механизму развития анемии у онкологических больных можно разделить на следующие: в результате острой или хронической кровопотери, нарушения костномозгового кроветворения или повышенного разрушения эритроцитов.

Причины анемии при злокачественных новообразованиях разнообразны. Анемия может быть обусловлена непосредственно опухолевым процессом, в особенности генерализованным (вследствие инфильтрации костного мозга или опухоль-индуцированным

его фиброзом и некрозом, обширного метастатического поражения костей, поражения тонкого кишечника, острых и хронических кровотечений из опухоли, гиперспленизма, АХЗ), или быть следствием противоопухолевого лечения (в результате костномозговой и/или почечной токсичности, индуцированной лекарственной или лучевой терапией, дефицита нутритивных факторов эритропоэза, гемолиза эритроцитов из-за абсорбции на их мембране продуктов метаболизма цитостатических препаратов). В процессе химио- или лучевой терапии частота развития анемии составляет более 50% и увеличивается с количеством проведенных курсов. Возрастает и тяжесть анемии. Установлено, что уже после 4–6 курсов химиотерапии (ХТ) средней степени тяжести анемию с уровнем Нв ниже 100 г/л обнаруживают у 39% онкологических больных. Большое значение имеют используемые в режиме ХТ цитостатики (препараты платины, антиметаболиты, таксаны и др.). Анемия может быть следствием оперативного лечения. Так, например, после гастрэктомии с выключением 12-перстной кишки или резекции тонкой кишки в результате нарушения всасывания железа и витаминов развивается дефицитная анемия.

Анемия у онкологических больных может также усугубиться из-за сопутствующих хронических заболеваний почек или аутоиммунных заболеваний. Часто (особенно у пожилых больных) анемия имеет смешанный генез.

Диагностика

Выраженность клинических проявлений зависит от степени тяжести анемии, скорости ее развития и коморбидности пациента.

Клиническая картина

Клинические проявления анемии у онкологических пациентов могут быть скрыты под маской основного заболевания. Основной жалобой у большинства больных является постепенно нарастающая слабость. При развитии анемического синдрома могут беспокоить недомогание и повышенная утомляемость, головокружение, потемнение в глазах при изменении положения тела, шум в ушах и головная боль, одышка и сердцебиение даже при незначительной физической нагрузке, сонливость, снижение памяти и концентрации внимания, извращение вкуса, потеря аппетита. Возможны обморочные состояния.

При В12-дефицитной анемии кроме общих симптомов характерными клиническими проявлениями являются диспепсические расстройства, глоссит, парестезии, мигрирующие боли и «онемение» конечностей с постепенной утратой чувствительности пальцев рук. При длительно существующем и нелеченном В12-дефиците возможно развитие нарушения мышечной чувствительности, снижение слуха и зрения, вплоть до нарушения функции тазовых органов, поражение периферической нервной системы (фуникулярный миелоз) и выраженные когнитивные нарушений в запущенных случаях.

Рекомендуемый объем обследования включает:

клинический анализ крови с определением уровня Hb и гематокрита, количества эритроцитов и ретикулоцитов, а также следующих эритроцитарных индексов: среднего объема эритроцита (MCV), среднего содержания Hb в эритроците (MCH) и средней концентрации Hb в эритроците (MCHC); исследование среднего содержания Hb в ретикулоците (CHr);

оценку показателей обмена железа для выявления его дефицита: сывороточная концентрация железа и общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС), содержание ферритина (с определением уровня С-реактивного белка и активности аланинаминотрансферазы для исключения влияния на ферритин воспаления и поражения печени), насыщение трансферрина железом (НТЖ); дополнительный показатель – доля гипохромных эритроцитов. Кроме этого, в диагностике АЗН в последнее время все чаще используется маркер, ассоциированный с дефицитом железа, – растворимый трансферри-

новый рецептор (рТФР), являющийся стабильным и независимым от экзо- и эндогенного воздействия. Определяется содержание витамина В12 и фолатов;

при наличии показаний (выявление метастатического поражения, оценка кроветворной функции) проводится исследование костного мозга;

обследование желудочно-кишечного тракта на предмет выявления скрытого кровотечения (эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, проба на скрытую кровь в кале) и мочевыделительной системы для исключения почечной недостаточности (с определением клиренса креатинина, снижение которого <60 мл/мин может приводить к нарушению продукции эЭПО). У женщин проводится гинекологическое обследование;

при хроническом лимфолейкозе, неходжкинских лимфомах или аутоиммунных заболеваниях в анамнезе с целью выявления гемолитической анемии выполняется проба Кумбса. При подозрении МДС определяется уровень эЭПО.

Все диагностические исследования, направленные на выявление причины анемии, по возможности необходимо провести до начала антианемической терапии (при отсутствии экстренных показаний).

ЛЕЧЕНИЕ

Необходимость лечения анемии не вызывает сомнения. Это определяется ее неблагоприятным влиянием на качество и продолжительность жизни онкологического больного. Основой эффективности лечения АЗН является радикальное лечение опухоли. При невозможности излечения злокачественного процесса и его прогрессировании анемия становится одной из основных причин ухудшения состояния неизлечимого пациента. Кроме того, у онкологических больных может быть выраженная сопутствующая патология с нарушением функции почек, печени, сердца, кишечника и др. Компенсация анемии в таких случаях может положительно повлиять на ситуацию в целом, значительно улучшить качество жизни и снизить риск смерти.

Коррекцию анемии проводят тремя основными путями: заместительными трансфузиями аллогенных донорских эритроцитов, применением ЭСП и восполнением дефицита нутритивных факторов эритропоэза (железа, витаминов). Метод лечения анемии определяется скоростью ее развития, тяжестью и основной причиной ее возникновения.

Трансфузии донорских эритроцитов

Самым быстрым и широко распространенным методом коррекции низкого уровня Нв являются заместительные трансфузии донорских эритроцитов. Переливание крови незаменимо и абсолютно показано при развитии жизнеугрожающей анемии (Нв <65 г/л). Однако эффект гемотрансфузии краткосрочный и для поддержания уровня Нв необходимы повторные переливания.

Согласно приказу Минздрава РФ от 25.11.02 № 363, гемотрансфузии показаны в случае острой постгеморрагической анемии (с потерей до 25–30% объема циркулирующей крови) при одномоментном снижении Нв <70–80 г/л и гематокрита ⩽25%. Несмотря на значительное повышение безопасности переливания крови, гемотрансфузии по-прежнему сопряжены с риском развития различных трансфузионных осложнений: тяжелых аллергических, гемолитических, гипертермических негемолитических, острого трансфузионно-обусловленного повреждения легких, бактериального шока, острой циркуляторной перегрузки, цитратной интоксикации и гиперкалиемии, риском передачи инфекционных агентов (вирусных гепатитов С и В, ВИЧ, реже – герпес-вирусов), иммуносупрессии, повышенным риском венозных и артериальных тромбоэмболий и др.

В масштабном ретроспективном когортном исследовании A.A. Khorana, с использованием базы данных консорциума 60 медицинских центров США, изучалась связь между переливаниями крови, развитием тромбоэмболических осложнений (ТЭО) и смертностью онкологических больных. Из включенных пациентов 70 542 (14%) получили не менее одного переливания донорских эритроцитов: у 7,2% из них развилась венозная тромбоэмболия и у 5,2% – артериальная, что значительно превышало эти показатели в остальной исследуемой популяции, где частота данных осложнений составила 3,8 и 3,1% соответственно. Также было показано, что трансфузии донорских эритроцитов повышают риск внутрибольничной летальности онкологических больных (относительный риск [ОР] 1,34; 95% доверительный интервал [95% ДИ] 1,29–1,38; p < 0,001). Полученные данные могут свидетельствовать как о негативном влиянии трансфузии аллогенных эритроцитов, так и о более выраженном нарушении гемостаза у онкологических больных с тяжелой анемией.

ВОЗ рекомендует максимально регламентировать заместительные гемотрансфузии и использовать альтернативные методики коррекции Hb. Однако потенциальный риск осложнений не может служить достаточным основанием для отказа от переливаний донорских эритроцитов, когда это остро необходимо.

При хронической анемии заместительные трансфузии донорских эритроцитов онкологическим больным проводятся в качестве симптоматического лечения при неэффективности патогенетической терапии. Следует помнить, что частые повторные гемотрансфузии в течение длительного времени приводят к развитию вторичной перегрузки железом. В этих случаях с целью связывания и выведения железа проводится хелаторная терапия.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ АЗН

Эритропоэз-стимулирующие препараты (ЭСП)

При лечении анемии у онкологических больных перед началом терапии ЭСП необходимо устранить дефицит витаминов и железа.

Использование ЭСП приводит к увеличению продукции эритроцитов костным мозгом и повышению Hb без гемотрансфузий, достоверно повышая качество жизни онкологического пациента. Эффективность применения ЭСП в онкологической практике изучалась в многочисленных контролируемых исследованиях и метаанализах. Так, в метаанализе 57 рандомизированных клинических исследований (9353 онкологических больных), проведенном J. Bohlius с соавт., при сравнении эффективности ЭСП в комбинации с переливаниями донорских эритроцитов и только гемотрансфузий при анемии, было показано, что применение ЭСП привело к снижению ОР гемотрансфузии на 36% (ОР 0,64; 95% ДИ 0,60–0,68) и улучшению гематологического ответа (ОР 3,43; 95% ДИ 3,07–3,84).

Показанием к терапии ЭСП является наличие клинически значимой анемии, индуцированной ХТ, у больных с немиелоидными новообразованиями. Основными целями лечения являются отказ или снижение потребности в переливаниях аллогенных донорских эритроцитов, уменьшение риска потенциальных осложнений гемотрансфузий и улучшение качества жизни путем повышения уровня Hb. Применение ЭСП показано у больных с анемией средней степени тяжести (Hb <100 г/л), получающих ХТ, при наличии клинических симптомов анемического синдрома для предупреждения дальнейшего снижения Hb, а также при быстро снижающемся уровне Hb, вызванном проводимой ХТ. Применение ЭСП у больных, не получающих ХТ, по мнению ведущих экспертных международных ор-

ганизаций, нецелесообразно, поскольку риск возможных осложнений и ухудшение прогноза заболевания превышают ожидаемую пользу.

По рекомендациям NCCN, препараты рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рч-ЭПО) не следует назначать онкологическим пациентам, получающим ХТ с перспективой излечивания из-за повышенного риска прогрессирования заболевания, а также при анемии, не индуцированной проводимой ХТ.

Согласно рекомендациям ASCO/ASH (Американского общества клинической онкологии/Американского общества гематологии), препараты рч-ЭПО могут быть назначены онкологическим больным, получающим паллиативную миелосупрессивную ХТ при уровне Hb <100 г/л, когда ожидаемым результатом терапии не является полное излечение. FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США) дает такие же рекомендации по применению ЭСП при лечении АЗН. Эксперты EMA (Европейское медицинское агентство) придерживаются сходной позиции.

При анемии, не вызванной химиотерапевтическим лечением, рч-ЭПО применять не рекомендуется, за исключением МДС, при котором применение стимуляторов эритропоэза оправданно при концентрации эЭПО <500 МЕ/л и низком риске трансформации заболевания в острый лейкоз (оценка рисков по шкале IPSS). Эффективность терапии ЭСП составляет около 60%. Наилучшие результаты получены при рефрактерной анемии и при рефрактерной анемии с кольцевыми сидеробластами. При лимфоме Ходжкина, неходжкинских лимфомах и множественной миеломе, если анемия не вызвана гемолизом, дефицитом железа или витаминов (B12, фолиевой кислоты), назначение ЭСП эффективно более чем у половины пациентов. Рекомендуемые дозы и режимы введения ЭСП аналогичны применяемым при солидных опухолях.

В клинической практике доступны различные препараты рч-ЭПО как короткого, так и пролонгированного действия: эпоэтин-альфа, эпоэтин-бета, эпоэтин-тета и дарбопоэтин-альфа. Они имеют сопоставимую эффективность и предпочтительную фармакокинетику при подкожном (п/к) введении. Рекомендуемый режим при п/к введении: для эпоэтин-альфа – 150 МЕ/кг или 12 000 МЕ х 3 раза в неделю или 40 000 МЕ еженедельно, для эпоэтин-бета – 30 000 МЕ раз в неделю и для эпоэтин-тета – 20 000 МЕ раз в неделю. Стандартная назначаемая доза дарбопоэтин-альфа — 2,25 мкг/кг раз в неделю или 500 мкг каждые 3 недели. Безусловно, для поддержания стабильного уровня Hb требуется более частое повторное введение рч-ЭПО короткого действия, чем дарбопоэтин-альфа, однако это позволяет более точно прогнозировать и контролировать темпы прироста Hb. Скорость ответа на терапию рч-ЭПО при АЗН существенно варьирует, при этом отмечается дозозависимый эффект. Оптимальным является введение 12 000 МЕ х 3 раза в неделю, так как позволяет мониторировать ответ на терапию и избежать неконтролируемого роста Hb. Большое значение имеет длительность терапии стимуляторами эритропоэза. Обычно значимого клинико-гематологического эффекта стоит ожидать не раньше чем через 4–6 недель от начала лечения. Большинство экспертов целевым уровнем Hb при лечении анемии рч-ЭПО у онкологических пациентов, получающих ХТ, считают 110 г/л. При достижении целевого уровня Hb или при темпе его прироста более 10 г/л за 2 недели дозу ЭСП рекомендовано редуцировать на 25–50%. При уровне Hb более 130 г/л следует приостановить введение препарата до снижения Hb до 120 г/л и далее возобновить с уменьшением дозы на 25%.

При неоспоримой эффективности ЭСП при их применении существует высокий риск развития жизнеугрожающих тромботических и тромбоэмболических осложнений. В крупном метаанализе результатов 32 исследований (12 006 больных), проведенном канадскими учеными, было показано, что ОР развития ТЭО во время терапии ЭСП по

сравнению с контролем (без лечения или с гемотрансфузиями) составил 1,69 (93% ДИ 1,27–2,24).

Риск ТЭО и смерти увеличивается при уровне Hb >120 г/л. Зависимость риска ТЭО от уровня Hb при терапии рч-ЭПО была проанализирована комитетом по онкологическим препаратам (ODAC). При уровне Hb 130 г/л относительный риск ТЭО составил 0,7, при 130–140 г/л – 1,7, при уровне 150 г/л — 1,92. Поэтому при принятии решения о назначении ЭСП необходимо оценить наличие факторов потенциального риска развития ТЭО: тромбозы или эмболии в анамнезе, длительная иммобилизация или ограничение активности, а также длительная терапия глюкокортикоидами. При наличии хотя бы одного из факторов применение ЭСП возможно лишь с большой осторожностью.

Кроме риска ТЭО, серьезно обсуждаемой проблемой является возможное влияние ЭСП на опухолевую прогрессию. Результаты исследований весьма противоречивы. В некоторых из них получены данные о снижении общей выживаемости пациентов и/или контроле над опухолевым ростом при применении стимуляторов эритропоэза при распространенном раке молочной железы, шейки матки, опухолях головы и шеи, лимфомах и немелкоклеточном раке легких. При этом в крупных метаанализах не выявлено неблагоприятного влияния применения ЭСП на показатели выживаемости и локальный контроль над опухолью.

При неэффективности терапии ЭСП в течение 6–8 недель (повышение уровня Hb <10 г/л, сохраняющаяся прежней потребность в гемотрансфузиях) лечение следует прекратить и дообследовать больного на наличие функционального дефицита железа, который может быстро развиться из-за активации эритропоэза на фоне терапии ЭСП. Поэтому при назначении стимуляторов эритропоэза необходимо проводить исходную оценку и периодический мониторинг показателей обмена железа каждые 7–10 дней.

Препараты железа могут выступать в качестве синергистов с эритропоэз-стимулирующими. Наличие функционального дефицита железа является основанием для назначения ЭСП в комбинации с препаратами железа. Совместное их применение ведет к более быстрому повышению уровня Hb, уменьшению частоты гемотрансфузий и улучшению качества жизни.

Препараты железа

Патогенетической терапией анемий, обусловленных дефицитом железа, является его восполнение. В случае своевременной диагностики железодефицита он может быть эффективно компенсирован.

Основными ориентировочными критериями дефицита железа у онкологических больных являются уровень сывороточного ферритина (СФ) и степень насыщения трансферрина железом (НТЖ). Согласно рекомендациям NCCN, абсолютный дефицит железа диагностируют при СФ <30 нг/мл и НТЖ <20%, функциональный дефицит железа при СФ 30–500 нг/мл и НТЖ <50%, вероятный функциональный дефицит железа предполагают при СФ 500–800 нг/мл и НТЖ <50%. По рекомендациям RUSSCO, критерием абсолютного дефицита железа является снижение СФ <100 нг/мл и НТЖ <20%, функционального дефицита железа – СФ 100–800 нг/мл и НТЖ <20%. Дополнительные маркеры недостатка железа: доля гипохромных эритроцитов >5% и содержание Hb в ретикулоцитах <26 пг.

При абсолютном дефиците железа необходимо его восполнить до начала терапии ЭСП, для быстрого эффекта предпочтительнее в/в препараты железа. Функциональный дефицит железа может быть компенсирован до или одновременно с началом терапии стимуляторами эритропоэза.

В рутинной практике применяют различные формы препаратов железа: пероральные, внутримышечные (в/м) и внутривенные (в/в). При приеме внутрь в условиях железодефицита лишь 23–30% железа попадает в системный кровоток. Но из-за удобства применения пероральные препараты железа традиционно назначают чаще, хотя они и менее эффективны (возможно, за исключением липосомальной формы) и довольно часто (у 10–40%) вызывают нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта. Что касается в/м введения препаратов железа, то инъекции достаточно болезненны, возможно развитие абсцессов и, кроме этого, при данном способе введения около 30% железа задерживается локально в макрофагах. Поэтому, принимая во внимание патогенетические особенности нарушений метаболизма железа у онкологических больных, для быстрого восполнения его дефицита целесообразно использование в/в препаратов железа.

При лечении анемии, ассоциированной с ХТ, у онкологических больных в/в препараты железа гораздо эффективнее пероральных. Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что терапия в/в препаратами железа сопровождается большим приростом Hb по сравнению с приемом внутрь или плацебо. При этом значимых различий по гематологическому ответу между пероральным приемом железа и плацебо не выявлено. Использование в/в монотерапии железом является клинически обоснованным, быстрым и эффективным методом лечения анемии у онкологических больных, имеет преимущество в терапии как абсолютного, так и функционального дефицита железа. В ряде клинических исследований, касающихся оценки эффективности монотерапии в/в препаратами железа при коррекции анемии у онкологических больных (база данных PubMed 2007–2019 гг.), доказано повышение уровня Hb и снижение потребности в трансфузиях аллогенных донорских эритроцитов.

В комбинации со стимуляторами эритропоэза применение в/в препаратов железа также ассоциируется с большей частотой и скоростью гематологического ответа. По результатам метаанализа рандомизированных контролируемых исследований по изучению эффективности пероральных и парентеральных препаратов железа у онкологических больных, получаюших ЭСП (n=1606), проведенного F. Petrelli и соавт., было показано, что парентеральная терапия железом ведет к снижению риска гемотрансфузии на 23% и увеличению вероятности ответа на ЭСП на 29%, в то время как терапия пероральными формами железа не оказала влияния на эти показатели. Кроме этого, при в/в введении железа доказана возможность уменьшения кумулятивной дозы ЭСП, что имеет важное значение для безопасного лечения этими препаратами.

Современные парентеральные препараты железа удобны тем, что в зависимости от применяемого железосодержащего комплекса можно одномоментно или дробно за несколько инфузий ввести всю необходимую дозу и длительное время поддерживать уровень Hb. Разовые дозы и длительность инфузии в/в препаратов железа различны и зависят от профиля их безопасности. Стабильные комплексы железа могут вводиться однократно в высоких дозировках, лабильные соединения железа, высвобождающие его быстрыми темпами, назначают в меньших разовых дозах и с большей частотой.

Декстран железа характеризуется высокой структурной гомогенностью и стабильностью, возможно однократное введение, однако длительность инфузии доходит до 6 часов, и применение препарата связано с повышенным риском аллергических реакций. Поэтому пациент должен находиться под наблюдением врача не только во время инфузии декстрансодержащих препаратов, но и не менее часа после ее окончания. Сахарат железа обладает хорошим профилем безопасности и переносимости, максимальная разовая доза составляет 500 мг, время инфузии 3,5–4,5 часа. В зависимости от исходного уровня Hb

инфузию препарата повторяют 1–3 раза в неделю. Перед началом введения декстрана железа и сахарата железа необходимо ввести тестовую дозу. Глюконат железа относится к комплексам с низкой молекулярной массой и менее стабилен, быстро высвобождает железо в плазму, которое в свободном состоянии может привести к индуцированному свободными радикалами перекисному окислению липидов и повреждению тканей, поэтому применяется в низких разовых дозировках. При этом в результате высокой почечной экскреции значительная часть поступившего железа не используется для эритропоэза. Карбоксимальтозат железа является высокомолекулярным, недекстрановым железоуглеводным коллоидом с медленным физиологичным высвобождением железа, крайне редко вызывает реакции гиперчувствительности и может вводиться в однократной разовой дозе до 1000 мг не менее чем за 15 минут, без проведения тест-дозы. Олигоизомальтозат железа также обеспечивает контролируемое высвобождение биодоступного железа, возможна однократная в/в инфузия в высокой разовой дозе – до 1000 мг в течение более 30 минут, не требуется тест-дозы, однако следует с осторожностью применять его у пациентов, сенсибилизированных к декстрану. Поэтому после окончания инфузии пациент не менее часа обязательно должен находиться под медицинским наблюдением.

Одним из широко дискутируемых вопросов клинической безопасности применения парентеральных препаратов железа является риск развития инфекций. Несмотря на то что анализ существующих данных не показал увеличения частоты инфекционных осложнений у онкологических пациентов при лечении анемии парентеральными препаратами железа, все же следует избегать назначения в/в железа при активном инфекционном процессе. Кроме этого, целесообразно воздерживаться от назначения парентеральных препаратов железа в дни введения отдельных цитостатиков (в частности, антрациклинов и препаратов платины) в связи с их потенциально возможным взаимодействием и оставлять между их инфузиями интервал в несколько дней.

ВИТАМИН-ДЕФИЦИТНЫЕ АНЕМИИ

Назначение витамина B_{12} и фолиевой кислоты онкологическим больным возможно лишь с осторожностью, по строгим показаниям и только при доказанном их дефиците. Целенаправленных исследований эффективности и безопасности применения данных препаратов у онкологических пациентов не проводилось. При установленном дефиците витамина B_{12} назначают цианокобаламин. Разовая доза, режим введения и длительность терапии могут различаться. Наиболее часто витамин B_{12} назначают парентерально в дозе 200–400 мкг/день 2–4 недели или 500 мкг через день до купирования анемии. В более тяжелых случаях витамин B_{12} применяют в дозе 1000 мкг/день 7–14 дней, далее раз в неделю до купирования анемии с поддерживающей терапией 1000 мкг/ежемесячно в течение всей жизни.

При дефиците фолиевой кислоты последнюю назначают по 2–5 мг/день в течение 4–6 недель.

ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПРОГНОЗ

Анемия крайне негативно сказывается на состоянии онкологических больных, существенно ухудшает качество жизни и ассоциируется со снижением выживаемости при большинстве типов злокачественных опухолей. Своевременная и эффективная коррекция анемии (заместительные гемотрансфузии, стимуляция эритропоэза, препараты железа, витамины) может привести к улучшению качества жизни и является важной составляющей лечения онкологического пациента.

Литература

1. *Снеговой А.В., Аапро М., Гладков О.А., Кононенко И.Б., Копп М.В., Королева И.А., Ларионова В.Б., Моисеенко В.М., Поддубная И.В., Птушкин В.В., Чернов В.М. Практические рекомендации по лечению анемии у онкологических больных // Злокачественные опухоли. 2016. № 4. Спецвыпуск 2. С. 368–377. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-368-377.*

2. *Лечение анемии у онкологических больных. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М., 2018. С. 254–259.*

3. *Сушинская Т.В., Ли Е.С., Стуклов Н.И. Анемия в онкологии // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2021;10(1):64—72.*

4. *Caro J.J., Salas M., Ward A. et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review // Cancer. 2001. Vol.91. №12. – P.2214-2221.*

5. *Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Манзюк Л.В., Кононенко И.Б. Анемии в онкологии: современные возможности поддерживающей терапии // Клиническая онкогематология. 2016; 9(3):326–35. DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-3-326-335.*

6. *Новик А.В. Анемия и метаболические расстройства у онкологических больных // Практическая онкология. 2009. Т. 10. № 3. С. 131–140.*

7. *Vaupel P. Hypoxia and aggressive tumor phenotype: implications for therapy and prognosis. Oncologist. 2008;13(suppl 3):21-26. https://doi.org/10.1634/tlieoncologist.13-S3-21.*

8. *Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Матвеева И.И., Добровольская М.М. Ферритин, растворимые рецепторы трансферрина, эритропоэтин у онкологических больных с анемическим синдромом // Материалы конгресса. XI Российский онкологический конгресс. 2007. С. 235.*

9. *Птушкин В.В. Анемии и дефицит железа у онкологических больных // Клиническая онкогематология. 2013. Т. 6. № 1. С. 91–96.*

10. *Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции // Онкогематология. 1'2016. Т. 11:37–46.*

11. *Орлова Р.В., Гладков О.А., Жуков Н.В., Копп М.В., Королева И.А., Ларионова В.Б., Моисеенко В.М., Поддубная И.В., Птушкин В.В. Практические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях // Злокачественные опухоли. Практические рекомендации. RUSSCO#3s2, 2020 (Т. 10). 36. doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-36.*

12. *NCCN Guidelines Version 2.2021, 03.03.2021. Management of cancer-and chemotherapy-induced anemia.*

13. *Филатов Л.Б. Анемии. Методическое пособие для врачей. Екатеринбург, 2006. 91 с.*

14. *Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcome of anemia in cancer: a systematic review of the literature. Am. J. Med. 2004; 116(7); 11-26. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.12.008*

15. *Ludwig H., van Belle S., Barrett-Lee P. et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients // Eur. J. Cancer. 2004. Vol. 40. P. 2293-2306.*

16. *Beale A.L., Penney M.D., Allison M.C. The prevalence of iron deficiency among patients presenting with colorectal cancer. Colorectal. Dis. 2005; 7: 398–402.*

17. *Aapro M., Osterborg A., Gascon P. et al. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron. Ann Oncol. 2012; Vol.23: 1954–1962. doi: 10.1093/annonc/mds112.*

18. *Rizzo J.D., Brouwers M., Hurley P. et al. American Society of Hematology/ American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. Blood 2010; 116: 4045–59.*

19. *Моисеев С.В. Анемия при онкологических заболеваниях // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена, 2012; 1: 77–82.*

20. *Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P. et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. Eur. J. Cancer. 2004; 40(15): 2293–306. doi: 10.1016/j.ejca.2004.06.019.*

21. *Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, Seidenfeld J, Bohlius J, Bennett CL, Celia DF, Djulbegovic B, Goode MJ, Jakubowski AA, Rarick MU, Regan DH, Lichtin AE; American Society of Clinical Oncology; American Society of Hematology. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. J. Clin. Oncol. 2008; 26(l): 132-49. doi.org/10.1200/JCO.2007.14.3396.*

22. *Groopman J, Itri L. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. J Nat Cancer Inst. 1999;91(19): 1616–34. doi: 10.1093/jnci/91.19.1616.*

23. *Andres E., Serraj K., Federici L. et al. Anemia in elderly patients: new insight into an old disorder // Geriatr. Gerontol. Int. 2013. Vol. 13. Pp. 519-527.*

24. *Кулибаба Т.Г., Пчелин И.Ю., Слепых Л.А. Особенности анемического синдрома у онкологических пациентов // Juvenis scientia. 2018. № 9. С. 10–16.*

25. *Клинические рекомендации «В12-дефицитная анемия». Год утверждения 2020. Разработчики: Национальное гематологическое общество, Национальное общество детских гематологов, онкологов и Федерация лабораторной медицины.*

26. *Лапин А. Растворимый рецептор трансферрина (soluble trans-ferrin receptor): новый параметр для определения статуса железа // Лабораторная медицина. 2002;5:9–12.*

27. *Клинические рекомендации Миелодиспластический синдром. Год утверждения 2020. Профессиональные ассоциации: Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», некоммерческое партнерство содействия развитию гематологии и трансплантологии костного мозга «Национальное гематологическое общество».*

28. *Aapro M.S., Link H. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. Oncologist 2008; vol.13, Suppl. 3: 33–36.*

29. *Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 25 ноября 2002 г. № 363 Об утверждении инструкции по применению компонентов крови.*

30. *Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, et al. Blood transfusions, thrombosis and mortality in hospitalized cancer patients. Arch Int Med. 2008; 168(21): 2377–81. doi:10.1001/archinte.168.21.2377.*

31. *Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. J. Natl. Cancer Inst. 2006; 98(10):708–14. doi: 10.1093/jnci/djj189.*

32. *Aapro M., Beguin Y., Bokemeyer C. et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines // Ann. Oncol. 2018. Vol.29. S. 4. Pp. iv96-iv110.*

33. *Bohlius Y, Bohlke K, Castelli R, Djulbegovic B, Lustberg MB, Martino M, Mountzios G, Peswani N, Porter L, Tanaka TN, Tri- firb G, Yang H, Lazo-Langner A. Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. BloodAdv. 2019;3(8):1197-1210. doi.org/10.1182/bloodadvances.2018030387*

34. *US Food and Drug Administration. Epoetin Alfa (Marketed as Epoetin, Procrit) Label. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/ label/2010/103234s5199lbl.pdf (5 September 2011, date last accessed).*

35. *US Food and Drug Administration. Darbepoetin Alfa (Marketed as Aransep) Label. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/ label/2010/103951s5197lbl.pdf.*

36. *Schrijvers D., de Samblanx H., Roila F., on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. Ann. Oncol. 2010; 21 (suppl. 5): v244—7.*

37. *Mhaskar R., Wao H., Miladinovic B., Kumar A., Djulbegovic B. The role of iron in the management of chemotherapy-induced anemia in cancer patients receiving erythropoiesis-stimulating agents. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(2):CD009624.*

38. *Tonelli M., Hemmelgarn B., Reiman T. et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis // CMAJ. 2009. Vol.180. №11. P. E62-E71.*

39. *Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. Br J Cancer. 2010;102(2):301—15. doi: 10.1038/sj.bjc.6605498.*

40. *Oncologic Drug Advisory Committee (ODAC) Meeting Information Package. Darbepoetin alfa (BLA #103951) and Epoetin alfa (BLA #103234). www.scribd.com/doc/1117102/US-Food-and-Drug-Administration-20074301b20101Amgen. (accessed 20.02.2016).*

41. *Levine M.N., Lee A.Y., Kakkar A.K. Thrombosis and cancer. Am Soc Clin Oncol Ed Book. 2005. P. 748—757.*

42. *Rodgers G.M., Becker P.S., Blinder M. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer- and Chemotherapy-induced Anemia // JNCCN. 2012. Vol. 10. P. 628-653.*

43. *Bohlius J., Tonia T., Schwarzer G. Twist and shout: one decade of meta-analyses of erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients // Acta Haematol.2011. Vol. 125. P. 55-67.*

44. *Ludwig H., Crawford J., Osterborg A. et al. Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. P. 2838-2847.*

45. *Macdougall I.C. Strategies for iron supplementation: oral versus intrave- nous. Kidney Int. Suppl. 1999; 69: S61-S66.*

46. *Beguin Y. Prediction of response and other improvements on the limita- tions of recombinant human erythropoietin therapy in anemic cancer patients. Haematologica 2002; 87: 1209—21.*

47. *Auerbach M., Ballard H., Trout J., McIlwain M., Ackerman A., Bahrain H. et al. Intravenous iron optimizes the response to re- combinant human erythropoietinin cancer patients with chemo- therapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. J. Clin. Oncol. 2004; 22 (7): 1301-7.*

48. *Henry D., Auerbach M., Tchekmedyiand S., Laufmane L. Intrave- nous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer re- ceiving chemotherapy. Oncologist. 2007; 12 (2): 231-42.*

49. *Rodgers GM, Gilreath JA. The role of intravenous iron in the treat- ment of anemia associated with cancer and chemotherapy. Acta Haematol. 2019;142(1):13-20. doi.org/10.1159/000496967.*

50. *Petrelli F., Borgonovo K., Cabiddu M., Lonati V., Barni S. Addition of iron to erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients: a meta-analysis of randomized trials. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2012; 138 (2): 179-87.*

51. *Hedenus M., Nasman P., Liwing J. Economic evaluation in Sweden of epoetin beta with intravenous iron supplementation in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies not receiving che- motherapy. J. Clin. Pharm. Ther. 2008; 33: 365—74.*

52. *Bailie G., Horl W., Verhof J. Differences in spontaneously reported hypersensitivity and serious adverse events for intravenous iron preparations: comparison of Europe and North America. Drug Res. 2011; 61: 267—75.*

Лучевой мукозит при лечении пациентов со злокачественными опухолями головы и шеи

А.Р. Геворков, А.В. Бойко, С.В. Шашков

Для цитирования: Лучевой мукозит при лечении пациентов со злокачественными опухолями головы и шеи / А.Р. Геворков, А.В. Бойко, С.В. Шашков // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 458—469.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Мукозит является частым побочным эффектом консервативного противоопухолевого лечения и характеризуется воспалительной реакцией со стороны слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Лучевой мукозит относится к ранним лучевым реакциям, проявляющимся в процессе лучевой терапии (обычно после 5—10 фракций) или в ближайшие сроки после ее завершения.

Исторически ранее повреждение слизистой орофарингеальной области у больных, получающих противоопухолевое лечение, обозначали термином «стоматит». Однако такой термин был не вполне специфичен, поскольку характеризовал патологические изменения слизистых в различных клинических ситуациях, включая инфекционную этиологию. В связи с этим было введено понятие мукозита как специфического поражения на фоне противоопухолевого лечения, что с 2007 года нашло отражение в МКБ 9. В МКБ 10 оральный мукозит соответствует коду K12.3 и предусматривает уточнение причин его развития (медикаментозный, лучевой и др.).

КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящее время применяется несколько классификаций мукозита. Так, общепринятой является классификация Национального института рака США – Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE; версия 4.03), согласно которой выделяют 5 степеней лучевых реакций (табл. 1).

Согласно классификации ВОЗ, по клинической картине также выделяют 5 степеней эпителиита – от 0 до 4, в зависимости от состояния слизистой (эритема – изъязвление) и возможности приема пищи *per os* (табл. 2).

Таблица 1. ***Классификация мукозита CTCAE, версия 4.03***

Степень тяжести	Критерии
I	Бессимптомное течение или легкие проявления. Назначения не требуются
II	Умеренно выраженный болевой синдром; пероральное питание может быть продолжено; показана щадящая диета
III	Выраженный болевой синдром; пероральное питание затруднено

IV	Жизнеугрожающее состояние; показана срочная медицинская помощь
V	Смерть

Таблица 2. ***Классификация мукозита ВОЗ***

Степень тяжести	Описание
0	Нет проявлений
1	Эритема и болезненность
2	Изъязвление, возможность есть твердую пищу
3	Изъязвление, обусловливающее необходимость жидкого питания
4	Изъязвление, не позволяющее питаться через рот

Отдельный интерес представляет классификация, разработанная для оценки тяжести стоматита, индуцированного применением ингибитора mTOR -эверолимуса (mTOR inhibitor-associated stomatitis, mIAS), сочетающая субъективную оценку выраженности болевого синдрома и характеристику состояния слизистых (табл. 3).

Таблица 3. ***Классификация мукозита mIAS***

Степень тяжести	Субъективная	Объективная
0	Боли нет	Видимых изменений нет
1	Боль в орофарингеальной области, по шкале 1–2	Эритема в полости рта и/ или глотке
2	Боль в орофарингеальной области, по шкале 3–5	Изъязвление в полости рта и/ или глотке – менее 7 дней
3	Боль в орофарингеальной области, по шкале 6–10	Изъязвление в полости рта и/ или глотке – менее 7 дней

Предлагаемая классификация обеспечивает преемственность проявлений, порядок в учете и подходах к лечению. В то же время в отечественной практике нередко можно встретить принятую ранее классификацию согласно клиническим проявлениям (катаральный, островковый, сливной, язвенно-пленчатый эпителиит), которая при ближайшем рассмотрении может быть соотнесена со шкалой CTCAE.

Развитие и течение местных лучевых реакций характеризуется определенной фазностью. В интервале доз от 10 до 20 Гр возникают гиперемия и отек слизистой, соответствующие I–II степени эпителиита CTCAE (рис. 1).

По мере увеличения доз до 30 Гр при химиолучевом лечении нередко развивается сливная форма, соответствующая III степени (рис. 2).

Сливной эпителиит, как наиболее выраженное проявление местной лучевой реакции, обычно сопровождается сильными болями, затрудняющими речь и прием пищи, позывами к рвоте, а в отдельных случаях приводит к ухудшению общего состояния и гипертермии. Кроме того, дефекты слизистой оболочки могут стать входными воротами для оппортунистических инфекций, например кандидоза.



Рис. 1. ***Лучевой мукозит II степени по шкале CTCAE***



Рис. 2. ***Лучевой мукозит III степени по шкале CTCAE***

Спустя 1,5–2 недели по окончании лучевой терапии проявления реакции слизистых оболочек обычно купируются (рис. 3). Вкусовые ощущения начинают восстанавливаться через 1–2 мес. и полностью чаще всего приходят в норму через 3–6 мес., а слюноотделение – через 2–5 мес., но иногда и в более поздние сроки.

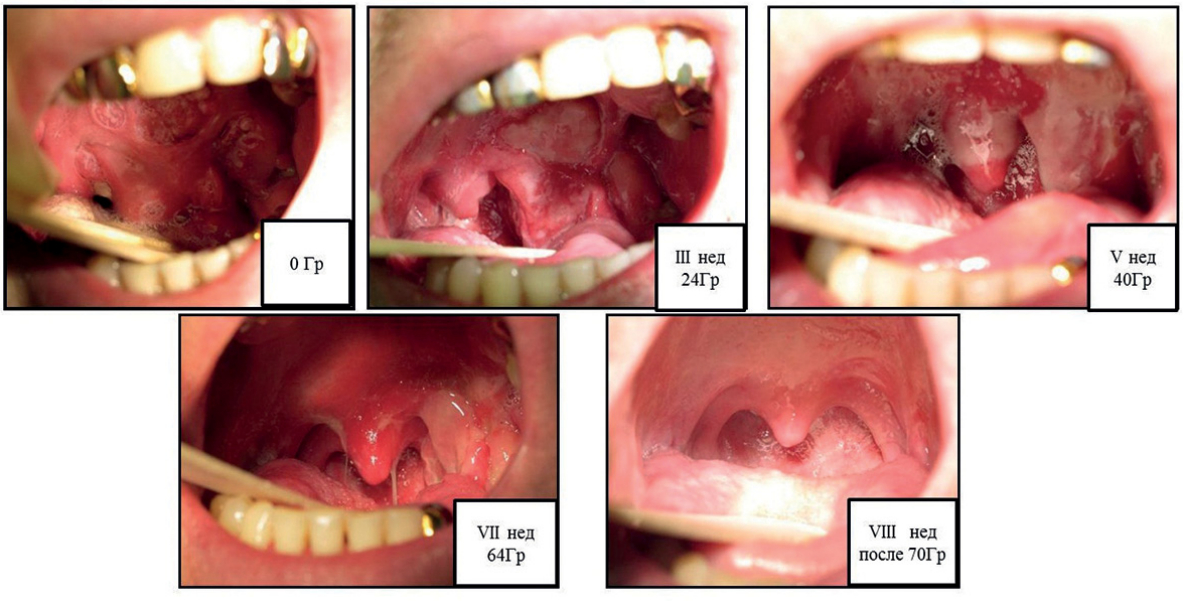


Рис. 3. ***Динамика развития лучевого мукозита в процессе проведения химиолучевой терапии***

Иногда у пациентов при продолжении облучения на фоне лучевого мукозита III степени (CTCAE) развивается дальнейшее повреждение слизистой оболочки облучаемой области с формированием очагов некроза, что, по сути, уже является лучевым повреждением, а не реакцией. Оно может угрожать жизни пациента и требует немедленной медицинской помощи в условиях стационара. Постлучевой некроз мягких тканей все же чаще всего относится к отсроченным поздним осложнениям (более 3–6 мес. от момента завершения облучения).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Лучевой мукозит возникает у 60–70% больных орофарингеальным раком при проведении стандартного режима фракционирования и практически у 100% больных при нетрадиционных режимах или химиолучевой терапии. Отечественные и зарубежные радиотерапевты отмечают, что более чем в 40% при проведении облучения с лекарственной модификацией развиваются побочные эффекты тяжелой степени. В то же время, в отечественных работах частота тяжелых лучевых повреждений, как правило, не превышает 10–20%.

ЭТИОЛОГИЯ

Лучевой мукозит может развиться при проведении лучевой терапии в любом отделе пищеварительного тракта — от преддверия полости рта до прямой кишки и ануса. Это связано с выраженной пролиферативной активностью клеток эпителия и высокой их чувствительностью к ионизирующему излучению.

Радиочувствительность слизистых оболочек зависит от их гистологического строения и бывает различной даже в пределах одного органа. Например, слизистая оболочка мягкого неба и небных дужек, имеющая неороговевающий эпителий, обладает большей чувствительностью к излучению, чем слизистая оболочка твердого неба, десен, спинки языка и щек, состоящей из ороговевающего эпителия. В результате лучевая реакция в чувствительных слизистых мягкого неба, небных дужек, дна полости рта возникает и заканчивается раньше, чем изменения на слизистой щек и спинки языка. Свою роль в формировании эпителиита играют нарушение слюноотделения и изменение вкусовых ощущений.

Выделяют несколько этапов развития мукозита:

1. Инициирование. Происходит прямое повреждение ДНК клеток. Также образуются свободные кислородные радикалы, которые разрушают сами клетки, что в свою очередь приводит к высвобождению эндогенных связанных с повреждением молекул (CRAMP).

2. Ответ на первичное повреждение. Ионизирующее излучение в сочетании с воздействием свободных радикалов и эндогенными молекулами повреждения запускает каскад реакций, включая активацию факторов транскрипции, таких как ядерный фактор Kappa-B (NFkB), p53 и др. В итоге активируется до 200 генов, отвечающих за продукцию провоспалительных цитокинов, индукцию стресс-опосредованных факторов (циклооксигеназа-2, супероксиддисмутаза и др.) и молекул адгезии. Кроме того, апоптоз клеток также может приводить к активации NFkB.

Существуют и другие пути реализации ответа на повреждение, включая изменения азотистого обмена, сигнальные пути B-клеточных рецепторов, P13K / AKT, митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), фибринолиз, а также индукцию матриксных протеиназ.

Первые две фазы реализуются практически немедленно после лечения, однако изменения происходят на внутриклеточном уровне и затрагивают подслизистый слой с последующей гибелью стволовых клеток эпителия. Клинически изменения реализуются с отсрочкой в 4–5 дней от начала облучения с дополнительной их интенсификацией при подведении каждой дополнительной фракции ионизирующего излучения.

3. Передача сигналов. Происходит дальнейшая реализация эффекта молекул, индуцированных во время второй фазы. При этом срабатывают обратные положительные и отрицательные связи. Так, фактор некроза опухоли (TNF) активирует апоптоз, с активацией NFkB, сигнальных путей MAPK и Jun-N терминальных киназ.

4. Изъязвление. В результате повреждения базального слоя эпителия развиваются эрозивные изменения на всю толщу слизистой, что дает яркую клиническую картину. Язвы колонизируются как грам-положительными, так и грам-отрицательными бактериями, что в свою очередь провоцирует дальнейшее повреждение эпителия за счет инфильтрации тканей макрофагами с повышением уровня провоспалительных цитокинов.

5. Заживление. Процесс заживления эпителия происходит под влиянием сигналов, исходящих из внеклеточного матрикса подслизистого слоя. Последние направлены на миграцию, пролиферацию и дифференцировку клеток эпителия на границе с язвенным поражением. В результате под слоем налета и фибрина происходит восстановление целостности слизистых. Эпителизация эрозий после окончания лучевой терапии, как правило, происходит в течение 10–15 дней. Скомпрометировать течение лучевого мукозита могут активное вторичное инфекционное поражение слизистых, ксеростомия и механические травмы в процессе приема пищи и санации полости рта и глотки.

К факторам риска возникновения и развития тяжелых побочных эффектов можно отнести истощение и тяжелое психологическое состояние больного, пожилой возраст, сопутствующие заболевания, травмы слизистых полости рта и глотки, наличие кариозных зубов, выраженный болевой синдром, курение и прием алкоголя (рис. 4). Подготовка к лечению и адекватное ведение пациентов являются настолько важной задачей, что участие профильных смежных специалистов в составе мультидисциплинарной команды (альголога, специалиста по питанию, стоматолога и др.), а также объем сопроводительной

ПАЦИЕНТ	БОЛЕЗНЬ	ЛЕЧЕНИЕ
• истощение • пожилой возраст • женский пол • сопутствующие заболевания • травмы слизистых полости рта • плохое состояние зубов • курение/прием алкоголя	• первичная опухоль полости рта, носо- или ротоглотки • распространенный процесс	• СОД ЛТ>50 Гр • нетрадиционные режимы фракционирования (>1 сеанса/сут) • одновременное ХЛЛ • предшествующая ХТ • большой объем облучаемых слизистых

Рис. 4. ***Факторы риска возникновения мукозита 3⩾ степени RTOG***

терапии указываются в международных рекомендациях как обязательное условие успешного лечения больных с опухолями головы и шеи.

В другую группу факторов риска возникновения побочных эффектов относятся характеристики опухолевого процесса. Локализация в полости рта и глотке, а также значительное местное распространение злокачественного новообразования позволяют говорить о высокой вероятности выраженного проявления побочных эффектов химиолучевой терапии.

Третья группа факторов объединяет параметры противоопухолевого лечения. Следует ожидать появления выраженных побочных эффектов при подведении высоких суммарных доз ионизирующего излучения (СОД более 50 Гр), применении нетрадиционных режимов фракционирования с интенсивным подведением доз, одновременном химиолучевом лечении, предшествующей индукционной химиотерапии, большом объеме облучаемых тканей.

ЛЕЧЕНИЕ

Ведение больных с лучевым мукозитом требует комплексного подхода, включающего как минимум три базовых компонента терапии сопровождения: ранозаживление, обезболивание и нутритивную поддержку. Немаловажным является обеспечение контакта с пациентом и его комплаентности к лечению на всех его этапах. Оговоримся, что понятие терапии сопровождения намного шире и подразумевает также проведение детоксикационной терапии, коррекции гематологической токсичности, противоязвенной, противорвотной, антибиотической терапии и др. Выделение же вышеуказанных основных трех компонентов обосновано обязательностью их применения у всех пациентов и необходимостью их объединения в один взаимосвязанный комплекс мероприятий (рис. 5).

Ранозаживление показано с момента проявления лучевого мукозита до полного его стихания и обеспечивается локальной обработкой слизистых оболочек полости рта и глотки ранозаживляющими материалами (гели, раствор мочевины и др.). Всем пациентам до обработок рекомендуется регулярное орошение полости рта изотоническим раствором с удалением остатков пищи и накопившихся выделений. В отечественной практике в качестве средства борьбы с лучевым мукозитом часто применяется наногель российского производства на основе альгината натрия с депонированным деринатом.



Рис. 5. ***Комплекс мероприятий терапии сопровождения***

Непосредственно методика обработок заключается в самостоятельном нанесении (после предварительной санации ротовой полости) 5 мл ранозаживляющего средства на слизистую оболочку полости рта. Длительность аппликации препарата составляет 15 минут с периодическим распределением его по полости рта языком и последующим проглатыванием мелкими цедящими движениями (за исключением средств с добавлением лидокаина – их не рекомендуется глотать в связи с риском аспирации). При развитии лучевого мукозита I степени обработки производятся 3 раза в день (утром, после дневного приема пищи и вечером). По мере развития реакций до II степени частота обработок наращивается до 5–7 раз в сутки. При III степени мукозита пациенты обрабатывают полость рта 10–12 раз в сутки. В случае появления локальных очагов изъязвления слизистой оболочки возможно применение локальных аппликаций текстильных ранозаживляющих средств, в том числе в сочетании с жидкими ранозаживляющими средствами (гелями). Салфетки соответствующего дефекту слизистой оболочки размера наносятся на 30–40 минут ежедневно, 3 раза в день. Аппликации, как правило, проводятся до стихания мукозита до II степени по RTOG. Далее продолжается применение геля или других ранозаживляющих средств по ранее описанной схеме вплоть до стихания реакций.

Обезболивание проводится согласно Клиническим рекомендациям по обезболиванию Министерства здравоохранения Российской Федерации с применением так называемой «лестницы» ВОЗ по выраженности болевого синдрома. Предусмотрена возможность коррекции рекомендаций в зависимости от динамики боли как в процессе всего химиолучевого лечения, так и после его завершения. Эффективность проводимой обезболивающей терапии оценивается при помощи нумерологической оценочной шкалы (НОШ) и визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) – рис. 6, с учетом показателей качества жизни, согласно опросникам EORTC C30 и H&N35.



Рис. 6. ***Шкалы для оценки интенсивности боли. Клинические рекомендации МЗ по хроническому болевому синдрому у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной помощи, 2016***

По мере развития болевых ощущений на фоне лучевых реакций делаются назначения и осуществляется их коррекция с учетом патогенеза боли, ее интенсивности, а также времени возникновения и провоцирующих факторов (прием пищи, сухость слизистых оболочек в ночное время, обработки полости рта и глотки). Нередко применяют схемы с комбинацией форм препаратов, различных по длительности и интенсивности действия (капсулы, внутримышечные инъекции, трансдермальные пластыри), профилю их побочных эффектов (запоры, слабость, потенцирование изъязвления слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта и др.), а также удобству применения для больного (с учетом затрудненного глотка на фоне мукозита).

Нутритивная поддержка проводится согласно алгоритмам ESPEN/RUSSCO с учетом критериев риска развития нутритивной недостаточности (MUST, NRS-2002, SGA, GLIM). Основным исследуемым параметром является индекс массы тела – величина, позволяющая оценить степень соответствия массы человека и его роста и тем самым косвенно составить представление о том, является ли масса недостаточной, нормальной или избыточной. Индекс массы тела больного отражает состояние обмена веществ, а значит, и готовность организма к нагрузкам в виде введения противоопухолевых препаратов, ионизирующего излучения и лизиса опухоли. Также оценивают уровень белка в сыворотке крови и темпы потери веса до начала и по окончании лучевого лечения.

Нарастание явлений лучевого мукозита сопровождается нарушением глотания за счет отека и воспаления мягких тканей и мышц ротоглотки. Кашель после глотания, изменение тембра голоса («журчащий») или клинические признаки инфекции органов грудной полости могут свидетельствовать в пользу высокого риска аспирации с последующей пневмонией. Дисфагия требует контроля проявлений вторичной инфекции и специального обучения пациента профилактике аспирации.

Показаниями к нутритивной поддержке являются:

- индекс массы тела <20 кг/м^2;
- потеря более 5% массы тела за предшествующие 6 мес.;
- гипопротеинемия <60 г/л или гипоальбуминемия <30 г/л;
- невозможность адекватного питания через рот.

Лечебное питание назначается согласно принципам дополнительного обеспечения энергией – 300–400 ккал/сут, а также белком – 0,3–0,5 г/кг + 50%. Расчет калоража проводили из расчета 25–30 ккал/кг/день, при суточной дозе белка не менее 1 г/кг. Наиболее предпочтительно назначение приема лечебного питания методом сипинга, представляющего собой пероральное потребление питательных смесей мелкими глотками. При высоком риске длительного нарушения питания per os следует обсудить вопрос о наложении гастростомы (предпочтительно пункционной).

Условно говоря, можно выделить четвертый компонент программы, а, по сути, обязательное условие для успешной реализации вышеописанных трех – обеспечение комплаентности пациентов к лечению. Обязателен контакт с больными, иначе терапия сопровождения может быть скомпрометирована за счет невыполнения вышеуказанных рекомендаций. Психологическое сопровождение следует обеспечивать на всех этапах ведения пациентов.

Также пациентам, в случае присоединения вторичной инфекции в области облучения (полость рта, глотка), особенно с элементами абсцедирования, проводится антибиотическая местная и системная терапия.

Ксеростомия является провокатором выраженного мукозита. Чаще следует пить воду, чтобы уменьшить сухость. Ряд международных специалистов рекомендуют применять искусственную слюну, полоскать рот слабым раствором пищевой соды в теплой воде, а также использовать жевательную резинку без сахара, чтобы стимулировать выделение слюны.

ПРОФИЛАКТИКА

До начала лучевого лечения

В настоящее время достаточно эффективной профилактики мукозитов, позволяющей полностью избежать развития лучевой реакции слизистых, не существует, а основную роль играет адекватная сопроводительная терапия. В то же время важной мерой первич-

ной профилактики являются рациональное дозиметрическое планирование и точная реализация плана облучения в пределах толерантности нормальных тканей.

Профилактические мероприятия в рамках подготовки к лучевому и химиолучевому лечению целесообразно начинать за несколько недель до начала терапии. Необходимо заранее (за 14 дней) санировать полость рта (удаляют корни и кариозные зубы, а также снимают металлические коронки в зоне облучения). Некоторые пациенты поступают на лечение со скомпрометированными хроническим воспалением, изъязвлением и грибковым поражением слизистых оболочек, в том числе на фоне курения (рис.7а). Схожая картина нередко наблюдается в глотке: фарингиты, тонзиллиты, грибковое и бактериальное поражение (рис. 7б).

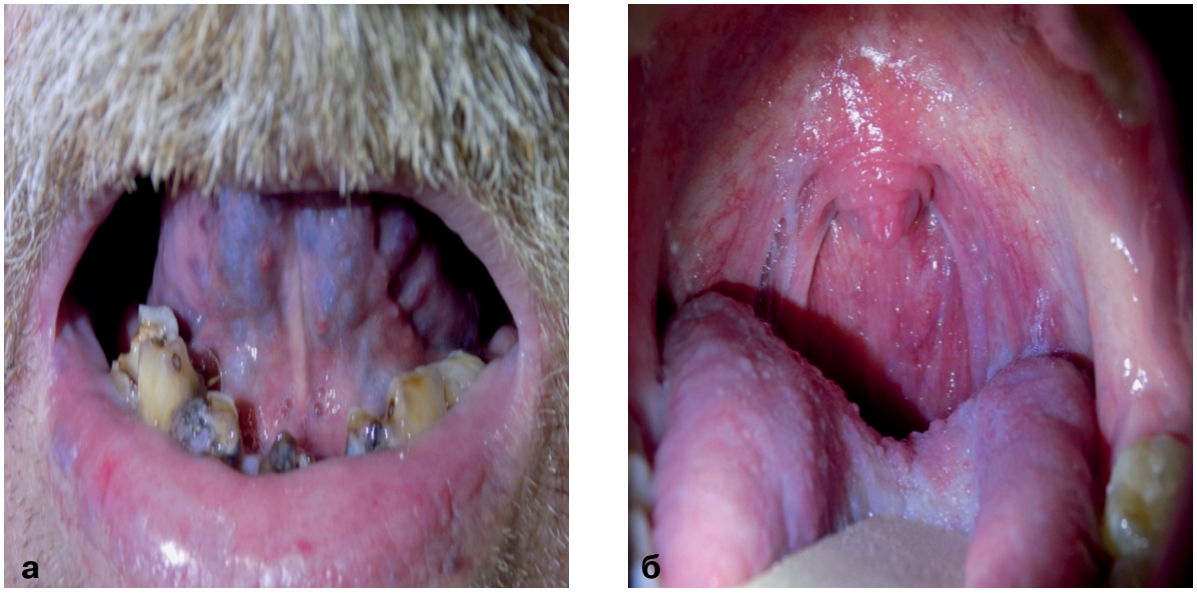


Рис. 7. ***Скомпрометированная на фоне курения слизистая оболочка ротовой полости и кариозные зубы (а) и скомпрометированная на фоне курения слизистая глотки (б) перед лучевой терапией***

Для экранирования и выведения из области облучения зубов, слизистой оболочки полости рта и языка используют защитные приспособления в виде капп и кляпов. Больным рекомендуют ежедневно полоскать полость рта. Назначают механически и химически щадящую, богатую белком диету, исключают употребление алкогольных напитков и запрещают курение. Следует исключить грубую, острую, пряную, кислую, горячую и холодную пищу.

Всем пациентам дают рекомендации по санации и защите слизистых оболочек, в том числе пищевому «поведению».

Показаниями к нутритивной поддержке являются:

• Полоскание полости рта и глотки теплыми дезинфицирующими растворами, например, отваром ромашки, зверобоя, шалфея и др. (3–5 раз в день).

• Дополнительное увлажнение полости рта и глотки (промывание носо- и ротоглотки через нос физиологическим раствором (раствором Рингера, официнальными препаратами на основе изотонического раствора соли).

• Исключение алкоголя, курения, грубой, горячей и острой пищи, кислых соков и фруктов.

• Чистка зубов мягкой, желательно силиконовой напальчниковой щеткой без агрессивной зубной пасты и с регулированием усилия нажатия на десну.

• С начала лечения переход на полужидкую или пюреобразную пищу (разводить еду молоком или водой, используя блендер или миксер). Оптимальна пища на пару, вареная, измельченная или протертая. Питание должно быть частым и небольшими порциями.

• Употребление больших объемов жидкости (кисели, компоты, отвар шиповника, некислый морс).

• Проглатывание пищи и воды мелкими цедящими движениями.

• Избегать пустого (сухого) глотка в течение дня. Носить с собой бутылочку с теплой негазированной водой.

После завершения лучевого лечения

Развитие лучевых реакций носит отсроченный характер, так что после завершения облучения мукозит, как правило, сохраняется около 3 недель (среднее время обновления слизистой составляет 21 день). По мере постепенного стихания эпителиита корректируются характер и интенсивность терапии сопровождения вплоть до полной отмены назначений. Тем не менее профилактика реверса мукозита может потребоваться и при наступлении клинического благополучия. Так, известны случаи, когда после практически полного стихания лучевых реакций при нарушениях охранительного режима питания (травма горячей или грубой пищей, ожог глотки крепким алкоголем и др.) возвращался мукозит II—III степени, требовавший нового периода реабилитации и терапии сопровождения практически с нуля (3 и более недель).

Следует помнить, что в постлучевом периоде нормальные ткани, подвергшиеся облучению, очень ранимы, поэтому к ним нужно относиться бережно. В ранние сроки не рекомендуется без крайней необходимости выполнение инвазивных диагностических процедур и биопсии. Показан подбор диеты, при целесообразности в сочетании с противорефлюксными препаратами. Травмы, алкоголь, курение, раздражающая пища легко вызывают изъязвление слизистой оболочки, что нередко сопровождается обнажением кости нижней челюсти с последующим развитием остеомиелита. Частой причиной постлучевого остеомиелита является удаление зубов в зоне предшествующего облучения, с связи с чем следует по возможности ограничиваться консервативными методами и только в случае необходимости проводить удаление зубов на фоне антибиотической терапии.

ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПРОГНОЗ

Лучевой мукозит, особенно 3⩾ степени RTOG, может нивелировать положительные результаты лучевой/химиолучевой терапии, нередко требует незапланированных перерывов в облучении, отдаляет возможность проведения дальнейших этапов комбинированного и комплексного лечения, а также повышает риск развития иных осложнений противоопухолевого воздействия, усугубляет психическое состояние пациентов и достоверно снижает качество их жизни. Последнее происходит за счет выраженного болевого синдрома, нарушения перорального приема пищи, сниженной физической активности, психологического дискомфорта, пониженной работоспособности и проблем в социализации. Серьезным последствием тяжелого течения лучевых реакций является реализация

плана лучевого лечения в неполном объеме или с потерей эффекта за счет значительных перерывов в облучении, что может приводить к неполному ответу опухоли или даже прогрессированию онкологического заболевания. Также было показано, что неконтролируемое длительное проявление мукозита 3⩾ степени RTOG может быть ассоциировано с повышенным риском последующих лучевых повреждений.

Литература

1. *Кукош М.Ю., Тер-Ованесов М.Д. Роль нутритивной поддержки в лечении и профилактике мукозитов желудочно-кишечного тракта, вызванных химиолучевой терапией // Медицинский алфавит. 2016. № 18. Т. 1. Диагностика и онкотерапия. С. 5–8.*

2. *Лучевая терапия злокачественных опухолей. Руководство для врачей / Под ред. Е.С. Киселевой. М.: Медицина, 1996. 464 с.*

3. *Привалов А.В. Осложнения комбинированного лечения злокачественных новообразований и анализ их взаимосвязи // Известия Челябинского научного центра. 2003. Вып. 3 (20). С. 125–131.*

4. *Снеговой А.В., Лейдерман И.Н., Салтанов А.И., Стрельчук В.Ю. Основные принципы и технологии клинического питания в онкологии: Методическое руководство для врачей. М., 2006.*

5. *Сокуренко В.П. Опыт конформной лучевой терапии больных с опухолями орофарингеальной зоны / В.П. Сокуренко, Л.И. Корытова, Т.Н. Бочкарева //Медицинская физика. 2009. Т. 41. № 1. С. 39.*

6. *Сопроводительная терапия в онкологии. Практическое руководство / Под ред. С.Ю. Мооркрафта, Д.Л.Ю. Ли, Д. Каннингема; пер. с англ.; под ред. А.Д. Каприна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 432 с.*

7. *Цыб А.Ф., Мардынский Ю.С. Терапевтическая радиология: руководство для врачей. М.: ООО «МК», 2010. С. 105–160.*

8. *Ярмоненко С.П. с соавт. Клиническая радиобиология. М.: Медицина, 1992.*

9. *Argiris A, Brockstein BE, Haraf DJ, et al. Competing causes of death and second primary tumors in patients with locoregionally advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. Clin Cancer Res 2004; 10:1956–1962*

10. *Bensinger W. et al. NCCN Task Force Report. prevention and management of mucositis in cancer care. J Natl Compr Canc Netw 2008; 6 Suppl 1:S1–21; quiz S22–S24.*

11. *Brady O, Donnelly M, Horgan A, Maher M. Post-radiotherapy side effects for head and neck cancer – the patient's perspective. Proceedings of the Nutrition Society. Harrogate; 2011;70(OCE5): E283.*

12. *Campos M. I., Campos C. N., Aarestrup F. M., Aarestrup B. J. Oral mucositis in cancer treatment: natural history, prevention and treatment. Mol. Clin. Oncol. 2014; 2, 337–340. 10.3892/mco.2014.253.*

13. *Duguet A., Bachmann P., Lallemand Y. Summary report of the standards, options and recommendations for malnutrition and nutritional assessment in patients with cancer. Br. J. Cancer 2003; 89 (1): 92-97*

14. *Epstein J.B., Thariat J., Bensadoun R.J. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship // CA Cancer J. Clin. — 2012. — Vol. 62, N 6. — P. 400–422.*

15. *ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. M. Muscaritoli, J. Arends, P. Bachmann et al. Clinical Nutrition 40 (2021): 2898-2913.*

16. *Galloway T, Amdur R. Management and prevention of complications during initial treatment of head and neck cancer. In: Posner M, Brockstein B, Brizel D, Deschler D (eds). UpToDate.*

17. *Hansen E.K., Roach M. Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology. 3rd Edition. Springer International Publishing AG, 2018. - 937 p. DOI: 10.1007/978-3-319-62642-0.*

18. *Head and neck. Psychological and Psychosocial Effects. Ed. by C.E. Fundakowski. 2020.*

19. *Kang H.S., Roh J.L., Lee S. et al. Noncancer-related health events and mortality in head and neck cancer patients after definitive radiotherapy. A Prospective Study. Medicine (Baltimore). 2016 May; 95(19): e3403.*

20. *Lalla R. V. Management of Oral Mucositis in Patients with Cancer / R. V. Lalla, S. T. Sonis, D. E. Peterson// Dent Clin North Am. 2008. - Vol. 52, Nl.-P. 61-67.*

21. *Mortensen HR, et al. Factors associated with acute and late dysphagia in the DAHANCA 6 & 7 randomized trial with accelerated radiotherapy for head and neck cancer. Acta Oncol 2013;52:1535–1542.*

22. *NCCN Guidelines. Version 3.2021.*

23. *Payakachat N, Ounpraseuth S, Suen JY. Late complications and long-term quality of life for survivors (> 5 years) with history of head and neck cancer. Head Neck 2013; 35: 819–25.*

24. *Radiation Oncology: An Evidence-Based Approach / Ed. by Lu J. J., Brady L. W.- New York: Springer, 2008. 651 p. DOI 10.1007/978-3-540-77385-6*

25. *Radiotherapy in Practice: External Beam Therapy / Ed. by P. Hoskin.- Oxford university press, 2019. - 545 p.; Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology. 3rd Edition.*

26. *Roopashri G. Radiotherapy and chemotherapy induced oral mucositis — prevention and current therapeutic modalities // IJDA. — 2010. — Vol. 2. — P. 174–179*

27. *Rosenthal DI, Trotti A. Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer. Semin Radiat Oncol. 2009; 19: 29–34.*

28. *hah J.P., Patel S.G., Singh B., Wong R. Jatin Shah's head and neck surgery and oncology, fifth edition. Elsevier, 2020. – 859p.; Radiotherapy in Practice: External Beam Therapy / Ed. by P. Hoskin.- Oxford university press, 2019. - 545 p.*

29. *Sonis S., Elting L. S., Keefe D. M., et al. Perspectives on cancer therapy induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology and consequences for patients. // Cancer Suppl. —2004. — Vol. 100 (Suppl. 9). — P. 1995–2025.*

30. *The impact of dose on parotid salivary recovery in head and neck cancer patients treated with tadiation therapy / Li Y., J. M.G. Taylor, R. K. T. Haken et al. //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2007. - Vol.67, N3. - P.660-669.*

31. *Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: A systematic literature review. RadiotherOncol. 2003;66:253–262.*

32. *Vera-Llonch M, et al. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. Cancer 2006;106:329–336.*

33. *Waltham, MA, 2014, Paleri V, Roe JWG, Strojan P, et al. Strategies to reduce long-term post-chemoradiation dysphagia in patients with head and neck cancer: An evidence-based review: Strategies to reduce dysphagia after chemoradiation. Head Neck .2014; 36: 431–43.*

Психологическая помощь и поддержка пациентов с онкологическим заболеванием на паллиативном этапе лечения

Рекомендации для врачей-онкологов

Н.В. Клипинина, А.Е. Хаин, А.Р. Кудрявицкий

Для цитирования: Психологическая помощь и поддержка пациентов с онкологическим заболеванием на паллиативном этапе лечения. Рекомендации для врачей-онкологов / Н.В. Клипинина, А.Е. Хаин, А.Р. Кудрявицкий // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 470—490.

I. ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКЕ ПАЦИЕНТА И ЕГО СЕМЬИ. РОЛЬ И КОМПЕТЕНЦИИ ВРАЧА-ОНКОЛОГА

1. Участие врача-онколога в организации комплексной помощи пациентам и их семьям. На всех этапах лечения (в том числе паллиативном) врач-онколог является ключевой фигурой в организации комплексной (в том числе социально-психологической) помощи пациенту, организуя и координируя слаженную работу мультидисциплинарной команды специалистов. На паллиативном этапе лечения ввиду специфики оказываемой помощи, а также ввиду обилия различных нужд онкологического пациента (медицинских, психологических, социальных, финансовых, духовных) врач-онколог также активно участвует в оценке различных потребностей, выявлении трудностей пациента, привлекая для решения проблем различных специалистов как медицинского, так и психосоциального профиля (психологов, социальных работников, священнослужителей и др.). Это обеспечивает достижение максимально возможного физического и психологического благополучия пациента и его семьи.

2. Использование модели ранней интеграции паллиативной помощи. Для облегчения перевода пациента с куративного этапа лечения, направленного на активное лечение от онкологического заболевания, на этап оказания паллиативной помощи (призванной обеспечить максимально высокое качество жизни пациента и его семьи) рекомендуется опираться на модель ранней интеграции паллиативной помощи. В таком случае куративная и паллиативная команды, имеющие разные функции и задачи, как можно раньше начинают совместное ведение пациента и взаимодействуют с семьей, меняясь лишь долями участия в зависимости от этапа лечения, прогноза, потребностей пациента и его семьи, а также их предпочтений в решении тех вопросов, которые могут существенно повлиять на качество жизни и психологическое благополучие пациента и его близких.

3. Организация непрерывности и преемственности помощи пациенту. В период перевода пациента на паллиативное лечение из одного медицинского учреждения в другое или при выписке домой для оказания дальнейшей паллиативной помощи крайне важно учитывать особую психологическую значимость для эмоционального состояния, адаптации пациента и его семьи обеспечения непрерывности качественной заботы, своевременного подключения и вовлечения тех медицинских учреждений и коллективов, которые будут непосредственно участвовать в оказании пациенту и его семье паллиативной помощи. Это способствует уменьшению тревоги, беспокойства, профилактике чувства потерянности, отвержения и ненужности у пациентов с онкологическим диагнозом и их семей.

4. Современные концепции оказания паллиативной помощи пациентам с онкологическими диагнозами являются пациенто- и семейно-ориентированными. На протяжении всего лечения (начиная с момента постановки диагноза до терминального состояния) наиболее психологически эффективной моделью взаимодействия врача-онколога, пациента и его семьи является партнерская модель отношений, предполагающая активное вовлечение пациента с онкологическим заболеванием в проводимое лечение, поддержание активной, участной и заинтересованной позиции пациента и семьи, своевременное обсуждение вопросов, касающихся прогноза, плана лечения, его возможностей и ограничений, а также совместное принятие важных решений, касающихся здоровья и жизни самого пациента.

Современные подходы к оказанию паллиативной помощи подчеркивают важность не только пациенто-, но и семейно-ориентированного подхода, в котором пациент рассматривается в структуре семейной системы, со своими особенностями взаимодействия, установками, традициями, ресурсами, опытом преодоления сложных ситуаций. Каждый член семьи, включая пациента, имеет свои потребности, интересы, опасения, которые нужно учитывать в процессе разных этапов лечения, при обсуждении и принятии важных решений. Одной из важных задач врача становится модерация внутрисемейного обсуждения сложных и спорных вопросов (способных повлиять на качество жизни пациента на паллиативном этапе лечения), улучшение коммуникации внутри семьи, повышение уровня понимания и доверия в семье. Психологически травмирующим и дезадаптирующим семьи является препятствование посещению или пребыванию с пациентом, общению с ним близких и значимых ему людей во время оказания паллиативной помощи (особенно в терминальный период развития заболевания при нахождении в ОРИТ).

II. РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ЗНАНИЯ И КОМПЕТЕНЦИИ ВРАЧА-ОНКОЛОГА ПРИ ОКАЗАНИИ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ

Для оказания качественной и полноценной помощи пациенту с онкологическим заболеванием на паллиативном этапе лечения врачу рекомендовано владеть следующими важными психологическими знаниями, навыками и компетенциями:

- знанием и пониманием психологической специфики паллиативного этапа лечения и ситуации перевода на паллиатив;
- знанием и пониманием психологических особенностей, трудностей, испытываемых пациентами с онкологическими заболеваниями в этот период;
- знанием и пониманием реакций пациентов и их семей на ухудшение состояния и паллиативную ситуацию;
- навыком оценки психоэмоционального дистресса пациентов и определения потребности в психологической, социальной помощи;
- навыками оказания психологической поддержки пациентам и их семьям;
- навыками общения с пациентами и их близкими (коммуникативными навыками);
- навыками информирования пациентов на этапе перевода на паллиативное лечение и непосредственно на паллиативном этапе лечения в ситуациях ухудшения самочувствия;
- навыками помощи в организации жизни пациента и его семьи в терминальном периоде болезни (конце жизни);
- знаниями о факторах, этапах, способах профилактики эмоционального выгорания в процессе работы;

• навыками самоподдержки в эмоционально-сложных ситуациях и взаимоподдержки в коллективе.

III. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО УЛУЧШЕНИЮ АДАПТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ В СИТУАЦИИ ПЕРЕВОДА НА ПАЛЛИАТИВ И НА ПАЛЛИАТИВНОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ

1. Психологические трудности и переживания, испытываемые пациентами с онкологическими заболеваниями на паллиативном этапе лечения

Как минимум два *специфических психических парадокса восприятия времени* могут определять сознание пациента и его семьи на данном этапе. В этот период пациенты и семьи как будто получают два противоречивых сигнала – один, связанный с тем, что жизнь заканчивается (все остановилось, скоро — конец), второй – что нужно продолжать жить (продолжать движение, ставить и выполнять новые задачи). Так как оба этих сигнала с психологической точки зрения по-своему верны, для их интеграции в психическую реальность и сохранения душевного равновесия пациенты и семьи часто вынуждены прибегать к защитному игнорированию той или иной части информации. Второй парадокс этого периода связан с восприятием временной перспективы как таковой. Ощущение потери «бесконечности», беззаботности восприятия времени, жесткое ощущение «утекающего» времени, где каждый день, каждый час приближает семью к несчастью, – еще одно тягостное психологическое переживание для пациентов и их семей в этот период. Необходимость переместиться в плоскость жизни «здесь и сейчас», проживания в настоящий момент часто оказывается новой и трудновыполнимой задачей как для пациентов, так и для их близких.

Начало паллиативного лечения практически всегда является крайне тяжелым временем как для пациента, так и для его семьи. Связано это прежде всего с новыми сложными психическими переживаниями, осознаваемыми или плохо осознанными беспокойством, тревогами и страхами. Среди них:

• страх перед распространением заболевания, физическими и психологическими страданиями (сопряженными с переживанием боли и другими тягостными симптомами);

• столкновение и осознание реальности неизбежной смерти (как правило, в течение определенного, небольшого отрезка времени), сильная тревога при размышлении о смерти и умирании;

• переживание чувства одиночества, страх социальной изоляции, отсутствие понимания и поддержки со стороны окружающих;

• беспомощность и бессилие, ощущение отсутствия выбора и возможности влиять на собственную болезнь и жизнь;

• страх оказаться без качественной медицинской помощи;

• страх стигматизации при необходимости получения психологической и психиатрической помощи.

Задачи психологической адаптации в данный период предъявляют экстремальные требования к ресурсам пациента и его семьи. При этом длительное заболевание и лечение к данному моменту могли существенно истощить или лишить пациента и его близких физических и эмоциональных сил, ресурсов, необходимых для проживания нового психологически и физически тяжелого витка жизни. В связи с этим часто оказываются задействованы различного рода психические защиты, например отрицание, призванные смягчить остроту психологического переживания происходящего; именно в этот период

пациентам и их семьям свойственно активизировать поиск альтернативного, нетрадиционного лечения. Поведение пациентов и их близких часто отличается регрессивными или неконструктивными способами взаимодействия (агрессией, повышенной конфликтностью, различного рода манипуляциями).

Особое место в переживаниях пациентов и их семей в период перевода на паллиативный этап лечения может занимать агрессия, направленная в том числе на медицинский персонал. Важно понимать ее психологический смысл. Она может быть как острой реакцией на информацию о завершении куративного этапа лечения, неготовность принимать ситуацию и связанные с ней важные жизненные решения; как эвакуация и проекция на персонал собственного чувства беспомощности, отчаяния, вины. Также именно агрессия является тем начальным этапом, знаменующим начало процесса горевания при столкновении с реальностью неизбежной смерти у пациента и разлуки у его близких.

В то же время пациенты и их семьи обычно остро испытывают ряд психологических нужд, потребностей, неразрывно связанных с медицинской ситуацией, удовлетворить которые во многом предстоит врачу-онкологу. Им необходимо:

• сориентироваться и многократно удостовериться в реальности настоящей ситуации (в некоторых случаях получить второе, а иногда и третье мнение) и неизбежности определенного развития событий, невозможности предотвратить смерть;

• получить описание ожидаемой реальности, связанной с ухудшением течения заболевания и прогнозом, описание динамики развития симптомов в терминальном периоде;

• иметь возможность психологически подготовиться к умиранию, принять необходимые решения относительно окончания жизни, а также собственной смерти;

• необходимость переосмысления своего жизненного пути, образа жизни семьи, смысла болезни и смерти, удостовериться в правильности принимаемых решений относительно текущей ситуации;

• потребность иметь надежду и поддерживать веру в наилучший исход ситуации в целом или в отдельных ее аспектах.

Именно способность пациента/семьи сохранять реалистичную надежду и веру определяет важный психологический ресурс психологического выживания, осмысленного и устойчивого существования в данный период, а также создает важные условия для посттравматического роста как для самого пациента, так и для близких после его смерти.

2. Реакции пациентов и их семей на ухудшение состояния и паллиативную ситуацию. Горевание пациентов и переживание потери их близкими

Понимание переживания потери и горевания, факторов, оказывающих на них влияние, необходимо каждому специалисту в паллиативной помощи, независимо от ее этапа. Это связано с тем, что:

• переживание потери — естественный процесс, который неизбежно присутствует при оказании паллиативной помощи;

• переживание потери связано не только со смертью своей или близкого человека;

• переживание потери многогранно, множественно и может оказывать влияние на состояние пациента, его родных, а также специалиста и коммуникацию на разных этапах оказания паллиативной помощи;

• потеря запускает процесс адаптации к новой жизненной ситуации. Необходимо понимание факторов, осложняющих адаптацию, и того, что может помогать горюющим.

Под потерей понимается утрата значимого объекта психологической реальности, который вносил важный вклад в ощущение человеком безопасности жизни и представления о себе. Специалистам важно знать, что потеря может переживаться не только в ситуации смерти, но и значимых отношений, а также в связи с ожидаемой или случившейся утра-

той желаемого образа будущего и самого себя. Процесс переживания потери называется гореванием. Горюющим может быть сам пациент, знающий о невозможности излечения своего онкологического заболевания, понимающий необходимость перестройки своих планов, связанных с будущим, нарастающие ограничения. Потерю переживают родные и близкие пациента, при этом каждый из них может проходить этот путь со своей скоростью и особенностями.

Существуют различные концепции и модели, объясняющие переживание потери. Однако всех их объединяет понимание горевания как процесса, в котором есть начало, середина и завершение. Наиболее известной является концепция Э. Кюблер-Росс, которая выделяет такие стадии горевания, как:

1. Отрицание: «Нет, этого не может случиться со мной!»
2. Гнев: «Почему со мной?!»
3. Сделка, переговоры: «Можно избежать потери или ее последствий, если делать что-то правильное».
4. Депрессия: «Переживание огромной будущей потери».
5. Принятие: «Смирение с неизбежным».

Модель, предложенная Кюблер-Росс, помогла увидеть логику разворачивающихся во времени переживаний, а также понять состояние горюющих как «нормальные», естественные для всех людей, дестигматизируя их как для специалистов, так и для общества в целом. Тем не менее позднее произошло расширение этого понимания. Как и во всех сложных процессах, в процессе горевания стадии не так четко отделены и не всегда строго следуют друг за другом. Порой эмоциональные состояния могут быть смешанными, быстро сменяться, возвращаться к прежним. Так, стадия отрицания может сосуществовать со стадией гнева, торга или с депрессией, что может осложнять коммуникацию пациента, его родных и врача.

Дж. Ворден предложил свой подход к пониманию горевания как процесса решения четырех психологических задач:

Первая задача – принятие реальности и необратимости потери (запускает весь процесс).

Вторая задача – называние, выражение и понимание всей гаммы чувств, связанных с потерей.

Третья задача – адаптация к изменениям в жизни, произошедшим после потери.

Четвертая задача – изменение эмоционального статуса того, что было утрачено, и продолжение жизни.

Данный подход, не делая фокус на непосредственно переживания, помогает увидеть основные нужды горюющего и дает ориентир для выстраивания системы поддержки, помогающей решить различные актуальные задачи.

Для помощи в решении основных задач, с которыми сталкивается горюющий, рекомендуется:

Для *первой задачи* рекомендуется поддерживать человека, переживающего потерю, рассказывать о ее обстоятельствах, способствовать вербализации всего опыта, который с ней ассоциирован.

Решению *второй задачи* помогает создание доверительных и стабильных отношений со специалистом, в которых возможно и не осуждается выражение всех возможных чувств, которые испытывает человек, переживающий потерю. Тяжелые переживания нередко могут вызывать у врачей желание дистанцироваться, как естественная потребность в защите. Либо, наоборот, могут приводить к сверхвключенности в жизненную ситуацию

пациента и его семьи. Способность сохранять чувствительность, открытость и вместе с тем определенный уровень нейтральности, а также навыки психологического восстановления является крайне важной для эффективного сопровождения и помощи.

Третью задачу, связанную с адаптацией к изменениям жизни в связи с потерей, помогает решить совместный поиск новых смыслов, определение значимых потребностей и приоритетов, и затем составление совместных планов по их достижению и реализации. Необходима также помощь в развитии новых навыков, необходимых для жизни с учетом меняющихся условий.

Изменение места потери в жизни горюющего, помощь в обсуждении традиций сохранения и поддержания памяти, возможности планирования новых дел и отношений способствуют решению *четвертой задачи*.

Среди неблагоприятных факторов, которые осложняют переживание потери, выделяют:

- сочетание потерь, их множественность;
- тяжелые обстоятельства сообщения о потере, информирования (отсутствие подготовки, незнакомые, чужие люди);
- сопутствующие утрате жизненные, социальные трудности;
- недоступность привычной или отсутствие социальной и семейной поддержки;
- личностные особенности горюющего;
- различия в реакции на потерю в семье, снижающие сплоченность, возможность выражения, принятия и разделения чувств.

Информированность специалиста, наличие навыков коммуникации с пациентом и его семьей в условиях переживания потери помогают выстраиванию системы поддержки, предотвращающей или снижающей влияние факторов, осложняющих горевание и создающих риск психологической дезадаптации.

IV. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОЦЕНКЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМ ДИАГНОЗОМ НА ПАЛЛИАТИВНОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ

1. Психоэмоциональный дистресс пациентов с онкологическими заболеваниями на разных этапах лечения. Описанные выше переживания (растерянность, депрессия, тревога перед неизвестным, различные страхи, потеря чувства контроля своей жизни, апатия, одиночество, проблемы в отношениях с близкими и окружающими и т.д.), с которыми неизбежно сталкиваются пациенты с онкологическим заболеванием и их семьи, получили название *психоэмоциональный дистресс*. Международным обществом психосоциальной онкологии (IPOS), группой экспертов Национальной онкологической сети (NCCN), Советом Международного союза по борьбе с онкологическими заболеваниями (UICC) психоэмоциональный дистресс определяется как выраженное чувство дискомфорта, оказывающее серьезное отрицательное влияние на долговременную выживаемость и качество жизни пациентов, их семей, а также общество.

Подобные трудности возникают практически у трети пациентов во время лечения и сопровождают их на всем протяжении заболевания. Наибольшая выраженность дистресса и распространенность психических расстройств наблюдаются среди пациентов с поздними стадиями онкологических заболеваний и плохим прогнозом, на паллиативном этапе лечения. Терминальный период болезни для пациентов и их семей оказывается наиболее стрессовым, сопряженным с физическими страданиями, болью, ограничениями, потерей возможностей и независимости, паникой и страхом перед ожиданием неизбежно приближающейся смерти. К этому моменту пациенты часто оказываются морально изнурены сражением с

распространенным ростом опухоли, агрессивным лечением и его побочными действиями, их эмоциональное состояние может усугубляться истощением, усталостью, нейрокогнитивными нарушениями, анорексией, нарушениями сна, делирием. Более чем две трети психических расстройств связаны с нарушениями адаптации, от 10 до 15% с депрессивным расстройством, около 10% — с делирием. При этом такие состояния, как депрессия и делирий, оказываются плохо диагностированными у пациентов с распространенными опухолями. Отсутствие поддержки медицинского персонала, ближайшего окружения пациентов также может значимо ухудшить психологическое состояние пациентов и их близких.

2. Оценка психоэмоционального дистресса пациентов и определение потребности в психологической помощи. Оценка психоэмоционального состояния пациента и выявление потребности в психологической помощи и поддержке на всех этапах лечения, в том числе на этапе паллиативного лечения пациентов с онкологическими заболеваниями, являются крайне важными и обязательными для медицинского персонала.

Для оценки медицинским персоналом психоэмоционального состояния пациента и потребностей в психосоциальной помощи рекомендованным к использованию в настоящее время является дистресс-термометр, представляющий собой шкалу психоэмоционального дискомфорта от 0 до 10 баллов (где 0 обозначает отсутствие дискомфорта, 10 — максимально возможный дискомфорт), оформленную в виде градусника. Уровень дистресса в 4 балла традиционно определяется как значимый для определения выраженного дискомфорта пациента, требующего оказания психосоциальной помощи пациенту, проведения психологических интервенций. В дополнение к шкале дистресса (термометру) прилагается опросный лист проблем (чек-лист) основных жизненных сфер (социальной, психологической, физической). Заполнение пациентом этого чек-листа позволяет соотнести переживаемый пациентом дистресс со сферами неблагополучия, а для разных специалистов в мультидисциплинарной команде это помогает определить необходимость подключения тех или иных специалистов для оказания помощи пациенту. Данный метод относится к кратким скрининговым методам. Благодаря простоте, скорости заполнения пациентами, легкости интерпретации результатов теста специалистами данный инструмент самостоятельно используется медицинским персоналом в онкологии и паллиативе (врачами, медицинскими сестрами, психологами) для выявления эмоциональных проблем пациентов и определения потребности в психосоциальной помощи. Дистресс-термометр признан во всем мире как инструмент, помогающий реализовать новый стандарт качества помощи пациентам с онкологическими заболеваниями – интеграции социально-психологической помощи в лечение онкологических заболеваний на всех этапах лечения при любой тяжести заболевания.

Также рекомендовано привлечение психологов, психиатров для оценки и удовлетворения психологических нужд пациентов и их семей.

3. Рекомендации по поводу суицидального риска у пациентов и других серьезных психических нарушений у пациентов на паллиативном этапе лечения. Остро стоит проблема суицидов у взрослых пациентов на этапе паллиативного лечения. Наиболее выражены суицидальные риски у пациентов с наличием психических расстройств в анамнезе, опытом злоупотребления психоактивными веществами, определенными формами злокачественных новообразований (опухолями головы и шеи, легких, груди, урогенитальным или желудочно-кишечным раком, миеломой, раком молочной железы), нарушениями, снижающими критичность и контроль за поведением (делирий). На поздних стадиях онкологических заболеваний, когда увеличивается выраженность болевого синдрома, при появлении некупируемой боли, неконтролируемых тягостных физических симптомов и психологических страданий, при потере надежды на исцеление или облегчение страданий, потере смысла жизни и отсутствии поддержки

окружающих (в том числе со стороны медицинского персонала) риск совершения суицидов пациентами значительно возрастает.

Врач-онколог должен со всей серьезностью относиться к подобным высказываниям и переживаниям пациентов, избегать критики и осуждения, оказать моральную поддержку и приложить все усилия для контроля и облегчения тягостных симптомов и предотвращения суицида у пациентов на паллиативном этапе лечения.

Наличие суицидальных мыслей, переживаний, а также действий пациентов требует обязательного приглашения психиатра для оценки суицидального риска пациента, медикаментозного купирования проблемы, а в некоторых случаях для организации продолжения лечения в условиях психиатрического стационара.

4. Участие врача-онколога в эмоциональной и психологической поддержке пациента и его семьи. В оказании психоэмоциональной поддержки пациенту с онкологическим заболеванием и его близким на всех этапах лечения принимает участие весь медицинский персонал. Особенно важным это является на паллиативном этапе лечения. Участие врача-онколога в эмоциональной поддержке пациента и его семьи в процессе оказания паллиативной помощи предполагает внимание к психоэмоциональному состоянию и нуждам пациента, помощь в организации получения психологической помощи, грамотно выстроенную коммуникацию с пациентом и его семьей на протяжении всего периода взаимодействия, своевременное и бережное информирование, вовлечение пациента и его семьи в принятие важных решений (относительно лечения, жизни, умирания и смерти).

Важно понимать, что пациенты и их близкие могут испытывать достаточно разнообразные и часто противоречивые переживания, важно уметь относиться к ним спокойно, нейтрально, понимая, что адаптация требует времени и ресурсов. Сохраняя баланс понимания, сочувствия, профессионализма и реалистичности, врачи могут существенно облегчить психологическое состояние пациентов и их дальнейшую адаптацию на паллиативном этапе лечения.

Существенно легче выполнять эти задачи оказывается, если у персонала есть информация о предпочтениях пациента/семьи по поводу информирования и предпочитаемых дальнейших решениях (относительно жизни, умирания и смерти); если есть возможность подключать различных специалистов в процессе перевода пациентов на паллиатив (психологов, духовных лиц, социальных работников); если у пациента и его семьи есть возможность выбора и контроля в данной ситуации; если с самого начала лечения удавалось уделять внимание качеству коммуникации медицинского персонала с пациентом; если есть возможность семье опереться на опыт других семей и пациентов (например, в рамках опыта пациентских организаций); если удается поддерживать привычный образ жизни пациента и его семьи до болезни.

V. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОММУНИКАЦИИ ВРАЧА-ОНКОЛОГА С ПАЦИЕНТАМИ И ЧЛЕНАМИ ИХ СЕМЕЙ ПРИ ОКАЗАНИИ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ

1. Цели коммуникации. Коммуникация является необходимым условием, а по мнению многих специалистов, может считаться краеугольным камнем паллиативной помощи. Качество коммуникации между членами паллиативной команды, пациентом и его семьей оказывает влияние на точность выполнения рекомендаций и комплаентность лечению, эмоциональное благополучие и качество жизни пациента и его близких. Коммуникация также вносит важный вклад не только в удовлетворенность помощью со стороны пациента и его семьи, но и в удовлетворенность специалиста своей работой, уменьшает либо, наоборот, способствует развитию профессионального выгорания.

Построение эффективной коммуникации является важной компетенцией всех членов паллиативной команды.

К необходимым навыкам врачей относятся: понимание важной роли, которую играет коммуникация, ее различных видов и стратегий; демонстрация открытости и способности к коммуникации (установление контакта, доверительных отношений, сотрудничество, способность к эмпатии, умение сохранять устойчивость и открытость в процессе коммуникации, быть поддерживающим в различных стрессовых ситуациях, предотвращать и регулировать конфликтные ситуации) как с пациентом, так и с членами его семьи, а также другими участниками мультидисциплинарной команды(с учетом различий культур и убеждений); способность менять свой собственный коммуникативный стиль и искать возможности для коммуникации в трудных и кризисных ситуациях, обращаясь при необходимости за помощью к другим членам команды.

Основными целями коммуникации являются:1) способствование расширению знаний и понимания между пациентом, семьей и паллиативной командой, обмен информацией; 2) построение доверительных и поддерживающих взаимоотношений; 3) фасилитация совместного принятия решений; 4) поддержка возможности пациента самостоятельно заботиться о себе.

2. Барьеры коммуникации в паллиативе

Организационные факторы. К организационным факторам, затрудняющим процесс коммуникации между специалистом и пациентом, членами его семьи, относят дефицит согласованности в вопросах коммуникации как внутри паллиативной команды, так и при переходе пациента от куративного на паллиативный этап оказания помощи между различными учреждениями. Отсутствие общего понимания происходящего, противоречивость и непоследовательность общения могут создавать трудности для установления доверительных отношений, повышать общий уровень напряжения и возможность конфликтного поведения, ставя под угрозу возможность оказания паллиативной помощи. Повышение общей нагрузки специалиста и дефицит времени также оказывают влияние на возможности и качество коммуникации.

Социокультурные факторы. Языковые барьеры, а также культурные различия могут препятствовать достижению понимания между пациентом и врачом. Язык, особенности культуры, традиции и система сложившихся убеждений могут влиять на восприятие болеющим и его семьей особенностей состояния здоровья, на отношение к смерти и умиранию, создавать особые условия для осуществления ухода и отклика на значимые для пациента и семьи потребности. Прояснение убеждений и ценностей помогает избежать искажений в восприятии, создаст фундамент для взаимно уважительных отношений и принятия совместных решений.

Индивидуальные и семейные особенности. Высокий уровень дистресса как пациента, так и членов его семьи, повышенная сензитивность и эмоциональная лабильность требуют особого внимания и должны учитываться при общении врача-онколога с пациентом и его семьей. Скрининг эмоционального состояния и потребности в дополнительной психологической помощи поможет своевременно выявлять тех, кто в ней наиболее нуждается, а также более гибко выстраивать коммуникацию семьи с паллиативной командой. На коммуникацию также оказывают влияние индивидуальные особенности отношения к заболеванию, неудачный прошлый опыт пациента и семьи, связанный с лечением, взаимодействием с врачами, принятием помощи в целом, а также стиль совладания со стрессом.

Состояние и особенности специалиста. Высокие нагрузки врача, трудности совладания с эмоциональным напряжением, дефицит профессиональной и личной поддержки, дефицит понимания происходящего, отсутствие необходимых психологических навыков и компетенций могут приводить к дистанцированию от пациента и его родных, снижению чувствительности и толерантности к различиям. Минимизация контакта может быть также связана со страхом спровоцировать сильные, тяжелые переживания, неуверенностью в

собственных навыках и компетенции, страхом потерять контроль над собственными эмоциональными реакциями.

Основные рекомендации

• В процессе коммуникации при оказании паллиативной помощи важными являются как содержательная сторона коммуникации, так и то, как организованы общение, манера и стиль общения врача с пациентом и его семьей. Важно, чтобы пациент ощущал к себе интерес не только как к неизлечимо больному человеку, а как к личности, учитывались его ценности, интересы, предпочтения, личная история, культурный, религиозный и социальный контекст жизни.

• Общение должно быть не формальным, а наполненным обсуждением актуальных и значимых для пациента и его семьи тем: от необходимости перевода пациента на паллиативный этап лечения до вопросов организации жизни в терминальном периоде, а также вопросов, связанных с умиранием и смертью. Отношение к озвучиваемым темам должно быть внимательное, вдумчивое. Врач должен деликатно поднимать и привносить в процесс обсуждения те темы и трудности, которые плохо осознаются пациентом или с которыми он может столкнуться в ближайшей жизненной перспективе и при подготовке к смерти. Однако и то, как происходит общение, также оказывается значимым в этот период.

• Крайне негативно на психоэмоциональное самочувствие пациентов и их близких при оказании помощи влияет невнимание со стороны врача-онколога, недостаточное проявление уважения. Недопустимыми в процессе взаимодействия с пациентом являются грубость, резкая и безапелляционная манера общения с пациентом, использование оскорблений, унизительный и язвительный тон. Установка в общении врача с пациентами, отраженная в таких фразах, как: «Мы больше ничего не можем сделать для вас», «Что вы хотели, у вас неизлечимое заболевание», «Мы давно вам это говорили» и др. — несовместима с представлениями о сути психологической поддержки при оказании паллиативной помощи. В процессе общения стоит избегать использования закрытых вопросов (предполагающих выбор из готового перечня ответов), наводящих вопросов (которые делают очевидным определенный ответ), не стоит перебивать пациента, менять тему разговора, не давать пациенту высказаться; преждевременно обнадеживать пациента и давать советы, призывая его не беспокоиться, проявлять раздражительность или гнев; сосредоточивать свое внимание лишь на физических симптомах болезни и игнорировать психологические симптомы; уделять основное внимание общению с родственниками больного, а не с самим пациентом; торопиться.

• Коммуникация требует достаточно времени, выделенного себе и другим. Коммуникация — это процесс, разворачивающийся во времени. Он состоит из разных этапов и включает в себя не только обмен сообщениями, но и возможности сопоставить различные мнения и позиции, выразить чувства, оказать поддержку, понять и принять новую информацию. Нередко для донесения определенной информации и перехода к принятию совместных решений важно иметь достаточно времени на встречу, а также быть готовым к тому, что разным пациентам и членам их семей может потребоваться разное время на одной или нескольких встречах.

• Коммуникация — это не только слова. Важный вклад в успешное взаимодействие с пациентом и его семьей вносит не только обладание всеми актуальными данными и способность четко и просто излагать необходимую информацию, но и навык внимательного отношения и отслеживания невербальных компонентов коммуникации. Темп речи, ее интонации, поза тела, гибкость в выборе дистанции общения, комфортной для собеседника, помогают выстраиванию доверительного контакта, а также его поддержанию в тяжелые и кризисные моменты.

• Безопасное пространство является важным условием коммуникации. При планировании встреч важно уделять внимание тому, чтобы заранее обговаривать состав участников, а также обеспечению условий для приватного, защищенного пространства для обсуждения любых тем. Степень сензитивности пациента и его семьи к различным темам может быть выше предполагаемой и может быть связана с их индивидуальными, семейными или социокультурными особенностями.

• Врачу-онкологу важно быть доступным для общения, надежным и последовательным. Во время общения предоставлять пациенту и его семье четкий план как встречи, так и взаимодействия в целом, условия и правила для регулярной и экстренной связи. В ситуации большой неопределенности и беспокойства относительно будущего стабильные и предсказуемые отношения с паллиативной командой являются для пациента и его семьи важной опорой.

• Слушание и обратная связь являются важными компонентами коммуникации. При общении с пациентом и членами его семьи выделяйте время на активное слушание, прояснение того, что им уже известно и как они к этому относятся, что является для них наиболее значимым в настоящей ситуации, с чем связаны основные тревоги и вопросы в связи с будущим развитием ситуации, изменением состояния. Рекомендуется также регулярно проверять, как именно воспринимается сообщенная в беседе информация.

• Толерантность и принятие различных чувств. При общении с пациентом и его близкими важно предоставлять пространство, время и возможности для выражения различных чувств. Гнев, печаль, страх, ощущение беспомощности и тревога за будущее являются естественными реакциями человека в трудной, жизнеугрожающей ситуации. Можно столкнуться как с выраженными, быстро сменяющими друг друга эмоциями, так и с ощущением замороженности, отключения чувствительности. Для пациента и его семьи важно понимание того, что их состояние понятно врачу, к нему относятся без осуждения, предоставляя поддержку и, если необходимо, возможность профессиональной помощи психолога и психиатра.

Принципы коммуникации с семьей

Знакомство и определение круга вопросов. При первой встрече с семьей сначала стоит наладить контакт со всеми присутствующими, познакомиться с ними, попросив их представиться и назвать характер связи с пациентом, обсудить повестку дня, выслушать ожидания и волнующие вопросы от каждого. В дополнение к поднятым участниками беседы вопросам врачу рекомендуют затрагивать темы, связанные с тем, кто и как будет помогать пациенту, как семья будет справляться с трудностями на разных этапах.

Обсуждение вопросов предлагают разделить на два блока: медицинские вопросы (вопросы болезни, методы контроля симптомов, оказание паллиативной помощи, выбор места оказания помощи, текущие проблемы) и психологические (прояснение способов преодоления психологических трудностей, реакций пациента). Центральным же всегда должен оставаться вопрос: «Что лучше для пациента?»

Коммуникативные приемы в общении с семьей. Крайне важно не принимать чью-либо сторону в спорных вопросах, чему будут служить следующие коммуникативные приемы:

• Циркулярные вопросы. Можно попросить каждого члена семьи высказаться по очереди по поводу остальных, чтобы пробудить заинтересованность, побудить членов семьи к групповому размышлению. Например: «Как ваши братья и сестры справляются с болезнью отца? Кто, по вашему мнению, больше всех переживает?»

• Рефлексивные вопросы. Предлагайте членам семьи в процессе обсуждения поднятых ими вопросов подумать над возможностями, предположениями и последствиями, чтобы пробудить их внутреннее стремление улучшить жизнь в семье. Например: «Какие положительные стороны вы видите в том, что за отцом будут ухаживать дома?»

• Стратегические вопросы. В этом случае формулировка вопроса может содержать в себе решение. Такие вопросы нужны для того, чтобы помочь семье прийти к решению, которое считается предпочтительным. Например: «Какие перемены в состоянии отца должны произойти, чтобы вы поняли, что ему необходимо место в хосписе?»

• Подведение итогов относительно задач, которые встают перед семьей. Мнения всех членов семьи еще раз озвучиваются для того, чтобы выделить степень напряжения или несогласованность различных точек зрения.

Обычно в результате подобной встречи семья приходит к лучшему пониманию сложных аспектов паллиативной помощи (как в целом, так и в данный момент), а врач (или команда специалистов) видит сильные и слабые стороны семьи. Это позволяет выстроить совместную работу, дальше обсуждать все необходимые вопросы и совместно вырабатывать оптимальные решения.

VI. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИНФОРМИРОВАНИЮ ПАЦИЕНТОВ И ИХ СЕМЕЙ В ПРОЦЕССЕ ОКАЗАНИЯ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ

Информирование пациентов и их семей при переводе на паллиативный этап лечения. Большинство пациентов с онкологическим заболеванием и их семьи не имеют полноценного представления о паллиативной помощи. Если предполагается, что пациенту будет необходима паллиативная помощь, рекомендуется как можно раньше информировать пациента и его семью о ее необходимости, возможностях, способах получения и ограничениях. Цель подобного сообщения – подвести пациента к пониманию собственной ситуации, путях помощи при паллиативном подходе, предполагающем особое внимание к поддержанию хорошего качества жизни.

Один из способов начать разговор на эту тему – задать пациенту гипотетический вопрос, чтобы выяснить, что для него будет важнее всего, если он узнает, что время, которым он располагает, ограниченно. Во время беседы важно выяснить и обсудить, что беспокоит пациента в настоящий момент; обеспечить понимание развития болезни, степени эффективности дальнейших методов лечения; обсудить ценности и приоритеты пациента; обговорить новые цели помощи; сделать акцент на том, что всегда можно подобрать медицинские методы для уменьшения страданий и облегчения симптомов; поговорить о проблемах, которые могут возникнуть; способствовать обращению за паллиативной помощью.

Если для оказания паллиативной помощи пациент, до этого находившийся в одном лечебном учреждении, должен быть переведен в другое, ему следует точно и четко объяснить организационные аспекты, помочь установить контакт с учреждениями и медицинским персоналом, где будет оказываться паллиативная помощь. Пациенту и его семье в данный период требуются время для адаптация к данной ситуации, помощь в решении многих организационных, бытовых проблем, координация усилий всей семьи, часто разных учреждений, обсуждение всех волнующих пациента и его семью вопросов. Для этого нужно поинтересоваться, какого рода трудности испытывает пациент и его семья, в какого рода помощи он будет нуждаться в процессе оказания паллиативного лечения (социальные, бытовые, психологические, духовные вопросы).

Информирование пациентов в процессе оказания паллиативной помощи. Для достижения максимального психологического комфорта пациента и врача в процессе коммуникации,

а также для достижения целей оказываемой паллиативной помощи информирование помощи должно быть:

• поэтапным, пошаговым;

• своевременным и регулярным (длительное ожидание запрашиваемой информации негативно сказывается на эмоциональном состоянии пациентов и их семей);

• основанным на актуальных потребностях пациента и его близких и их информационных предпочтениях. Прояснению этих потребностей следует выделить специальное время на первой встрече при знакомстве с пациентом и далее регулярно уделять внимание их обсуждению при принятии различных решений;

• доступным по форме изложения (следует избегать непонятных слов, профессиональных терминов, стараться объяснять все с учетом возрастных, социально-психологических особенностей и имеющегося опыта лечения у пациента, иллюстрировать информацию схемами, иллюстрациями из буклетов и брошюр, по возможности рекомендовать дополнительные ресурсы получения информации на данную тему);

• согласованным (информация, поступающая к пациенту и его семье из разных источников, должна быть не противоречивой, заранее согласованной между различными специалистами, оказывающими паллиативную помощь);

• содержать баланс отрицательной и положительной информации;

• правдивым и реалистичным (не содержащим ложь и невыполнимые обещания), но в то же время акцентирующим внимание на имеющемся выборе, поддерживающем реалистичную надежду пациента на лучший из возможных исход ситуации.

Информирование пациентов об ухудшение состояния. Сообщение плохих известий. Большая часть сообщений тех или иных известий, новостей пациентам и их семьям при переходе на паллиативное лечение или непосредственно при оказании паллиативной помощи содержит информацию о неудачном лечении, необходимости его прекратить, об ухудшении состояния пациента, ограничении возможностей повлиять на болезнь и неприятные симптомы, что часто расходится с обнадеживающими ожиданиями полного излечения заболевания у самого пациента. В связи с этим подобное информирование относят к психотравмирующим событиям в жизни пациента, причиняющим психологическую боль и страдания.

Тем не менее в большинстве стран и культур в настоящее время считается неоспоримой необходимость проведения подобного рода разговоров со взрослыми пациентами и их близкими. Современной концепцией в большинстве стран стало стремление к полному или частичному раскрытию подобной информации, предоставлению ее пациенту и его близким. Информировать семью и пациента означает возвращать их к реальности, помогает реализовать право выбора, распоряжаться и управлять своей жизнью, планировать ее наилучшим образом (на основе имеющейся информации о неизбежном конце), готовиться к завершению жизни, участвовать в принятии важных и значимых решений. Без подобного информирования оказывается невозможным достижение максимального качества жизни, нарушается автономия пациента, повышается риск оказаться неожиданно в безвыходной ситуации без должной помощи, в социальной изоляции.

Для минимизации психотравмирующего воздействия при информировании пациентов и их семей рекомендуют опираться на специально разработанные протоколы информирования. Протоколы представляют собой некоторый алгоритм, выполнение которого шаг за шагом позволяет врачу выполнить четыре основные задачи (согласно Калгари-Кембриджской модели общения врач—пациент) при сообщении «плохих новостей»:

• собрать информацию от пациента для того, чтобы врачу определить знания пациента, его ожидания и готовность к восприятию плохих новостей;

• предоставить пациенту информацию в соответствии с его нуждами и переживаниями;

• поддержать пациента, используя навыки для снижения эмоционального воздействия и сознания изоляции у получателя плохих новостей;

• разработать план дальнейших действий при участии пациента.

Безусловно, данные протоколы не являются универсальным инструментом решения сложностей при сообщении плохих новостей. Однако они являются крайне важной основой проведения таких разговоров, существенно облегчая работу врача-онколога и психологическую нагрузку, связанную с сообщением неприятных известий.

Самым известным из подобных протоколов является протокол SPIKES, разработанный W. Baile и соавт., состоящий из шести последовательных шагов.

Шаг 1: Настройка беседы (S — SETTING UP). Предполагается, что прежде всего врач или медицинская команда должны подготовиться к беседе с пациентом: составить ее план, четко понимать смысл сообщения и цель беседы, предвидеть трудные вопросы со стороны пациента и его близких. Важно сделать так, чтобы беседа проходила в уединенном и спокойном месте (где никто и ничто не могло помешать беседе), достаточным (но четко определенным) было время для разговора, были приглашены все те, кого на подобном разговоре хотел видеть пациент (и кто мог бы быть поддержкой в этот период для пациента), чтобы врач установил контакт с пациентом и его близкими для максимально продуктивного общения.

Шаг 2: Оценка восприятия пациентом (P — PERCEPTION). На следующем этапе врач, с помощью открытых вопросов, должен установить, каково восприятие текущей ситуации пациентом и его близкими, понимают ли они смысл происходящего с пациентом, предвидят ли дальнейшее развитие ситуации, какие вопросы их сейчас волнуют больше всего. Основываясь на полученной информации, врач сможет либо подтвердить имеющуюся информацию, либо откорректировать представления о текущей ситуации, либо сообщить новую информацию, о которой пациент и его близкие еще не знают. Привнесение новой потенциально травмирующей информации выполняется с опорой на следующие шаги.

Шаг 3: Получение приглашения от пациента (I — INVITATION). Врачу-онкологу важно понять информационные предпочтения пациента и его близких, хотят ли они узнать новости, которые есть у врача, в каком объеме (насколько полно), в какой последовательности. Некоторые пациенты желают получить полную и детальную информацию о состоянии дел, прогнозе; другие избегают столкновения с психотравмирующей информацией по причине действия психологических защит. Сообщение, ориентированное на эти предпочтения, соответствующее потребностям пациента и его семьи, будет максимально бережным и минимально травматичным. Если пациент не хочет знать детали, можно предложить ему после сообщения обсудить любые интересующие его вопросы, которые у него появятся, или отдельно поговорить с родственниками и друзьями.

Шаг 4: Предоставление информации пациенту (K — KNOWLEDGE). Сообщение рекомендуется начинать с так называемого «предупредительного выстрела» — фразы, которая позволит уменьшить возможный эмоциональный шок от неприятной информации и будет способствовать более легкому пониманию предъявленной информации. Пример фраз, которые можно использовать для этих целей: «К сожалению, у меня для вас плохие новости», «Я сожалею о том, что должен вам сообщить...», «Мы с вами прошли долгий путь лечения, но, к сожалению, результаты оказались не такими, как нам хотелось бы». Важно не забывать, что лучше опираться на словарный запас самого пациента, не использовать

терминов, непонятных или новых слов, избегать чрезмерных упрощений и обобщений. Сообщение следует предоставлять поэтапно, делая паузы в обсуждении и уточняя, поняли ли пациент и его близкие суть сказанного, и только после этого продолжать разговор.

Шаг 5: Ответьте на эмоции пациента эмпатией (E — Patient's EMOTIONS with Empathic Responses). В ответ на сообщение плохих известий в большинстве случаев стоит ожидать негативных эмоциональных реакций со стороны пациента и его близких (эмоциональный шок, подавленность, разочарование, тревога, паника, агрессия и т.д.). Даже если пациент потенциально ожидал подобного развития событий, большинство пациентов имеют надежду на улучшение состояния, на то, что прогноз может не оправдаться, и т.д. Пока сильны эмоции, сложно обсуждать что-либо и преждевременно продолжать разговор, нужно помочь пациенту справиться с переживаниями. Остаться врачу соучастным, эмпатичным по отношению к состоянию пациента во время информирования помогут следующие правила:

• дайте пациенту и его близким возможность и время выразить свои эмоции и чувства;

• помогите определить, что испытывает пациент, спрашивая и задавая вопросы о том, что он чувствует и думает по поводу обсуждаемого, подтвердите, что эти переживания понятны и естественны;

• постарайтесь определить собственные эмоции к происходящему и их причину;

• выражайте сочувствие и понимание, что пациент испытывает сложные чувства и переживания, ведь большинство пациентов считают врачей-онкологов самым важным источником психологической поддержки;

• поддержите пациента и его близких, делясь своими собственными чувствами.

Если пациенту трудно успокоиться, можно предложить сделать паузу в обсуждении и встретиться для обсуждения планов и тактики дальнейших действий через некоторое время.

Шаг 6: Подведение итогов и обсуждение планов (S — STRATEGY and SUMMARY). Когда эмоции выражены и определены, пациент и его близкие получили эмоциональную поддержку и готовы продолжить беседу по поводу текущей ситуации, можно приступать к обсуждению планов, возможностей контроля симптомов, организации дальнейшей помощи и т.д. Пациенты, ясно представляющие свое будущее, меньше подвержены тревоге и чувству неопределенности. Рассказ пациенту о вариантах лечения, если это уместно, не только обязателен, но и свидетельствует о том, что врач считает мнение и пожелания пациента важными.

Барьеры информирования. Даже в случае удовлетворительной коммуникации с пациентом случаются ситуации, когда разговора, информирования пациента врачами не происходит. Иногда пациенты сами не проявляют интереса к ходу и результатам лечения, делегируя все общение близким, в результате чего врач информирует только родственников пациента. Определенное число пациентов заявляют, что предпочитают не знать прогноз и продолжительность своей жизни (чаще количественную сторону, сколько именно им осталось жить).

Нередко встречаются и такие случаи, когда семья (из своеобразных представлений о защите, заботе и бережном отношении к болеющему) препятствует автономии пациента (чаще такое случается, если пациент является молодым взрослым), запрещает медицинскому персоналу сообщать правду, требует поддерживать иллюзию продолжения активного лечения, а иногда и призывает лгать пациенту. Наиболее сложными ситуациями бывают случаи, когда, несмотря на протекцию семьи, пациент дает явные сигналы об интересе к информации по поводу своего здоровья, недоволен ее сокрытием, встревожен незнанием реального положения дел. Начать раскрытие информации пациенту в такой ситуации для врача представляется крайне сложной задачей. В такой ситуации важно не прибегать к обману пациента, разделять восприятие потребностей семьи и самого пациента и ориентироваться на мнение и желание самого пациента.

Препятствиями к раскрытию информации могут стать не только поведение близких

или нежелание пациента знать о своей ситуации, но и другие причины. Например, уровень когнитивного функционирования пациента (уровень интеллекта, наличие деменции), его личностная незрелость (инфантильность), тяжелые психические заболевания (преимущественно психотического уровня) препятствуют осознанию серьезности положения дел и адекватности восприятия происходящего. Нередко оказывается сложно оценить, насколько пациент психологически готов принять информацию. К тому же в разных странах и обществах существуют разные культурные традиции раскрытия информации и отношение к реакциям на нее. Кроме этого, медицинский персонал может тревожиться и бояться психологически травмировать пациента (убив надежду), не обладать достаточной профессиональной уверенностью и навыками информирования пациентов.

Все эти многочисленные факторы должны учитываться при подготовке и проведении информационных бесед с пациентом и его близкими, барьеры информирования должны быть проанализированы и при возможности устранены. Информирование должно выстраиваться индивидуальным образом, с учетом возможного разнообразия у пациентов предпочтений в информации.

Однако к вопросу информирования очень важно подходить не только с точки зрения заботы о семье, важно думать и о переживаниях персонала. Крайне нежелательно, чтобы врач становился заложником «заговора молчания» (например, по требованию семьи) и тем более лгал. Удачной рекомендацией может быть следующий ориентир: «Мы можем сообщать не всю правду, но все, что мы сообщаем, должно быть правдой».

Информирование пациентов в конце жизни. Обсуждение смерти и умирания в онкологии должно быть предсказуемым процессом, а не внезапной необходимостью в критической ситуации.

Выяснение индивидуальных пожеланий и представлений о смерти и умирании пациента может происходить разными способами: можно задать прямой вопрос о представлениях и пожеланиях касательно смерти, целях помощи в конце жизни (например, распоряжении об отказе от реанимации, отказе от помещения в хоспис); можно спросить о наличии личного опыта столкновения со смертью и умиранием членов семьи или друзей и о том, какую роль этот опыт играет в решении стоящей перед пациентом задачи, определить цели помощи в конце жизни и сформировать позицию относительно отказа от реанимации.

Именно эта информация позволит сформировать концепцию и цели *индивидуального плана помощи в конце жизни* для пациента, основанного на оказании практической поддержки, решении вопросов первоочередной важности (облегчении симптомов, удовлетворении духовных потребностей, ожидании изменений по мере приближения к смерти).

При обсуждении этих тем крайне важно использовать подход совместного принятия решений, чтобы уменьшить груз ответственности. Возможно, следует предложить отсрочить принятие решения, чтобы дать пациенту возможность посоветоваться с семьей. Важно, чтобы пациент был уверен, что его не оставят до самого момента смерти, что он не будет страдать, будет чувствовать себя комфортно; хвалите его за мужественность, поддерживайте его решение, определяйте даты и время следующих встреч для обсуждения текущих вопросов и корректировки плана помощи в конце жизни.

Поддержание надежды при информировании. Большинство врачей и пациентов подчеркивают, что при обсуждении прогноза с пациентами важно сохранять надежду. Надежда может проявляться в разных формах: недостаточно реалистичной (можно надеяться на чудесное исцеление, помощь альтернативных методов) и достаточно реалистичной (можно надеяться прожить как можно более долгую и как можно более качественную жизнь с минимальными страданиями, надеяться на спокойную смерть).

По сути, способность надеяться на лучшее, лучший исход, при столкновении с трудно-

стями позволяет людям справляться с тяжелыми испытаниями. Полное отсутствие надежды обычно сопровождается отчаянием, унынием, потерей смысла жизни и тяжело переживается как пациентами, семьями, так и способствует развитию чувства безнадежности у медицинского персонала. Реалистичная надежда определяет ту цель, на достижение которой врачу и пациенту стоит прикладывать усилия при оказании паллиативной помощи. К нереалистичным ожиданиям пациентов и их близких медицинскому персоналу рекомендуют быть снисходительными, относиться с пониманием. Однако стоит дать понять пациенту и его семье, что они не могут быть целью оказания паллиативной помощи, не сопоставимы с современными научными представлениями о жизни человека.

В число информационных стратегий, которые, как показали исследования, укрепляют реалистичную надежду пациента и не способствуют усилению нереалистичной надежды, входят: разговор о психосоциальных проблемах и обеспечение эмоциональной поддержки; ответы на вопросы, а также открытое и честное представление информации; предложение самого современного лечения и демонстрация компетентности специалистов; обсуждение незаурядных случаев; концентрация внимания на позитивных и достижимых целях; объяснение прогноза в контексте достижения целей или «рубежей» либо преодоления трудностей; формирование отношения к подготовке к уходу из жизни как к обычному, рутинному делу, которое предстоит абсолютно каждому человеку. Помочь обсудить эти темы позволит честная и прямолинейная, но деликатная манера разговора; эмоциональная поддержка пациента, заверение, что врач остается на связи и готов обсудить все беспокоящие вопросы и через некоторое время вновь оценить ситуацию. Важно заверить пациента, что разговор о столь сложной теме, о летальном исходе отнюдь не означает, что такой исход неминуем.

Достижение баланса донесения важной информации и поддержание реалистичной надежды является поддержкой как для пациента, так и для профилактики выгорания для специалистов в паллиативной сфере.

VII. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СНИЖЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ ВРАЧЕЙ В ПАЛЛИАТИВЕ

1. Факторы, обусловливающие высокую эмоциональную нагрузку врачей-онкологов в паллиативе. В силу специфики паллиативного подхода функции врача-онколога, участвующего в оказании паллиативной помощи, неизбежно связаны с оказанием психологической поддержки пациентам и их близким, имеющим различные нужды. В паллиативный период лечения пациентов (часто находящихся не только в тяжелом физическом, но и психологическом состоянии) врачам приходится сталкиваться со страданиями пациентов и их близких, с умиранием и смертью. Наиболее «энергоемкими» с психологической точки зрения, отнимающими одновременно много физических и эмоциональных ресурсов врача в паллиативе являются следующие функции: стремление поддержать высокое качество жизни пациентов; внимательное отношение к состоянию пациентов и их потребностям; своевременный и точный менеджмент боли и тягостных симптомов; организация комплексной помощи; эмоциональная поддержка пациентов и их семей в ситуации кризиса, в ситуации ухудшения состояния и необходимости сообщить плохие новости; разделение с пациентами и их семьями эмоционального напряжения, тяжелых переживаний, поддержание у пациентов реалистичной надежды и сохранения смысла жизни в ситуации тяжелой болезни и умирания.

Имеющийся личный опыт неприятных событий и переживаний, столкновение с ситуациями болезни и смерти в собственной жизни или жизни близких в прошлом при по-

вторении или сходстве подобных ситуаций в работе с пациентами могут приводить к так называемой вторичной травматизации. Травматизации способствуют и ситуации, когда в отделениях, службах, где проходят лечение пациенты с онкологическими заболеваниями, случаются смерти (особенно внезапные) или череда смертей.

Стресс медицинских специалистов связан с необходимостью проведения сложных разговоров с семьей, целью которых является стремление донести определенную высокотравмирующую информацию. В то время как пациент/ семья могут сопротивляться ее принятию, выражать негативные переживания в адрес медицинской команды, испытывать нереалистичные надежды, требуя продолжения химиотерапии/лучевой терапии или других активных действий. Многие специалисты опасаются нарушить контакт с семьей, который был выстроен в течение длительного времени в процессе куративного лечения, воспринимают себя как «разрушителей надежды» семьи. Некоторые врачи сталкиваются с собственными негативными эмоциями, пытаясь преодолеть отрицание реальности пациентом и его семьей. Часто у специалиста возникает своеобразный внутренний конфликт, вызванный восприятием неизбежной реальности, необходимостью действий и тем, что исходит от семьи, что он чувствует в процессе коммуникации.

Все это многократно усиливает психологическую нагрузку в работе врача, так называемый моральный дистресс, напряжение как на когнитивном, так и на эмоциональном уровне, приводя к профессиональной неудовлетворенности своей работой, к эмоциональному выгоранию. Последнее, в свою очередь, обусловливает текучесть кадров, снижение качества оказываемой пациентам помощи в паллиативе.

2. Психологическое (эмоциональное) выгорание. Термин «эмоциональное выгорание» ввел в 1974 году американский психиатр Х. Дж. Фрейденбергер для характеристики психологического состояния здоровых людей, находящихся в интенсивном и тесном общении с клиентами в эмоционально нагруженной атмосфере при оказании профессиональной помощи. Эмоциональное (или как его еще называют психологическое) выгорание врача паллиативной помощи понимается как своеобразная психологическая перегрузка в процессе работы, при оказании помощи пациенту и его семье в ситуации крайнего физического и психологического неблагополучия.

Психологическое выгорание может приводить *к эмоциональному истощению* (чувству эмоциональной опустошенности и усталости, вызванному собственной работой), деперсонализации (циничному, безразличному, формальному отношению к выполняемой работе и людям, которым оказывается помощь), редукции профессиональных достижений (возникновению чувства некомпетентности в своей работе, ощущению неэффективности, теряется интерес к деятельности, ощущение перспектив).

Психологическое выгорание может проявляться комплексом психологических и соматических симптомов неблагополучия специалиста, среди которых:

- сильные неприятные и неожиданные эмоциональные реакции: апатия, подавленность, усталость, вспышки гнева, повышенная склонность к конфликтам;
- телесные симптомы: нарушения сна и аппетита, головные боли, хроническая усталость, сердечно-сосудистые проблемы, непонятные боли, дискомфорт, обострение хронических заболеваний.

Эмоциональное выгорание стоит отличать от депрессивных переживаний. Испытываемые врачом переживания подавленности, апатии, неудовлетворенности и т.д. распро-

страняются лишь на профессиональную сферу, а не тотально на все восприятие жизни, как это происходит при депрессивных расстройствах.

В последнее время феномен эмоционального выгорания пытаются рассмотреть более пристально, дифференцировать и выделить в нем аспекты, на которые можно прицельно и эффективно повлиять. Выявлено, что в выгорание существенный вклад вносят как минимум два процесса: *«усталость от сострадания»* (compassion fatigue) и *«горевание специалистов»*. Первое понятие – «усталость от сострадания» – определяется как снижение энергии, желания работать из-за того, что специалисты не могут больше сопереживать состоянию пациентов и их близких, устают проявлять сострадание и сочувствие, в результате чего происходит своеобразная утрата эмпатии, способности. Под гореванием специалистов понимаются не только переживания, связанные с формированием привязанности к пациентам с неизлечимой болезнью и реакцией на их умирание. Считается, что процесс горевания специалиста активизируется также всякий раз, когда врач ассоциирует (объективно или субъективно) невозможность облегчить страдания пациента с дефицитом тех или иных профессиональных навыков, воспринимает ситуацию как собственную профессиональную неудачу или чувствует профессиональную беспомощность. Именно усталость от сострадания и горевание специалистов в настоящее время часто оказываются в фокусе внимания психологов, организаторов здравоохранения, целями которых является разработка программ профилактики профессионального выгорания персонала.

3. Профилактика эмоционального выгорания. *Организационные аспекты*. Для врачей и администраторов здравоохранения, ответственных за организацию работы врачей-онкологов на паллиативном этапе лечения пациентов, важно, прежде всего, создание и повышение рабочего комфорта, учета и удовлетворения потребностей и нужд специалистов. Это касается создания удобного графика работы, оптимизации распределения выполняемых функций, организации комфортного рабочего пространства, координации действий и профессиональной логистики рабочего процесса, передачи смен, подбора слаженного коллектива на дежурствах и т.д. Отдельной задачей становится контроль за соблюдением баланса работы и отдыха, графиком выходных и отпусков, соотношения рабочего времени и времени, затрачиваемого врачами для восстановления сил. Продуктивны также поддержание дополнительной мотивации врачей, внимание и организация справедливой системы поощрения в работе, снижение конкуренции и уменьшение «субъективизма» системы оценок. Ввиду сильной эмоциональной нагрузки в паллиативной медицине руководителям рекомендуется быть чуткими к эмоциональным нуждам и переживаниям работающих у них сотрудников, врачей, оказывать необходимую эмоциональную поддержку в психологически сложных ситуациях на работе (в том числе при возникновении конфликтов, напряжения, в случае смерти пациента). Немаловажной для психологического комфорта работы врачей в столь сложной области также бывает возможность обеспечения их надежной юридической информацией и, при необходимости, защитой (в случаях конфликтов, судебных разбирательств со стороны родственников пациентов и самих пациентов).

Участие в баллинтовских семинарах. В последнее время все больше специалистов подчеркивают, что врач должен иметь возможность комфортно говорить о всех своих эмоциях и переживаниях, связанных с работой (в том числе о раздражении в процессе работы, чувстве вины, усталости), и получать возможность психологической проработки переживаемого на работе психологически сложного опыта. Прекрасно зарекомендовали себя для подобной проработки и снятия эмоционального напряжения баллинтовские семинары, на которых врачи получают возможность в специально организованных безопасных условиях в формате групповой работы обсудить сложные с психологической стороны случаи, получить эмоциональную поддержку, обменяться опытом, расширить свое понимание о

происходящем и пополнить репертуар способов справляться с непростыми ситуациями. Подобные семинары дают ощущение общности, легализуют наличие проблем и естественные эмоции специалистов. Кроме того, баллинтовские группы действуют и профилактически на те ситуации, в которые сам человек не попадал: он предварительно знакомится с той или иной ситуацией, и у него уже есть некий опыт и представления о том, как действовать, если вдруг это случится.

Обучение специалистов и развитие профессиональных навыков и компетенций. Важным для профилактики выгорания является необходимость уделять внимание разнообразному обучению специалистов. Повышение любых профессиональных компетенций врача, оказывающего паллиативную помощь, помогает эффективнее выполнять свою деятельность, достигать большего ощущения собственной эффективности и удовлетворения от работы, что является профилактикой эмоционального выгорания. Врачи, участвующие в программах непрерывной профессиональной подготовки, научной деятельности, посещающие различного рода конференции и мастер-классы, обучающие семинары, программы развития психологических (в том числе коммуникативных) и других профессиональных компетенций, оказываются более психологически готовы к своей работе и более устойчивы к профессиональному дистрессу.

Особое место в работе врача паллиативной помощи занимают коммуникативные навыки и компетенции. Особенно ценно уделять внимание улучшению навыков общения с пациентами разных возрастов (в том числе невербальными), навыкам профилактики конфликтов, поддержки пациентов и подопечных в кризисе.

Взаимоподдержка и коллектив. Важным поддерживающим фактором для профилактики и борьбы с эмоциональным выгоранием является создание и поддержание доброжелательной атмосферы в коллективе, уважительного общения с коллегами.

Качественная профессиональная коммуникация с коллегами, основанная на согласованности, распределении функций, взаимной поддержке внутри коллектива, разделении ответственности и совместном обсуждении принимаемых решении, – важный фактор профилактики выгорания и поддержки специалистов в период перевода пациента на паллиативный этап лечения и в процессе оказания паллиативной помощи. Улучшение качества взаимодействия внутри коллектива за счет создания атмосферы общности, поддержки, организация атмосферы открытости и возможности обсуждать сложные рабочие ситуации, создание внутри коллектива ритуалов прощания с умершими подопечными – важные аспекты командообразования, повышающие профессиональную устойчивость в медицинских коллективах.

Профессиональная позиция. Существуют рекомендации по выбору *профессиональной позиции в процессе взаимодействия,* способствующие профилактике эмоционального выгорания врачей, оказывающих паллиативную помощь. Оптимальной для профилактики выгорания является такая позиция специалиста в отношениях с пациентом и его близкими, в которой соблюден баланс между двумя крайними полюсами возможных взаимоотношений – чрезмерной открытостью, близостью специалиста к подопечным и его семье и полной отстраненностью, холодностью в отношениях. Первая крайность чревата повторными травматизациями, сложностями разделения и контроля эмоций, эмоциональной усталостью от эмпатии. Вторая позиция оказывается рисковой в связи с потерей чувственной ткани в работе, чрезмерной механистичностью и потерей смысла работы. Динамичность позиции в указанном континууме между двумя крайностями, сохранение чуткости к потребностям пациента и его семьи и одновременно осознание невозможности «взять на себя» эмоциональную и физическую боль подопечных – гарантия устойчивости и продуктивности в работе. Подобной же цели служат и рекомендации по поводу защиты и разделения личной и профессиональной жизни специалиста, работающего в паллиативе.

Развитие определенных личных качеств. Полезным для профилактики выгорания является развитие определенных личностных качеств самого врача, востребованных в профессиональной деятельности, например, эмоциональной стойкости. Следует понимать, что совершенно нормально время от времени в процессе работы сталкиваться с собственными негативными эмоциональными переживаниями. Подобные состояния неизбежны по причине обилия психологически сложных задач (стоящих перед специалистами паллиативных служб) и ситуаций, в которых врачи постоянно сталкиваются с человеческим горем и тяжелыми переживаниями. Важно осознавать свои эмоции, дифференцировать их, давать возможность их выражать, проживать, получать эмоциональную поддержку. Способность переносить тяжелые эмоции пациентов и снижать собственную реактивность на происходящее (понимая, что часто передача этих эмоций вызвана невозможностью пациентов справиться с тяжелыми переживаниями), выработка своеобразного великодушия и иммунитета к разнообразным реакциям семьи и пациента в этом периоде помогают развитию эмоциональной стойкости. Увеличению эмоциональной стойкости будет способствовать и психологическая проработка врачом личных представлений, установок, отношений к сложным событиям жизни: болезни, горю, смерти и умиранию. Осмысление этих тем, выявление собственного отношения к ним, осознание собственных эмоций и страхов делают специалиста более психологически зрелым, менее уязвимым, позволяют ему более эффективно поддерживать подопечных и их близких.

Развитие навыков заботы о себе и самоподдержки. Основой разнообразных программ профилактики эмоционального выгорания является обучение врачей навыкам заботы о себе и самоподдержки в сложных ситуациях. Прежде всего это предполагает внимание и контроль за удовлетворением базовых потребностей, нормализацией сна и питания, образа жизни, баланса между работой и отдыхом, контроль за расходом физической и психологической энергии и своевременным пополнением этих ресурсов. Предполагается, что забота врача о своем благополучии должна быть комплексной. Внимание стоит уделять физическому, эмоциональному, социальному, духовному, личностному, финансовому и рабочему благополучию. Программы заботы о себе включают обучение практикам и способам снятия физического и эмоционального напряжения, релаксации, практикам осознанности, техникам управления негативными эмоциями, методам и способам пополнения физических сил и эмоциональных ресурсов.

Возможность овладеть навыками понимания себя и самоподдержки в сложных ситуациях позволяет самостоятельно оказать себе помощь в ситуациях, когда возможность внешней поддержки отсутствует. В качестве эффективных программ хорошо зарекомендовали себя и различные дневниковые практики с последующим анализом собственных записей, дневники с упражнениями по формированию поддерживающего и позитивного мышления. Еще одним примером подобных навыков могут служить программы по увеличению жизнестойкости, опирающиеся на развитие способности выдерживать неприятные ситуации и эмоции, проходить сложный опыт, сохраняя веру и благодарность, открывая новые смыслы и возможности ситуации. В таком случае столкновение с эмоционально тяжелым профессиональным опытом может даже способствовать так называемому посттравматическому росту, стимулирующему личностное и профессиональное развитие.

Паллиативная помощь в последние часы жизни

О.В. Осетрова, Т.А. Парфенова, О.С. Коркунова

Для цитирования: Паллиативная помощь в последние часы жизни / О.В. Осетрова, Т.А. Парфенова, О.С. Коркунова // Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова ; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — Москва : Молодая гвардия, 2022. — С. 491—503.

Жизненный путь человека, который получает паллиативную помощь, в какой-то момент закономерно и ожидаемо приближается к концу, наступает время «дней или часов». Как наиболее качественно и полно помочь пациенту и его семье на этом этапе? Ведь важны все составляющие паллиативной помощи: физические аспекты и симптомы, психоэмоциональные и духовные вопросы. Также следует учесть состояние, предпочтения и выборы самого пациента, проблемы его семьи, особенности работы команды паллиативной помощи. Последние дни и часы жизни пациента запомнятся навсегда членам семьи и друзьям, и вместе с тем они являются определяющими факторами профессионального выгорания сотрудников паллиативных служб в случае недостаточно качественно спланированной и организованной помощи.

Выделение последних дней и часов жизни в особенный этап паллиативной помощи пациенту и его близким – необходимая и крайне целесообразная мера. В этом аспекте первоочередная задача специалистов паллиативной помощи – идентифицировать начало этого периода. Если не будет вовремя определено, что пациент находится в стадии умирания, это может иметь очень серьезные последствия для него и его близких. В результате может сложиться ситуация, при которой:

- у пациента и его семьи отсутствует понимание того, что он при смерти;
- утрачивается доверие к команде медицинских работников, поскольку состояние пациента явно ухудшается, несмотря на лечение;
- пациенту проводится сердечно-легочная реанимация или другие инвазивные вмешательства, когда этого не требуется;
- психологические и духовные потребности пациента, а также его культурные потребности игнорируются;
- процесс переживания утраты семьей будет более тяжелым.

Необходимо продолжать обеспечивать надлежащий уход и лечение симптомов, со своевременной коррекцией назначений, которые могут меняться на этом этапе достаточно быстро, в зависимости от состояния, в том числе – в течение нескольких часов. Облегчение симптомов в конце жизни — это, как правило, продолжение тех мер, которые предпринимались ранее. Однако симптомы, с которыми удалось успешно справиться, могут вернуться, могут также появиться новые. Поскольку времени остается мало, необходим более высокий темп работы. Необходимо провести своевременно как отмену ненужных, избыточных препаратов (профилактические препараты, принимаемые длительно, например, статины, антигипертензивные препараты, варфарин), так и рассмотреть перспективно необходимые препараты (например, обеспечить наличие инвазивных форм наркотических анальгетиков в случае нарастания дисфагии и невозможности назначения трансдермальных форм). Это очень сложно, потому что практически всегда присутствует неопределенность прогноза жизни, по крайней мере, в начале процесса. Особенная сложность возникает в больницах с возможностями интенсивной терапии, направленной на излечение и удлинение продолжительности жизни, в которые наши пациенты попадают в силу разных обстоятельств.

Существует большое количество факторов, влияющих на снижение продолжительности жизни онкологических пациентов:

клинические факторы: анорексия, асцит, одышка, делирий, сухость во рту, дисфагия, тошнота и рвота, отеки, боль, тахикардия, усталость, потеря веса;

биологические факторы: анемия, гиперкальциемия, гипоальбуминемия, гипонатриемия, лейкоцитоз, лимфопения, протеинурия, повышение уровня С-реактивного белка, повышение ЛДГ;

прочие факторы: сопутствующие заболевания, метастатический процесс, пожилой возраст, плохое общее состояние, одиночество или отсутствие близких, поддерживающих взаимоотношений.

Все эти факторы оказывают влияние на выбор симптоматической терапии как на этапах стабильного состояния пациента, так и, особенно выраженно, на этапе «последних дней» жизни и создают, с учетом индивидуальных особенностей психики, душевной и духовной организации личности, уникальную мозаику потребностей пациента. И, следовательно, команда паллиативной помощи должна спланировать и осуществить уникальную мозаику помощи.

Определение этапа заболевания, на котором находится пациент

Для эффективной помощи в последние дни и часы жизни пациента важно понимать, на каком этапе умирания находится человек, то есть какова предполагаемая/примерная продолжительность жизни. Роберт Твайкросс рекомендует для этого следующие критерии:

- постепенное ухудшение, когда изменения заметны месяц за месяцем, но они происходят плавно, свидетельствует, что впереди у пациента еще месяцы жизни;
- ухудшения состояния, происходящие неделя за неделей, но не быстрее, говорят, что впереди у пациента недели;
- когда состояние меняется день ото дня, но не быстрее, то впереди у пациента — дни жизни;
- ухудшения, нарастающие час за часом, являются признаком того, что впереди всего лишь часы.

В большинстве случаев данный подход помогает иметь некую определенность в плане прогноза, за исключением ситуаций, связанных с осложнениями, резко меняющими ход болезни на финальной стадии. Показателями необратимого ухудшения состояния могут служить и объективные критерии:

- пониженный статус показателей (ECOG $\geqslant$ 3; KPS $\leqslant$ 50%, PPS $\leqslant$ 30%, Бартель $\leqslant$20);
- гиперкальциемия;
- метастазирование ЦНС;
- синдром верхней полой вены;
- компрессия спинного мозга;
- кахексия;
- выраженная печеночная и почечная недостаточность;
- выявленные и/или прогрессирующие сопутствующие патологии.

В ходе заболевания, даже в случае наличия распространенного онкологического процесса, иногда трудно понять, необратимо или обратимо ухудшение состояния пациента. Состояние пациента может стабилизироваться или даже улучшиться, если ухудшение было спровоцировано внешними или внутренними обратимыми причинами и были приняты своевременные и эффективные меры по их коррекции. Следует подумать о потенциально обратимых причинах, ухудшающих состояние пациента, таких как: дегидратация, инфекция, опиоидная токсичность, отмена кортикостероидов, острое повреждение

почек, делирий, гиперкальциемия, гипо- или гипергликемия. Необходимо решить, возможно ли лечение этих состояний в соответствии с прогнозом, целями, местом нахождения, сопутствующими обстоятельствами, и выполнить возможную терапию. Обратимые причины встречаются в нашей практике в случае недостаточного внимания к пациенту, выраженной боли, тошноте и рвоте или при ошибочной интерпретации состояния дополнительного заболевания (например, пневмонии при онкологическом заболевании легких) как состояния умирания от основного заболевания. Одним из самых сложных выборов для самого пациента, членов его семьи и команды паллиативной помощи является использование или отказ от гидратации как потенциального восстановительного метода улучшения состояния пациента в последние дни его жизни.

ГИДРАТАЦИЯ В ПОСЛЕДНИЕ ДНИ ЖИЗНИ. ГИПОДЕРМОКЛИЗ

Обезвоживание у пациентов паллиативного профиля может проявляться повышением температуры тела, снижением артериального давления, учащенным пульсом и дыханием, головной болью, жаждой и сухостью слизистых оболочек, изменением цвета мочи, урежением мочеиспускания. Принятие медицинских решений о парентеральной гидратации в условиях паллиативной помощи с использованием различных методов гидратации является одним из приоритетных вопросов. Это непростые решения, требующие индивидуального подхода для каждого пациента. Наша цель — поддерживать комфорт, с одной стороны, и избегать ненужных неприятных для пациента процедур — с другой.

Нет никаких сомнений в том, что паллиативным пациентам для поддержания адекватной гидратации следует принимать жидкость через рот как можно дольше, если сохранена способность глотать. Медленное и осторожное питье малыми порциями или рассасывание небольших кусочков льда помогают делать это максимально возможное время. В нашей хосписной практике, особенно при ведении пациента на дому, встречаются случаи, когда использование дробленых кубиков льда (это может быть как чистая вода, так и вода с лимоном, отвар мяты или ромашки – по предпочтению пациента) позволяет практически полностью снять симптомы дегидратации, когда общий объем рассасываемого составляет до 800 мл в сутки. К тому же такое «дробное питье», когда каждые 7—10 минут нужно закладывать за щеку кубик 5×5 мм, занимает время и внимание близких, заполняя время физическим контактом и заботой.

Но прием жидкости через рот постепенно или одномоментно становится невозможным. Когда показана парентеральная гидратация, нужно решить, использовать ли гиподермоклиз или внутривенную гидратацию. Любой вариант имеет как общие, так и индивидуальные показания и противопоказания.

Аргументы против гидратации (в любом варианте):

- пациенты в коматозном состоянии не испытывают симптомов дистресса;
- с меньшим количеством желудочно-кишечной жидкости может быть меньше тошноты и рвоты;
- при меньшей секреции дыхательных путей может быть меньше кашля и отека легких;
- обезвоживание может помочь уменьшить отеки или асцит;
- обезвоживание может быть «естественным» обезболивающим средством для облегчения процесса умирания;
- парентеральное введение жидкостей может быть дискомфортным или болезненным для пациента и ограничивать подвижность пациента.

Аргументы за гидратацию (в любом варианте):

• обезвоживание может привести к накоплению метаболитов лекарственных средств (особенно опиоидов), что может способствовать развитию делирия, миоклонуса и судорог;

• нет никаких доказательств того, что жидкости продлевают процесс умирания в последние часы жизни пациента;

• гидратация создает у близких ощущение, что медицинские работники делают все, чтобы облегчить состояние пациента.

Пациенты или их родственники, принимающие решения, могут согласиться или отказаться от гидратации на основании соответствующей информации, полученной от врача, и личных обстоятельств. Наличие конкретной цели у пациента (например, прожить любой ценой еще несколько дней, чтобы дождаться приезда близкого) может позволить использовать гидратацию как средство для улучшения состояния пациента. Иногда, возможно, целесообразно провести ограниченную по времени гидратацию. Важную роль играет взаимодействие медицинского персонала, пациента и его семьи в вопросах решения о применении гидратации в конце жизни. Зачастую лучшим выбором, особенно в домашних условиях, является гиподермоклиз.

ГИПОДЕРМОКЛИЗ: ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ

Гиподермоклиз – методика коррекции дефицита жидкости путем подкожной инфузии изотонических растворов — является альтернативой катетеризации периферической вены у ослабленных пациентов. Благодаря простоте использования и исследованиям, демонстрирующим его безопасность и эффективность, гиподермоклиз используется активно в паллиативной мировой практике. Например, в США гиподермоклиз является одним из основных методов, используемым в условиях гериатрической и паллиативной помощи. В российских хосписах и отделениях паллиативной помощи этот метод коррекции обезвоживания пока применяется недостаточно широко, хотя это, несомненно, необходимо менять.

Восполнение дефицита жидкости с помощью гиподермоклиза имеет ряд преимуществ:

• является относительно безопасным и простым методом;

• требует меньших сестринских усилий;

• признается экономически более выгодным, чем внутривенное введение;

• вызывает менее выраженные дискомфорт и стресс у пациента;

• сводит к минимуму риск внутрисосудистых инфекционных осложнений;

• не требует иммобилизации конечности.

Основными недостатками методики подкожного введения жидкости являются:

• ограниченный объем жидкости для введения, не более 1 литра в сутки;

• образование локального отека;

• риск инфицирования в месте введения;

• может быть технически сложным у пациентов с периферическими отеками и у пациентов с кахексией при отсутствии подкожной клетчатки.

Зоны для введения жидкости при гиподермоклизе: чаще всего — верхняя часть грудной клетки ниже ключицы, внешняя поверхность бедра, участки выше или ниже лопатки, наружная поверхность плеча, брюшная стенка. Каждое место должно иметь подкожную клетчатку достаточной толщины. Необходимое оборудование: игла-бабочка 25G-27G,

подготовка кожи в зоне введения (обработка спиртом или йодом), стерильная повязка, раствор и система для внутривенного введения.

Процедура: после дезинфекции зоны для гиподермоклиза игла-бабочка вводится под кожу под углом 45 градусов. Формируется петля из удлинителя для предотвращения движения иглы и раздражения тканей или случайного выпадения иглы. Игла-бабочка фиксируется повязкой. Устанавливается скорость введения 1—2 мл/мин.

Эта менее инвазивная методика используется и при введении лекарственных препаратов при оказании паллиативной помощи, в частности для введения опиоидов и противорвотных средств с использованием шприцов-дозаторов и инфузоматов.

НЕПРЕРЫВНАЯ ПОДКОЖНАЯ ИНФУЗИЯ

Введение препаратов, обычно используемых для облегчения симптомов, путем непрерывной п/к инфузии — стандартная практика для пациентов, у которых глотание затруднено или невозможно. К другим показаниям относятся: упорная тошнота и рвота, кишечная непроходимость, кома. К сожалению, для большинства препаратов данный способ введения относится к незарегистрированным показаниям, однако его использование поддерживается в широко распространенной клинической документации.

Перед началом непрерывной п/к инфузии важно объяснить пациенту и его близким причины использования этого способа введения, принцип работы инфузионного насоса, преимущества и возможные недостатки применения непрерывной п/к инфузии.

Преимущества непрерывной п/к инфузии:

• обеспечение комфортного состояния в круглосуточном режиме за счет того, что концентрация препарата в плазме поддерживается на постоянном уровне, без пиков и спадов (из нашего опыта, это особенно актуально для противорвотных препаратов и морфина);

• снижение потребности в повторных инъекциях, оптимальная периодичность заполнения (один раз в сутки, что дает возможность, с одной стороны, ежедневно менять состав и дозировки препаратов, с другой — это только раз в день);

• возможность контроля нескольких симптомов одновременно за счет комбинирования препаратов;

• сохранение самостоятельности и мобильности пациента (помпа для инфузий имеет небольшой вес, и ее можно носить в специальном футляре на поясе);

• данный способ введения является предпочтительным для пациентов.

Недостатки непрерывной п/к инфузии:

• применение более одного препарата затруднительно, так как отсутствуют надежные ланные о совместимости некоторых сочетаний препаратов;

• риск воспаления и боли в месте инфузии;

• риск эпизодической боли (и/или других симптомов) при возникновении неполадок в работе помпы.

ПРИЗНАКИ ТЕРМИНАЛЬНОГО УХУДШЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТА

Когда паллиативный пациент с онкологическим заболеванием слабеет, на какие именно индикаторы ухудшения состояния необходимо обращать внимание? Это следующие признаки: скорость нарастания изменений в состоянии; выраженная прогрессирующая слабость; пребывание во сне большую часть времени; равнодушие к пище и напиткам;

трудности глотания; низкое или снижающееся артериальное давление, не связанное с гиповолемией; недержание или задержка мочи из-за слабости, олигурия; потеря способности закрывать глаза; галлюцинации с видением значимых для пациента людей, умерших ранее; упоминание на уход домой и тому подобные вещи; изменение числа и ритма дыхательных движений; скопление секрета в дыхательных путях; изменения ментального статуса (рассеянность, делирий, беспокойство, возбуждение, кома). Особенное внимание специалистов команды паллиативной помощи и близких пациента должно быть в отношении следующих изменений:

Угасание активности пациента

Часто после относительно стабильного состояния – так называемого «плато» — наступает быстрое и неожиданное ухудшение состояния. Пациенту становится все труднее передвигаться, он все чаще предпочитает оставаться в кровати. Сначала эти изменения происходят медленно, но затем быстрее, по мере приближения смерти. Наступает момент, когда пациенту сложно двигаться и поворачиваться в постели из-за недостатка энергии и ограниченной мобильности.

Очень важно вовремя заметить подобные ухудшения, чтобы не заставлять пациента двигаться больше своих сил и возможностей. Необходимо решить: нужно ли конкретно в этот день регулярно переворачивать пациента во избежание пролежней? Нужно ли его вообще беспокоить? Ответ на эти и другие подобные вопросы будет зависеть от динамики ухудшения состояния и от прогнозируемого времени смерти. Кроме того, необходимость этого определяется наличием или отсутствием приспособлений, например, противопролежневого матраца. И, наконец, существенную роль могут сыграть дополнительные факторы, например, боль при перемещении или недовольство пациента процессом переворачивания.

Изменение сознания

В этот момент становятся заметными изменения уровня сознания (постепенное выключение): утром пациент еще может вести осмысленную беседу, а к обеду он может лишь открыть глаза на наш вопрос и что-то невнятно произнести.

Изменение кровообращения

Часто с изменением уровня сознания можно заметить и другие изменения. Замедляется циркуляция крови: всегда теплые и розовые ступни становятся холодными и бледными, чуть позднее на руках и/или ногах появляются цианотичные пятна.

Дыхание

Изменяется характер дыхания: оно может быть ритмичным и регулярным в течение нескольких дней, а затем в течение нескольких часов становится прерывистым, иногда глубоким и затрудненным, иногда пропадает совсем, что заставляет задаться вопросом: жив ли еще человек?

СТАДИИ УМИРАНИЯ

Необходимо знать, какие стадии умирания проходит человек в последние дни и часы жизни: предагония, терминальная пауза, агония, клиническая смерть, биологическая смерть.

Предагония характеризуется выраженными расстройствами кровообращения и дыхания, которые приводят к гипоксии. В ЦНС в этот момент начинают преобладать процессы торможения, активность коры головного мозга угасает. Предагония может длиться от 1 дня до 1 месяца. Длительность зависит от скорости прогрессирования основного заболевания, возраста пациента и изначальных ресурсов организма.

Симптомы предагонии: склонность к гипотонии, нарушение гемодинамики; сначала — тахикардия, тахипноэ, затем — брадикардия и брадипноэ; прогрессирующее угнетение уровня сознания; нарастание гипоксии; снижение аппетита, олигурия, мраморность кожных покровов.

Важно, если пациент находится дома, а выбором пациента было проведение последних дней жизни в стационарном отделении, если у человека некупируемый в домашних условиях болевой или судорожный синдром; делирий, требующий медикаментозной седации; явные дефекты ухода или избыточная сложность/невозможность оказания помощи на дому; о госпитализации просят близкие, и он не выражает несогласия, — необходимо при возможности организовать госпитализацию в неотложном порядке.

Не менее важно и обратное «перемещение». Если пациент несколько раз озвучивал желание умереть дома, нужно сделать все возможное для реализации его воли. Как правило, пациент понимает свое состояние и сам активно выражает стремление вернуться домой, и его приходится уговаривать дождаться решения родственников. С близкими пациента проводится беседа о прогнозе и, главное, о том, что и дома о нем будут заботиться и всегда будет возможность получить консультацию. Если родные уверены в продолжении помощи, они с готовностью исполняют волю пациента, что важно как для умирающего, так и для семьи (осознание того, что воля и желание больного исполнены, значительно уменьшает риск патологического переживания утраты).

Терминальная пауза

Эту фазу часто бывает сложно выявить. Терминальную паузу характеризуют внезапные остановки дыхания; сознание практически полностью отсутствует; периферические рефлексы значительно снижены или полностью отсутствуют; мышечный тонус минимальный. Часто терминальная пауза завершается клинической смертью, минуя все последующие фазы.

Агония

В это период происходит максимальная активация ресурсов организма для поддержания жизни. На фоне выраженного торможения коры головного мозга происходит сильное возбуждение бульбарных центров. Продолжительность агонии зависит от вида и механизма смерти, а также от адаптивных возможностей организма. Она может длиться от нескольких минут до нескольких часов, а иногда вообще отсутствовать. Признаки агонии: сознание отсутствует; терминальное (агональное) дыхание; снижение реакции зрачков на свет, глоточный или роговичный рефлекс отсутствуют; мышечный тонус снижен; гипертермия или гипотермия; нарушение гемодинамики; пульс можно определить только на сонных артериях; отхождение биологических рвот и отхождение кала и мочи; сухожильные рефлексы отсутствуют; возможна максимальная активация жизненных сил организма.

Клиническая смерть

Основные признаки клинической смерти: отсутствие сознания; отсутствие самостоятельного дыхания; отсутствие пульса на магистральных артериях; широкие зрачки; отсутствие реакции зрачков на свет и корнеального рефлекса; бледность, цианоз кожного покрова.

Биологическая смерть

Характеризуется необратимыми изменениями во всех органах и системах, которые носят постоянный характер.

ПОМОЩЬ В РЕШЕНИИ ТРУДНЫХ ПРОБЛЕМ В ПОСЛЕДНИЕ ДНИ ЖИЗНИ

Некоторые ситуации, возникающие в последние дни и часы жизни, могут вызывать затруднения у пациента, семьи и медицинского персонала. Важно внимательно следить за состоянием, анализировать возникающие проблемы, решать, что еще можно сделать для пациента и семьи, помочь назначением или объяснением.

Ухудшение аппетита

В период умирания у пациента часто снижается или отсутствует аппетит, и человек частично или полностью отказывается от приема пищи. При этом нередко происходит смешение понятий «умирания в состоянии недостаточного питания» и «смерти как прямого следствия голодания». Чаще это беспокоит тех, кто находится рядом с пациентом, и они требуют установки назогастрального зонда или организации парентерального питания. Но в том случае, когда это – последние дни или часы жизни, нужно объяснять родным, что отказ от еды вызван состоянием больного: «Пациент умирает – не потому, что не ест, а не ест – потому, что умирает» или «Если насильно заставлять пациента есть, он не проживет дольше, но это добавит дискомфорта и страдания». В каком-то плане ухудшение аппетита, если родственники принимают этот факт как данность и свидетельство тяжести состояния больного, помогает близким осознать неизбежность и близость смерти.

Необходимо помнить о нежелательных явлениях, связанных с энтеральным зондовым питанием: боль и кровотечения в месте введения зонда, закупорка зонда, диарея или запор, аспирация, дефицит электролитов, гипергликемия, синдром возобновленного кормления; и с парентеральным питанием: сепсис, гипогликемия, гипергликемия, нарушение функции печени, нарушения электролитного состава крови, перегрузка объемом, необходимость мониторинга.

Функция кишечника и мочеиспускание

С приближением смерти нарушается функция кишечника и исчезают позывы на мочеиспускание. Это вполне нормально и не требует дополнительных вмешательств, если, конечно, не доставляет неудобства больному. Нет смысла проводить процедуры, которые заставляют пациента лишний раз испытать неприятные ощущения. Вместе с тем возможна установка катетера, если использование и смена гигиенического белья (памперсов и пеленок) вызывают боль или дискомфорт. Необходимо отвечать на вопросы семьи или ухаживающих. Очень важно подробно, просто и доступно объяснить им и обсудить, что происходит с пациентом, чтобы их переживания не усугубились недопониманием.

Затруднения глотания

В течение последних 24 часов жизни нередко происходит отказ от приема жидкостей. Нужно попытаться выяснить, что конкретно не позволяет принимать пищу и жидкости и обратима ли ситуация. Возможно, причина в сухости во рту и воспалении слизистой оболочки полости рта (мукозите) и попадание пищи и питья в рот вызывает сильную боль? И тогда осторожная обработка слизистой гелем с анестетиком (если нет возможности для лечения мукозита из-за состояния и прогноза продолжительности жизни) позволит глотать воду. Или это последние сутки жизни пациента и причина дисфагии – угасание глотательного рефлекса? Только определив причину проблемы, мы будем эффективны и сможем принять верное решение.

Когда есть угроза, что пациент не сможет проглотить необходимые препараты, например, обезболивающие, другие препараты для контроля тягостных симптомов — тошноты и рвоты, судорог и беспокойства, нам необходимо позаботиться о доступности препаратов, которые возможно использовать в этих условиях, например, инъекционных лекарственных форм.

Гигиена полости рта: у пациентов, приближающихся к смерти, необходимо каждые 30 минут увлажнять полость рта водой — при помощи пульверизатора, пипетки, специ-

альной губки для полости рта или кусочков льда, помещенных в рот. Кроме того, необходимо смазывать губы жирным эмолентом (смягчающим средством), например, вазелином, каждые 4 часа, чтобы предотвратить их растрескивание, а также использовать увлажнитель воздуха или кондиционер при сухой и жаркой погоде.

Боль

Нередко в самом конце жизни боль не беспокоит пациента, если до этого обеспечивалось достаточное обезболивание и использование анальгетиков продолжается. Вместе с тем боль может стать серьезной проблемой в последние часы жизни, и ее причину всегда следует идентифицировать, чтобы назначить оптимальную терапию. К примеру, боль может быть вызвана не только основным заболеванием/состоянием (эта боль, возможно, стабильна и купируется), но и другими, вновь возникающими при ухудшении состояния проблемами: растянутый мочевой пузырь, воспаленная слизистая оболочка рта и т.д. Процесс оценки интенсивности боли в этот период жизни пациента значительно усложняется из-за нарушения сознания, которое присутствует, в разной степени, в абсолютном большинстве случаев. Тем большее значение приобретает базовый принцип паллиативной помощи – внимание к деталям. Для оценки болевого синдрома для пациентов с изменением сознания возможно использовать валидированные методы оценки боли у невербальных дементных больных: PAINAD (Pain Assessment in Advanced Dementia) — метод оценки боли у дементных больных; ABBEY – шкала оценка боли; DOLOPLUS-2 – шкала оценка боли; PACSLAC — Pain Assessment Checklist for Seniors With Limited Ability to Communicate – метод оценки боли у пожилых с ограниченной способностью к общению; NOPPAIN — Nursing Assistant-Administered Instrument to Assess Pain in Demented Individuals — метод оценки боли у дементных больных, осуществляемый медсестрами. При многообразии имеющихся шкал наблюдений общими для всех являются ключевые параметры поведения, свидетельствующие о боли. Тройка лидеров: выражение лица (например, недовольство, печаль, гримасы), язык тела (настороженность, ригидность, суетливые движения) и паралингвистические звуки (плач, звуки, словесная агрессия, стоны). Эти три элемента присутствуют и валидированы во всех оценочных шкалах боли для больных с когнитивными нарушениями.

Из-за резко изменяющегося в этот период состояния организма в целом, а также отдельных систем и органов велика вероятность необходимости смены пути введения обезболивающего препарата, изменения дозировок как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения, ротация препаратов. Причинами этого могут быть: невозможность перорального приема лекарственных препаратов, дисфагия или кишечная непроходимость, неэффективная абсорбция трансдермальных опиоидов, неэффективная абсорбция подкожно вводимых опиоидов вследствие плохой циркуляции или отека, интоксикация метаболитами опиоидов при дегидратации, возникновение рефрактерной боли.

Возможны четыре варианта редукции болевого синдрома в последние дни и часы жизни пациента:

1. Боль нарастает:

Если мы предполагаем, что усиление боли вызвано продолженным ростом опухоли или необратимыми органическими поражениями органов (например, неоперабельная кишечная непроходимость), — необходимо повышение дозировки наркотического анальгетика (титрование, по принятым схемам).

Если боль вызвана контрактурами, анкилозами, сдавлением тканей или органов, сначала необходимо попытаться использовать немедикаментозные методы коррекции ситуации (подбор положения тела, противопролежневый матрац, местноанестезирующие мази

и кремы, катетер и т.д.), и если нет эффекта, – провести повышение дозировки наркотического анальгетика (титрование).

Когда мы предполагаем, что усиление боли вызвано нейротоксичностью наркотических анальгетиков, так как пациент вследствие ухудшения состояния не пьет, диурез снижен, есть задержка мочи и стула, и при этом есть проявления миоклонуса, делирия, гипералгезии, аллодинии, необходимо понизить дозировку наркотического анальгетика (титрование, постепенное снижение дозировки препарата). Возможно проведение инфузионной терапии (в том числе и предпочтительно гиподермоклиз) с целью регидратации. Если уменьшение суточной дозы морфина на 30% не избавляет от перечисленных симптомов, то стоит задуматься о замене опиоида на другой препарат с другим путем выведения из организма — ротации анальгетиков.

Возможно превентивное применение опиоида, если нарастание боли достоверно связано с движением, приемом пищи. Это позволит не допустить возникновения боли, а не купировать уже возникшую боль, что значительно уменьшает тотальное страдание пациента и его семьи.

2. Боль не меняется, состояние меняется (слабость, уменьшение активности):

Не рекомендуется снижать подобранную дозу опиоидных препаратов безосновательно, из-за пониженного уровня артериального давления или спутанности сознания (если оно не является следствием применения неверно подобранной дозы опиоидного анальгетика).

Рекомендуется сохранять прием опиоидных средств даже при отсутствии сознания, с готовностью изменить дозировку как в сторону уменьшения, так и увеличения. Нельзя резко отменять препарат.

Особенное внимание – к пациентам с когнитивными нарушениями!

3. Боль становится рефрактерной ко всем анальгетикам:

Рекомендуется при выраженной рефрактерности болевого синдрома в тех случаях, когда ротация опиоидов, повышение дозировки, гидратация не дают эффекта, решить вопрос возможной медикаментозной седации пациента.

4. Боль уменьшается:

Возможно, при прекращении конкретного вызывающего ее фактора/процесса/акта (например, прекращение приема пищи, уменьшение подвижности из-за слабости) постепенное снижение дозировки наркотического анальгетика путем титрования.

Одышка

Пациенты, особенно при наличии одышки в дотерминальный период, часто испытывают страх смерти от удушья и нуждаются как в медикаментозной, так и в психологической поддержке. Для облегчения терминальной одышки, как правило, эффективна комбинированная терапия морфином и мидазоламом. Пациентам, ранее не получавшим опиоиды (опиоид-наивным), следует назначить:

- морфин, 10 мг/сутки + мидазолам, 10 мг/сутки в виде непрерывной п/к инфузии/24 часа;
- морфин, 2,5–5 мг + мидазолам, 2,5–5 мг п/к — каждый час по потребности.

Пациентам, уже принимающим опиоид, следует увеличить его плановую дозу и дозу, получаемую по потребности, на 25–33% и проводить титрование до приемлемого уровня одышки (комфортного для пациента).

Предсмертный хрип

Предсмертный хрип (шумное клокочущее дыхание) наблюдается примерно у 50% умирающих пациентов. Поскольку пациент, как правило, без сознания, лечение нередко

в большей степени направлено на уменьшение мучений членов семьи и других пациентов. Чтобы помочь окружающим справиться с беспокойством по поводу шумного дыхания пациента, выясните их беспокойства и страхи, связанные с хрипами; расскажите, по какой причине возникли хрипы, поясните также, что обычно они не вызывают страдания у пациента в состоянии комы.

Если у пациента, находящегося в полубессознательном состоянии, хрипы связаны с одышкой, вызывающей дистресс, следует использовать опиоид (например, морфин) и анксиолитический седативный препарат (например, мидазолам или диазепам).

Когда хрипы связаны с накоплением слюны в глотке, для подавления секреции слюны применяются М-холинолитики (Гиосцина бутилбромид, Атропина сульфат). М-холинолитики не воздействуют на уже имеющиеся выделения, поэтому их лучше всего назначить непосредственно после начала хрипов или превентивно. Препарат подкожно инъекционно или через шприцевую помпу, назначенный до появления хрипов, дает почти полную гарантию того, что хрипов не возникнет. В Российской Федерации используют с этой целью:

Гиосцина бутилбромид — 20 мг — однократно (20–120 мг/сутки);

Атропина сульфат 300–600 мкг – однократно (1200–2400 мкг в сутки).

М-холинолитики, вероятнее всего, будут наиболее эффективны в случае хрипов, связанных с обилием слюны, и наименее эффективны в случае хрипов, вызванных мокротой вследствие инфекционного процесса, отеком легких или гастроэзофагальным рефлюксом. При инфекции дыхательных путей назначать антибактериальный препарат умирающему пациенту, как правило, нежелательно. В редких случаях антибактериальный препарат может быть показан, если предсмертный хрип вызван обильной гнойной мокротой у пациента, который находится в полубессознательном состоянии. При отеке легких следует рассмотреть возможность применения фуросемида, 20–40 мг п/к, в/м или в/в. Следует соблюдать осторожность, чтобы не спровоцировать задержку мочи. При гастроэзофагальном рефлюксе рассмотрите возможность применения метоклопрамида 20 мг п/к или в/в каждые 3 часа по потребности и по потребности ранитидин 50 мг п/к или в/в 2–4 раза в сутки.

Эмоциональные потребности

«Простите, мы больше ничего не можем для вас сделать» — эти слова вызывают у пациентов и их семей чувство одиночества, безысходности и отчаяния. И эти слова совершенно недопустимо слышать от специалиста паллиативной помощи. Хотя в некоторых случаях доктор или медицинская сестра действительно понимают, что ничего больше не могут предложить пациенту в плане лечения, важно помнить именно в эти моменты о человеческой стороне вопроса и понимать, насколько ценно просто быть рядом. Если человек расстроен, не следует успокаивать себя тем, что в его состоянии это естественно. Возможно, у пациента есть какое-то конкретное желание, например, чтобы пришел определенный человек, или есть чувство потери, которое он хочет выплеснуть и показать. Мы не сможем узнать, пока не спросим что-то наподобие: «Петр Валентинович, сегодня вы выглядите расстроенным. Хотите рассказать мне, о чем думаете?» Он может ответить «да» или «нет»; и это его выбор. Но нужно предоставить ему возможность рассказать о своих чувствах и тревогах. Нужно уметь и молчать. Способность найти в себе силы просто быть рядом с умирающим пациентом, без каких-либо конкретных слов или дел, — это свидетельство человечности, которая является общей для всех нас и выходит за рамки наших ролей (пациента или профессионала). Осознание этого может поддержать как пациента и его близких, так и медицинского работника.

Духовные потребности

Мы должны быть готовы к проявлению «религиозных, духовных потребностей» наших пациентов, их семей и ухаживающего персонала. Давая определение паллиативной помощи, Всемирная организация здравоохранения говорит о наличии духовных потребностей. Это область, имеющая отношение к «ценности» и «смыслу», где все мы пытаемся понять, кто мы такие, почему мы здесь и смогли ли мы провести время своей жизни с пользой и смыслом, и что ожидает нас за пределами земной жизни. Духовная помощь способствует осмыслению этого жизненного этапа, помогает принять происходящее, дает возможность проявиться самым высоким человеческим качествам и произойти примирению, прощению. Специалисты паллиативной помощи должны знать о важности этого аспекта, необходимо знать, к кому обратиться за помощью в момент приближения смерти, если у пациента есть потребность такой поддержки.

Опытный священнослужитель может оказаться незаменимым как для пациентов преклонных лет, так и для молодых пациентов (и особенно для них). Для христиан этот священнослужитель в первую очередь будет находиться рядом с пациентом и его семьей, читать Священное Писание, молиться. Для пациентов, принадлежащих к другой вере, следует пригласить их духовного наставника или религиозного деятеля, если сам пациент и его семья этого захотят. Священник может существенно помочь и медицинскому персоналу, разъяснив, на что стоит обратить внимание и что сильнее всего беспокоит конкретного человека на пороге смерти.

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ И ЛИЧНЫЕ ВОПРОСЫ

Работа в паллиативной помощи для медицинских работников — источник стресса по многим причинам. Самые значимые из них: необходимость «сообщения плохих новостей» пациенту и его близким; необходимость справляться с мыслью о невозможности излечения пациента (ведь основная наша профессиональная и подсознательная цель – вылечить человека); необходимость постоянно переживать смерть людей, с которыми установились близкие доверительные отношения; постоянная глубокая погруженность и вовлеченность в эмоциональные конфликты, а также в гнев и горе пациентов и их семей. Большим травмирующим фактором является нестрогое разграничение ролей сотрудников в мультидисциплинарной команде, без которого команда не может быть эффективной. Близкое соприкосновение со смертью заставляет задуматься о собственной смертности, собственных ограничениях (личных и профессиональных), а также о собственных убеждениях, целях и смыслах. Более того, для продолжения правильной помощи возникает необходимость честно проанализировать собственные эмоции: злость, горе, обиду. Выработать индивидуальную личную эмоциональную устойчивость, сохранить психическое и физическое здоровье и избежать эмоционального «выгорания» помогут различные факторы и стратегии, такие как баланс между работой и частной жизнью, здоровая самооценка, психологическая гибкость, чувство юмора, смирение, умение ставить реалистичные цели.

Применительно к работе мультидисциплинарной команды постоянную работоспособность и устойчивость команды сохраняют: взаимное уважение и поддержка, совместное принятие решений, разделение ответственности, налаженная коммуникация между членами команды, своевременное эффективное разрешение конфликтных ситуаций. Положительный эффект на работу оказывает структурированная поддержка — индивиду-

альная или групповая супервизия под руководством специалиста, не входящего в состав команды (психолога, консультанта, священника).

Для сотрудников, оказывающих помощь пациентам в конце жизни и их близким, положительные стороны работы значительно перевешивают трудности и препятствуют профессиональному выгоранию (которое зачастую даже меньше, чем в других областях медицины). Такими сохраняющими факторами служат: принадлежность к команде, в которой приняты отношения поддержки, успешное облегчение симптомов и/или решение других сложных задач, помощь в психологической адаптации, использование в работе комплексного подхода, добросовестный труд, чувство вдохновения от общения с пациентами, родственниками и коллегами, саморазвитие за счет постоянного преодоления трудностей, понимание того, что паллиативная помощь — очевидно нужная и важная работа. Для сохранения приверженности делу паллиативной помощи каждому из нас необходимы смирение, готовность признать собственную уязвимость и коллеги, которые поддерживают и заботятся о благополучии друг друга и пациентов.

Литература

1. *Клеминсон Б. Введение в паллиативную помощь / Под ред. Д.В. Невзоровой. М.: Благотворительный фонд помощи хосписам «Вера», 2016. 276 с.*

2. *Основы паллиативной помощи / Под ред. Е.В. Полевиченко, Р. Твайкросса, Э. Уилкока; пер. с англ. М.: Благотворительный фонд помощи хосписам «Вера», 2020. 458 с.*

3. *Клинические рекомендации. Недостаточность питания: нутритивная поддержка и регидратационная терапия у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи.*

4. *Ионова Т.И., Никитина Т.П., Новик А.А. Практические рекомендации по оценке качества жизни у онкологических больных // Злокачественные опухоли. 2015. №. 4. Спецвыпуск. С. 439–443.*

5. *Mercadante S, Ferrera P, Girelli D, Casuccio A. Patients' and relatives' perceptions about intravenous and subcutaneous hydration. J Pain Symptom Manage 2005, 30(4):354-358.*

6. *Dalal S, Bruera E. Dehydration in cancer patients: to treat or not to treat. J Support Oncol. 2004; 2(6):467-479, 483.*

7. *MacDonald N. Ethical considerations in feeding or hydrating advanced cancer patients. In: Ripamonti C, Bruera E, eds. Gastrointestinal Symptoms in Advanced Cancer Patients. New York, NY: Oxford University Press; 2002.*

8. *Stone PC and Lund S (2007) Predicting prognosis in patients with advanced cancer. Annals of Oncology.18: 971–976.*

9. *David Hui, MD, MSc, Rony Dev, DO, and Eduardo Bruera, MDet al. Quantity, design and scope of the palliative literature. The Oncologist. 2014; 16:694–703.*

10. *Navigante AH et al. (2006) Midazolam as adjunct therapy to morphine in the alleviation of severe dyspnea perception in patients with advanced cancer. Journal of Pain and*

11. *Symptom Management. 31: 38–47.*

12. *Mercadante S (2014) Death rattle: critical review and research agenda. Supportive Care in Cancer. 22: 571–575.*

13. *https://pro-palliativ.ru/blog/bol-u-dementnyh-bolnyh-opredelenie-i-podbor-preparatov/*

14. *https://pro-palliativ.ru/blog/poslednie-dni-i-chasy-zhizni-cheloveka/*

СПИСОК АВТОРОВ

1. Каприн А.Д. — генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, академик РАО, главный внештатный специалист онколог Минздрава России.

2. Абузарова Г.Р. — д.м.н., доцент, заведующая центром паллиативной помощи онкологическим больным МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого РМАНПО.

3. Аксенов С.А. – врач-онколог торакоабдоминального хирургического отделения отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

4. Алдушкина Ю.В. — врач-акушер-гинеколог отделения реконструктивно-пластической гинекологии и онкологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

5. Алексеева Г.С. — д.м.н., заместитель генерального директора по лечебной работе ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, врач-невролог высшей категории.

6. Алиев М.Д. — академик РАН, советник генерального директора ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

7. Бойко А.В. — д.м.н., профессор, заведующая отделением лучевой терапии с модификацией ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

8. Болотина Л.В. — д.м.н., доцент РАН, заведующая отделением химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

9. Бояркина А.В. – к.м.н., врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

10. Бухаров А.В. — д.м.н., заведующий группой по лечению опухолей мягких тканей и костей МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

11. Бычкова Н.М. — к.м.н., заведующая дневным стационаром отдела лучевой терапии, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

12. Вайсман М.А. — к.м.н., доцент кафедры паллиативной медицины Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова.

13. Введенская Е.С. — к.м.н., заведующая отделением паллиативной медицинской помощи ГБУЗ НО «ГКБ № 30 Московского района», г. Нижний Новгород.

14. Вернюк А.А. — к.м.н., заведующая отделением высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

15. Водолеев А.В. — к.м.н., заведующий эндоскопическим отделением, врач-эндоскопист МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

16. Воробьев Н.В. — к.м.н., главный научный сотрудник, заместитель директора по хирургии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

17. Вурсол Д.А. — к.м.н., заведующий отделением, врач-онколог операционного блока МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

18. Гаас М.Я. — врач-уролог поликлиники МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

19. Гамеева Е.В. — д.м.н., заместитель директора по лечебной работе МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, врач-уролог высшей категории.

20. Геворков А.Р. — к.м.н., старший научный сотрудник отделения лучевой терапии с модификацией ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

21. Грецова О.П. — к.м.н., ведущий научный сотрудник Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

22. Гривцова Л.Ю. — д.б.н., заведующая отделением клинической иммунологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

23. Грицай А.Н. — д.м.н., профессор, заведующий отделением реконструктивно-пластической гинекологии и онкологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

24. Гришин Н.А. — к.м.н., ведущий научный сотрудник абдоминального хирургического отделения отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

25. Державин В.А. — к.м.н., старший научный сотрудник группы по лечению опухолей мягких тканей и костей МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

26. Ерин Д.А. — врач-онколог группы по лечению опухолей мягких тканей и костей МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

27. Зайцев А.М. — заведующий отделением нейрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

28. Зеленова О.В. — д.м.н., профессор, доцент кафедры паллиативной медицины Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова.

29. Зикиряходжаев А.Д. – д.м.н., заведующий отделением онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и рентгенорадиологии ФГАОУ ВО РУДН , доцент кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

30. Иванов С. А. — д.м.н., член-корреспондент РАН, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

31. Калпинский А.С. — к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения урологии с химиотерапией МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

32. Канукоев К.Ю. — врач-уролог отделения урологии с химиотерапией МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

33. Капинус В.Н. — к.м.н., старший научный сотрудник, врач-радиолог отдела фотодинамической диагностики и терапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

34. Карякин О.Б. — д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

35. Кирсанова О.Н. — к.м.н., старший научный сотрудник отделения нейрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

36. Киселева М.В. — д.м.н., заведующая отделением новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, профессор кафедры акушерства и гинекологии ИПК ФМБА Минздрава России.

37. Клипинина Н.В. — медицинский психолог, научный сотрудник отделения клинической психологии ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, психолог благотворительного фонда «Подари жизнь».

38. Коркунова О.С. – врач автономной некоммерческой организации «Самарский хоспис».

39. Костырыгин А.К. — к.м.н., научный сотрудник торакоабдоминального хирургического отделения отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

40. Кочетова Т.Ю. — научный сотрудник отделения радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф.Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

41. Крашенинников А.А. — к.м.н., заведующий отделением урологии с химиотерапией МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

42. Крикунова Л.И. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний с группой восстановительной и эстетической медицины МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

43. Крылов В.В. — д.м.н., заведующий отделением радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

44. Кудрина О.Ю. — заместитель директора Федерального научно-практического центра паллиативной медицинской помощи ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

45. Кудрявицкий А.Р. — клинический психолог, психотерапевт фонда «Подари жизнь».

46. Кузнецов С.В. – младший научный сотрудник, врач-невролог центра паллиативной помощи онкологическим больным МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

47. Кузнецова О.С. – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

48. Кулиева Г.З. — врач-радиотерапевт отделения лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний с группой восстановительной и эстетической медицины МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

49. Кучеров В.В. — к.м.н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

50. Мальцагова Х.Р. — врач-онколог гинекологического отделения с химиотерапией НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

51. Медведев С.В. — к.м.н., старший научный сотрудник отдела лучевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

52. Мешкова М.А. — врач-онколог гинекологического отделения с химиотерапией НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

53. Мкртчян Л.С. — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний с группой восстановительной и эстетической медицины МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

54. Мордовский А.В. — к.м.н., научный сотрудник микрохирургического отделения МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

55. Москвичева Л.И. – врач-онколог общеклинического отделения МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

56. Мошуров Р.И. — м.н.с. абдоминального хирургического отделения отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

57. Мухтарулина С.В. — д.м.н., заведующая гинекологическим отделением с химиотерапией НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

58. Надинский Д.О. — врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

59. Невзорова Д.В. – к.м.н., директор ФНПЦ паллиативной медицинской помощи ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, главный внештатный специалист по паллиативной помощи Минздрава России.

60. Новиков Г.А. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой паллиативной медицины Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова.

61. Новикова Е.Г. — заместитель начальника отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

62. Нюшко К.М. — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела онкоурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

63. Онофрийчук (Широких) И.М. – к.м.н., научный сотрудник отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ассистент кафедры онкологии и рентгенорадиологии ФГАОУ ВО РУДН.

64. Осетрова О.В. – главный врач автономной некоммерческой организации «Самарский хоспис», главный внештатный специалист по паллиативной помощи Приволжского федерального округа.

65. Парфенова Т.А. – медицинский психолог автономной некоммерческой организации «Самарский хоспис».

66. Пасова И.А. — врач-аллерголог-иммунолог отделения клинической иммунологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

67. Петрожицкая А.А. — врач-акушер-гинеколог отделения реконструктивно-пластической гинекологии и онкологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

68. Петросян А.П. — врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

69. Пикин О.В. — д.м.н., заведующий отделением торакальной хирургии отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

70. Пирогов С.С. — д.м.н., заведующий отделом эндоскопии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

71. Подкопаев Д.В. — к.м.н., ассистент кафедры паллиативной медицины Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова.

72. Поляков А.П. — д.м.н., заведующий микрохирургическим отделением МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

73. Потапов А.Л. — д.м.н., профессор, заведующий отделом анестезиологии и реанимации, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

74. Потиевский М.Б. — документовед научно-образовательного отдела МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

75. Ребрикова И.В. — к.м.н., старший научный сотрудник микрохирургического отделения МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

76. Рерберг А.Г. — к.м.н., заведующий отделением эндоваскулярных методов диагностики и лечения МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

77. Рудой С.В. — доцент кафедры паллиативной медицины Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова.

78. Рябов А.Б. — д.м.н., доцент, заместитель генерального директора по хирургии ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, руководитель отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского факультета медицинского института ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов.

79. Сарманаева Р.Р. — к.м.н., врач центра паллиативной помощи онкологическим больным МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ассистент кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого РМАНПО.

80. Сёмочкин С.В. — д.м.н., главный научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

81. Сидоров Д.В. – д.м.н., заведующий онкологическим отделением №7 Городской клинической онкологической больницы №1 Департамента здравоохранения г.Москвы.

82. Соболев Д.Д. — к.м.н., научный сотрудник торакоабдоминального хирургического отделения отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

83. Старинский В.В. — д.м.н., профессор, заведующий Российским центром информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

84. Старцева Ж.А. — д.м.н, профессор РАН, заведующая отделением радиотерапии НИИ онкологии Томского НИМЦ, главный внештатный радиотерапевт по Сибирскому федеральному округу.

85. Степанова А.М. — к.м.н., онколог, врач физической и реабилитационной медицины, заведующая отделением медицинской реабилитации МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

86. Сухотько А.С. – к.м.н., врач-онколог ГБУЗ Городской клинической больницы им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы.

87. Трифонов Ф.А. — врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

88. Трушина О.И. — руководитель группы репродуктивных технологий отдела общей и реконструктивной урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

89. Устинова А.И. — младший научный сотрудник ФНПЦ паллиативной медицинской помощи ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России.

90. Уткина А.Б. — к.м.н., младший научный сотрудник торакоабдоминального хирургического отделения отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

91. Фалалеева Н.А. — д.м.н., заведующая отделом лекарственной терапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба — ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

92. Филоненко Е.В. — д.м.н., профессор, заведующая центром лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

93. Хаин А.Е. — к.психол.н., заведующая отделением клинической психологии ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

94. Хмелевский Е.В. — д.м.н., профессор, руководитель отдела лучевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

95. Хомяков В.М. — к.м.н., заведующий торакоабдоминальным хирургическим отделением отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

96. Хороненко В.Э. — д.м.н., профессор, начальник отдела анестезиологии и реанимации МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

97. Цединова Ю.Б. — врач-невролог ГБУЗ ГКБ им. С.С. Юдина.

98. Чайка А.В. — к.м.н., научный сотрудник торакоабдоминального хирургического отделения отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

99. Черниченко М.А. — к.м.н., врач-онколог абдоминального хирургического отделения МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

100. Чурюканов М.В. — к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, старший научный сотрудник отделения терапии болевых синдромов ФГБНУ РНЦХ им. Б.В. Петровского.

101. Шахзадова А.О. — научный сотрудник Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

102. Шашков С.В. — к.м.н., врач-онколог отдела лучевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

103. Ядрина А.В. — к.м.н., врач-онколог группы по лечению опухолей мягких тканей и костей МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ОНКОЛОГИИ 5

Основополагающие принципы паллиативной медицинской помощи
Д.В. Невзорова, Г.Р. Абузарова, О.Ю. Кудрина, А.И. Устинова 5

Статистические данные о контингенте паллиативных онкологических пациентов в России
В.В. Старинский, А.О. Шахзадова, О.П. Грецова 12

Оценка потребности в паллиативной медицинской помощи онкологических пациентов в Российской Федерации
Г.А. Новиков, О.В. Зеленова, М.А. Вайсман, Е.С. Введенская, С.В. Рудой, Д.В. Подкопаев 23

РАДИОТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМИ ОПУХОЛЕВЫМИ ПРОЦЕССАМИ 35

Паллиативная лучевая терапия
Е.В. Хмелевский, С.В. Медведев, Н.М. Бычкова 35

Радионуклидная терапия в паллиативном лечении больных с метастазами в кости
В.В. Крылов, Т.Ю. Кочетова, С.А. Иванов 46

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ТЕРАПИЯ 62

Лекарственная противоопухолевая терапия у паллиативных пациентов с генерализованными опухолевыми процессами
Л.В. Болотина 62

Методы иммунотерапевтического сопровождения у онкологических больных паллиативного профиля
Л.Ю. Гривцова, И.А. Пасова, Н.А. Фалалеева, С.А. Иванов 79

ВОЗМОЖНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМИ ОПУХОЛЕВЫМИ ПРОЦЕССАМИ 97

Хирургическое лечение при генерализованных злокачественных опухолях головы и шеи
А.П. Поляков, И.В. Ребрикова, А.В. Мордовский 97

Хирургическое лечение при метастатическом поражении костей
А.В. Бухаров, М.Д. Алиев, В.А. Державин, А.В. Ядрина, Д.А. Ерин 108

Хирургическое лечение у паллиативных пациентов с опухолями молочной железы
А.Д. Зикиряходжаев, И.М. Широких, А.С. Сухотько 137

Злокачественный плеврит
Д.А. Вурсол, Е.В. Филоненко, О.В. Пикин, А.Б. Рябов 146

Хирургическое лечение метастазов в головной мозг
А.М. Зайцев, О.Н. Кирсанова 154

Паллиативное хирургическое лечение при осложненном раке желудка IV стадии
В.М. Хомяков, А.Б. Рябов, А.В. Чайка 163

Паллиативное лечение больных раком желудка с карциноматозом брюшины с использованием внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением
В.М. Хомяков, А.Б. Рябов, А.Б. Уткина, Д.Д. Соболев, А.В. Чайка, А.К. Кострыгин, С.А. Аксенов, Л.В. Болотина, О.С. Кузнецова 172

Паллиативное хирургическое лечение больных злокачественными новообразованиями печени
Д.В. Сидоров, М.Б. Потиевский, Р.И. Мошуров, Н.А. Гришин 179

Возможности хирургического лечения при колоректальном раке
Д.В. Сидоров, М.А. Черниченко 190

Возможности паллиативного противоопухолевого лечения в онкоурологии
1. Возможности паллиативного противоопухолевого лечения у больных метастатическим почечно-клеточным раком
А.С. Калпинский, М.Я. Гаас 199

2. Возможности паллиативного противоопухолевого лечения у пациентов с ЗНО предстательной железы
А.А. Крашенинников, А.С. Калпинский, Н.В. Воробьев 207
3. Паллиативное противоопухолевое лечение у больных с метастатическим раком мочевого пузыря
А.С. Калпинский, К.Ю. Канукоев 214

Возможности паллиативной медицинской помощи в онкогинекологии
1. Возможности паллиативной медицинской помощи при генерализованном раке тела матки
Л.И. Крикунова, Л.С. Мкртчян, З.Г. Кулиева 219
2. Современные аспекты паллиативного лечения злокачественных новообразований шейки матки
С.В. Мухтарулина, Е.Г. Новикова, О.И. Трушина, Х.Р. Мальцагова, М.А. Мешкова, А.Г. Рерберг 225
3. Возможности паллиативного хирургического лечения у пациенток со злокачественными новообразованиями яичников
А.Н. Грицай, Ю.В. Алдушкина, А.А. Петрожицкая 234

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ В ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ 243

Паллиативная фотодинамическая терапия в онкологии
В.Н. Капинус, Е.С. Филоненко 243

Эндоваскулярные хирургические вмешательства у онкологических пациентов паллиативного профиля
1. Трансартериальная химиоэмболизация и радиоэмболизация в лечении больных с первичным раком печени и метастазами колоректального рака в печень
А.Д. Каприн, С.А. Иванов, В.В. Кучеров, А.П. Петросян, Д.О. Надинский, Ф.А. Трифонов 263
2. Эндоваскулярные хирургические вмешательства у паллиативных пациентов при заболеваниях мочеполовой системы
В.В. Кучеров, Л.И. Крикунова, М.В. Киселева, К.М. Нюшко, О.Б. Карякин, Ф.А. Трифонов, Д.О. Надинский, А.П. Петросян 269
3. Эндоваскулярные хирургические вмешательства в онкоурологии
С.А. Иванов, В.В. Кучеров, О.Б. Карякин 273

Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия (HIFU-терапия)
Л.И. Москвичева 276

Использование локальной гипертермии в сочетании с лучевой и/или химиотерапией
Ж.А. Старцева 287

Эндоскопические технологии в паллиативной медицинской помощи
А.В. Водолеев, С.С. Пирогов
I. Эндоскопические методы блокады чревного сплетения под контролем эндосонографии 298
II. Эндоскопические методы стентирования органов ЖКТ 304
III. Эндоскопические методы установки гастростомы 310

КОНТРОЛЬ СИМПТОМОВ И ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ 316

Лечение хронической боли у онкологических пациентов
Г.Р. Абузарова, Р.Р. Сарманаева, С.В. Кузнецов 316

Инвазивные методы терапии боли
А.М. Зайцев, О.Н. Кирсанова 330

Анорексия, кахексия, нутритивная поддержка
В.Э. Хороненко, Е.В. Гамеева, А.М. Степанова 338

Водно-электролитные нарушения
А.Л. Потапов, А.В. Бояркина 354

Нарушения функций нервной системы и психической сферы у онкологических пациентов паллиативного профиля
М.В. Чурюканов, Ю.Б. Цединова, Г.С. Алексеева 364

Неинвазивные методы контроля тягостных симптомов
Р.Р. Сарманаева, Г.Р. Абузарова 376
1. Тошнота и рвота 376
2. Диарея 387
3. Запор 392
4. Нарушение вкуса и запаха 400
5. Сухость во рту 402
6. Дисфагия 404

7. Кишечная непроходимость 409
8. Асцит 414
9. Одышка 418
10. Кровохарканье 423
11. Плевральный выпот. 426
12. Особенности терапии ХБС у онкологических пациентов. Риски неблагоприятных явлений, порядок отмены опиоидов . . . 432

Слабость
С.В. Сёмочкин 440

Анемии при злокачественных новообразованиях
М.А. Вернюк 446

Лучевой мукозит при лечении пациентов со злокачественными опухолями головы и шеи
А.Р. Геворков, А.В. Бойко, С.В. Шашков 458

Психологическая помощь и поддержка пациентов с онкологическим заболеванием на паллиативном этапе лечения
Рекомендации для врачей-онкологов
Н.В. Клипинина, А.Е. Хаин, А.Р. Кудрявицкий
I. Общие рекомендации по психологической поддержке пациента и его семьи. Роль и компетенции врача-онколога 470
II. Рекомендованные психологические знания и компетенции врача-онколога при оказании паллиативной помощи 471
III. Рекомендации по улучшению адаптации пациентов в ситуации перевода на паллиатив и на паллиативном этапе лечения 472
IV. Рекомендации по оценке психологического состояния пациентов с онкологическим диагнозом на паллиативном этапе лечения. 475
V. Рекомендации по коммуникации врача-онколога с пациентами и членами их семей при оказании паллиативной помощи. 477
VI. Рекомендации по информированию пациентов и их семей в процессе оказания паллиативной помощи. 481
VII. Рекомендации по снижению и профилактике психологической нагрузки врачей в паллиативе 486

Паллиативная помощь в последние часы жизни
О.В. Осетрова, Т.А. Парфенова, О.С. Коркунова 491

Список авторов 504

Абузарова Г.Р.

А 17 Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г.Р. Абузарова; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна. — М.: Молодая гвардия, 2022. — 520 с.: ил.

ISBN 978-5-235-05012-9

Руководство содержит информацию о последних отечественных технологиях в лечении генерализованных форм злокачественных новообразований у взрослых пациентов. Книга состоит из разделов, посвященных организационным аспектам, возможностям лучевой терапии, лекарственного и хирургического лечения. Отдельные разделы посвящены инструментальным методам терапии, применяемым с целью улучшения качества жизни онкологических больных, неинвазивным методам контроля тягостных симптомов и психологической помощи. Руководство предназначено для онкологов, врачей паллиативной помощи, хирургов, врачей общей практики, терапевтов, а также для студентов старших курсов, клинических ординаторов, аспирантов.

В подготовке настоящего издания в качестве авторов и рецензентов участвовали ведущие специалисты – онкологи, а также признанные в нашей стране врачи и ученые, имеющие специалитет в паллиативной медицинской помощи.

Издание одобрено Ассоциацией онкологов России и Ассоциацией профессиональных участников хосписной помощи.

УДК 616(035)
ББК 55.6я81

Художник
Александр Лисовой

Подписано в печать с готовой электронной версии 20.09.2022. Тираж 1000 экз.Заказ №
Отпечатано в АО «Первая Образцовая типография». Филиал «Чеховский Печатный Двор»
142300, Московская обл., г. Чехов, ул. Полиграфистов, д. 1

знак информационной продукции **16+**

ISBN 978-5-235-05012-9

ЭРАЛЬФОН®

эпоэтин альфа

ЭРА НОВОЙ ЖИЗНИ!



ПРЕПАРАТ РЕКОМБИНАНТНОГО
ЭРИТРОПОЭТИНА ЧЕЛОВЕКА

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ

- ОНКОЛОГИЯ
- ГЕМАТОЛОГИЯ



ЗАО «ФармФирма «Сотекс». 115201, Москва, Каширское ш., д. 22, корп. 4, стр. 7
Тел.: +7 495 231-15-12. Факс: +7 495 231-1509; www.sotex.ru

СОТЕКС

Регистрационный номер: ЛСР-008793/10 от 20.12.2017. Информация для медицинских и фармацевтических работников.

Неодолпассе

Легкая помощь в лечении острой боли

Диклофенак 75 мг
и орфенадрин 30 мг

содержание в 1 флаконе 250 мл

Раствор
для инфузии



Является лекарственным средством

Суппортан напиток

Высокобелковый продукт сипинга для нутритивной поддержки пациентов с онкологическими заболеваниями*

300 ккал

20 г белка

1,42 г рыбьего жира

содержание в 1 флаконе 200 мл



Не является лекарственным средством

*Для нутритивной поддержки взрослых и детей старше 1 года

Предоставленные материалы предназначены исключительно для специалистов здравоохранения, не могут использоваться иными лицами, в том числе для замены консультации с врачом и для принятия решения о применении указанной в материале продукции компании.

Имеют противопоказания к применению и использованию. Необходимо ознакомиться с инструкцией/информацией по применению.

ООО «Фрезениус Каби», 125167, Москва, Ленинградский пр-т, д. 37, к. 9
Тел.: (495) 988-45-78, Факс: (495) 988-45-79
E-mail: ru-mow-info@fresenius-kabi.com
www.fresenius-kabi.ru

NEO/SUP-2022-MAY-204 30.05.2022

FRESENIUS KABI
caring for life

Ремаксол®

для печени –
время для жизни



Дает такое ценное время

Инфузионный гепатопротектор, рекомендованный для профилактики и лечения лекарственных поражений печени у онкологических пациентов[1]

Ремаксол

01. Способствует повышению эффективности полихимиотерапии за счет снижения гепатотоксичности[2,3]

02. Включен в клинические рекомендации RUSSCO по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией[1]

03. Улучшает качество жизни за счет повышения показателей физической, психической и социальной активности[2,3]

04. Препятствует развитию печеночного цитолиза[3,4]

05. Входит в список ЖНВЛП[5]

Реклама. Рег. Номер: ЛСР-009341/09

1. Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 40
2. Конопацкова О.М., Аверьянова С. В. Сопроводительная терапия при проведении полихимиотерапии колоректального рака. Онкология, 2016 г, №1, стр. 42–46
3. Конопацкова О.М., Аверьянова С. В. Применение Ремаксола при полихимиотерапии у больных раком молочной железы. Онкология, 2015 г, №6
4. Бондаренко Д. А., Смирнов Д. В., Симонова Н. В., Доровских В.А. Опыт применения ремаксола при полихимиотерапии рака яичников. Онкология. Журнал им. П. А. Герцена, 2020 г;9(6):39-44 doi: 10.17116/onkolog2020906139
5. Распоряжение Правительства РФ от 30 марта 2022 г. № 660-р о внесении изменений в распоряжение Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 г. № 2406-р

СЕГИДРИН (МНН ГИДРАЗИНА СУЛЬФАТ)

Оригинальный российский ненаркотический лекарственный препарат для улучшения качества жизни онкологических пациентов и уменьшения болевого синдрома

Препарат не заменит применения опиоидных анальгетиков у пациентов с хроническим болевым синдромом высокой интенсивности, но может отсрочить их назначение и замедлить рост опиоидной толерантности. Сегидрин оказывает влияние на ряд биохимических показателей: ингибирует моноамино-оксидазную активность, снижает проницаемость мембран клеток и биомембран субклеточных структур, является ингибитором метаболизма ксенобиотиков [1].

С целью улучшения аппетита на протяжении ограниченного периода времени рекомендуют назначать кортикостероиды, прогестины, Сегидрин [2]. Сегидрин активно влияет на метаболические нарушения, вызываемые опухолью, при этом исследователями отмечены следующие эффекты: возможное блокирование выделения кахектина либо снижение его действия, вследствие уменьшения утилизации энергии; влияние на активность липогенных энзимов, уменьшающих концентрацию жирных кислот в крови за счет их превращения в жир в апудоцитах; прямое влияние или через медиаторы на аппетит [3].

Клиническими проявлениями действия Сегидрина является:

- стабилизация психологического состояния, устранение чувства слабости и увеличение двигательной активности;
- уменьшение явлений дыхательной недостаточности, кашля, уменьшение или исчезновение кровохарканья, лихорадки, отеков;
- улучшение аппетита и повышение объема принимаемой пищи, вторичное увеличение массы тела, увеличение показателя общего белка в плазме крови.

Назначение Сегидрина на ранней стадии синдрома анорексии-кахексии онкологических больных (САКОБ) помогает предотвратить переход пациента к необратимым стадиям САКОБ и продлить его жизнь, существенно улучшив ее качество.

1 Современные возможности лекарственной терапии с целью улучшения качества жизни онкологических пациентов: методические рекомендации. Новиков Г.А., Введенская Е.С., Палехов А.В. и соавт. М.: МГМСУ, 2020.

2 Нутритивная поддержка и регидратационная терапия в паллиативной медицинской помощи. Невзорова Д.В. М., 2019.

3 Клинико-экономический выбор терапии синдрома кахексии-анорексии у пациентов со злокачественными новообразованиями для принятия управленческих решений. Зеленова О.В., Новиков Г.А., Рудой С.В., Жилина В.В., Крекнина Е.А. Выпуск № 8. 2016 г.

ПАЛЕКСИЯ (МНН тапентадол)

Оригинальный опиоидный анальгетик с двойным механизмом действия:
агонист μ-опиоидных рецепторов
и ингибитор обратного захвата норадреналина [1]

Двойной механизм действия (MOR-NRI) обладает рядом преимуществ при клиническом применении [2]:

1) низкое сродство к μ-опиоидным рецепторам (в 50 раз слабее, чем у морфина) позволяет снизить риски возникновения опиоид-ассоциированных нежелательных явлений

2) ниже риски формирования опиоидной зависимости, чем у классических опиоидов (морфин, фентанил, оксикодон)

3) высокий анальгетический потенциал препарата: в 3–5 раз превосходящий трамадол [3]

4) наличие механизма ингибирования обратного захвата норадреналина (NRI) особенно актуально при терапии хронической или нейропатической боли [4]

В Российской Федерации препарат Палексия представлен в 2 лекарственных формах: Палексия ретард (таблетки пролонгированного действия) и Палексия, таблетки. Палексия ретард показана для терапии хронического болевого синдрома, Палексия таблетки – острого болевого синдрома. Оба препарата применяются только в терапии умеренной и сильной боли, требующей назначения опиоидных анальгетиков [1]. То есть в ситуациях, когда препараты 1–2 линии терапии не оказывают необходимого анальгетического эффекта или имеют ограничения к применению.

---

1. Инструкция по медицинскому применению препаратов Палексия, Палексия ретард.
2. Schröder W., Tzchentke T., Terlinden R., De Vry J., Jahnel U., Christoph T., Tallardia R.: Synergistic Interaction between the Two Mechanisms of Action of Tapentadol in Analgesia. JPET 2011, 337:312-320.
3. Абузарова Г.Р. и соавт. Новый опиоидный анальгетик тапентадол в терапии нейропатической боли в онкологии. Медицинский совет. 2019; 10: 180-184. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-180-184.
4. Kleideiter E, Oh C, Smit J, P R, C L, Rengelshausen J, Brett M, D U: Drug–drug Interaction Studies Evaluating the Effects of Commonly Co-administered Medications on Tapentadol Pharmacokinetics. In European Pain Society (EPS); June 13-20; Siena, Italy. 2009.

ЭНДОФАРМ
Федеральное государственное унитарное предприятие
«Московский эндокринный завод»

ОДНО МНН –
четыре лекарственные формы для лучшего контроля над болью

Короткодействующие лекарственные формы

с рождения
ЖНВЛП



РУ № Р N001645/01 от 08.08.2008

Внутримышечно
Внутривенно
Подкожно
Эпидурально

с 2 лет*
ЖНВЛП



РУ № ЛП–005012 от 28.02.2018

4 часа контроля над болью**

«Золотой стандарт» терапии хронического болевого синдрома у онкологических пациентов, применяется для подбора (титрации) адекватной дозировки опиоидного анальгетика у пациента и для купирования «прорывов» боли

с 2 лет*



РУ № ЛП–006023 от 13.01.2020

4 часа контроля над болью**

Удобная форма выпуска для максимального комфорта пациента (возможно использование через назогастральный зонд и гастростому), применяется для подбора (титрации) адекватной дозировки опиоидного анальгетика у пациента и для купирования «прорывов» боли

Пролонгированные лекарственные формы

с 2 лет*
ЖНВЛП



РУ № ЛП–005473 от 17.04.2019

12 часов контроля над болью**

Пролонгированное действие для длительного купирования выраженного и хронического болевого синдрома; обеспечение точности подобранной дозировки при переводе пациентов с лекарственной формы короткого действия

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Полная информация по лекарственному препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Имеются противопоказания. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией. Применяется по назначению врача.

www.endopharm.ru mez@endopharm.ru

**Лекарственные препараты проходят клинические исследования по детским показаниям, в инструкции по медицинскому применению возраст 18+, решение о назначении только по заключению врачебной комиссии*

*** https://grls.rosminzdrav.ru/*



Каприн Андрей Дмитриевич *— генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, академик Российской академии образования, главный внештатный специалист онколог Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации.*



Абузарова Гузаль Рафаиловна *— заведующая центром паллиативной помощи онкологическим больным МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России*

Уважаемые коллеги!

Руководство содержит информацию о последних отечественных технологиях в лечении генерализованных форм злокачественных новообразований у взрослых пациентов. Книга состоит из разделов, посвященных организационным аспектам, возможностям лучевой терапии, лекарственного и хирургического лечения. Отдельные разделы посвящены инструментальным методам терапии, применяемым в паллиативной медицине, контролю симптомов и психологической помощи. Руководство предназначено для врачей-онкологов, врачей паллиативной помощи, хирургов, врачей общей практики, терапевтов, а также для студентов старших курсов, клинических ординаторов и аспирантов.

В подготовке настоящего издания в качестве рецензентов участвовали ведущие специалисты – онкологи, а также специалисты по паллиативной медицинской помощи. Издание одобрено Ассоциацией онкологов России и Ассоциацией профессиональных участников хосписной помощи.

ISBN 978-5-235-05012-9