

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

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Том 1 2024

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ

THE SUPPORTIVE
THERAPY
IN ONCOLOGY

2 Том 1
2024

Volume 1 | Issue 2 | 2024



ЧИТАЙТЕ В НОМЕРЕ:

Проблемы и пути решения
в сопроводительной терапии
онкологических пациентов

Новые возможности
в терапии хронического
болевого синдрома

Профилактика и лечение канцер-
ассоциированных тромбозов
при проведении химиотерапии

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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

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

Основан в 2024 г.

2
ТОМ 1
2024

Учредитель:

ООО «ИД «АБВ-пресс»

Издатель:

ООО «ИД «АБВ-пресс»

115478 Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15

Адрес редакции:

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

Редактор В.А. Пржигоцкий

Корректор Е.С. Самойлова

Дизайн: Е.В. Степанова

Верстка: Е.В. Степанова

Служба подписки и распространения

И.В. Шургаева, base@abvpress.ru

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

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

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

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

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

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

Поддерживающая терапия
в онкологии. 2024.
Том 1. № 2. 1–64
Периодичность: 4 выпуска в год

© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2024

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»
127273 Москва, Сигнальный пр-д, 19
Тираж 3000 экз. Бесплатно.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

Багирова Наталия Сергеевна, д.м.н., профессор Центра подготовки медицинских микробиологов ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, старший научный сотрудник бактериологической лаборатории централизованного научно-клинического лабораторного отдела Научно-исследовательского института клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

THE SUPPORTIVE THERAPY IN ONCOLOGY

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

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

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

Founded in 2024

2 VOL. 1
2024

Founder:

PH "ABV-press"

Publisher:

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

Editorial Office:

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

Editor V.A. Przhigotskiy

Proofreader E.S. Samoylova

Designer E.V. Stepanova

Maker-up E.V. Stepanova

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, base@abvpress.ru

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

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

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

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

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

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

The supportive therapy
in oncology. 2024.
Volume 1, No. 2. 1–64.
Periodicity: 4 issues per year.

© Design, layout
PH "ABV-Press", 2024

Printed at the Mediicolor LLC.
19, Signalny Proezd, Moscow 127273.
3,000 copies. Free distribution.

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kalashnikova, Irina A., MD, PhD, Head of the Division of Rehabilitation of Patients of Coloproctological Profile, A.N. Ryzhikh National Medical Research Center for Coloproctology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

- Kamolov, Bakhodur Sh., MD, PhD, President of the Foundation for Anticancer Organization Support “Together Against Cancer”, Executive Director of the Russian Association of Oncological Urology (Moscow, Russia)**
- Koroleva, Irina A., MD, PhD, Professor of the Department of Clinical Medicine of Postgraduate Education, Reaviz Medical University (Samara, Russia)**
- Kukosh, Marina Yu., MD, PhD, Oncologist, Associate Professor of the Department of Oncology and Hematology of the Faculty of Continuous Medical Education, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (Moscow, Russia)**
- Kuleva, Svetlana A., MD, PhD, Professor of the Methodology Division, Head of the Children's Oncological Division, Lead Researcher of the Scientific Division for Innovative Methods in Therapeutic Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia; Head Non-Staff Pediatric Specialist Oncologist of the Saint Petersburg Committee on Health (Saint Petersburg, Russia)**
- Kutukova, Svetlana I., MD, PhD, Professor of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Associate Professor of the Department of Oncology of the Faculty of Postgraduate Education, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)**
- Larionova, Vera B., MD, PhD, Professor, Member of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC), Deputy Chairman for Scientific and Prospective Development of the Regional Public Organization of the Association Russian Society of Supportive care in Oncology (RASSC) (Moscow, Russia)**
- Leyderman, Ilya N., MD, PhD, Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation of the Institute of Medical Education, V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)**
- Maksimov, Sergey Ya., MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, Childrens Oncology and Radiotherapy, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; Head of the Oncological Gynecology (surgical treatment methods) Division, Saint Petersburg N.P. Napalkov Clinical Research and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Saint Petersburg, Russia)**
- Markarova, Ekaterina V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology and Thoracic Surgery of the Faculty of Doctors Improvement, M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute (Moscow, Russia)**
- Mikhaylov, Alexey V., MD, PhD, Radiotherapist, Head of the Radiotherapy Division of the Oncological Clinic at the Treatment and Diagnosis Center “Dr. Sergey Berezin Medical Institute”; Teaching Assistant at the Department of Diagnostic Radiology and Radiotherapy, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)**
- Molchanov, Sergey V., MD, PhD, Head of the Oncology Division of Surgical Treatment Methods No. 3 (oncological gynecology), City Clinical Oncological Dispensary (Saint Petersburg, Russia)**
- Musaev, Elmar R., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Surgeon, Oncologist, Trauma Orthopedist, Head of the Scientific and Practical Center for Bone and Soft Tissue Tumors, Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)**
- Obukhova, Olga A., MD, PhD, Doctor of Physical and Rehabilitation Medicine, Head of the Medical Rehabilitation Division, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**
- Petukhova, Irina N., MD, PhD, Professor of the Department of Postgraduate Doctors Education, Lead Researcher of the Bacteriological Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**
- Reva, Sergey A., MD, PhD, Head of the Oncology Division No. 6 (andrology and oncological urology), I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)**
- Romanov, Ilya S., MD, PhD, Oncologist of the Division of Head and Neck Tumors, Senior Researcher of the Oncological Endocrinology Division, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**
- Ryk, Alla A., MD, PhD, Senior Researcher of the Division of Surgery, Endoscopy and Intensive Care, responsible clinical officer for enteral and parenteral nutrition, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)**
- Ryabov, Andrey B., MD, PhD, Associate Professor, General Director for Surgery, National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Professor of the Department of Surgery and Oncology of the Faculty of Continuous Medical Education, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (Moscow, Russia)**
- Ryazankina, Alla A., MD, PhD, Researcher, Anesthesiologist-Resuscitator, N.N. Petrov National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)**
- Sakaeva, Dina D., MD, PhD, Professor of the Department of Pharmacology with a Course on Clinical Pharmacology, Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; Deputy Head Doctor for Oncology, Clinical Hospital “Mother and Child” (Ufa, Russia)**
- Semenov, Dmitry V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology, Saint Petersburg State University; Oncological Urologist of the Oncological Division of Surgical Treatment Methods No. 5 (oncological urology), City Clinical Oncological Dispensary (Saint Petersburg, Russia)**
- Semiglazova, Tatiana Yu., MD, PhD, Professor, Head of the Research Division – Lead Researcher of the Research Division of Innovative Methods in Therapeutic Oncology, Professor of the Division of Residency and PhD Programs, Oncologist, N.N. Petrov National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)**
- Spasova, Arina P., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Diagnostic Radiology and Radiotherapy with a course on Critical and Respiratory Medicine, Head of the course on Critical and Respiratory Medicine at the Department of Diagnostic Radiology and Radiotherapy with a course on Critical and Respiratory Medicine, Associate Professor of the Center for Postgraduate Education of the Medical Institute, Petrozavodsk State University; Head Anesthesiologist-Resuscitator of the Ministry of Health and Social Development of the Republic of Karelia (Petrozavodsk, Russia)**
- Stepanova, Aleksandra M., MD, PhD, Deputy Director of Science, Federal Scientific and Clinical Center for Medical Rehabilitation and Balneology, Federal Medical and Biological Agency (Moscow, Russia)**
- Sytov, Aleksandr V., MD, PhD, Head of the Resuscitation and Intensive Care Division, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**
- Topuzov, Rustem E., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery named after V.A. Oppel, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)**
- Tryakin, Aleksey A., MD, PhD, Associate Professor, Deputy Director of Science, Head of the Antitumor Drug Therapy Division No. 2 of the N.N. Trapeznikov Scientific Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Дорогие коллеги!

Вы держите в руках второй номер научно-практического журнала «Поддерживающая терапия в онкологии».

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

На страницах нового журнала мы будем касаться актуальных вопросов современной онкологии и поддерживающей терапии: представлять научные обзоры, опыт коллег, оригинальные методы терапии и клинические наблюдения по поддерживающему лечению.

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

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

С наилучшими пожеланиями вам,

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Д.А. Балаева, Г.А. Гаряев, М.Д. Тер-Ованесов, Д.С. Романов, Ю.Ю. Горчак

Исследование применения косметических средств Дерматологической лаборатории La Roche-Posay в рамках профилактики и лечения радиодерматита 14

Я.С. Чапко, Д.М. Дубовиченко, А.А. Ружникова, Ю.А. Морозова, А.Ю. Мотков, О.И. Поздеева, Д.В. Богданов

Применение препарата эмпэгфилграстим для первичной профилактики фебрильной нейтропении у пациентов, получающих миелосупрессивную терапию. Опыт Архангельского клинического онкологического диспансера 23

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

И.А. Королева, М.В. Копп

Профилактика и лечение канцер-ассоциированных тромбозов при проведении химиотерапии. 32

А.П. Спасова, А.М. Дороженко, А.А. Рязанкина, О.Ю. Барышева, А.Н. Бурганова, Е.В. Гончарова

К вопросу о диагностике нейропатического компонента боли у пациентов с онкологическим болевым синдромом 45

Л.М. Когония

Новые возможности в терапии хронического болевого синдрома 55

П.Г. Габай

Проблемы и пути решения в сопроводительной терапии онкологических пациентов: регуляторные и финансовые стратегические направления их решения 60

CONTENTS

ORIGINAL REPORTS

Dayana A. Balaeva, Garya A. Garyaev, Michail D. Ter-Ovanesov, Denis S. Romanov, Yuriy Yu. Gorchak
Study of the use of La Roche-Posay Dermatological Laboratory skincare products for radiodermatitis prevention and treatment. 14

Yana S. Chapko, Darya M. Dubovichenko, Anna A. Ruzhnikova, Yulia A. Morozova, Andrey Yu. Motkov, Olga I. Pozdeeva, Dmitriy V. Bogdanov
Use of empegfilgrastim for primary prevention of febrile neutropenia in patients receiving myelosuppressive therapy. Experience of the Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary 23

REVIEWS

Irina A. Koroleva, Mikhail V. Kopp
Prevention and treatment of cancer-associated thrombosis during chemotherapy 32

Arina P. Spasova, Andrey M. Dorozhenko, Alla A. Ryazankina, Olga Yu. Barysheva, Alina N. Burganova, Ekaterina V. Goncharova
On the problem of neuropathic pain component diagnosis in patients with cancer pain syndrome. 45

Lali M. Kogoniya
New options for treatment of chronic pain syndrome 55

Polina G. Gabay
Problems and their solutions in accompanying therapy of oncological patients: regulatory and financial strategic approaches to solutions 60

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-2-14-22>

Исследование применения косметических средств Дерматологической лаборатории La Roche-Posay в рамках профилактики и лечения радиодерматита

Д.А. Балаева^{1,2}, Г.А. Гаряев^{1,3}, М.Д. Тер-Ованесов², Д.С. Романов^{1,2,4}, Ю.Ю. Горчак²¹ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; Россия, 129128 Москва, ул. Будайская, 2;²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1;³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;⁴ООО «Центр инновационных медицинских технологий»; Россия, 115191 Москва, Духовской пер., 22б**Контакты:** Даяна Арсеновна Балаева daianakhlanta@gmail.com

Вместе с развитием онкологии, разработкой новых методов лечения увеличиваются риски возникновения нежелательных эффектов в ходе терапии. Так, в результате применения радиотерапии, представляющей один из основных методов лечения злокачественных новообразований различных локализаций, возможно развитие радиодерматита – нежелательного побочного эффекта, проявляющегося на кожных покровах непосредственно в зоне облучения или вблизи нее. Формы клинических проявлений различны от стадии к стадии и оказывают неблагоприятное влияние на готовность пациентов к проведению лечения, его продолжению, появление опасений в отношении возникновения эстетических дефектов кожных покровов. Кроме того, развитие радиодерматита до запущенных стадий влечет за собой риски инфекционных осложнений данной области. Одна из задач радиотерапевтов – борьба с радиоиндуцированным дерматитом и поиск средств, направленных на его профилактику и лечение.

В настоящем исследовании оценено влияние некоторых средств и их компонентов на клинические проявления радиодерматита, возникающего при проведении лучевой терапии.

Ключевые слова: лучевая терапия, радиодерматит, тритерпен, супероксиддисмутаза, никотинамид**Для цитирования:** Балаева Д.А., Гаряев Г.А., Тер-Ованесов М.Д. и др. Исследование применения косметических средств Дерматологической лаборатории La Roche-Posay в рамках профилактики и лечения радиодерматита. Поддерживающая терапия в онкологии 2024;1(2):14–22.DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-2-14-22>

Study of the use of La Roche-Posay Dermatological Laboratory skincare products for radiodermatitis prevention and treatment

Dayana A. Balaeva^{1,2}, Garya A. Garyaev^{1,3}, Michail D. Ter-Ovanesov², Denis S. Romanov^{1,2,4}, Yuriy Yu. Gorchak²¹Central Clinical Hospital “RZD-Medicine”; 2 Budayskaya St., Moscow 129128, Russia;²Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;⁴Center for Innovative Medical Technologies; 22b Dukhovskiy Lane, Moscow 115191, Russia**Contacts:** Dayana Arsenovna Balaeva daianakhlanta@gmail.com

Risks of adverse effects during therapy increase along with progress in oncology and development of new treatment methods. Thus, radiotherapy, one of the main methods of treatment of malignant tumors of various locations, can cause radiodermatitis: an adverse side effect manifesting on the skin in the irradiated area or near it. Clinical manifestations vary from stage to stage and negatively affect patients' willingness to undergo or continue treatment due to fear of esthetic defects of the skin. Additionally, development of advanced stage radiodermatitis carries the risk of infectious complications in this area. One of the goals of radiation therapists is management of radiation-induced

dermatitis and search for techniques aimed at its treatment and prevention.

This study evaluates the effects of several products and their components on clinical manifestations of radiodermatitis caused by radiation therapy.

Keywords: radiotherapy, radiodermatitis, triterpene, superoxide dismutase, nicotinamide

For citation: Balaeva D.A., Garyaev G.A., Ter-Ovanesov M.D. et al. Study of the use of La Roche-Posay Dermatological Laboratory skincare products for radiodermatitis prevention and treatment. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2024;1(2):14–22. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-2-14-22>

Введение

Дистанционная лучевая терапия является важной составляющей противоопухолевого лечения и используется как элемент терапии в радикальных, паллиативных и симптоматических целях. Воздействуя на клетки опухоли, излучение приводит к нарушению процесса их деления и, как следствие, их гибели путем множества событий на молекулярно-генетическом и биохимическом уровнях [1]. Однако параллельно с развитием радиотерапии как одного из основных методов лечения в онкологии перед врачами-онкологами встает вопрос о предупреждении, купировании и устранении нежелательных явлений, связанных с облучением. Одним из наиболее частых побочных эффектов, возникающих при облучении структур, расположенных вблизи кожи или на ней, является развитие радиодерматита — поражения кожных покровов в зоне облучения. Развитие и тяжесть радиодерматита связаны с внешними и внутренними факторами. Внешние включают общую дозу, объем облучения, фракционирование и метод планирования, а внутренние относятся к пациенту (возраст, тип кожных покровов, сопутствующие заболевания) [2, 3].

Как правило, возникновение радиодерматита неблагоприятно влияет на приверженность пациентов к лечению, способствует снижению качества жизни, а на более серьезных стадиях — предшествует развитию инфекционных процессов, рубцовой деформации кожи [4]. Немаловажно, что частота встречаемости радиодерматита, а следовательно, и негативных его последствий приближается к абсолютному значению для пациентов с заболеванием молочной железы, опухолями органов головы и шеи, кожных покровов, прямой кишки и анального канала [5]. Степень радиодерматита определяется при помощи общепринятых систем оценки токсичности, таких как Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) и Common Terminology Criteria for Adverse Event [6, 7] (табл. 1).

На данный момент нет официально разработанных способов профилактики и борьбы с радиодерматитом, однако существуют общие правила и рекомендуемые средства в отношении осложнений. Гигиенический уход за кожей предотвращает развитие инфекционного процесса и способствует уменьшению дискомфорта в области облучения. Пациентов информируют о правильной обработке, исключении травматизации данной

области, ношении хлопковой одежды с минимальным соприкосновением и трением в зоне облучения, избегании нанесения на кожу косметических и раздражающих средств, перегрева и переохлаждения кожных покровов. Кожу в зоне облучения следует содержать сухой и чистой, гигиенические процедуры следует проводить с применением теплой мыльной воды [8]. Еще в начале активного применения радиотерапии в борьбе с онкологическими заболеваниями в отчетах RTOG были показаны заметное уменьшение зуда и более низкая степень выраженности радиодерматита при умеренно интенсивном мытье водой с мылом по сравнению с отсутствием такового [9].

Существуют исследования, направленные на изучение влияния тех или иных компонентов на лечение радиодерматита. Так, календула оказывает антибактериальное, противовоспалительное и антиоксидантное действие, а также способна стимулировать ангиогенез, что способствует более активной регенерации кожных покровов [10]. Катехин — природное фенольное соединение, которое благодаря своей антиоксидантной активности способствует регенерации повреждений кожи, возникших в результате воздействия излучения [11].

Борьба с развитием пигментации в процессе и по завершении лечения зачастую является важным вопросом, стоящим перед пациентами, получающими радиотерапию. Никотинамид представляет собой соединение, способствующее восстановлению баланса меланина в меланоцитах при его нарушении ввиду воздействия излучения, проявляющемся в повышенной пигментации на коже в зоне облучения, и предотвращает повышенный синтез меланина [12, 13]. Никотинамид входит в состав многих комплексов по уходу за кожей (Lipikar Syndet AP+, Lipikar Vaume AP+M), снижая вероятность развития тяжелоустраняемой пигментации.

Продемонстрирована способность галлата эпигаллокатехина (epigallocatechin-3-gallate, EGCG), основного компонента катехинов, ингибировать радиационно-индуцированное повреждение клеток кожи человека [14]. EGCG приводит к элиминации свободных гидроксильных радикалов, супероксидных анионов, а также перекиси водорода, что эффективно смягчает проявления радиодерматита [15].

Стимулировать регенерацию тканей также можно при помощи препаратов, улучшающих трофику при

Таблица 1. Оценка степени радиодерматита по системам Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) и Common Terminology Criteria for Adverse Event (NCI-CTCAE)

Table 1. Estimation of radiodermatitis grade per the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the Common Terminology Criteria for Adverse Event (NCI-CTCAE) systems

Система оценки Evaluation system	Степень Grade	Клинические проявления Clinical manifestations
RTOG	0	Без изменений No changes
	I	Эритема, шелушение, алопеция Erythema, desquamation, alopecia
	II	Выраженная эритема, влажные эрозии, отек Brisk erythema, moist desquamation, edema
	III	Сливающиеся влажные эрозии, пузыри Confluent moist desquamation, pitting edema
	IV	Изъязвление, геморрагии, некроз Ulceration, hemorrhages, necrosis
NCI-CTCAE	0	Без изменений No changes
	I	Слабая эритема/шелушение Mild erythema/desquamation
	II	Эритема (умеренная или выраженная), локальные эрозии, ограниченные складками кожи, умеренный отек Erythema (moderate or brisk), local desquamation confined to skin folds, moderate edema
	III	Мокнущие эрозии, кровотечение при незначительной травматизации Moist desquamation, bleeding after insignificant injury
	IV	Угрожающее жизни состояние: некроз кожи/изъязвление дермы на всю толщину, спонтанные кровотечения, показания к трансплантации кожи Life-threatening condition: skin necrosis/full-thickness dermis ulceration, spontaneous bleeding, indications for skin transplant

местном использовании. Стимулятор регенерации тканей декспантенол переходит в пантотеновую кислоту, которая участвует в процессах ацетилирования, углеводном и жировом обмене, стимулирует регенерацию кожи, нормализует клеточный метаболизм, ускоряет митоз и увеличивает прочность коллагеновых волокон, таким образом оказывая регенерирующее, метаболическое действие. Декспантенол входит в состав мазей Пантенол, Бепадерил, Бепантен, используемых при местных проявлениях радиодерматита.

Тритерпены, являющиеся растительными компонентами, входят в состав множества растительных масел. Данные соединения стимулируют пролиферацию и миграцию клеток, а также депонирование коллагена, играя значимую роль в репарации тканей [16, 17]. Большое количество тритерпенов содержит масло ши (масло карите), используемое в продуктах по уходу за кожей и косметике. В рамках средств для профилактики и лечения радиодерматита оно применяется в самостоятельном варианте либо в составе специальных комплексов (Lipikar Syndet AP+, Cicaplast Baume B5, Lipikar Baume AP+M).

Кортикостероиды обладают противовоспалительным действием и, как правило, используются для лечения радиационно-индуцированного дерматита благодаря способности блокировать индуцированную излучением выработку цитокинов [18]. Результаты ис-

следований показали, что применение топических кортикостероидов позволяет избежать возникновения влажной десквамации и снижает тяжесть радиодерматита [18, 19]. Кроме того, продемонстрировано, что кортикостероиды эффективны для уменьшения шелушения экземы, снижения частоты выраженной кожной токсичности и замедления возникновения дерматита тяжелой степени [20].

Супероксиддисмутаза – эндогенный ферментативный антиоксидант, который, кроме основной антиоксидантной роли, выступает также в качестве биохимического предиктора при оценке радиационно-индуцированного повреждения кожи [21]. Данный высокоактивный фермент играет значимую роль в защите клеток от окислительного стресса и обильно присутствует в компонентах кожи и ее придатках. Супероксиддисмутаза Cu/Zn (медь/цинк) находится в цитоплазме кератиноцитов, где вырабатывается до 90 % клеточных активных форм кислорода. Ее биохимическая активность увеличивается после облучения кожи, что является реакцией на вызванный окислительный стресс, выполняя таким образом антиоксидантную роль. С учетом доказанной антиоксидантной активности фермента на сегодняшний день многие средства, в составе которых он присутствует, широко распространены (например, Cicaplast Baume B5).

Материалы и методы

С августа по октябрь 2023 г. произведен набор пациентов для исследования применения средств La Roche-Posay в качестве меры профилактики и лечения радиоиндуцированного дерматита, возникающего в процессе противоопухолевой терапии (лучевая или химиолучевая терапия).

Основными критериями включения пациентов в исследование являлись достижение совершеннолетия, подписание информированного добровольного согласия, прохождение курса дистанционной лучевой терапии по поводу рака молочной железы, опухолей органов головы и шеи, кожи и подкожно-жировой клетчатки, метастатического поражения лимфатических узлов шейной и подмышечных областей. Во время исследования пациентам рекомендовали использовать средства La Roche-Posay, а именно Lipikar Syndet AP+ крем-гель, Lipikar Baume AP+M бальзам, Cicaplast бальзам, с момента начала радиотерапии (группа 1) или возникновения клинических признаков радиодерматита (группа 2). Пациентов набирали в группы произвольно, вне зависимости от пола, возраста, основного заболевания. В каждую группу набирали до 20 человек.

В группе 1 пациентам рекомендовали применять Lipikar Syndet AP+ крем-гель 2–3 раза в сутки для очищения кожных покровов и уменьшения раздражения на коже в зоне облучения; Lipikar Baume AP+M бальзам – 3–4 раза в сутки для увлажнения кожных

покровов, предотвращения развития иссушения и зуда; Cicaplast бальзам – с момента возникновения признаков радиодерматита (гиперемия, зуд, шелушение кожи в области облучения) для купирования его развития, повышения регенерации и барьерной функции кожных покровов, профилактики инфекционных осложнений.

В группе 2 пациентам рекомендовали производить уход за кожей по тому же принципу всеми 3 средствами с момента возникновения начальных проявлений радиоиндуцированного дерматита.

Основными критериями оценки эффективности в группе 1 являлось отсутствие или позднее появление ранних симптомов радиодерматита, в группе 2 – отсутствие прогрессирования или уменьшение его клинических признаков. Для обеих групп критерием оценки также являлся уровень качества жизни на момент окончания лечения, оцениваемый пациентами самостоятельно по шкале от 1 до 5.

Основным критерием безопасности считали отсутствие аллергических реакций в ходе применения средств.

Результаты

На 1-м этапе анализа мы проверили сбалансированность групп по основным демографическим (пол, возраст) и клиническим (диагноз, лучевая или химиолучевая терапия) факторам риска. Группы сбалансированы по всем исследуемым факторам риска (табл. 2).

Таблица 2. Сбалансированность групп по демографическим и клиническим факторам риска

Table 2. Group matching per demographic and clinical risk factors

Фактор Factor	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	p
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	48 (34–67)	47,5 (37–75)	0,42
Пол, n (%): Gender, n (%):			
мужской male	3 (15)	6 (30)	0,45
женский female	17 (85)	14 (70)	
Диагноз, n (%): Diagnosis, n (%):			
рак молочной железы breast cancer	15 (75)	13 (65)	0,68
рак гортани laryngeal cancer	0	2 (10)	
рак ротоглотки oropharyngeal cancer	2 (10)	2 (10)	
другой other	3 (15)	3 (15)	
Лечение, n (%): Treatment, n (%):			
дистанционная лучевая терапия external beam therapy	16 (80)	16 (80)	1,0
химиолучевая терапия chemoradiation therapy	4 (20)	4 (20)	

Таблица 3. Результаты анализа дозиметрических характеристик на момент развития радиодерматита

Table 3. Results of analysis of dosimetry characteristics at the time of radiodermatitis development

Показатель Characteristic	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	<i>p</i>
Медиана числа фракций до возникновения радиодерматита (диапазон) Median number of fractions prior to radiodermatitis development (range)	15 (8–20)	9 (6–13)	0,0003
Медиана суммарной очаговой дозы на момент возникновения радиодерматита (диапазон), Гр Median total focal dose at the time of radiodermatitis development (range), Gy	35,29 (23,94–42,56)	18,62 (12–27)	<0,0001
Медиана биологически эффективной дозы на момент возникновения радиодерматита (диапазон), Гр Median biological effective dose at the time of radiodermatitis development (range), Gy	44,45 (31,60–53,88)	23,74 (14,76–35,64)	<0,0001
Медиана эквивалентной дозы во фракциях по 2 Гр на момент возникновения радиодерматита (диапазон), Гр Median equivalent dose in 2 Gy fractions at the time of radiodermatitis development (range), Gy	37,04 (26,33–44,90)	19,78 (12,3–29,7)	<0,0001

Проведен анализ дозиметрических характеристик на момент развития лучевого дерматита в 2 группах пациентов. По его результатам можно сделать вывод, что у пациентов группы 2 значения суммарной очаговой дозы на момент развития радиодерматита статистически значимо ниже, чем у пациентов группы 1 (табл. 3, рис. 1).

С учетом всех характеристик необходимо было оценить биологически эффективную дозу в обеих группах. В группе 1 ее медиана составила 63,93 (53,88–84,70) Гр,

в группе 2 – 67,46 (54,05–84,70) Гр. Статистически значимых различий в обеих группах не обнаружено ($p = 0,16$).

При сравнении суммарной очаговой дозы на момент возникновения радиодерматита выявлены статистически значимые различия между 2 группами ($p = 0,0001$). В группе 1 медиана суммарной очаговой дозы составила 35,29 (23,94–42,56) Гр, в группе 2 – 18,62 (12–27) Гр (рис. 2).

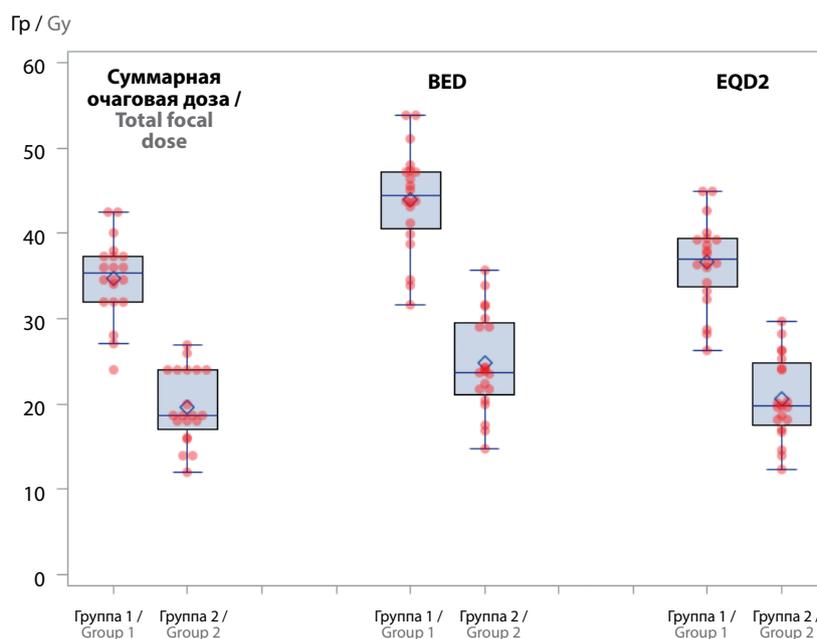
**Рис. 1.** Суммарная очаговая, биологически эффективная (BED) и эквивалентная доза во фракциях по 2 Гр (EQD2) на момент начала лучевых реакций

Fig. 1. Total focal dose, biological effective dose (BED) and equivalent dose in 2 Gy fractions (EQ2D) at the time of radiation side effects development

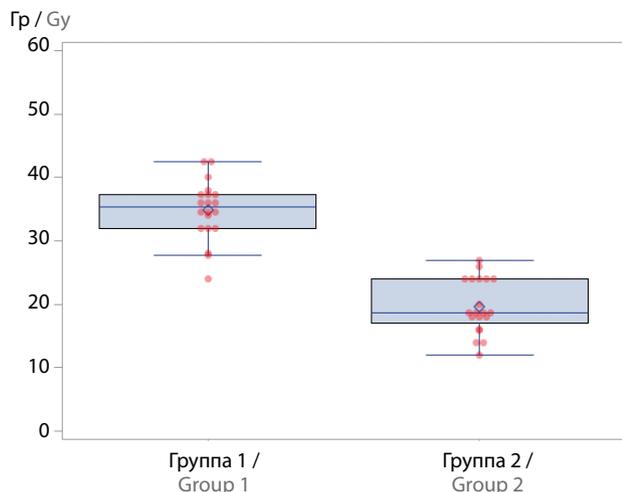


Рис. 2. Результаты анализа суммарной очаговой дозы на момент возникновения радиодерматита
Fig. 2. Results of total focal dose analysis at the time of radiodermatitis development

Одни из основных критериев анализа полученных результатов – время развития и интенсивность радиодерматита. В группе 1 только у 4 (20 %) пациентов для развития лучевых реакций понадобилось <10 фракций, у 16 (80 %) пациентов радиодерматит развился после ≥10 фракций. В группе 2, напротив, у 17 (85 %) пациентов лучевые реакции развились до 10-й фракции и только у 3 (15 %) – после 10-й фракции ($p < 0,0001$) (рис. 3).

Согласно полученным результатам, у пациентов группы 1 радиодерматит возникает позднее, чем у пациентов группы 2. Медиана времени до развития радиоиндуцированного дерматита в группе 1 составила

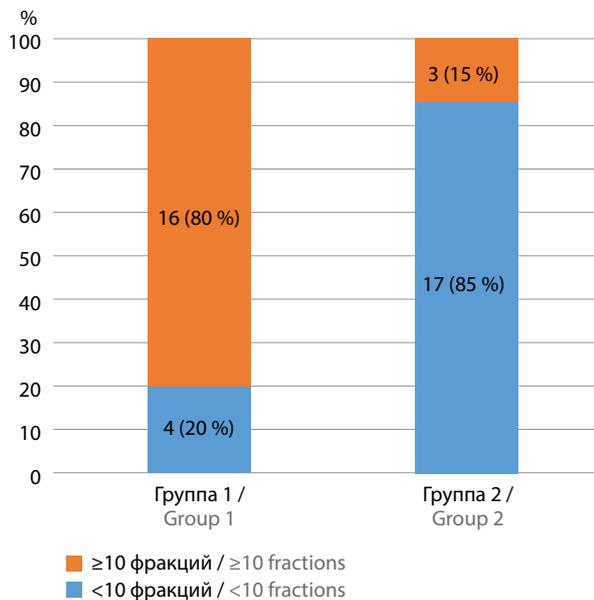


Рис. 3. Результаты анализа времени развития радиодерматита
Fig. 3. Results of analysis of duration of radiodermatitis development

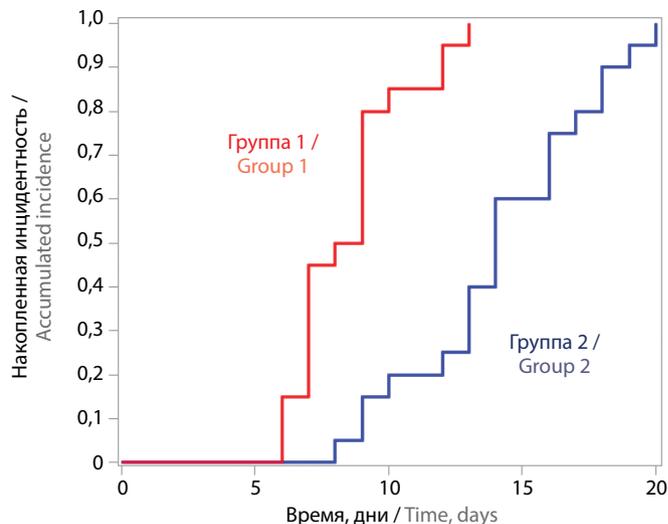


Рис. 4. Интенсивность накопления случаев возникновения дерматита
Fig. 4. Intensity of accumulation of radiodermatitis cases

14 дней, в группе 2 – 8,5 дня ($p < 0,0001$). В группе 2 развитие дерматита начинается раньше, чем в группе 1, и происходит быстрее. Так, у всех пациентов группы 2 дерматит развился до 13-го дня, в то время как в группе 1 этот процесс происходил более плавно, и только к 20-му дню лечения радиодерматит развился у всех пациентов (рис. 4).

Кроме того, проанализирована шкала оценки пациентами качества жизни на момент окончания лечения. Обнаружено, что доля пациентов с качеством жизни >3 существенно выше в группе 1 ($n = 18$ (90 %)), чем в группе 2 ($n = 3$ (15 %)) ($p < 0,0001$) (рис. 5).

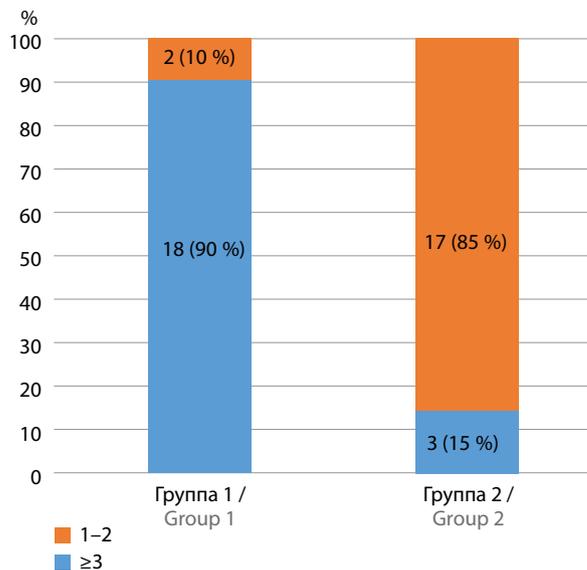


Рис. 5. Результаты анализа качества жизни пациентов на момент окончания лечения
Fig. 5. Results of analysis of patients' quality of life at the end of treatment

Обсуждение

В рамках наблюдательного исследования оценена эффективность профилактики и лечения радиодерматита у пациентов, получавших курс противоопухолевой терапии (лучевая или химиолучевая терапия) с применением средств La Roche-Posay: Lipikar Syndet AP+ крем-геля, Lipikar Vaume AP+М бальзама, Cicaplast бальзама.

Применяемые средства выбирали на основании комплексного состава продуктов. Тритерпены могут способствовать пролиферации и миграции клеток, отложению коллагена, участвуя в репарации тканей. Одним из наиболее богатых по содержанию тритерпенов является масло ши (масло карите), применяемое в составе линейки средств по уходу за кожей до, во время и после лучевой терапии, таких как Lipikar Syndet AP+, Cicaplast Vaume B5, Lipikar Vaume AP+М (La Roche-Posay). Супероксиддисмутаза Cu/Zn кожи человека находится в цитоплазме кератиноцитов, где вырабатывается до 90 % клеточных активных форм кислорода. С учетом доказанной

антиоксидантной роли фермента применение средств, в состав которых входят указанные микроэлементы, широко распространено, например подобным требованиям отвечает Cicaplast Vaume B5. Поскольку немаловажным компонентом комплексного проявления радиодерматита является пигментация кожи в зоне облучения, перед радиотерапевтами стоит задача нивелирования подобных последствий применения лучевой терапии. Никотинамид может способствовать восстановлению собственного синтеза меланина в меланоцитах при его нарушении (клинически заметная пигментация зоны облучения). Никотинамид обладает свойством предотвращать чрезмерный синтез меланина, стимулируемый внешними сигналами. Он входит в состав липидорастворяющего крема Lipikar Syndet AP+, а также липидовосполняющего бальзама с противозудным и увлажняющим действием Lipikar Vaume AP+М, снижая вероятность развития тяжелоустраняемой пигментации, возникающей в ходе лечения.



Рис. 6. Пациент в процессе проведения курса химиолучевой терапии (группа 1, суммарная очаговая доза 20 Гр)

Fig. 6. Patient during a course of chemoradiation therapy (group 1, total focal dose 20 Gy)



Рис. 7. Пациент после завершения курса химиолучевой терапии (группа 1, суммарная очаговая доза 70 Гр)

Fig. 7. Patient after completion of a course of chemoradiation therapy (group 1, total focal dose 70 Gy)



Рис. 8. Пациент в процессе проведения дистанционной лучевой терапии на момент возникновения радиодерматита (группа 2, суммарная очаговая доза 28 Гр)

Fig. 8. Patient during external beam therapy at the time of radiodermatitis development (group 2, total focal dose 28 Gy)



Рис. 9. Пациент на момент окончания дистанционной лучевой терапии (группа 2, суммарная очаговая доза 40 Гр)

Fig. 9. Patient at the end of external beam therapy (group 2, total focal dose 40 Gy)

Результаты исследования показали, что профилактическое применение исследуемых препаратов (группа 1) имеет положительный эффект, сказывающийся на более позднем развитии лучевого дерматита (в отношении как числа сеансов, так и суммарной очаговой дозы, рассчитанной с использованием различных методик). Лечебное же применение исследуемых средств, начатое с момента выявления радиодерматита (группа 2), способствует снижению выраженности клинических симптомов, наблюдаемых до начала терапии лучевых повреждений кожи (рис. 6–9). Кроме того, пациенты из группы 1 отмечали более высокий уровень качества жизни в сравнении с пациентами группы 2.

Это первое исследование, в рамках которого оценена эффективность применения средств La Roche-Posay в клинической практике на фоне противоопухолевого лечения, доказавшее явное преимущество использования этих средств на этапе профилактики до возникновения начальной стадии радиодерматита по сравнению с их применением с момента возникновения клинических проявлений.

Заключение

Несмотря на быстрый прогресс радиотерапии как метода противоопухолевого лечения и появление новых возможностей планирования и подведения дозы иони-

зирующего излучения, возникновение нежелательных явлений до сих пор остается одной из основных проблем лучевой терапии. Радиодерматит представляет собой один из возможных нежелательных эффектов терапии, борьба с которым основана не только на лечении, но и на профилактике его развития. Радиационно-индуцированный дерматит представляет опасность с точки зрения возможности развития инфекционных осложнений, рубцовой и фиброзной деформации кожи, пигментации, а также является причиной отказа пациентов от начатого лечения по причине снижения качества жизни. Разработка методов профилактики и лечения радиодерматита ведется по сей день и не имеет точных обоснований в виде клинических рекомендаций. Один из возможных вариантов лечения и профилактики лучевого дерматита – применение средств La Roche-Posay: Lipikar Syndet AP+ крем-геля, Lipikar Baume AP+М бальзама, Cicaplast бальзама с момента начала лучевой терапии до окончания лечения и периода после него, купирования характерных симптомов.

В рамках наблюдательного исследования показаны высокая эффективность и безопасность препаратов линии La Roche-Posay в реальной клинической практике радиотерапевта у пациентов с момента профилактики, а также появления симптомов радиодерматита.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пелевина И.И., Петушкова В.В., Бирюков В.А. и др. Роль «немишенного эффекта» в реакции клеток человека на радиационное воздействие. *Радиационная биология. Радиоэкология* 2019;59(3):261–73. DOI: 10.1134/S086980311903010X
2. Pelevina I.I., Petushkova V.V., Biryukov V.A. et al. The “radiation-induced non-targeted effects” and their role in human cell response to low radiation forcing. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya = Radiation Biology. Radioecology* 2019;59(3):261–73. (In Russ.). DOI: 10.1134/S086980311903010X
3. Schmeell L.C., Koch D., Stumpf S. et al. Prophylactically applied Hydrofilm polyurethane film dressings reduce radiation dermatitis in adjuvant radiation therapy of breast cancer patients. *Acta Oncol* 2018;57(7):908–15. DOI: 10.1080/0284186X.2018.1441542
4. Robijns J., Censabella S., Claes S. et al. Prevention of acute radiodermatitis by photobiomodulation: a randomized, placebo-controlled trial in breast cancer patients (TRANSDERMIS trial). *Lasers Surg Med* 2018;50(7):763–71. DOI: 10.1002/lsm.22804
5. Sekiguchi K., Akahane K., Ogita M. et al. Efficacy of heparinoid moisturizer as a prophylactic agent for radiation dermatitis following radiotherapy after breast-conserving surgery: a randomized controlled trial. *Jpn J Clin Oncol* 2018;48(5):450–7. DOI: 10.1093/jjco/hyy045
6. Bontempo P.S.M., Ciol M.A., Meneses A.G. et al. Acute radiodermatitis in cancer patients: incidence and severity estimates. *Rev Esc Enferm USP* 2021;55:e03676. DOI: 10.1590/S1980-220X2019021703676
7. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1341–6. DOI: 10.1016/0360-3016(95)00060-C
8. Chan R.J., Webster J., Chung B. et al. Prevention and treatment of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer* 2014;14:53. DOI: 10.1186/1471-2407-14-53
9. Matsuu-Matsuyama M., Nakashima M., Shichijo K. et al. Basic fibroblast growth factor suppresses radiation-induced apoptosis and TP53 pathway in rat small intestine. *Radiat Res* 2010;174(1):52–61. DOI: 10.1667/RR1802.1
10. Roy I., Fortin A., Larochelle M. The impact of skin washing with water and soap during breast irradiation: a randomized study. *Radiother Oncol* 2001;58(3):333–9. DOI: 10.1016/S0167-8140(00)00322-4
11. Gilca M., Tiplica G.S., Salavastru C.M. Traditional and ethnobotanical dermatology practices in Romania and other Eastern European countries. *Clin Dermatol* 2018;36(3):338–52. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2018.03.008
12. Messire G., Serreau R., Berteina-Raboin S. Antioxidant effects of catechins (EGCG), andrographolide, and curcuminoids compounds for skin protection, cosmetics, and dermatological uses: an update. *Antioxidants (Basel)* 2023;12(7):1317. DOI: 10.3390/antiox12071317
13. Boo Y.C. Mechanistic basis and clinical evidence for the applications of nicotinamide (niacinamide) to control skin aging and pigmentation. *Antioxidants (Basel)* 2021;10(8):1315. DOI: 10.3390/antiox10081315

13. Madaan P., Sikka P., Malik D.S. Cosmeceutical aptitudes of niacinamide: a review. *Recent Adv Antiinfect Drug Discov* 2021;16(3):196–208. DOI: 10.2174/2772434416666211129105629
14. Xie J., Jia L., Xie P. et al. Efficacy and safety of epigallocatechin-3-gallate in treatment acute severe dermatitis in patients with cancer receiving radiotherapy: a phase I clinical trial. *Sci Rep* 2023;13(1):13865. DOI: 10.1038/s41598-023-40881-4
15. Prades-Sagarra È., Yaromina A., Dubois L.J. Polyphenols as potential protectors against radiation-induced adverse effects in patients with thoracic cancer. *Cancers (Basel)* 2023;15(9):2412. DOI: 10.3390/cancers15092412
16. Миос М., Милан А., Малиџа Д. et al. Recent advances regarding the molecular mechanisms of triterpenic acids: a review (part I). *Int J Mol Sci* 2022;23(14):7740. DOI: 10.3390/ijms23147740
17. Park H.A., Kim M.Y., Lee N.Y. et al. Variation of triterpenic acids in 12 wild *Syzygium formosum* and anti-inflammation activity on human keratinocyte HaCaT. *Plants (Basel)* 2021;10(11):2428. DOI: 10.3390/plants10112428
18. Shao X., Chen T., Li H. et al. Efficacy of topical steroids in preventing radiation dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther* 2022;35(12):e15918. DOI: 10.1111/dth.15918
19. Tam S., Zhou G., Trombetta M. et al. Topical corticosteroids for the prevention of severe radiation dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2023;31(7):382. DOI: 10.1007/s00520-023-07820-5
20. Ho A.Y., Olm-Shipman M., Zhang Z. et al. A randomized trial of mometasone furoate 0.1 % to reduce high-grade acute radiation dermatitis in breast cancer patients receiving postmastectomy radiation [published correction appears in *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102(1):231]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;101(2):325–33. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.02.006
21. Kumar Soni S., Basu M., Agrawal P. et al. Evaluation of gamma radiation-induced biochemical changes in skin for dose assesment: a study on small experimental animals. *Disaster Med Public Health Prep* 2019;13(2):197–202. DOI: 10.1017/dmp.2018.16

Вклад авторов

Д.А. Балаева, Г.А. Гаряев, М.Д. Тер-Ованесов, Д.С. Романов, Ю.Ю. Горчак: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание, редактирование, проверка и утверждение текста статьи.

Все авторы принимали участие в исследовании и вносили информацию о своих пациентах в индивидуальные регистрационные карты.

Authors' contribution

D.A. Balaeva, G.A. Garyaev, M.D. Ter-Ovanesov, D.S. Romanov, Yu.Yu. Gorchak: development of the article concept, acquisition, analysis and interpretation of data, article writing, editing, verification and final approval of the article.

All authors participated in the study and put information on their patients into individual case report forms.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.А. Балаева / D.A. Balaeva: <https://orcid.org/0000-0002-9106-5277>

Г.А. Гаряев / G.A. Garyaev: <https://orcid.org/0009-0004-7743-7355>

М.Д. Тер-Ованесов / M.D. Ter-Ovanesov: <https://orcid.org/0000-0002-0042-1150>

Д.С. Романов / D.S. Romanov: <https://orcid.org/0000-0003-3942-4102>

Ю.Ю. Горчак / Yu.Yu. Gorchak: <https://orcid.org/0000-0002-4818-0093>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина».

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Central Clinical Hospital “RZD-Medicine”.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 05.08.2024. **Принята к публикации:** 10.09.2024. **Опубликована онлайн:** 01.10.2024.

Article submitted: 05.08.2024. **Accepted for publication:** 10.09.2024. **Published online:** 01.10.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-2-23-31>

Применение препарата эмпэгфилграстим для первичной профилактики фебрильной нейтропении у пациентов, получающих миелосупрессивную терапию. Опыт Архангельского клинического онкологического диспансера

Я.С. Чапко, Д.М. Дубовиченко, А.А. Ружникова, Ю.А. Морозова, А.Ю. Мотков, О.И. Поздеева, Д.В. Богданов

ГБУЗ Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер»; Россия, 163045 Архангельск, пр-кт Обводный канал, 145, корп. 1

Контакты: Яна Станиславовна Чапко yanachapko@gmail.com

Введение. Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (Г-КСФ) используются в онкологической практике для профилактики фебрильной нейтропении, вызванной цитотоксической химиотерапией. Несмотря на доказанную безопасность применения Г-КСФ в рамках рандомизированных клинических исследований и в условиях реальной клинической практики, у клиницистов возникают вопросы относительно переносимости данной группы препаратов.

Цель исследования – продемонстрировать профиль безопасности пролонгированного Г-КСФ российского производства, который применялся для профилактики фебрильной нейтропении и сохранения дозоинтенсивности лекарственной терапии у пациентов с различными солидными опухолями, получавшими химиотерапию в Архангельском клиническом онкологическом диспансере.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены пациенты с подтвержденным диагнозом злокачественного новообразования, получавшие различные схемы химиотерапии, которым требовалось включение Г-КСФ. Для первичной профилактики фебрильной нейтропении пациентам назначали препарат эмпэгфилграстим (Экстимия®) в дозе 7,5 мг подкожно однократно на курс химиотерапии.

Результаты. Проанализированы данные 151 пациента за период с июля 2021 г. по апрель 2023 г. Средний возраст составил 57 (28–75) лет. В группу пожилых пациентов (>65 лет) вошли 38 (25 %) больных. Большинство пациентов имели диагноз рака молочной железы (56 (37 %)) и рака желудка (37 (25 %)). Число инъекций эмпэгфилграстима за весь период наблюдения составило 773. Нежелательные реакции, связанные с использованием препарата, зарегистрированы у 13 (8,6 %) пациентов, наиболее частой из которых был лейкоцитоз I–II степени тяжести по классификации СТСАЕ v.5. У 1 пациента развилась серьезная нежелательная реакция – нейтропения IV степени тяжести по классификации СТСАЕ v.5. Отдельно проанализирована подгруппа из 9 пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы, получавших терапию в режиме FOLFIRINOX, для оценки относительной дозоинтенсивности проведенных курсов химиотерапии. Среднее число курсов составило 8 (5–12). Всего у 9 пациентов проведено 69 циклов химиотерапии, медиана 7,5 (2–13). Относительная дозоинтенсивность проведенных курсов составила $83,71 \pm 19,33$.

Заключение. Эмпэгфилграстим показал благоприятный профиль безопасности и переносимости у пациентов с различными солидными опухолями в реальной клинической практике, в том числе в высокотоксичном режиме FOLFIRINOX.

Ключевые слова: гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, нейтропения, фебрильная нейтропения, эмпэгфилграстим

Для цитирования: Чапко Я.С., Дубовиченко Д.М., Ружникова А.А. и др. Применение препарата эмпэгфилграстим для первичной профилактики фебрильной нейтропении у пациентов, получающих миелосупрессивную терапию. Опыт Архангельского клинического онкологического диспансера. Поддерживающая терапия в онкологии 2024;1(2):23–31.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-2-23-31>

Use of empegfilgrastim for primary prevention of febrile neutropenia in patients receiving myelosuppressive therapy. Experience of the Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary*Yana S. Chapko, Darya M. Dubovichenko, Anna A. Ruzhnikova, Yulia A. Morozova, Andrey Yu. Motkov, Olga I. Pozdeeva, Dmitriy V. Bogdanov**Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary; 145-1, Obvodniy Kanal Prospekt, Arkhangelsk 163045, Russia***Contacts:** Yana Stanislavovna Chapko yanachapko@gmail.com

Background. Granulocyte colony-stimulating factors (G-CSFs) are used in oncology practice for prevention of febrile neutropenia caused by cytotoxic chemotherapy. Despite the proven safety of G-CSFs use in randomized clinical trials and in real clinical practice, clinicians have questions about the tolerability of this group of drugs.

Aim. To demonstrate the safety profile of a long-acting G-CSF produced in Russia which was used to prevent febrile neutropenia and maintain dose intensity of drug therapy in patients with various solid tumors undergoing chemotherapy at the Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary.

Materials and methods. The retrospective analysis included patients with a confirmed diagnosis of malignant neoplasm who received various chemotherapy regimens that required the inclusion of G-CSF. For primary prevention of febrile neutropenia, patients were prescribed empegfilgrastim (Extimia®) at a dose of 7.5 mg subcutaneously once per course of chemotherapy.

Results. Data of 151 patients were analyzed for the period from July 2021 to April 2023. The average age was 57 years (28–75). The group of elderly patients (over 65 years) consisted of 38 (25 %) patients. The majority of patients were diagnosed with breast cancer (56 (37 %) patients) and gastric cancer (37 (25 %) patients). The number of empegfilgrastim injections over the entire observation period was 773. Adverse reactions associated with the use of empegfilgrastim were registered in 13 (8.6 %) patients, the most common of which was grade 1–2 leukocytosis according to the CTCAE v.5 classification. One patient developed a serious adverse reaction: grade 4 neutropenia according to the CTCAE v.5 classification. A subgroup of patients with metastatic pancreatic cancer treated with FOLFIRINOX was analyzed separately to assess the relative dose intensity of the chemotherapy courses. Nine patients with metastatic pancreatic cancer received FOLFIRINOX therapy with a median of 8 (5–12) courses. A total of 69 chemotherapy cycles were administered to 9 patients with a median of 7.5 (2–13) cycles. The relative dose intensity of the chemotherapy courses was 83.71 ± 19.33 .

Conclusion. Empegfilgrastim has shown a favorable safety and tolerability profile in patients with various solid tumors in real-world clinical practice including the highly toxic FOLFIRINOX regimen.

Keywords: granulocyte colony-stimulating factor, neutropenia, febrile neutropenia, empegfilgrastim

For citation: Chapko Ya.S., Dubovichenko D.M., Ruzhnikova A.A. et al. Use of empegfilgrastim for primary prevention of febrile neutropenia in patients receiving myelosuppressive therapy. Experience of the Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2024;1(2):23–31. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-2-23-31>

Введение

Фебрильная нейтропения (ФН) — одно из наиболее распространенных неотложных состояний, возникающих более чем у 80 % пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями и почти у 50 % пациентов с солидными опухолями во время прохождения курсов химиотерапии (ХТ) [1]. ФН повышает риск развития сепсиса, септического шока, увеличивает пребывание пациента в стационаре и, как следствие, приводит к отсрочке очередного курса ХТ.

У пациентов с онкологическими заболеваниями нейтропения может быть обусловлена первичным или метастатическим поражением костного мозга, а также цитотоксической ХТ [2]. Последняя воздействует на быстро делящиеся клетки, повреждая в том числе клетки кроветворной системы [3, 4]. Некоторые химиотерапевтические агенты могут напрямую повреждать

циркулирующие лейкоциты, что приводит к еще более быстрому снижению абсолютного числа нейтрофилов. Обычно нейтропения развивается в течение 14 дней после окончания ХТ. Ведущие зарубежные и российские научные сообщества рекомендуют использовать гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (Г-КСФ) для профилактики ФН при риске ее развития >20 % [5–7].

Эмпэгфилграстим — Г-КСФ пролонгированного действия, который имеет длительный период полувыведения благодаря связыванию полиэтиленгликоля с N-концом Г-КСФ. Полиэтиленгликоль — биологически инертное вещество, нетоксичный и неиммуногенный полимер, хорошо растворимый в воде и большинстве органических растворителей. Эмпэгфилграстим (Экстимия®) — оригинальный препарат российского производства, который вводится подкожно в дозе

7,5 мг однократно на курс не ранее чем через 24 ч после окончания ХТ. Эффективность и безопасность эмпэгфилграстима изучены в регистрационном исследовании III фазы, которое представляло собой двойное слепое сравнительное рандомизированное испытание в параллельных группах [8]. Исследуемый препарат содержал в качестве активного вещества эмпэгфилграстим с дозировками 6,0 и 7,5 мг/мл, а препарат сравнения – короткий Г-КСФ филграстим с дозировкой 600 мкг/мл. Эмпэгфилграстим продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с филграстимом по ряду показателей у пациентов с раком молочной железы, получающих миелосупрессивную терапию. Продолжительность нейтропении, частота ее тяжелой формы были статистически значимо ниже при применении эмпэгфилграстима в сравнении с филграстимом. Наиболее глубокий надир выявлен в группе филграстима. Статистически значимая разница в абсолютном числе нейтрофилов между группами сравнения сохранялась на протяжении всех циклов ХТ. Данные регистрационного исследования показали, что профиль нежелательных явлений эмпэгфилграстима аналогичен филграстиму.

В Архангельском клиническом онкологическом диспансере первичная профилактика нейтропенических осложнений у пациентов с высоким риском ФН проводится преимущественно с использованием эмпэгфилграстима.

В целях подтверждения клинической безопасности применения эмпэгфилграстима в реальной клинической практике проведен ретроспективный анализ использования препарата у пациентов с различными локализациями солидных опухолей. Также мы оценили относительную дозоинтенсивность у пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы на фоне применения эмпэгфилграстима в многокомпонентном режиме FOLFIRINOX (кальция фолинат + фторурацил + оксалиплатин + иринотекан), сопровождающемся высокой частотой развития различных видов токсичности.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ включены данные 151 пациента, которые получали лечение в Архангельском клиническом онкологическом диспансере с подтвержденным диагнозом злокачественного новообразования в период с июля 2021 г. по апрель 2023 г. и подвергались различным режимам ХТ, требовавшим назначения Г-КСФ для профилактики нейтропенических осложнений. Риск развития ФН оценивали согласно действующим на момент терапии регламентирующим документам. Первичную профилактику проводили пациентам, которые получали терапию в режимах с высоким (>20 %) или промежуточным (10–20 %) риском развития ФН при наличии у пациента таких факторов, как предшествующая химиолучевая те-

рапия, исходная нейтропения, недавние обширные хирургические вмешательства, нарушение функции почек, возраст ≥ 65 лет. В качестве первичной профилактики ФН пациентам назначен препарат эмпэгфилграстим (Экстимия®) в дозе 7,5 мг подкожно после каждого курса ХТ.

Статистический анализ

Статистический отчет выполнен с помощью программного обеспечения R версии 4.3.1. Количественные данные представлены в виде среднего и стандартного квадратического отклонений, медианы и 25; 75 % квартилей. Номинальные данные представлены в виде доли пациентов с тем или иным признаком от общего размера выборки.

Результаты

Исходные характеристики пациентов представлены в табл. 1. Средний возраст составил 57 лет (среднеквадратическое отклонение 11 лет). У большинства из них (91,4 %) был удовлетворительный функциональный статус (сумма баллов по шкале ECOG 0–1). Четверть пациентов имели возраст ≥ 65 лет. Сольные опухоли представлены в основном раком молочной железы ($n = 56$), желудка ($n = 37$); далее в порядке убывания следовали рак легкого ($n = 12$), головы и шеи ($n = 12$), поджелудочной железы ($n = 9$), колоректальный рак ($n = 9$). Следует отметить, что 89 % пациентов имели значимые сопутствующие заболевания.

Число инъекций эмпэгфилграстима за весь период наблюдения составило 773. Хотя бы 1 задержка курса зафиксирована у 74 (49 %) пациентов, и у 22 (15 %) задержки были обусловлены нежелательными явлениями, связанными с токсичностью схем ХТ. Нейтропения явилась причиной задержек ХТ лишь в 2 курсах у 1 пациента. Редукции дозы по причине нейтропенических осложнений не зарегистрировано.

Пациенты получали ХТ в широком спектре режимов, причем наиболее распространенным был периоперационный режим FLOT (доцетаксел + оксалиплатин + кальция фолинат + фторурацил), на 2-м месте – режим AC (доксорубин + циклофосфамид), включающий двухнедельные курсы, а также курсы с последующим назначением препаратов из группы таксанов (табл. 2).

Анализ безопасности эмпэгфилграстима

Подавляющее большинство нежелательных явлений было обусловлено миелосупрессивной ХТ. Наиболее часто встречались астения (14 (9,3 %) пациентов), анемия (11 (3 %) пациентов), тромбоцитопения (8 (5,3 %) пациентов) и алопеция (9 (6 %) пациентов). Несколько реже регистрировались отклонения со стороны желудочно-кишечного тракта. За весь период в общей сложности зарегистрировано 13 нежелательных реакций, связанных с применением эмпэгфилграстима (табл. 3).

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов (n = 151)

Table 1. Baseline patient characteristics (n = 151)

Характеристика Characteristic	Значение Value	Характеристика Characteristic	Значение Value
Пол, n (%): Gender, n (%):		Нозология, n (%): Nosology, n (%):	
мужской male	51 (34)	рак предстательной железы prostate cancer	4 (3)
женский female	100 (66)	забрюшинные саркомы retroperitoneal sarcomas	3 (2)
Возраст: Age:		рак пищевода esophageal cancer	2 (1)
средний (среднеквадратическое отклонение), лет mean (standard deviation), years	57 (11)	саркомы мягких тканей soft tissue sarcomas	2 (1)
медиана (25; 75 % квартиль), лет median (25; 75 % quartile), years	58 (50; 65)	рак тела матки uterine cancer	2 (1)
минимальный, лет minimal, years	28	рак сердца (саркомы) cardiac cancer (sarcomas)	1 (1)
максимальный, лет maximal, years	75	рак яичника ovarian cancer	1 (1)
≥65 лет, n (%) ≥65 years, n (%)	38 (25)	рак щитовидной железы thyroid cancer	1 (1)
Сумма баллов по шкале ECOG, n (%): ECOG score, n (%):		Стадия заболевания, n (%): Disease stage, n (%):	
0	22 (15)	I	12 (8)
1	116 (77)	II	49 (32)
2	13 (9)	III	34 (23)
Нозология, n (%): Nosology, n (%):		IV	56 (37)
рак молочной железы breast cancer	56 (37)	III–IV	90 (60)
рак желудка gastric cancer	37 (25)	Наличие сопутствующих заболеваний, n (%): Presence of concomitant diseases, n (%)	134 (89)
рак легкого lung cancer	12 (8)	Плановое число циклов, n (%): Planned number of cycles, n (%):	
рак головы и шеи head and neck cancer	12 (8)	4	56 (38)
рак поджелудочной железы pancreatic cancer	9 (6)	5	2 (1,3)
колоректальный рак colorectal cancer	9 (6)	6	39 (26)
		8	52 (35)
		нет данных no data	2 (1,3)

Примечание. ECOG – Восточная объединенная онкологическая группа.

Note. ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group.

Пациенты с метастатическим раком поджелудочной железы

В анализ включены 9 пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы, получавшие ХТ в режиме FOLFIRINOX, средний возраст 59,2 года (среднеквадратическое отклонение 5,5 года) (табл. 4). Всего у 9 пациентов проведено 69 циклов ХТ. Медиана числа курсов

ХТ составила 9 (2–13). Относительная дозоинтенсивность проведенных курсов составила $83,71 \pm 19,33$. Редукция доз произошла у 2 из 9 пациентов по причине выраженного снижения индекса массы тела, а задержка очередного курса произошла у 4 пациентов в 7 курсах ХТ по причине, не связанной с нейтропеническими осложнениями. Случаев ФН не зарегистрировано.

Таблица 2. Схемы химиотерапии (n = 151)

Table 2. Chemotherapy schemes (n = 151)

Код схемы Scheme code	n (%)	Код схемы Scheme code	n (%)
AC	6 (4,0)	DCF	8 (5,3)
AC × 4 + D × 4	7 (4,0)	Доцетаксел + доксорубицин Docetaxel + doxorubicin	1 (0,7)
AC × 4 + P × 4 (dose-dense)	9 (6,0)	Кабазитаксел Cabazitaxel	1 (0,7)
ddAC	11 (5,3)	Карбоплатин AUC 6 Carboplatin AUC 6	1 (0,7)
DC	11 (7,3)	Паклитаксел + карбоплатин Paclitaxel + carboplatin	7 (3,3)
DCH	7 (2,0)	Другие Other	7 (0,7)
FLOT	35 (23)	Примечание. AC – доксорубицин + циклофосфамид; D – доцетаксел; P – паклитаксел; ddAC – доксорубицин + циклофосфамид 1 раз в 2 нед; DC – доцетаксел + циклофосфамид; DCH – доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб; FLOT – доцетаксел + оксалиплатин + кальция фолинат + фторурацил;	
FOLFIRI + панитумумаб FOLFIRI + panitumumab	1 (0,7)	FOLFIRI – кальция фолинат + фторурацил + иринотекан;	
FOLFIRINOX	9 (2,0)	FOLFIRINOX – кальция фолинат + фторурацил + оксалиплатин + иринотекан;	
FOLFOX6 ± бевацизумаб FOLFOX6 ± bevacizumab	4 (2,0)	FOLFOX6 – кальция фолинат + фторурацил + оксалиплатин;	
FOLFOXIRI	8 (4,0)	FOLFOXIRI – кальция фолинат + фторурацил + оксалиплатин + иринотекан;	
HD AI	3 (2,0)	HD AI – доксорубицин + ифосфамид; DCF – доцетаксел + цисплатин + фторурацил.	
Гемцитабин + карбоплатин Gemcitabine + carboplatin	1 (0,7)	Note. AC – doxorubicin + cyclophosphamide; D – docetaxel; P – paclitaxel; ddAC – doxorubicin + cyclophosphamide 1 time every 2 weeks; DC – docetaxel + cyclophosphamide; DCH – docetaxel + carboplatin + trastuzumab; FLOT – docetaxel + oxaliplatin + calcium folinate + fluorouracil; FOLFIRI – calcium folinate + fluorouracil + irinotecan; FOLFIRINOX – calcium folinate + fluorouracil + oxaliplatin + irinotecan; FOLFOX6 – calcium folinate + fluorouracil + oxaliplatin; FOLFOXIRI – calcium folinate + fluorouracil + oxaliplatin + irinotecan; HD AI – doxorubicin + ifosfamide; DCF – docetaxel + cisplatin + fluorouracil.	
Доцетаксел 75 + карбоплатин AUC 6 + бевацизумаб Docetaxel 75 + carboplatin AUC 6 + bevacizumab	1 (0,7)		
Доцетаксел Docetaxel	12 (7,9)		
Доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб Docetaxel + trastuzumab + pertuzumab	3 (2,0)		

Таблица 3. Зафиксированные нежелательные реакции (n = 151)

Table 3. Registered adverse events (n = 151)

Вид реакции Event type	Любая степень, n (%) Any grade, n (%)	III–IV степень, n (%) Grade III–IV, n (%)
Лейкоцитоз Leukocytosis	10 (6,6)	0
Нейтропения Neutropenia	0	1 (0,7)
Острая токсикодермия Acute toxicoderma	1 (0,7)	0
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	1 (0,7)	0

Таблица 4. Характеристики пациентов с раком поджелудочной железы, получавших химиотерапию в режиме FOLFIRINOX* (n = 9)**Table 4.** Baseline characteristics of the patients with pancreatic cancer receiving FOLFIRINOX* chemotherapy (n = 9)

Характеристика Characteristic	Значение Value
Пол, n (%): Gender, n (%):	
мужской male	3 (33,3)
женский female	6 (66,7)
Возраст: средний (среднеквадратическое отклонение), лет mean (standard deviation), years	59,2 (5,5)
медиана (25; 75 % квартиль), лет median (25; 75 % quartile), years	58 (57; 64)
минимальный, лет minimal, years	49
максимальный, лет maximal, years	66
≥65 лет, n (%) ≥65 years, n (%)	2 (22,2)
Сумма баллов по шкале ECOG, n (%): ECOG score, n (%):	
0	0
1	9 (100)
2	0
Локализация первичной опухоли, n (%): Primary tumor location, n (%):	
голова head	3 (33,3)
тело или хвост body or tail	6 (66,7)

*Режим FOLFIRINOX включал оксалиплатин 85 мг/м² внутривенно, иринотекан 180 мг/м² внутривенно, кальция фолинат 400 мг/м² внутривенно, 5-фторурацил 400 мг/м² внутривенно струйно и затем пролонгированная инфузия 2400 мг/м² внутривенно в течение 46 ч.

*FOLFIRINOX regimen included oxaliplatin 85 mg/m² intravenously, irinotecan 180 mg/m² intravenously, calcium folinate 400 mg/m² intravenously, 5-fluorouracil 400 mg/m² intravenously bolus with subsequent prolonged infusion 2400 mg/m² intravenously for 46 hours.

Обсуждение

В 2023 г. в Архангельской области зарегистрировано 5531 впервые выявленное злокачественное новообразование. Лидирующие позиции занимает колоректальный рак — 685 новых случаев, далее в порядке убывания следуют рак кожи (622 случая), предстательной железы (525 случаев), молочной железы (481 случай), легкого (400 случаев), желудка (369 случаев).

Рак молочной железы по-прежнему является наиболее часто выявляемой онкологической патологией среди женского населения [9]. Режимы ХТ с включением антрациклинов и таксанов широко применяются в онкологической практике, так как позволяют значи-

мо снизить риск прогрессирования и смерти [10, 11]. Однако за счет существенного увеличения гематологической токсичности возрастает частота редукции доз, удлинения межкурсовых интервалов и отмены терапии, что приводит к ухудшению результатов лечения и снижению выживаемости. Так, по данным исследования E. Vriа и соавт. [11], схемы ХТ с указанными препаратами способствуют увеличению риска ФН более чем в 3 раза.

На 2-м месте по выявляемости — рак желудка, и наиболее часто применялся режим ХТ FLOT. На сегодняшний день это наиболее эффективная комбинация цитотоксических препаратов для периоперационной терапии местно-распространенного рака желудка. Несмотря на эффективность данной схемы, >80 % больных сталкиваются с нейтропенией III и IV степеней, что препятствует сохранению запланированной дозоинтенсивности. Согласно практическим рекомендациям RUSSCO по диагностике и лечению ФН, комбинация препаратов группы таксанов (доцетаксел), фторпиридинов (5-фторурацил) и платины (оксалиплатин) при лечении рака желудка имеет высокий (>20 %) риск развития ФН. Таким образом, у данной категории пациентов существует необходимость первичной профилактики ФН препаратами Г-КСФ при прогнозируемом высоком риске ее развития.

Рак поджелудочной железы, или протоковая аденокарцинома, — одно из самых агрессивных онкологических заболеваний. Неспецифичность симптомов и, как следствие, недоступность эффективного скрининга приводят к тому, что большая часть пациентов на момент первичной диагностики имеют местно-распространенный или метастатический рак поджелудочной железы. Значительная токсичность режима FOLFIRINOX обосновывает назначение Г-КСФ для профилактики ФН [12, 13]. Обращает на себя внимание тот факт, что редукция доз и отсрочка курсов в нашем анализе не связаны с нейтропеническими осложнениями. На первый план выходят другие виды токсичности, такие как анемия, астения. Тем не менее у высокой доли пациентов, получающих терапию по схеме FOLFIRINOX, сохранилась дозоинтенсивность на уровне ≥80 % при включении в схему терапии первичной профилактики ФН эмпэгфилгратимом.

В целом эмпэгфилгратим показал благоприятный профиль безопасности. Нежелательные реакции зарегистрированы у 13 пациентов, большинство из них соответствовало I–II степени тяжести по классификации СТСАЕ v.5 за исключением нейтропении IV степени, которая явилась причиной задержек 2 курсов ХТ у 1 пациента. Примечательно, что подавляющее число нежелательных реакций связано с развитием лейкоцитоза. В соответствии с инструкцией, лейкоцитоз при применении эмпэгфилгратима регистрировался очень часто (≥10 %) [14]. Повышение уровня лейкоцитов до 100 × 10⁹/л не зарегистрировано ни у одного пациента, получавшего эмпэгфилгратим в рамках клини-

ческих исследований. Не регистрировалось нежелательных явлений, которые могли быть обусловлены лейкоцитозом данной степени выраженности. Транзиторное повышение количества лейкоцитов обычно отмечается в течение 24–48 ч после введения препаратов пегилированного филграстима и согласуется с их фармакодинамическими эффектами.

Ограничением настоящего анализа является прежде всего ретроспективный метод сбора данных, что может влиять на их полноту. Также следует отметить, что данные отражают опыт 1 центра и не могут экстраполироваться на генеральную совокупность.

Заключение

Неприемлемая гематологическая токсичность остается главным лимитирующим фактором проведения интенсивной цитостатической терапии, а ее грозное осложнение – ФН – является основной причиной редукции доз, удлинения межкурсовых интервалов и отмены терапии, что в конечном счете приводит к ухудшению результатов лечения и снижению выживаемости [15–17]. Отдельно следует отметить опасность возникновения жизнеугрожающих состояний на фоне ХТ у лиц пожилого возраста [18–21]. Современный арсенал средств профилактики осложнений, связанных с угнетением белого ростка кроветворения, включает Г-КСФ, структурно подразделяющиеся по наличию в составе молекулы полиэтиленгликоля. Использование данной группы препаратов у пациентов с высокотоксичными схемами ХТ хотя еще входит в рутинную практику, но уже показало хорошие результаты по эффективности профилактики ФН [22].

Основное отличие пегилированных форм – механизм выведения: их клиренс осуществляется нейтрофилами и является саморегулируемым, поэтому концентрация пролонгированной формы Г-КСФ в сыворотке быстро снижается с началом восстановления числа нейтрофилов. Данная особенность нашла подтверждение в клинической практике, например в исследовании эмпэгфилграстима, где динамика уровня лейкоцитов носила волнообразный характер с максимальными средними значениями на 3- и сутки [8]. Примечательно, что статистически значимой разницы между максимальными средними значениями уровня лейкоцитов в группе эмпэгфилграстима и в группе непегилированного Г-КСФ не наблюдалось.

По результатам настоящего ретроспективного исследования показано, что применение пролонгированных форм Г-КСФ, в частности препарата Экстимия®, позволяет сохранить дозовую интенсивность и сроки последующих курсов цитотоксической терапии, способствуя проведению лечения в полном необходимом объеме, и при этом демонстрирует благоприятный профиль безопасности. Данные результаты не противоречат ранее полученным для реальной практики использования ГКС-Ф [22, 23].

Таким образом, внедрение в клиническую практику российского пегилированного Г-КСФ Экстимия® позволяет эффективно предотвращать нейтропенические осложнения, сохраняя запланированную дозоинтенсивность режимов ХТ. Благоприятный профиль переносимости и возможность применять однократно на курс ХТ способствуют дополнительной приверженности к данной группе препаратов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Seltzer J.A., Frankfurt O., Kyriacou D.N. Association of an emergency department febrile neutropenia intervention protocol with time to initial antibiotic treatment. *Acad Emerg Med* 2022;29(1):73–82. DOI: 10.1111/acem.14335
2. Sereaphinan C., Kanchanasuwan S., Julamanee J. Mortality associated clinical risk factors in patients with febrile neutropenia: a retrospective study. *IJID Reg* 2021;1:5–11. DOI: 10.1016/j.ijregi.2021.09.002
3. Zimmer A.J., Freifeld A.G. Optimal management of neutropenic fever in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2019;15(1):19–24. DOI: 10.1200/JOP.18.00269
4. Stephens R.S. Neutropenic fever in the intensive care unit. *Oncologic Critical Care* 2019;1297–311. DOI: 10.1007/978-3-319-74588-6_118
5. Сакаева Д.Д., Борисов К.Е., Булавина И.С. и др. Диагностика и лечение фебрильной нейтропении. *Злокачественные опухоли* 2023;13(3s2-2):60–8. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-60-68
6. Sakaeva D.D., Borisov K.E., Bulavina I.S. et al. Diagnosis and treatment of febrile neutropenia. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors* 2023;13(3s2-2):60–8. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-60-68
7. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 3.2024 – January 30, 2024.
8. Smith T.J., Bohlke K., Lyman G.H. et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2015;33(28):3199–212. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.3488
9. Криворотко П.В., Бурдаева О.Н., Нечаева М.Н. и др. Эффективность и безопасность препарата Экстимия® (эмпэгфилграстим) у пациентов с диагнозом «рак молочной железы», получающих миелосупрессивную химиотерапию: результаты двойного слепого сравнительного клинического исследования III фазы. *Современная онкология* 2015;17(2):45–52.
10. Krivorotko P.V., Burdaeva O.N., Nechaeva M.N. et al. Efficacy and safety of Extimia® (empegfilgrastim): results of a double-blind controlled phase III study in patients with diagnosis “breast cancer” receiving myelosuppressive chemotherapy. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2015;17(2):45–52. (In Russ.).

9. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 239 с. State of oncological care in Russia in 2022. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2023. 239 p. (In Russ.).
10. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG); Peto R., Davies C., Godwin J. et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012;379(9814):432–44. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61625-5
11. Bria E., Giannarelli D., Felici A. et al. Taxanes with anthracyclines as first-line chemotherapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2005;103(4):672–9. DOI: 10.1002/cncr.20757
12. Conroy T., Hammel P., Hebbar M. et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2018;379(25):2395–406. DOI: 10.1056/NEJMoal1809775
13. Irisawa A., Takeno M., Watanabe K. et al. Incidence of and risk factors for severe neutropenia during treatment with the modified FOLFIRINOX therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Sci Rep* 2022;12(1):15574. DOI: 10.1038/s41598-022-18669-9
14. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Экстимия®. № ЛП-003566. Instructions for medical use of the drug Extimia. No. ЛП-003566.
15. Bonadonna G., Valagussa P., Moliterni A. et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995;332(14):901–6. DOI: 10.1056/NEJM199504063321401
16. Bonadonna G., Moliterni A., Zambetti M. et al. 30 years’ follow up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study. *BMJ* 2005;330(7485):217. DOI: 10.1136/bmj.38314.622095.8F
17. Lyman G.H., Kuderer N.M. Epidemiology of febrile neutropenia. *Support Cancer Ther* 2003;1(1):23–35. DOI: 10.3816/SCT.2003.n.002
18. Литовкин А.В., Парфенов Ю.А., Парфенов С.А., Сапожников К.В. Формы оказания паллиативной помощи лицам старшей возрастной группы с онкологией. *Современные проблемы науки и образования* 2017;(4). Доступно по: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26655> Litovkin A.V., Parfenov Yu.A., Parfenov S.A., Sapozhnikov K.V. Forms of palliative care for those older adults with cancer. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* = Modern Problems of Science and Education 2017;(4). Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26655>. (In Russ.)
19. Ашоур А.З., Литовкин А.В., Белов В.Г. и др. Анализ медико-социальных потребностей онкологических пациентов старшей возрастной группы при оказании паллиативной помощи. *Современные проблемы науки и образования* 2015;(5). Доступно по: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22652> Ashour A.Z., Litovkin A.V., Belov V.G. et al. Analysis of health and social need of cancer patients of older age groups in palliative care. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* = Modern Problems of Science and Education 2015;(5). Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22652> (In Russ.).
20. Заплутанов В.А., Литовкин А.В., Белов В.Г. и др. Качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста с онкологической патологией. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2016;5(2):25–8. DOI: 10.17116/onkolog20165225-28 Zaplutanov V.A., Litovkin A.V., Belov V.G. et al. Quality of life in elderly and senile cancer patients. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena* = P.A. Herzen Journal of Oncology 2016;5(2):25–8. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20165225-28
21. Ашоур А.З., Литовкин А.В., Белов В.Г. и др. Региональная модель паллиативной помощи лицам пожилого и старческого возраста с онкологической патологией в Калининградской области. *Современные проблемы науки и образования* 2015;(6). Доступно по: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22651> Ashour A.Z., Litovkin A.V., Belov V.G. et al. Regional model of palliative care providing for elderly and senile respondents with cancer in Kaliningrad’s region. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* = Modern Problems of Science and Education 2015;(6). Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22651> (In Russ.).
22. Сапожников К.В., Сорокина И.В., Гусев А.В. и др. Профилактика фебрильной нейтропении у онкологических пациентов: данные реальной клинической практики. *Современная онкология* 2023;25(1):115–22. DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202138 Sapozhnikov K.V., Sorokina I.V., Gusev A.V. et al. Prevention of febrile neutropenia in oncological patients: real-world data. *Sovremennaya onkologiya* = Journal of Modern Oncology 2023;25(1):115–22. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2023.1.202138
23. Снеговой А.В., Кононенко И.Б., Радюкова И.М. и др. Эффективность и безопасность применения препарата эмпегфилграстим (Экстимия®) у пациентов с солидными опухолями, получающих цитотоксическую терапию: финальные результаты исследования DEFENDOR. *Современная онкология* 2024;26(2):159–71. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202829 Snegovoy A.V., Kononenko I.B., Radiukova I.M. et al. Effectiveness and safety of empegfilgrastim (Extimia®) in patients with solid tumors receiving cytotoxic therapy: final results of the DEFENDOR study. *Sovremennaya onkologiya* = Journal of Modern Oncology 2024;26(2):159–71. DOI: 10.26442/18151434.2024.2.202829

Вклад авторов

Я.С. Чапко, Д.М. Дубовиченко, А.А. Ружникова, Ю.А. Морозова, А.Ю. Мотков, О.И. Поздеева, Д.В. Богданов: разработка концепции и дизайна исследования, предоставление материалов исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи, окончательное одобрение статьи.

Все авторы внесли равнозначный вклад в подготовку статьи.

Authors’ contributions

Ya.S. Chapko, D.M. Dubovichenko, A.A. Ruzhnikova, Yu.A. Morozova, A.Yu. Motkov, O.I. Pozdeeva, D.V. Bogdanov: concept and design development, provision of research materials, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing, final article approval.

All the authors equally participated in writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.М. Дубовиченко / D.M. Dubovichenko: <https://orcid.org/0000-0002-1287-0279>

Д.В. Богданов / D.V. Bogdanov: <https://orcid.org/0000-0002-4105-326X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Анализ проведен при поддержке АО «Биокад».

Funding. The analysis was supported by JSC BIOCAD.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер».

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-2-32-44>

Профилактика и лечение канцер-ассоциированных тромбозов при проведении химиотерапии

И.А. Королева, М.В. Копп

ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз»; Россия, 443001 Самара, ул. Чапаевская, 227

Контакты: Ирина Альбертовна Королева korolevaia_samara@mail.ru

У пациентов со злокачественными новообразованиями частота возникновения симптомных венозных тромбозом-болических осложнений (ВТЭО) в 4–7 раз выше, чем в общей популяции. Наличие отдаленных метастазов при солидных опухолях повышает риск венозных тромбозов. Наиболее часто ВТЭО развиваются при раке поджелудочной железы и раке желудка. Химиотерапия увеличивает риск развития ВТЭО. Для их лечения при проведении химиотерапии используют низкомолекулярные гепарины и прямые оральные антикоагулянты.

Перед началом химиотерапии необходимо оценить риск развития ВТЭО, используя шкалу Khorana. Амбулаторным пациентам с раком высокого риска (сумма баллов по шкале Khorana ≥ 3 до начала нового режима системной химиотерапии) может быть назначена профилактика ВТЭО.

Ключевые слова: канцер-ассоциированный тромбоз, венозное тромбозомболическое осложнение, прямой оральный антикоагулянт

Для цитирования: Королева И.А., Копп М.В. Профилактика и лечение канцер-ассоциированных тромбозов при проведении химиотерапии. Поддерживающая терапия в онкологии 2024;1(2):32–44.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-2-32-44>

Prevention and treatment of cancer-associated thrombosis during chemotherapy

Irina A. Koroleva, Mikhail V. Kopp

Medical University “Reaviz”; 227 Chapayevskaya St., Samara 443001, Russia

Contacts: Irina Albertovna Koroleva korolevaia_samara@mail.ru

In patients with malignant neoplasms, the incidence of symptomatic venous thromboembolism (VTE) is 4–7 times higher than in the general population. The presence of distant metastases of solid tumors increases the risk of VTE. Most often, VTE develops in pancreatic and stomach cancers. Chemotherapy increases the risk of VTE development. Low-molecular-weight heparin and direct oral anticoagulants are used for the treatment of VTE in patients receiving chemotherapy.

Prior to the start of chemotherapy, it is necessary to assess the risk of VTE development using the Khorana risk score. Outpatient patients with high-risk cancer (Khorana score ≥ 3 before the start of a new systemic chemotherapy regimen) may be prescribed thromboprophylaxis.

Keywords: cancer-associated thrombosis, venous thromboembolism, direct oral anticoagulant

For citation: Koroleva I.A., Kopp M.V. Prevention and treatment of cancer-associated thrombosis during chemotherapy. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2024;1(2):32–44. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-2-32-44>

Введение

Связь между раком и венозным тромбозом установлена более 150 лет назад [1–3]. Ее впервые определил еще в 1865 г. французский врач Арман Труссо [4]. Сегодня очевидно, что злокачественное новообразование (ЗНО) — одно из наиболее распространенных и важных провоцирующих факторов венозных тромбозных осложнений (ВТЭО) [1, 3]. У онкологических пациентов есть все компоненты триады Вирхова, активация которых приводит к протромбогенному состоянию или гиперкоагуляции: венозный застой, повреждение стенки сосуда, вызванное как механической травмой эндотелия, так и патологическим ангиогенезом опухоли, и гиперкоагуляция, которая проявляется увеличением прокоагулянтной и снижением антикоагулянтной функций. В развитии тромбоза играют роль многие прокоагулянтные факторы, такие как тканевой фактор, раковый прокоагулянт, которые секретируются или активируются на поверхности клеток многих опухолей, а также провоспалительные цитокины.

Венозные тромбозные осложнения объединяют тромбоз поверхностных вен, тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА). Большим персистирующим фактором риска ВТЭО являются онкологические заболевания. ВТЭО рассматривается как один из гематологических паранеопластических синдромов [5, 6]. Следует учитывать, что иногда симптомы паранеопластического синдрома манифестируют еще до диагностики ЗНО, так что они являются первым его клиническим симптомом. В связи с этим Ассоциация флебологов России в 2023 г. рекомендовала сосудистым хирургам направлять пациентов с ВТЭО на обследование для выявления злокачественных опухолей [7].

Канцер-ассоциированный венозный тромбоз является сегодня значимой проблемой как для онкологов, так и для сосудистых хирургов. У пациентов с ЗНО частота возникновения симптомных ВТЭО в 4–7 раз выше, чем в общей популяции [1, 8]. Показано, что в первые 3 мес после постановки диагноза ЗНО риск ВТЭО увеличивается в 53 раза [9]. Тромбоз у онкологического пациента увеличивает риск смерти в 30 раз, что связано не только с развитием тромбоза, но и с более агрессивным течением опухолевого процесса. ВТЭО чаще выявляют у пациентов с отдаленными метастазами, и 1-летняя выживаемость у таких пациентов хуже, чем у больных без тромбозов [10]. ВТЭО у онкологических больных — наиболее распространенная причина смерти после операции, встречается у 20 % госпитализированных пациентов [11].

Результаты исследований показали связь тромбоза с локализацией опухоли, ее гистологическим типом и стадией рака [12]. Данные анализа Калифорнийского ракового регистра показали, что из 235 149 больных

раком у 3775 (1,6 %) было диагностировано ВТЭО в течение 2 лет, из них у 463 (12 %) — на момент постановки диагноза и у 3312 (88 %) — впоследствии. Наибольшая частота ВТЭО, выраженная в виде событий на 100 пациентов/лет, наблюдалась у больных диссеминированным раком поджелудочной железы (20,0), желудка (10,7), мочевого пузыря (7,9), матки (6,4), почек (6,0) и легкого (5,0) [13]. Диагноз ВТЭО был значимым предиктором снижения выживаемости в течение 1-го года для всех типов рака (отношение рисков (ОР) 1,6–4,2; $p < 0,01$) [13].

В ретроспективном наблюдательном когортном исследовании проведен анализ базы пациентов IMS/PharMetrics, в которую входили данные 17 284 амбулаторных больных с солидными опухолями, получавших химиотерапию с января 2004 г. по декабрь 2009 г. Контрольная когорта состояла из 17 284 пациентов, не страдающих раком, которые соответствовали онкологической когорте по возрасту, полу, географическому региону. ВТЭО выявлено у 12,6 % ($n = 2170$) пациентов онкологической когорты в течение 12 мес после начала химиотерапии по сравнению с 1,4 % ($n = 237$; $p < 0,0001$) контрольной группы, при этом частота варьировала в зависимости от типа рака: 19,2 % — рак поджелудочной железы, 15,8 % — рак желудка, 8,2 % — рак мочевого пузыря [1]. Высокий риск ВТЭО также имеют пациенты с гематобластомами, максимальная частота ВТЭО при лимфомах достигала 59,5 %, а при множественной миеломе — 58 % [14].

В большом числе исследований продемонстрировано увеличение риска ВТЭО при наличии отдаленных метастазов в 5–20 раз по сравнению с пациентами без них [13, 15–17]. Наибольший риск развития ВТЭО выявлен при диссеминированном раке поджелудочной железы [18]. Характерная особенность при диссеминированных ЗНО — повышенный риск рецидива ВТЭО [9].

Факторы риска развития канцер-ассоциированного ВТЭО могут быть связаны с пациентом, опухолью и лечением [19].

1. Факторы, связанные с пациентом:

1) клинические:

- возраст >40 лет;
- индекс массы тела ≥ 35 кг/м²;
- постельный режим (>3 сут), длительное положение лежа;
- ТГВ или ТЭЛА в анамнезе;
- сердечная, дыхательная недостаточность;
- инфаркт миокарда в анамнезе;
- инсульт;
- катетер в центральной вене;
- беременность и ближайший послеродовый период;
- контрацептивы или гормональная заместительная терапия;
- сдавление вен (опухолью, гематомой и др.);
- инфекции;
- варикозная болезнь;

2) гемостазиологические признаки гиперкоагуляции:

- уровень фибриногена >400 мг/мл;
- уровень D-димера $>0,5$ мкг/мл;

3) другие:

- количество тромбоцитов $>350 \times 10^9$ /л;
- количество лейкоцитов $>11 \times 10^9$ /л;
- уровень гемоглобина <100 г/л;
- лечение эритропоэтином.

2. Факторы, связанные с опухолью:

- локализация и гистологический тип опухоли;
- поздняя стадия;
- длительность заболевания <3 мес;
- биомаркеры (высокий уровень D-димера, фибриногена, фибрин-мономера, P-селектина, C-реактивного белка, тканевого фактора).

3. Факторы, связанные с лечением:

- операция (открытые и эндоскопические вмешательства на органах брюшной полости и малого таза);
- химиотерапия;
- лучевая терапия;
- катетер-ассоциированные вмешательства (центральный, бедренный, периферический венозный катетеры).

Пожилой возраст, ожирение, высокий уровень коморбидности (инфекции, анемия, заболевания почек, легких) увеличивают индивидуальный риск ВТЭО [20]. К факторам риска развития канцер-ассоциированного ВТЭО относят также лабораторные показатели: количество лейкоцитов $>11 \times 10^9$ /л, уровень гемоглобина <100 г/л, число тромбоцитов $>350 \times 10^9$ /л [21].

Лечение злокачественной опухоли увеличивает риск развития ВТЭО. Сама по себе госпитализация в 2 раза увеличивает частоту ВТЭО у больных ЗНО. В ретроспективном исследовании, включающем более 66 000 взрослых с онкологическими заболеваниями, у 5,4 % пациентов за 8 лет исследования развились ВТЭО [22].

Хирургическое вмешательство примерно в 2 раза увеличивает риск послеоперационного ВТЭО у больных раком по сравнению с пациентами без рака, перенесшими такую же по объему операцию. У больных, прооперированных по поводу ЗНО, вероятность развития ТЭЛА в 3–4 раза выше, чем у неонкологических больных [23].

Противоопухолевая лекарственная терапия увеличивает риск канцер-ассоциированного тромбоза. Опубликованные результаты анализа частоты ВТЭО у 27 479 пациентов, получавших цитостатическую химиотерапию, показали, что общая частота ВТЭО у пациентов с раком через 3,5 мес после начала химиотерапии составила 7,3 % [24]. Самая высокая частота ВТЭО наблюдалась у пациентов с раком поджелудочной железы (11,6 %), легкого (8,5 %) и желудка (8,3 %). Антиангиогенные препараты (бевацизумаб, талидомид, леналидомид), кортикостероиды увеличивают риск развития ВТЭО и их рецидива в 2–6 раз [24, 25]. Повышенный риск

ВТЭО связан с использованием селективных модуляторов рецепторов эстрогенов тамоксифена и ралоксифена [26, 27]. Стимуляторы эритропоэза также приводят к увеличению риска развития ВТЭО [28].

При анализе причин смерти амбулаторных больных, получавших химиотерапию, было показано, что из 4466 пациентов у 13 причиной смерти было ВТЭО [18]. По данным метаанализа выявлено, что каждый 10-й смертельный случай у больных, получавших химиотерапию, стал результатом тромбоза [29]. В то же время пациенты с канцер-ассоциированным тромбозом имели более высокий риск кровотечений через 3,5 и 12 мес (11 и 19,8 % соответственно) [30].

Профилактика венозных тромбозмболических осложнений при проведении химиотерапии

При принятии решения о назначении профилактики ВТЭО представляется важным правильно выбрать группу пациентов, нуждающихся в ней. Идентификация пациентов с угрозой развития ВТЭО имеет жизненно важное значение для снижения риска развития тромбоза, позволяя избежать ненужных рисков, связанных с проведением антикоагулянтной терапии [31]. Для стратификации риска ВТЭО при проведении лекарственной противоопухолевой терапии разработано несколько шкал. Согласно рекомендациям Российского общества клинической онкологии, Ассоциации флебологов России и NCCN (National Comprehensive Cancer Network), оценка риска ВТЭО при проведении противоопухолевой лекарственной терапии проводится по шкале Khorana, которая является проверенным инструментом стратификации риска и позволяет выявлять амбулаторных больных раком, получающих противоопухолевую химиотерапию и подвергающихся повышенному риску ВТЭО (табл. 1) [7, 31–33]. Существуют отличия в использовании шкалы Khorana в России. Так, согласно рекомендациям Российского общества клинической онкологии и Ассоциации флебологов России, первичная профилактика ВТЭО назначается при проведении не только химиотерапии, но и любой противоопухолевой терапии (таргетная, иммунотерапия, гормонотерапия), при этом сумма баллов по шкале Khorana должна быть ≥ 3 (по классической шкале Khorana — ≥ 2) [7, 32].

Предпринимались попытки разработать более эффективные шкалы (табл. 2). Первой была предложена шкала Vienna CATS, где в перечень рисков добавлены повышенные уровни D-димера и P-селектина [34]. С развитием представлений о влиянии химиотерапии на развитие тромбозов в модели PROTECT отнесены к факторам риска схемы химиотерапии, включающие платину и гемцитабин [35]. В шкале CONKO предложено заменить индекс массы тела на балльную оценку функционального состояния по шкале ECOG (Восточная кооперативная группа исследования рака) ввиду нечастого наличия профицита массы тела у онколо-

Таблица 1. Прогнозирование риска венозных тромбозных осложнений у онкологических больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию, по шкале Khorana [31]**Table 1.** Prediction of venous thromboembolic complications in oncologic patients receiving antitumor drug therapy per the Khorana risk score [31]

Фактор риска Risk factor	Сумма баллов по шкале Khorana Khorana risk score
Локализация опухоли (первичный очаг): Tumor location (primary lesion):	
очень высокий риск (поджелудочная железа, желудок) very high risk (pancreas, stomach)	2
высокий риск (легкое, лимфа, органы женской репродуктивной системы, мочевого пузыря, яичко) high risk (lung, lymphoma, female reproductive organs, bladder, testicular)	1
Количество тромбоцитов до химиотерапии $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$ Prechemotherapy platelet count $\geq 350 \times 10^9/\text{L}$	1
Концентрация гемоглобина < 100 г/л или применение эритропоэтина Hemoglobin level < 100 g/L or on treatment with erythropoietin	1
Количество лейкоцитов до химиотерапии $> 11 \times 10^9/\text{л}$ Prechemotherapy lymphocyte count $> 11 \times 10^9/\text{L}$	1
Индекс массы тела ≥ 35 кг/м ² Body mass index ≥ 35 kg/m ²	1

Примечание. При сумме баллов ≥ 3 пациент относится к группе высокого риска.

Note. Total score ≥ 3 indicates high risk for the patient.

гических пациентов [36]. Особняком стоит шкала COMPASS-CAT, с помощью которой можно в том числе оценить риск развития ВТЭО у больных раком молочной железы, получающих противоопухолевую гормонотерапию [37].

Результаты исследований AVERT и CASSINI показали, что апиксабан и ривароксабан снижают частоту ВТЭО у амбулаторных пациентов с раком высокого риска (сумма баллов по шкале Khorana ≥ 2), у которых инициируется новый режим химиотерапии [38, 39].

В исследовании AVERT из 574 пациентов, прошедших рандомизацию, 563 были включены в анализ. ВТЭО обнаружены у 12 (4,2 %) из 288 пациентов в группе апиксабана и у 28 (10,2 %) из 275 в группе плацебо (ОР 0,41; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,26–0,65; $p < 0,001$). Крупные кровотечения произошли у 10 (3,5 %) пациентов в группе апиксабана и у 5 (1,8 %) в группе плацебо (ОР 2,00; 95 % ДИ 1,01–3,95; $p = 0,046$). В течение периода лечения крупные кровотечения произошли у 6 (2,1 %) пациентов в группе апиксабана и у 3 (1,1 %) в группе плацебо (ОР 1,89; 95 % ДИ 0,39–9,24) [38].

В исследовании CASSINI из 1080 зарегистрированных пациентов 49 (4,5 %) имели тромбоз при скрининге и не подвергались рандомизации. Из 841 пациента, прошедшего рандомизацию, первичная конечная точка наступила у 25 (6,0 %) из 420 в группе ривароксабана и у 37 (8,8 %) из 421 в группе плацебо (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,40–1,09; $p = 0,10$) в период до 180-го дня. В анализе периода предварительного вмешательства первичная конечная точка наступила у 11 (2,6 %) пациентов

в группе ривароксабана и у 27 (6,4 %) в группе плацебо (ОР 0,40; 95 % ДИ 0,20–0,80). Серьезные кровотечения произошли у 8 (2,0 %) из 405 пациентов в группе ривароксабана и у 4 (1,0 %) из 404 в группе плацебо (ОР 1,96; 95 % ДИ 0,59–6,49) [39].

Амбулаторным пациентам с раком высокого риска (сумма баллов по шкале Khorana ≥ 3 до начала нового режима системной химиотерапии) может быть предложена тромбопрофилактика апиксабаном, ривароксабаном или низкомолекулярным гепарином (НМГ) при условии отсутствия существенных факторов риска кровотечения и лекарственного взаимодействия (см. табл. 1). У больных с высоким риском кровотечения (пациенты с опухолями верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и мочеполовой системы, нефростомы, центральным венозным катетером, эрозивно-язвенными поражениями ЖКТ, заболеваниями печени, тромбоцитопенией, скоростью клубочковой фильтрации 15–29 мл/мин) предпочтительнее НМГ. Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) следует осторожно применять в комбинации с препаратами, подавляющими активность СYP3A4 и Р-гликопротеина (иматиниб, кризотиниб, абиратерон, энзалутамид, циклоспорин, такролимус, доксорубин, винбластин) или повышающими ее (паклитаксел, вемурафениб, дазатиниб), поскольку при этом изменяется фармакокинетика ПОАК. Рассмотрение такой терапии должно сопровождаться обсуждением с пациентом относительных преимуществ и вреда, стоимости лекарств и продолжительности профилактики в этих условиях [40–42] (табл. 3).

Таблица 2. Модели стратификации риска венозных тромбозмембральных осложнений (ВТЭО) у онкологических больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию**Table 2.** Models of risk stratification for venous thromboembolic complications (VTEC) in oncologic patients receiving antitumor therapy

Шкала Scale	Параметры расчета Calculation parameters
Khorana [31]	<ul style="list-style-type: none"> Локализация опухоли (первичный очаг): <ul style="list-style-type: none"> очень высокий риск (поджелудочная железа, желудок); высокий риск (легкое, лимфома, органы женской репродуктивной системы, мочевого пузыря, яички) Количество тромбоцитов до химиотерапии $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$ Концентрация гемоглобина $< 100 \text{ г/л}$ или применение эритропоэтина Количество лейкоцитов до химиотерапии $> 11 \times 10^9/\text{л}$ Индекс массы тела $\geq 35 \text{ кг/м}^2$ Tumor location (primary lesion): <ul style="list-style-type: none"> very high risk (pancreas, stomach); high risk (lung, lymphoma, female reproductive organs, bladder, testicular) Prechemotherapy platelet count $\geq 350 \times 10^9/\text{L}$ Hemoglobin level $< 100 \text{ g/L}$ or on treatment with erythropoietin Prechemotherapy lymphocyte count $> 11 \times 10^9/\text{L}$ Body mass index $\geq 35 \text{ kg/m}^2$
Vienna [34]	<ul style="list-style-type: none"> Сумма баллов по шкале Khorana +: <ul style="list-style-type: none"> уровень растворимого Р-селектина $> 53,1 \text{ нг/л}$; уровень D-димера $\geq 1,44 \text{ мг/л}$ Khorana score +: <ul style="list-style-type: none"> soluble P-selectin level $> 53.1 \text{ ng/L}$; D-dimer level $\geq 1.44 \text{ mg/L}$
PROTECHT [35]	<ul style="list-style-type: none"> Сумма баллов по шкале Khorana +: <ul style="list-style-type: none"> платиносодержащая терапия; гемцитабин Khorana score +: <ul style="list-style-type: none"> platinum-based chemotherapy; gemcitabine
CONKO [36]	<ul style="list-style-type: none"> Локализация опухоли (первичный очаг): <ul style="list-style-type: none"> очень высокий риск (желудок и поджелудочная железа); высокий риск (легкое, лимфома, органы женской репродуктивной системы, мочевого пузыря, яички) Количество тромбоцитов до начала химиотерапии $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ Уровень гемоглобина $< 10 \text{ г/дл}$ или использование стимуляторов эритропоэза Количество лейкоцитов до начала химиотерапии $> 11 \times 10^9/\text{л}$ Общесоматический статус (Всемирная организация здравоохранения) ≥ 2 Tumor location (primary lesion): <ul style="list-style-type: none"> very high risk (stomach or pancreas); high risk (lung, lymphoma, female reproductive organs, bladder, testicular) Prechemotherapy platelet count $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$ Hemoglobin level $< 10 \text{ g/dL}$ or on treatment with erythropoiesis-stimulating agents; Prechemotherapy lymphocyte count $> 11 \times 10^9/\text{L}$ Performance status (World Health Organization) ≥ 2
TiC-ONCO [43]	<ul style="list-style-type: none"> Локализация опухоли (первичный очаг): <ul style="list-style-type: none"> очень высокий риск (желудок, поджелудочная железа); высокий риск (легкие, лимфома, органы женской репродуктивной системы, мочевого пузыря, яички) Генетические факторы риска (герминальные полиморфизмы F5, F13 или SERPINA10) Индекс массы тела $> 25 \text{ кг/м}^2$ Отягощенный ВТЭО наследственный анамнез Tumor location (primary lesion): <ul style="list-style-type: none"> very high risk (stomach, pancreas); high risk (lung, lymphoma, female reproductive organs, bladder, testicular) Genetic risk factors (germinal polymorphisms F5, F13 or SERPINA10) Body mass index $> 25 \text{ kg/m}^2$ Family history of VTEC

Окончание табл. 2
End of table 2

Шкала Scale	Параметры расчета Calculation parameters
ONKOTEV [44]	<ul style="list-style-type: none"> • Сумма баллов по шкале Khorana >2 • Метастатический рак • Отягощенный ВТЭО личный анамнез • Объективные признаки сосудистой компрессии или лимфостаза • Khorana score >2 • Metastatic cancer • Personal history of VTEC • Objective signs of vascular compression or lymphostasis
COMPASS-CAT [37]	<ul style="list-style-type: none"> • Опухоли молочной железы, легких, яичников или колоректальный рак • Рак-ассоциированные факторы риска: <ul style="list-style-type: none"> – антрациклин или антигормональная терапия при раке молочной железы; – время с момента диагностики заболевания ≤6 мес; – центральный венозный катетер; – запущенная стадия рака • Предрасполагающие факторы риска: <ul style="list-style-type: none"> – сердечно-сосудистые факторы (≥2 заболеваний периферических артерий, ишемический инсульт, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, гиперлипидемия, сахарный диабет, ожирение); – недавняя госпитализация в острой фазе заболевания; – личный анамнез, отягощенный ВТЭО • Концентрация тромбоцитов до начала терапии ≥350 × 10⁹/л • Breast, lung, ovarian tumors or colorectal cancer • Cancer-associated risk factors: <ul style="list-style-type: none"> – anthracycline or anti-hormonal therapy in breast cancer; – time since diagnosis ≤6 months; – central venous catheter; – advanced stage cancer • Predisposing risk factors: <ul style="list-style-type: none"> – cardiovascular factors (≥2 disorders of the peripheral arteries, ischemic stroke, ischemic heart disease, hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, obesity); – recent hospitalization for acute disease; – personal history of VTEC • Pretherapy platelet count ≥350 × 10⁹/L

При назначении терапии для профилактики ВТЭО следует принимать во внимание основные клинические ситуации, при которых использование антикоагулянтов при ЗНО не оправдано:

- активное неконтролируемое кровотечение;
- активное цереброваскулярное кровоизлияние;
- поражение головного или спинного мозга с высоким риском развития кровотечения;
- перикардит;
- острая язва желудка и двенадцатиперстной кишки;
- тяжелая неконтролируемая или злокачественная гипертония;
- трансфузия >2 доз свежезамороженной плазмы за 24 ч для остановки кровотечения;
- хроническое, но клинически значимое кровотечение;
- тромбоцитопения III–IV степени;
- тяжелая дисфункция тромбоцитов;
- недавно выполненная операция с высоким риском развития кровотечения.

Основной шкалой для оценки риска кровотечения при проведении антикоагулянтной терапии в настоящее время является CAT-BLEED [45].

Лечение венозных тромбоэмболических осложнений

Единственное плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование по использованию антикоагулянтов для лечения ВТЭО проведено в 1960 г. [46]. Его результаты показали, что лечение гепарином с последующим приемом варфарина резко снизило рецидив ВТЭО и связанную с ним смертность у пациентов с симптомами острой ТЭЛА. Большинство последующих клинических исследований антикоагулянтной терапии для лечения ВТЭО не были плацебо-контролируемыми [47].

Российское общество клинической онкологии рекомендует начинать лечение ВТЭО у онкологических пациентов с назначения НМГ или ПОАК (табл. 4) [32].

Таблица 3. Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых в процессе противоопухолевой лекарственной терапии для первичной профилактики венозных тромбозомболических осложнений [34]

Table 3. List of anticoagulants recommended for administration during antitumor drug therapy for primary prophylaxis of venous thromboembolic complications [34]

Препараты Drugs	Дозы Doses	Режимы введения Administration regimen
Низкомолекулярные гепарины: Low-molecular-weight heparin: далтепарин натрия dalteparin sodium эноксапарин натрия enoxaparin sodium бемипарин натрия bemiparin sodium надропарин кальция nadroparin calcium парнапарин натрия parnaparin sodium	Подкожно: Subcutaneously: 5000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки 5000 IU anti-Ха activity once a day 4000–5000 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки 4000–5000 IU anti-Ха activity once a day 3500 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки 3500 IU anti-Ха activity once a day 2850–5700 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки 2850–5700 IU anti-Ха activity once a day 4250 МЕ анти-Ха активности 1 раз в сутки 4250 IU anti-Ха activity once a day	За 2 ч до начала терапии, в течение всего курса противоопухолевой терапии и 1–2 дня после окончания каждого курса лечения 2 hours before the start of therapy for the whole duration of antitumor therapy and 1–2 days after completion of each treatment course
Фондапаринукс натрия Fondaparinux sodium	Подкожно: Subcutaneously: 2,5 мг 1 раз в сутки 2.5 mg once a day 1,5 мг 1 раз в сутки 1.5 mg once a day	
Гепарин натрия Heparin sodium	Подкожно 5000 Ед 3 раза в сутки Subcutaneously 5000 U 3 times a day	
Прямые оральные антикоагулянты: Direct oral anticoagulants: апиксабан apixaban ривароксабан rivaroxaban	В таблетках: As tablets: 2,5 мг 2 раза в сутки 2.5 mg 2 times a day 20 или 10 мг 1 раз в сутки 20 or 10 mg once a day	Непрерывно на фоне проводимой противоопухолевой лекарственной терапии и в течение 2 недель после ее завершения Continuously during antitumor drug therapy and for 2 weeks after its completion

Таблица 4. Перечень антикоагулянтов, рекомендуемых для лечения острого тромбоза [32]

Table 4. List of anticoagulants recommended for treatment of acute thrombosis [32]

Препараты Drugs	Первоначальное лечение Primary treatment		Длительная терапия (6 мес) Long-term therapy (6 months)
	Дозы Doses	Длительность, дни Duration, days	
Подкожно Subcutaneously			
Низкомолекулярные гепарины: Low-molecular-weight heparin: далтепарин натрия dalteparin sodium эноксапарин натрия enoxaparin sodium надропарин кальция nadroparin calcium надропарин кальция форте nadroparin calcium forte	100 МЕ/кг 2 раза в сутки 100 IU/kg 2 times a day 100 или 150 МЕ/кг 2 раза в сутки 100 or 150 IU/kg 2 times a day 86 МЕ/кг 2 раза в сутки или 172 МЕ/кг 1 раз в сутки 86 IU/kg 2 times a day or 172 IU/kg once a day 200 МЕ/кг 1 раз в сутки 200 IU/kg once a day	30	<ul style="list-style-type: none"> Низкомолекулярный гепарин в дозе 75–80 % от первоначальной, или апиксабан по 5 мг 2 раза в сутки, или ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки Low-molecular weight heparin at 75–80 % of the initial dose, or apixaban 5 mg 2 times a day, or rivaroxaban 20 mg once a day

Окончание табл. 4
End of table 4

Препараты Drugs	Первоначальное лечение Primary treatment		Длительная терапия (6 мес) Long-term therapy (6 months)
	Дозы Doses	Длительность, дни Duration, days	
Парнапарин натрия Parnaparin sodium	6400 МЕ анти-Ха активности 2 раза в сутки 6400 IU anti-Ха activity 2 times a day	7–10	<ul style="list-style-type: none"> • 6400 МЕ анти-Ха активности или 4250 анти-Ха активности 1 раз в сутки в течение 10–20 дней, • или аписабан по 5 мг 2 раза в сутки, • или ривароксабан по 20 мг 1 раз в сутки, • или варфарин под контролем МНО на уровне 2–3 • 6400 IU anti-Ха activity or 4250 anti-Ха activity once a day for 10–20 days, • or apixaban 5 mg 2 times a day, • or rivaroxaban 20 mg once a day, • or warfarin under INR control at 2–3
Фондапаринукс натрия Fondaparinux sodium	5–10 мг 1 раз в сутки 5–10 mg once a day	5–9	<ul style="list-style-type: none"> • Аписабан по 10 мг 2 раза в сутки 7 дней, затем по 5 мг 2 раза в сутки, • или ривароксабан по 15 мг 2 раза в сутки 21 день, затем по 20 мг 1 раз в сутки, • или варфарин под контролем МНО на уровне 2–3 • Apixaban 10 mg 2 times a day for 7 days, then 5 mg 2 times a day, • or rivaroxaban 15 mg 2 times a day for 21 days, then 20 mg once a day, • or warfarin under INR control at 2–3
Гепарин натрия Heparin sodium	<ul style="list-style-type: none"> • Болюс внутривенно 80 МЕ/кг и инфузия со скоростью 18 МЕ/кг/ч до целевых значений активированного частичного тромбопластинового времени в 1,5–2,5 раза выше нормы • Болюс внутривенно 5000 МЕ, затем 150 МЕ/кг 3 раза в сутки • Bolus intravenously 80 IU/kg or 18 IU/kg/h infusion until target levels of activated partial thromboplastin time 1.5–2.5 above the normal value is achieved • Bolus intravenously 5000 IU, then 150 IU/kg 3 times a day 	5–7	<ul style="list-style-type: none"> • Аписабан по 10 мг 2 раза в сутки 7 дней, затем по 5 мг 2 раза в сутки, • или ривароксабан по 15 мг 2 раза в сутки 21 день, затем по 20 мг 1 раз в сутки, • или варфарин под контролем МНО на уровне 2–3 • Apixaban 10 mg 2 times a day for 7 days, then 5 mg 2 times a day, • or rivaroxaban 15 mg 2 times a day for 21 days, then 20 mg once a day, • or warfarin under INR control at 2–3
В таблетках As tablets			
Прямые оральные антикоагулянты: Direct oral anticoagulants: аписабан apixaban ривароксабан (взрослые) rivaroxaban (adults)	<p>По 10 мг 2 раза в сутки 10 mg 2 times a day</p> <p>По 15 мг 2 раза в сутки 15 mg 2 times a day</p>	7 21	<p>По 5 мг 2 раза в сутки 5 mg 2 times a day</p> <p>20 мг 1 раз в сутки 20 mg once a day</p>
Дабигатрана этексилат Dabigatran etexilate	По 150 мг 2 раза в сутки 150 mg 2 times a day	—	По 150 мг 2 раза в сутки 150 mg 2 times a day

Примечание. МНО — международное нормализованное отношение.
Note. INR — international normalized ratio.

Ассоциация флебологов России в качестве начальной и длительной терапии у пациентов с онкологическими заболеваниями и ТГВ/ТЭЛА рекомендует назначать ПОАК вместо НМГ [7].

Наиболее значимым потенциальным осложнением антикоагулянтной терапии является кровотечение. В исследование RIETE был включен 14 391 пациент с симптоматическим острым ВТЭО, у 2945 (20 %) из них имелся рак различных локализаций. В течение 3-месячного периода наблюдения частота фатальной ТЭЛА у онкологических больных составила 2,6 %, а фатальных кровотечений – 1,0 %. Эти показатели были значительно выше, чем у пациентов с ВТЭО без рака (1,4 и 0,3 % соответственно) [48]. В когортном исследовании большой национальной базы данных США обнаружено статистически значимое увеличение частоты кровотечений у онкопациентов с метастатическими формами опухолей при проведении терапии антикоагулянтами по сравнению с пациентами без ЗНО, при этом увеличение частоты кровотечений было характерно для больных, получавших как НМГ, так и ПОАК и антагонисты витамина К [49].

Преимущества различных антикоагулянтов при терапии в клинических исследованиях всегда оцениваются по их способности предотвращать рецидив ВТЭО и меньшей частоте кровотечений. Результаты исследований ПОАК стали доказательной базой для их назначения как препаратов с большей комплаентностью за счет перорального приема.

В исследовании CLOT показано, что вероятность клинически выраженного рецидива проксимального ТГВ или ТЭЛА у онкологических больных ($n = 676$), получавших НМГ (далтепарин), статистически значимо ниже, чем при последовательной терапии далтепарином в течение 5–7 дней, а затем антагонистами витамина К (ОР 0,48; 95 % ДИ 0,30–0,77; $p = 0,002$) [50].

Низкомолекулярные гепарины являются высокоэффективными препаратами для терапии ВТЭО. Данные метаанализа рандомизированных контролируемых исследований с включением 1908 онкологических больных с тромбозами показали, что длительная терапия НМГ по сравнению с антагонистами витамина К значительно (на 53 %) снижает частоту рецидива ВТЭО (ОР 0,53; 95 % ДИ 0,47–0,59) без увеличения риска кровотечений [51]. Однако в реальной клинической практике лишь около половины пациентов с ЗНО получают НМГ для лечения тромбозов. НМГ требуют инъекционного введения, для них характерна относительно высокая частота постинъекционных подкожных гематом, а также существует риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Кроме того, НМГ имеют высокую стоимость.

Результаты ретроспективного анализа базы данных с включением 52 911 человек показали, что 50 % амбулаторных пациентов с рак-ассоциированным тромбозом

получают варфарин, несмотря на рекомендации в отношении НМГ; 28 % из них затем переключаются на другой антикоагулянт; 40 % получают НМГ, из которых впоследствии 44 % переключаются на другой антикоагулянт [52]. По результатам ретроспективного анализа базы данных Humana Database, только 37 % пациентов придерживаются рекомендаций по долгосрочному лечению парентеральными антикоагулянтами с медианой продолжительности терапии 3,3 мес [53].

Появление доказательств эффективности и безопасности 4 ПОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан) в сравнении с традиционной терапией НМГ и дальнейшим переходом на антагонисты витамина К привело к их одобрению для лечения ВТЭО [54]. Несмотря на это, по данным регистра GARFIELD VTE с периодом наблюдения до 3 лет, онкологические пациенты получали парентеральные антикоагулянты только в 58,9 % случаев. Частота назначения ПОАК онкологическим больным с ВТЭО составила 25,5 % [55].

В метаанализе при непрямом сравнении НМГ и ПОАК (ривароксабан и эдоксабан) у онкологических больных продемонстрирована сопоставимая с НМГ эффективность (ОР 0,65; 95 % ДИ 0,42–1,01). Частота рецидивов ВТЭО в группе ПОАК была несколько ниже (5,8 %), чем при терапии НМГ (8,8 %), в течение 6 мес наблюдения. Однако более безопасными показали себя парентеральные антикоагулянты, поскольку в группе ПОАК были отмечены более высокая частота больших кровотечений (5,5 %) по сравнению с НМГ (3,2 %) (ОР 1,74; 95 % ДИ 1,05–2,88) и двукратное увеличение частоты небольших клинически значимых кровотечений на фоне приема ПОАК (ОР 2,31; 95 % ДИ 0,85–6,28) [56].

Результаты 2 исследований (Hokusai VTE Cancer и SELECT-D) по прямому сравнению ПОАК (эдоксабан и ривароксабан) и НМГ (далтепарин) выявили увеличение числа геморрагических осложнений на фоне ПОАК, особенно желудочно-кишечных кровотечений [57, 58]. В исследовании ADAM были включены 287 пациентов с рак-ассоциированным ВТЭО, сравнивались апиксабан и далтепарин. Важным представляется, что 65 % больных имели отдаленные метастазы и 74 % пациентов продолжали получать противоопухолевую химиотерапию. Были продемонстрированы равные эффективность и безопасность [59].

Данные проспективного рандомизированного открытого исследования CARAVAGGIO должны были продемонстрировать, что апиксабан для предотвращения рецидивов ВТЭО у больных с рак-ассоциированным ВТЭО окажется не хуже НМГ и при этом не вызовет увеличения крупных кровотечений [60]. В исследование включили больных с верифицированным раком при наличии симптомного или случайно выявленного проксимального ТГВ нижних конечностей либо симптомной или случайно обнаруженной ТЭЛА. Случайно обнаруженными считали ТГВ/ТЭЛА, выявленные

с помощью визуализирующих методов, выполненных не с целью диагностики ВТЭО. Среди всей популяции больных частота случайно выявленных ВТЭО составила около 20 %. Больной мог иметь любой тип рака, кроме базальноклеточного или плоскоклеточного рака кожи, первичной опухоли мозга или метастазов в мозг и острой лейкемии. Активным раком считались следующие состояния: диагноз «онкозаболевание», установленный в течение ≤ 6 мес до включения в исследование, проводимая терапия рака на момент включения или в течение 6 мес до рандомизации, поздние стадии рака или наличие метастазов. Раком в анамнезе считалось онкозаболевание, диагностированное ≤ 2 лет до включения в исследование (подобных пациентов оказалось около 20 %). В исследование не включали больных при наличии активного кровотечения или противопоказаний к назначению антикоагулянтов из-за высокого риска кровотечения при уровнях гемоглобина < 8 г/дл, тромбоцитов $< 75 \times 10^9$ /л и клиренсе креатинина < 30 мл/мин. Пациенты рандомизировались в соотношении 1:1 в группы апиксабана или далтепарина и стратифицировались по типам «симптомное ВТЭО» или «случайно найденное ВТЭО». Случайно найденные ВТЭО составили ≤ 20 % в каждой из групп. Апиксабан назначался внутрь в дозе 10 мг 2 раза в день в течение 7 дней, а затем доза уменьшалась до 5 мг 2 раза в день. Далтепарин назначался в виде подкожных инъекций 1 раз в сутки в дозе 200 МЕ на 1 кг массы тела в течение 1-го месяца, а затем доза уменьшалась до 150 МЕ на 1 кг массы тела пациента. Максимально возможная доза далтепарина составляла 18 000 МЕ в сутки. Антикоагулянтная терапия продолжалась 6 мес, после чего пациенты продолжали наблюдаться еще в течение 30 дней. Конечными точками эффективности были верифицированные рецидивы проксимального ТГВ или ТЭЛА в период лечения с отдельным анализом проксимального ТГВ нижних конечностей (симптомного или случайно найденного), симптомного ТГВ верхних конечностей, симптомной или случайно найденной ТЭЛА. Конечной точкой безопасности было большое кровотечение, определявшееся как острое, сопровождающееся ≥ 1 следующими признаками: снижение уровня гемоглобина ≥ 2 г/л, потребовавшее переливания ≥ 2 доз эритроцитной массы; кровотечение в критический орган: внутричерепное, в спинной мозг, внутриглазное, в перикард, внутрисуставное, внутримышечное с синдромом сдавления или ретроперитонеальное, фатальное или кровотечение, потребовавшее хирургического вмешательства. Конечная точка безопасности анализировалась в период лечения плюс 72 ч после приема последней дозы антикоагулянта.

В исследование были включены 1170 больных, из них 1155 – в модифицированный ИТТ (intention to treat) анализ, объединявший пациентов, получивших

хотя бы 1 дозу препарата (576 пациентов – в группу апиксабана и 579 – в группу далтепарина). Средний возраст больных – 67 лет. Активный рак был у подавляющего большинства (97 %) больных, у 68 % имелись метастазы или локальный рецидив опухоли. При включении в исследование 62 % больных получали специфическое лечение рака, четверть больных получали его в предшествующие 6 мес и 60 % – в период лечения ВТЭО. Первичные конечные точки эффективности – рецидивы ВТЭО в группе апиксабана – отмечались в 5,6 % случаев, а в группе далтепарина – в 7,9 % (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,37–1,07; $p < 0,001$ для «не хуже»; $p = 0,09$ для «лучше»). Первичными конечными точками безопасности были большие кровотечения, они отмечались в 3,8 % случаев в группе апиксабана и у 4,0 % больных, получавших далтепарин (ОР 0,82; 95 % ДИ 0,40–1,69; $p = 0,60$). Большие желудочно-кишечные кровотечения в процессе лечения зафиксированы у 11 (1,9 %) больных в группе апиксабана и у 10 (1,7 %) – в группе далтепарина: из верхних отделов ЖКТ – у 5 и 6, из нижних – у 6 и 4 соответственно. Клинически значимых кровотечений из ЖКТ было 11 в группе апиксабана и 15 в группе далтепарина, из них из верхних отделов ЖКТ – 2 и 8, из нижних – 9 и 7 соответственно. В группе далтепарина было 2 фатальных кровотечения, в группе апиксабана фатальных кровотечений не было. За период исследования (210 дней) в группе апиксабана умерло 135 (23,4 %) больных, а в группе далтепарина – 153 (26,4 %). Основной причиной смерти был рак, от которого умерло 85,2 % в группе апиксабана и 88,2 % в группе далтепарина. Кроме этого, в каждой группе было по 4 смерти, связанной с ВТЭО, и по 2 смерти по причине кровотечений.

Таким образом, результаты исследования CARAVAGGIO продемонстрировали, что пероральная форма апиксабана не уступает подкожным инъекциям далтепарина в лечении ВТЭО у больных активным раком. Продемонстрированная эффективность апиксабана устойчиво сохраняется во всех подгруппах больных и, несомненно, свидетельствует в пользу использования ПОАК в лечении больных с рак-ассоциированным венозным тромбозом. Следует отметить, что абсолютное число ВТЭО было меньше в группе апиксабана за счет меньшего числа рецидивирующих ТЭЛА: 19 (3,3 %) против 32 (5,5 %) (ОР 0,87; 95 % ДИ 0,34–2,21).

В исследовании CARAVAGGIO изучались пациенты с наиболее часто встречающимися видами рака. Большинство больных имели так называемый активный рак, требующий противоопухолевой терапии. Пациентов с опухолями ЖКТ было около трети (колоректальный рак – 20 %, рак поджелудочной железы – 7,5 %, рак верхних отделов ЖКТ – 4,5 %). Наиболее тромбогенные опухоли – рак легкого и поджелудочной железы – отмечались соответственно у 17 и 7,5 % больных в каждой

группе. При включении в исследование не было ограничений, связанных с видом проводимой противоопухолевой терапии, и различные ее варианты одинаково часто применялись в группах апиксабана и далтепарина. В каждой группе около 20 % больных получали анти-метаболиты; 15 % – препараты на основе платины; 9 % – моноклональные антитела; 7 % – таксаны; 10 % – гормональную терапию, при этом 1 пациент мог получать >1 противоопухолевых препаратов.

Около 30 % больных умерли в период исследования. Самой частой причиной смерти (>85 %) в обеих группах был рак, фатальные ВТЭО отмечались у 4 (3 %) больных в группе апиксабана и 4 (2,6 %) – в группе далтепарина.

Результаты исследования CARAVAGGIO расширили долю онкологических пациентов с тромбозом, которые могут получать лечение ПОАК, включая пациентов с раком ЖКТ.

Лечение канцер-ассоциированного ВТЭО должно продолжаться ≥6 мес. Через 6 мес от начала терапии проводят анализ рисков рецидива ВТЭО и кровотечения. Продленная фаза терапии назначается пациентам с активным раком, продолжающейся противоопухолевой терапией без даты окончания. Анализ рисков рецидива ВТЭО и кровотечения проводят раз в 12 мес [7, 32, 33].

Существует несколько клинических ситуаций, требующих особого внимания врача при назначении терапии канцер-ассоциированного тромбоза. У больных с высоким риском кровотечения (пациенты с опухолями верхних отделов ЖКТ и мочеполовой системы, больные с нефростомами, центральным венозным катетером, эрозивно-язвенными поражениями ЖКТ, заболеваниями печени) предпочтительнее НМГ или фондапаринукс натрия. Пациентам с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) требуется редукция доз НМГ или применение гепарина натрия.

При тромбоцитопении (<50 × 10⁹/л) дозу НМГ следует уменьшить вдвое, а при числе тромбоцитов <25–30 × 10⁹/л – отменить препарат. Фондапаринукс натрия не взаимодействует с тромбоцитами и не вызывает гепарин-индуцированную тромбоцитопению в отличие от НМГ и гепарина натрия и более безопасен для пациентов с низким уровнем тромбоцитов и риском развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Прямые оральные антикоагулянты следует осторожно применять в комбинации с препаратами, подавляющими активность СYP3A4 и Р-гликопротеина (иматиниб, кризотиниб, абиратерон, энзалутамид, циклоспорин, такролимус, доксорубин, винбластин) или, наоборот, повышающими ее (наклитаксел, вемурафениб, дазатиниб), поскольку при этом изменяется фармакокинетика ПОАК [32].

Заключение

Канцер-ассоциированные ВТЭО – одна из главных причин смерти у больных раком. Наличие отдаленных метастазов приводит к развитию коагуляционных расстройств, и у больных диссеминированным раком отмечается повышенная склонность к тромбозам. Противоопухолевая лекарственная терапия – независимый фактор риска развития ВТЭО. Поскольку противоопухолевая химиотерапия проводится преимущественно амбулаторно, ПОАК являются препаратами выбора для терапии ВТЭО у этой категории пациентов.

Отбор пациентов с угрозой развития ВТЭО имеет важное значение для снижения риска развития тромбоза. Профилактическое назначение ПОАК больным с высоким риском развития ВТЭО при проведении химиотерапии является эффективной и безопасной опцией, с высоким уровнем комплаентности за счет пероральной формы препарата.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Khorana A.A., Dalal M., Lin J., Connolly G.C. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer* 2013;119(3):648–55. DOI: 10.1002/cncr.27772
2. Nobel S., Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer* 2010;102(suppl 1):S2–9. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605599
3. Kessler C.M. The link between cancer and venous thromboembolism: a review. *Am J Clin Oncol* 2009;32(4 suppl):S3–7. DOI: 10.1097/COC.0b013e3181b01b17
4. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. *Clinique medicale de l'Hotel-Dieu de Paris*. 2nd edn. Paris: Ballière, 1865. 878 p. [In French].
5. Blann A.D., Dunmore S. Arterial and venous thrombosis in cancer patients. *Cardiol Res Pract* 2011;2011:394740. DOI: 10.4061/2011/394740
6. Staszewski H. Hematological paraneoplastic syndromes. *Semin Oncol* 1997;24(3):329–33.
7. Селиверстов Е.И., Лобастов К.В., Илюхин Е.А. и др. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов. *Флебология* 2023;17(3):152–296. DOI: 10.17116/flebo202317031152
8. Seliverstov E.I., Lobastov K.V., Ilyukhin E.A. et al. Prevention, diagnostics and treatment of deep vein thrombosis. Russian experts consensus. *Flebologiya = Journal of Venous Disorders* 2023;17(3):152–296. (In Russ.). DOI: 10.17116/flebo202317031152
9. Blom J.W., Doggen C.J., Osanto S., Rosendaal F.R. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293(6):715–22. DOI: 10.1001/jama.293.6.715
10. Walker A.J., Card T.R., West J. et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer – a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1404–13. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.10.021
11. Barsam S.J., Patel R., Arya R. Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2013;161(6):764–77. DOI: 10.1111/bjh.12314

11. Lecumberri R., Marqués M., Panizo E. et al. High incidence of venous thromboembolism despite electronic alerts for thromboprophylaxis in hospitalised cancer patients. *Thromb Haemost* 2013;110(1):184–90. DOI: 10.1160/TH13-02-0131
12. Königsbrügge O., Pabinger I., Ay C. Risk factors for venous thromboembolism in cancer: novel findings from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Thromb Res* 2014; 133(suppl 2):S39–43. DOI: 10.1016/S0049-3848(14)50007-2
13. Chew H.K., Wun T., Harvey D. et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006;166(4):458–64. DOI: 10.1001/archinte.166.4.458
14. Falanga A., Marchetti M., Russo L. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *Curr Opin Oncol* 2012;24(6):702–10. DOI: 10.1097/CCO.0b013e3283592331
15. Farge D., Bosquet L., Kassab-Chahmi D. et al. 2008 French national guidelines for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: report from the working group. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;73(1):31–46. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2008.12.004
16. Singh R., Sousou T., Mohile S., Khorana A.A. High rates of symptomatic and incidental thromboembolic events in gastrointestinal cancer patients. *J Thromb Haemost* 2010;8(8):1879–81. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03929.x
17. Blom J.W., Vanderschoot J.P., Oostindier M.J. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: record of a linkage study. *J Thromb Haemost* 2006;4(3):529–35. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01804.x
18. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E. et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007;5(3):632–4. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x
19. Donnellan E., Kevane B., Bird B.R., Ainle F.N. Cancer and venous thromboembolic disease: from molecular mechanisms to clinical management. *Curr Oncol* 2014;21(3):134–43. DOI: 10.3747/co.21.1864
20. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E. et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007;110(10):2339–46. DOI: 10.1002/cncr.23062
21. Mandalà M., Falanga A., Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011;22(suppl 6):vi85–92. DOI: 10.1093/annonc/mdr392
22. Stein P.D., Beemath A., Meyers F.A. et al. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med* 2006;119(1):60–8. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.06.058
23. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E. et al. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24(3):484–90. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.8877
24. Lyman G.H., Eckert L., Wang Y. et al. Venous thromboembolism risk in patients with cancer receiving chemotherapy: a real-world analysis. *Oncologist* 2013;18(12):1321–9. DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0226
25. Nalluri S.R., Chu D., Keresztes R. et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300(19):2277–85. DOI: 10.1001/jama.2008.656
26. Fisher B., Costantino J.P., Wickerham D.L. et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(22):1652–62. DOI: 10.1093/jnci/dji372
27. Vogel V.G., Costantino J.P., Wickerham D.L. et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial: preventing breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3(6):696–706. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0076
28. Bennett C.L., Silver S.M., Djulbegovic B. et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008;299(8):914–24. DOI: 10.1001/jama.299.8.914
29. Horsted F., West J., Grainge M. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2012;9(7):e1001275.007. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001275
30. Streiff M.B., Bockenstedt P.L., Cataland S.R. et al. Venous thromboembolic disease. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11(11):1402–29. DOI: 10.6004/jncn.2011.0062
31. Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E. et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111(10):4902–7. DOI: 10.1182/blood-2007-10-116327
32. Сомонова О.В., Антух Э.А., Вардьян А.В. и др. Тромбоэмболические осложнения. Злокачественные опухоли 2023;13(3s2–2): 167–78. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-167-178
33. Somonova O.V., Antukh E.A., Vardanyan A.V. et al. Thromboembolic complications. *Zlokachestvennyye opukholy = Malignant Tumors* 2023;13(3s2–2):167–78. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-167-178
34. Cancer-associated venous thromboembolic disease. NCCN Guidelines. Version 1.2024. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf
35. Ay C., Dunkler D., Marosi C. et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010;116(24):5377–82. DOI: 10.1182/blood-2010-02-270116
36. Verso M., Agnelli G., Barni S. et al. A modified Khorana risk assessment score for venous thromboembolism in cancer patients receiving chemotherapy: the Protecht score. *Intern Emerg Med* 2012;7(3):291–2. DOI: 10.1007/s11739-012-0784-y
37. Pelzer U., Sinn M., Stieler J., Riess H. Primäre medikamentöse Thromboembolieprophylaxe bei ambulanten Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom unter Chemotherapie? [Primary pharmacological prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with advanced pancreatic cancer treated with chemotherapy?]. *Dtsch Med Wochenschr* 2013;138(41):2084–8. [In German]. DOI: 10.1055/s-0033-1349608
38. Gerotziafas G.T., Taher A., Abdel-Razeq H. et al. A predictive score for thrombosis associated with breast, colorectal, lung, or ovarian cancer: the prospective COMPASS-cancer-associated thrombosis study. *Oncologist* 2017;22(10):1222–31. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0414
39. Carrier M., Abou-Nassar K., Mallick R. et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380(8):711–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1814468
40. Khorana A.A., Soff G.A., Kakkar A.K. et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380(8):720–8. DOI: 10.1056/NEJMoa1814630
41. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38(5):496–520. DOI: 10.1200/JCO.19.01461
42. Wang T.F., Zwicker J.L., Ay C. et al. The use of direct oral anticoagulants for primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2019;17(10):1772–8. DOI: 10.1111/jth.14564
43. Farge D., Frere C., Connors J.M. et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2019;20(10):e566–81. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30336-5
44. Soria J.M., Morange P.E., Vila J. et al. Multilocus genetic risk scores for venous thromboembolism risk assessment. *J Am Heart Assoc* 2014;3(5):e001060. DOI: 10.1161/JAHA.114.001060
45. Cella C.A., Di Minno G., Carlomagno C. et al. Preventing venous thromboembolism in ambulatory cancer patients: the ONKOTEV

- study. *Oncologist* 2017;22(5):601–8. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0246
45. De Winter M.A., Dorresteijn J.A.N., Ageno W. et al. Estimating bleeding risk in patients with cancer-associated thrombosis: evaluation of existing risk scores and development of a new risk score. *Thromb Haemost* 2022;122(5):818–29. DOI: 10.1055/s-0041-1735251
 46. Barritt D.W., Jordan S.C. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet* 1960;1(7138):1309–12. DOI: 10.1016/s0140-6736(60)92299-6
 47. Hirsh J., Bates S.M. Clinical trials that have influenced the treatment of venous thromboembolism: a historical perspective. *Ann Intern Med* 2001;134(5):409–17. DOI: 10.7326/0003-4819-134-5-200103060-00013
 48. Monreal M., Falgá C., Valdés M. et al. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost* 2006;4(9):1950–6. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02082.x
 49. Angelini D.E., Radivoyevitch T., McCrae K., Khorana A.A. Bleeding rates and risk factors among cancer and non-cancer patients; a comparison of several anticoagulants. *Thromb Res* 2018;164(suppl 1):S185–6. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.02.023
 50. Lee A.Y., Levine M.N., Baker M.D. et al. Low-molecular-weight heparin *versus* a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349(2):146–53. DOI: 10.1056/NEJMoa025313
 51. Piran S., Schulman S. Management of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: a review. *Thromb Res* 2018;164(suppl 1):S172–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.12.019
 52. Khorana A.A., Yannicelli D., McGrae K.R. et al. Evaluation of US prescription patterns: are treatment guidelines for cancer-associated venous thromboembolism being followed? *Thromb Res* 2016;145:51–3. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.07.013
 53. Khorana A.A., McCrae K.R., Milentijevic D. et al. Current practice patterns and patient persistence with anticoagulant treatments for cancer-associated thrombosis. *Res Pract Thromb Haemost* 2017;1(1):14–22. DOI: 10.1002/rth2.12002
 54. EINSTEIN Investigators; Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B. et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363(26):2499–10. DOI: 10.1056/NEJMoa1007903
 55. Haas S., Ageno W., Weitz J.I. et al. Anticoagulation therapy patterns for acute treatment of venous thromboembolism in GARFIELD-VTE patients. *J Thromb Haemost* 2019;17(10):1694–706. DOI: 10.1111/jth.14548
 56. Li A., Garciaa D.A., Lymanb G.H., Carrierd M. Direct oral anticoagulant (DOAC) *versus* low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2019;173:158–63. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.02.144
 57. Raskob G.E., van Es N., Verhamme P. et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378(7):615–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1711948
 58. Young A.M., Marshall A., Thirlwall J. et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36(20):2017–23. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.8034
 59. McBane R.D., Wysokinski W.E., Le-Rademacher J.G. et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020;18(2):411–21. DOI: 10.1111/jth.14662
 60. Agnelli G., Becattini C., Meyer G. et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Eng J Med* 2020;382(17):1599–607. DOI: 10.1056/NEJMoa1915103

Вклад авторов

И.А. Королева, М.В. Копп: сбор, анализ и обобщение данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

I.A. Koroleva, M.V. Kopp: data collection, analysis and summary, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

М.В. Копп / M.V. Kopp: <https://orcid.org/0000-0002-2783-9493>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 15.07.2024. **Принята к публикации:** 21.08.2024. **Опубликована онлайн:** 01.10.2024.

Article submitted: 15.07.2024. **Accepted for publication:** 21.08.2024. **Published online:** 01.10.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-2-45-54>

К вопросу о диагностике нейропатического компонента боли у пациентов с онкологическим болевым синдромом

А.П. Спасова¹, А.М. Дороженко², А.А. Рязанкина³, О.Ю. Барышева¹, А.Н. Бурганова³, Е.В. Гончарова⁴

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

²ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова»; Россия, 185019 Петрозаводск, ул. Пирогова, 3;

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

⁴НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контакты: Арина Павловна Спасова arina22@mail.ru

Нейропатический компонент боли встречается у каждого 2-го пациента с болевым синдромом на фоне злокачественного образования. Выявление нейропатического компонента болевого синдрома имеет решающее значение для подбора эффективной анальгезии.

В настоящем обзоре представлен алгоритм применения обновленной системы оценки нейропатического компонента боли для онкологических пациентов.

Ключевые слова: нейропатическая боль, онкологическая боль

Для цитирования: Спасова А.П., Дороженко А.М., Рязанкина А.А. и др. К вопросу о диагностике нейропатического компонента боли у пациентов с онкологическим болевым синдромом. Поддерживающая терапия в онкологии 2024;1(2):45–54.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-2-45-54>

On the problem of neuropathic pain component diagnosis in patients with cancer pain syndrome

Arina P. Spasova¹, Andrey M. Dorozhenko², Alla A. Ryazankina³, Olga Yu. Barysheva¹, Alina N. Burganova³, Ekaterina V. Goncharova⁴

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

²V.A. Baranov Republican Hospital; 3 Pirogova St., Petrozavodsk 185019, Russia;

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

⁴Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

Contacts: Arina Pavlovna Spasova arina22@mail.ru

Neuropathic pain component occurs in every second patient with pain syndrome caused by a malignant tumor. Detection of the neuropathic component of pain syndrome is crucial for selection of effective analgesia.

The review presents an application algorithm for an updated system of neuropathic pain component assessment in oncological patients.

Keywords: neuropathic pain, oncological pain

For citation: Spasova A.P., Dorozhenko A.M., Ryazankina A.A. et al. On the problem of neuropathic pain component diagnosis in patients with cancer pain syndrome. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2024;1(2):45–54. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-2-45-54>

Введение

Несмотря на достижения онкологов в диагностике и лечении опухолевых заболеваний, создание новых анальгетиков, терапия онкологической боли остается острой социальной и гуманитарной проблемой как для государства, так и для каждого онкологического больного и его близких [1].

По совокупным данным 122 исследований, распространенность онкологической боли составляет 55 % во время противоракового лечения и 66–90 % – при прогрессировании и терминальной стадии заболевания [2]. Согласно результатам метаанализа, опубликованного в 2022 г. и объединившего данные 40 исследований, 46 % онкологических больных, излечившихся от рака, испытывают хронический болевой синдром [3]. Хотя наблюдение за рецидивом рака является приоритетом, клиницистам следует знать, что значительная часть этих пациентов страдает от осложнений и последствий онкологического заболевания, таких как хроническая боль, которая серьезно влияет на качество жизни [4]. Высокая распространенность и изнурительный характер онкологической боли требуют надлежащего лечения. Тем не менее боль при раке остается недостаточно распознанной и леченной, а также, что наиболее важно, недостаточно изученной [5, 6].

Особое беспокойство вызывает высокая частота развития нейропатической боли. По данным А. Roberto и соавт., в общей популяции онкологических больных она составляет до 44 % и достигает 58 % у пациенток со злокачественными новообразованиями молочной железы [7, 8].

Механизм развития онкологической боли

В последние десятилетия в связи с раскрытием молекулярных механизмов, которые лежат в основе зарождения и развития злокачественной опухоли, изменились и представления о механизмах формирования онкологической боли [6]. Признавая всю тяжесть и интенсивность боли при раке, врачи до недавнего времени не рассматривали ее как принципиально отличную с точки зрения нейрофизиологии от других видов боли. Считалось, что онкологическая боль возникает в результате роста опухоли и проникновения ее в окружающие ткани, что сопровождается компрессией периферических нервов, а иногда и блокадой кровотока в определенных областях с развитием некрозов.

В течение последних лет на различных животных моделях индуцированной онкологической боли была доказана способность болевых рецепторов возбуждаться в ответ не только на действие обычных воспалительных аллогенов, но и на продукты метаболизма опухолевых клеток [9]. В результате изменяется биоэлектрический потенциал нейронов, которые передают болевую информацию в спинной мозг, а затем в высшие отделы центральной нервной системы. В спинном мозге уве-

личивается количество астроцитов (глиальные клетки, в норме выполняющие трофическую функцию), секретирующих большое количество цитокинов, которые изменяют порог возбуждения нейронов задних рогов спинного мозга. Следствием местного и общего системного воспалительного ответа с продукцией провоспалительных цитокинов являются глубокая перестройка в работе нейронов центральной нервной системы, нарушение баланса между ноцицептивной и антиноцицептивной системами [10]. Другой причиной возникновения интенсивной боли при раке, возможно, является кислая среда, которую вокруг себя создает опухоль. Состояние ацидоза стимулирует ванилоидные рецепторы (важнейшие интеграторы болевых и воспалительных стимулов), которые играют ключевую роль в снижении уровня деполяризации мембран аксонов, необходимого для генерации потенциала действия и развития боли [11].

Наконец, само лечение онкологического заболевания приводит к развитию повреждений в системе проведения и регуляции болевой чувствительности. Таксаны нарушают стабильность микротрубочек, которые необходимы для аксонального транспорта химических веществ и факторов роста, требуемых для нормальной функции в сенсорных нейронах. Препараты платины способны напрямую повреждать третичную структуру ДНК нервных клеток, образуя перекрестные сшивки и аддукты, блокирующие репликацию и транскрипцию ДНК, что приводит к активации каспазы с последующим нарушением клеточного цикла и гибели клеток [12]. Лучевая терапия вызывает фиброз окружающих тканей с последующей компрессией нервных структур, ведущих к обструкции капилляров и сосудов, питающих нервную ткань, что неизбежно заканчивается нарушением функции нервных стволов.

Классификация онкологической боли

Существует множество классификаций болевого синдрома. Классификация онкологической боли на основе ведущего механизма – важнейший шаг в принятии клинических решений, так как для эффективного лечения боли требуется правильная идентификация ее преобладающего типа. Такая классификация на основе механизма включает выделение ноцицептивной, нейропатической и дисфункциональной/ноципластической боли [13].

Ноцицептивная боль возникает вследствие активации периферических ноцицептивных терминалей первичных афферентных нейронов в ответ на вредные химические, механические или термические стимулы [14]. *Нейропатическая боль* вызвана первичным поражением или заболеванием соматосенсорной нервной системы [14]. Существует также 3-я группа болевых синдромов, возникновение которых нельзя объяснить только соматическими заболеваниями или повреждением структур

нервной системы. Они относятся к дисфункциональным болевым синдромам. В 2017 г. по рекомендации целевой группы по терминологии Международной ассоциации по изучению и лечению боли (IASP) принят новый термин взамен дисфункциональной боли. Боль, которая возникает из-за измененной ноцицепции, несмотря на отсутствие явных доказательств фактического или угрожающего повреждения ткани, вызывающего активацию периферических ноцицепторов, или доказательств болезни или поражения соматосенсорной системы, вызывающих невропатическую боль, обозначается как ноципластическая боль [15]. Российское общество по изучению боли считает, что у больных с дисфункциональными болями пластические преоб-

разования затрагивают не только ноцицептивную систему, но и систему регуляции сон – бодрствование, эмоциональную сферу, и полагает, что термин «дисфункциональная боль» лучше отражает клинические проявления, нежели ноципластическая боль [16].

Так или иначе, механизмы, лежащие в основе ноцицептивной и невропатической боли, более очевидны, а механизмы, лежащие в основе дисфункциональной/ноципластической боли, еще не полностью изучены. Предполагается, что повышенное облегчение сенсорного и болевого входа, а также измененная модуляция боли (например, сниженное торможение сверху вниз и повышенное облегчение сверху вниз) в центральной нервной системе играют важную роль в механизмах,

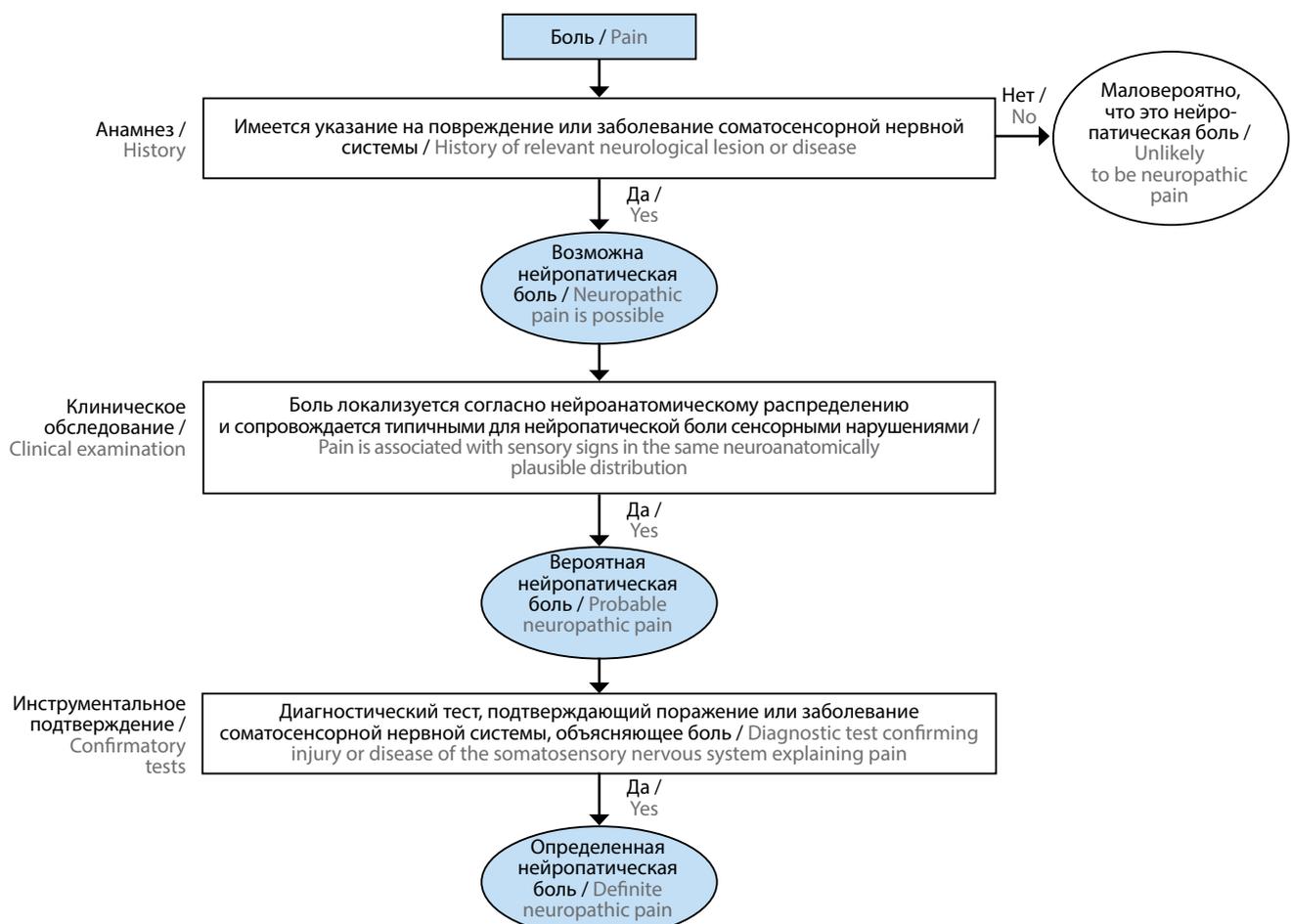


Рис. 1. Блок-схема градации невропатической боли. Анамнез включает описание боли, наличие неболезненных сенсорных симптомов, усугубляющих и облегчающих факторов, указывающих на то, что боль связана с неврологическим поражением, а не с другими причинами, такими как воспаление или повреждение соматической ткани. Распределение боли, о котором сообщает пациент, соответствует предполагаемому поражению или заболеванию. Область сенсорных нарушений может выходить за пределы, находиться внутри или перекрываться с областью боли. Определенная невропатическая боль в этом контексте означает вероятную невропатическую боль с подтверждающими тестами, поскольку местоположение и природа поражения или заболевания установлены и объясняют болевые ощущения

Fig. 1. Flowchart of neuropathic pain grading. Anamnesis includes description of pain, presence of nonpainful sensory symptoms, exacerbating and alleviating factors indicating that pain is associated with neurological impairment and not with other causes such as inflammation or injury of the somatic tissue. Pain distribution described by the patient corresponds to the supposed deficit or disease. The area of sensory impairment can be outside, inside or cover the pain area. Determined neuropathic pain in this context means probable neuropathic pain with confirmation test because the location and nature of the deficit or disease are established and explain painful sensations

лежащих в основе дисфункциональной/ноципластической боли [17, 18].

Для клиницистов важно понимать, что рекомендации по управлению онкологической болью Всемирной организации здравоохранения актуальны только для боли разной степени интенсивности и не учитывают неоднородность механизмов болевого синдрома у пациентов с различными типами рака, стадиями заболевания и особенностями противоопухолевого лечения [19].

Необходимость изменения текущих протоколов лечения боли у пациентов с раком подтверждается сообщениями о том, что две трети из них испытывают смешанную боль, то есть комбинацию нейропатической и других типов боли [20]. Вычленение нейропатического механизма важно с клинической и исследовательской точек зрения, поскольку у пациентов с этим типом болевого синдрома наблюдаются более высокая интенсивность болевых ощущений, потребность в анальгетиках и снижение качества жизни, и, следовательно, им требуется особый подход [20, 21].

В 2011 г. комитет по нейропатической боли IASP одобрил систему верификации нейропатической боли, которая обновлена в 2016 г. [22–24]. Для облегчения диагностики нейропатической боли, в том числе у онкологических больных, разработана система градаций и оценок, которая фокусируется на различиях между нейропатической и ненейропатической болью, выделяя 4 уровня вероятности наличия нейропатического компонента: маловероятная, возможная, вероятная и определенная. Необходимость такого подхода иллюстрируют примеры из клинической практики: у пациентов с компрессией спинного мозга на фоне метастатического процесса развиваются легко обнаруживаемые при клиническом осмотре двигательные и сенсорные изменения, указывающие на наличие нейропатического компонента, в то время как диагностика этого механизма у пациенток с онкопатологией молочной железы может представлять сложную задачу.

Схема градаций и оценки нейропатической боли представлена на рис. 1 [24]. Такой стандартизированный подход позволит проводить более точную диагностику для получения эпидемиологических данных, принятия управленческих решений и может улучшить клинические результаты. Несмотря на то что данная система градаций и оценки существует несколько лет, до сих пор нет стандартизированного руководства по ее внедрению у пациентов со злокачественными образованиями. Поэтому мы предприняли попытку описать пошаговый процесс применения этой системы в клинических условиях для верификации нейропатического компонента онкологической боли.

Анамнез

Поскольку нейропатическая боль у онкологического пациента может возникнуть в результате инвазии

самой опухоли или лечения (химиотерапия, оперативное лечение, лучевая терапия), большинство больных будут соответствовать критерию возможного повреждения соматосенсорной системы. Дальнейшие шаги по диагностике возможного нейропатического механизма включают тщательный анализ качественных характеристик боли, которую испытывает пациент [23].

Считается, что такие симптомы, как жжение, онемение, парестезии, боль типа удара электрическим током или стреляющая, указывают на нейропатический характер боли, но не являются для нее патогномоничными. Интересно, что в исследовании, в котором сравнивали нейропатическую боль на фоне химиотерапии с другими ее причинами на фоне злокачественных образований, выявлено, что в 1-м случае пациенты чаще испытывали боль типа удара электрическим током, покалывания и гораздо реже — онемения и парестезии [25]. Плечевая плексопатия на фоне лучевой терапии чаще сопровождается гипестезией, онемением, парестезиями и слабостью, то есть преобладают в большей степени отрицательные сенсорные характеристики [26, 27].

Подробный сбор анамнеза должен включать постановку конкретных вопросов не только о характеристиках боли, но и ее локализации и иррадиации. Нанесение локализации боли на схему тела может быть полезным инструментом для определения зоны боли и установления ее возможного нейроанатомического распределения. Нужно помнить, что существующие опросники и шкалы (DN4 и LANSS, painDETECT) всего лишь инструменты скрининга. Они помогают выявлять пациентов с возможной нейропатической болью и могут быть включены в этап клинической оценки, однако не предназначены для использования в качестве диагностических методов [25].

Клиническое обследование

Локализация типичных для нейропатической боли сенсорных нарушений соответствует нейроанатомическому распределению

При определении локализации сенсорных нарушений рекомендуют учитывать распределение в пределах зоны иннервации периферического нерва, нервного корешка или соматотопического представительства тела в центральной нервной системе [23]. Кроме того, локализация боли по типу перчаток, носков, гольфов также считается характерным распределением сенсорных нарушений для нейропатической боли, особенно на фоне химиотерапии [28].

Сравнивая локализацию боли у пациентов на фоне химиотерапии с другими причинами нейропатической боли на смешанной выборке из 754 онкологических больных, U. Coffeen и соавт. отметили, что распределение симптомов нейропатической боли по типу перчаток и чулок в 73 % встречалось при болевом синдроме вследствие химиотерапии [25]. Для постхирургического

болевого синдрома с нейропатическим компонентом положительные и отрицательные чувствительные нарушения регистрировались в месте операции у 39 % пациентов. У 506 пациенток, оперированных по поводу рака молочной железы, оцененных с помощью системы градаций нейропатической боли, локализация чувствительных нарушений в месте операции доходила до 97 % [29]. У 181 пациента с различной локализацией рака, перенесших резекцию лимфатических узлов или биопсию сторожевого лимфатического узла на фоне меланомы, при осмотре выявлены нарушения чувствительности в пределах зон иннервации периферических нервов, соответствующих зоне оперативного вмешательства [30, 31].

Таким образом, клиницисты и исследователи должны выявить и оценить сенсорные характеристики при опросе и сборе анамнеза. Опросники являются полезным дополнительным скрининговым инструментом. Нейропатические симптомы более выражены при болевом синдроме, вызванном химиотерапией. Определение локализации сенсорных характеристик должно включать оценку распределения боли по типу перчаток

и чулок, а также распределения в зоне иннервации соответствующих периферических нервов, сплетений или корешков [25].

Боль связана с сенсорными признаками и локализуется в том же нейроанатомически правдоподобном распределении

Для подтверждения наличия нейропатического механизма боли необходимо клиническое обследование с определением нарушений чувствительности. Оцениваются наличие положительных (признаки гипералгезии и/или аллодинии) и отрицательных (потеря чувствительности) сенсорных признаков и их соответствие нейроанатомически правдоподобному распределению. Отрицательные сенсорные симптомы имеют большую значимость, чем положительные сенсорные феномены [23, 32], особенно если последние не соответствуют нейроанатомически правдоподобному распределению. Для определения сенсорных нарушений можно использовать прикроватные методики, получившие название «сенсорный тест бедного человека» (табл. 1), так

Таблица 1. Прикроватные методы оценки нарушений чувствительности

Table 1. Bedside techniques for impaired sensitivity assessment

Модальность стимула Stimulus modality	Тестируемое нервное волокно Tested nerve fiber	Прикроватный осмотр Bedside examination
Порог механического обнаружения Mechanical detection threshold	Aβ	Кисть, ватный тампон Brush, cotton swad
Динамическая механическая аллодиния Dynamic mechanical allodynia	Aβ	Кисть, ватный тампон Brush, cotton swad
Вибрация Vibration	Aβ	Камертон Tuning fork
Порог обнаружения холода Cold detection threshold	Aδ	Холодные/теплые термовалики или пробирки Cold/warm thermorollers or test tubes
Порог обнаружения тепла Warm detection threshold	C	Холодные/теплые термовалики или пробирки Cold/warm thermorollers or test tubes
Холодовой болевой порог Cold pain threshold	Aδ, C	Холодные/теплые термовалики или пробирки Cold/warm thermorollers or test tubes
Тепловой болевой порог Heat pain threshold	Aδ, C	Холодные/теплые термовалики или пробирки Cold/warm thermorollers or test tubes
Механический болевой порог Mechanical pain threshold	Aδ	Зубочистка, булавка Toothpick, pin
Механическая болевая чувствительность Mechanical pain sensation	Aδ	Зубочистка, булавка Toothpick, pin
Порог болевой чувствительности при надавливании Pressure pain threshold	Aδ, C	Надавливание пальцем экзаменатора Examiner's thumb

как не всегда возможно использовать аппараты для проведения компьютеризированного количественного сенсорного тестирования.

При осмотре у постели больного следует оценивать прикосновение, вибрацию, пороги обнаружения холода и тепла [32, 33]. Существует неинвазивный метод компьютерного сенсорного тестирования, позволяющий оценить специфические сенсорные модальности, которые соответствуют различным рецепторам, периферическим нервным волокнам и их соответствующим проводящим путям в центральной нервной системе. Количественное сенсорное тестирование полезно для количественной оценки и мониторинга наличия и тяжести положительных (например, аллодиния и гипералгезия) либо отрицательных сенсорных явлений (например, гипестезия и гипоалгезия), а также для оценки влияния анальгезии на функцию соматосенсорной нервной системы, то есть эффективность подобранной терапии [34, 35].

Установлено, что при нейропатической боли, связанной с хирургическим вмешательством, отрицательные сенсорные признаки являются основной сенсорной дисфункцией и связаны с формированием хронической послеоперационной боли [36]. В зоне оперативного вмешательства отмечается повышение порога тактильного обнаружения, механического болевого порога и термических стимулов [37]. Большая площадь гипестезии была связана с высоким риском развития хронической боли и ее высокой интенсивностью. O.J. Vilholm и соавт. показали, что у пациенток с раком молочной железы выявлено повышение термических порогов в сочетании с холодной аллодинией и повышением временной суммации на уколы булавкой [37, 38]. У пациентов, получающих химиотерапию, отмечались как отрицательные, так и положительные сенсорные признаки, то есть повышенные пороги вибрационной чувствительности, чувствительности к легкому прикосновению и уколу, а также сниженные пороги боли к теплу и холоду [39].

Оказывается, ранее существовавшие субклинические сенсорные дефициты до лечения у онкологических пациентов, которые, как предполагается, обусловлены заболеванием, могут увеличивать риск последующего развития тяжелой периферической нейропатии, вызванной химиотерапией [40]. Эти наблюдения указывают на корреляцию между имеющейся субклинической нейропатией и повышенным риском развития хронической химиоиндуцированной нейропатии (ХИН) и предполагают, что химиотерапевтические препараты могут быть не единственной причиной нейропатии у пациентов, получающих химиотерапию, а само злокачественное заболевание также способствует нейропатии.

Таким образом, клиническое обследование должно тестировать несколько сенсорных модальностей для оценки различных типов нервных волокон, например

для оценки прикосновения и/или вибрации (Аβ), давления и/или ощущения укола булавкой (Аδ), холода (Аδ) и тепла (С). Эти сенсорные феномены следует сравнивать между участком наличия боли и безболезненным контралатеральным участком. Отрицательные сенсорные признаки (результаты частичной или полной потери одной или нескольких сенсорных модальностей) можно считать решающими, в то время как положительные сенсорные феномены считаются только возможными сенсорными нарушениями при нейропатической боли и требуют дополнительной верификации с помощью инструментальных методов. Сенсорные феномены, имеющие нейроанатомически правдоподобную локализацию, считаются более значимыми для подтверждения нейропатического механизма боли. Такие изменения в ощущениях можно оценить с помощью непосредственного клинического обследования у постели больного. Для получения более точного сенсорного профиля может потребоваться применение количественного сенсорного тестирования.

Инструментальные исследования

Диагностические тесты, подтверждающие поражение или заболевание соматосенсорной нервной системы, объясняющие боль

Предложено несколько инструментальных методов, направленных на установление определенного поражения соматосенсорной нервной системы и, следовательно, градации нейропатической боли (табл. 2). Многие из них использовались при анализе популяций онкологических пациентов, в первую очередь при болезненной ХИН.

Исследования нервной проводимости (электромиография)

При ХИН исследования нервной проводимости считаются «золотым стандартом», который показан пациентам с болевым синдромом [41]. Прогрессирующее снижение амплитуды сенсорных потенциалов действия было связано с формированием хронической нейропатии. Потенциал действия сенсорного нерва изменяется по мере прогрессирования невропатии, что позволяет исследованием нервной проводимости объективно выявлять различия в тяжести ХИН [42]. Показано, что снижение амплитуды потенциала действия дорсального икроножного нерва является 1-м нейрофизиологическим изменением у пациентов с миеломой и ХИН [43]. Аномалии сенсорной аксональной возбудимости являются предикторами клинического исхода для каждого пациента при болезненной ХИН [43].

Таким образом, данная методика может позволить идентифицировать доклиническую стадию ХИН до начала развития хронической невропатии и служит чувствительным биомаркером тяжести нейротоксичности. Аномальная спонтанная высокочастотная активность

Таблица 2. Диагностические тесты, подтверждающие поражение соматосенсорной нервной системы

Table 2. Diagnostic test confirming impairment of the somatosensory nervous system

Подтверждающий тест Confirmation test	Преимущество Advantage
Исследования нервной проводимости Nerve conduction study	Исследования сенсорной проводимости икроножных и лучевых нервов рекомендуются для диагностики легкой, преимущественно сенсорной аксональной невропатии и должны быть дополнены по крайней мере 1 оценивающим моторную функцию Nerve conduction studies of the sural and radial nerves are recommended for diagnosis of mild, primarily sensory neuropathy and should be accompanied by at least one motor function test
Биопсия кожи Skin biopsy	Оценка плотности интраэпидермальных нервных волокон с помощью биопсии кожи считается объективным и чувствительным тестом на нейропатию мелких волокон Evaluation of intraepidermal nerve fiber density using skin biopsy is considered an objective and sensitive test for small fiber neuropathy
Магнитно-резонансная/компьютерная томография Magnetic resonance imaging/computed tomography	Обычно применяется для выявления злокачественных новообразований и может использоваться для оценки нейропатии. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная нейрография может обеспечить более точную визуализацию нервных структур Is usually used for detection of malignant tumors and can be used for neuropathy assessment. Diffusion-weighted magnetic resonance neurography can provide more accurate visualization of the neural structures
Ультразвуковое исследование Ultrasound	Ультразвуковое исследование нервов позволяет визуализировать нерв и применяется для оценки его объема Ultrasound examination of the nerves allows to visualize the nerve and is used to estimate its volume
Лазерные вызванные потенциалы Laser-evoked potentials	Лазерные вызванные потенциалы оценивают функцию только ноцицептивных афферентов и могут использоваться для составления сенсорного профиля нейропатической боли Laser-evoked potentials provide a direct functional examination of the nociceptive afferents, and can provide a detailed sensory profile in neuropathic pain

двигательных волокон, обнаруживаемая при электромиографии на 2–4-й день после введения препарата, является чувствительным и специфическим тестом серьезного повреждения двигательных нервов, вызванной оксалиплатином [44]. У пациентов с множественной миеломой при исследовании нервной проводимости выявлено двустороннее и симметричное снижение амплитуды сенсорных потенциалов действия икроножного нерва, тогда как другие переменные (например, сложные двигательные потенциалы действия и скорость проводимости) были сохранены [45]. Эти результаты получены у пациентов как с болезненной (82 %), так и безболезненной (18 %) множественной миеломой. Исследования нервной проводимости безопасны и неинвазивны, они могут быть использованы для мониторинга прогрессирования болевой ХИН, хотя на практике гораздо чаще используются опросники и клиническая оценка.

Биопсия кожи

Оценка интраэпидермальных нервных волокон с помощью биопсии кожи считается объективным и чувствительным тестом на нейропатию мелких волокон и получила рекомендацию уровня А от Европейской федерации неврологических обществ [46]. Показано, что снижение плотности интраэпидермальных нервных волокон коррелирует с симптомами нейропатической боли и результатами других нейрофизиологических

тестов. Оказалось, что субэпидермальная плотность нервных волокон и плотность нервных волокон роговицы могут быть значительно снижены у пациентов с болевой формой ХИН, а коэффициент аксонального отека и плотность нервных волокон верхней дермы — значительно увеличены [47].

Магнитно-резонансная и компьютерная томография

Для оценки поражения соматосенсорной системы, связанной с онкопатологией, рекомендуется несколько методов визуализации, включая компьютерную и магнитно-резонансную томографию [33]. Эти методы бесценны для выявления роста опухоли, сдавливающей нервную структуру, и считаются объективными подтверждающими тестами нейропатического компонента болевого синдрома. Кроме того, они представляют доказательства наличия в анамнезе соответствующего заболевания. Последние достижения стандартной магнитно-резонансной томографии периферических нервов и сплетений включают использование диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии [48]. Так, у 12 из 40 пациентов с анамнезом злокачественных новообразований и симптомами плечевой плексопатии получены доказательства плечевой плексопатии различной этиологии: у 10 больных оказалась злокачественная плексопатия, у 1 — постлучевой неврит, еще у 1 выявили неврому. Все перечисленные па-

тологии требуют различных терапевтических подходов. Магнитно-резонансная нейрография является значимым морфологическим коррелятом сенсорной невропатии, поскольку позволяет идентифицировать гипертрофию дорсальных корешковых ганглиев [49].

Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование позволяет визуализировать отдельные периферические нервы и оценивать площадь их поперечного сечения неинвазивным способом. Результаты использования этого метода интересные и противоречивые. В исследовании С. Vriani и соавт. не выявлено уменьшения площади поперечного сечения, обычно встречающегося при аксональных невропатиях, но установлено увеличение площади поперечного сечения в местах их компрессии (срединный нерв на запястье и локтевой нерв на локте) у 60 % пациентов с ХИН [47]. В другом исследовании показано, что площадь поперечного сечения икроножного нерва меньше у пациентов с ХИН по сравнению со здоровой контрольной группой [50]. Установлена связь между шкалой симптомов, сенсорными феноменами, снижением скорости нервной проводимости, уменьшением плотности дистальных интраэпидермальных нервных волокон и площадью поперечного сечения икроножного нерва [50].

Таким образом, ультразвуковое исследование может быть многообещающим неинвазивным методом подтверждения поражения нервов при ХИН, однако необходимы дальнейшие исследования, прежде чем можно будет дать какие-либо рекомендации.

Лазерные вызванные потенциалы

Одним из самых привлекательных современных методов изучения нейрофизиологических коррелятов боли является исследование лазерных вызванных потенциалов (ЛВП). В специальных исследованиях у людей и животных показано, что инфракрасная лазерная стимуляция селективно активирует афферентные Аδ- и С-волокна (главные периферические ноцицептивные афференты), а амплитуда потенциала позитивно коррелирует с болевыми ощущениями, испытываемыми во время стимуляции.

В настоящее время проводятся работы, направленные на уточнение нормативных пространственно-временных характеристик ЛВП, их зависимости от возраста и пола. Весьма важным аспектом является также определение вариабельности параметров ЛВП, что в конечном итоге определит информативность этого

метода исследования. У пациентов с онкологической патологией и нейропатическим болевым синдромом наличие постоянной боли было связано с подавлением ЛВП как результатом обширного аксонального повреждения Аδ-волокон, в то время как гипералгезия или аллодиния были связаны с частично сохраненными ЛВП, что указывает на частичную денервацию Аδ плюс сенсибилизацию [51]. К сожалению, исследования ЛВП имеют ограничения, поскольку их результаты можно оценить только в специализированных клиниках по лечению боли или исследовательских лабораториях.

Таким образом, для градации определенной нейропатической боли следует применить по крайней мере 1 подтверждающий тест. Магнитно-резонансная/компьютерная томография подходит как для диагностики злокачественных новообразований, так и для выявления поражений соматосенсорной нервной системы. Исследования нервной проводимости имеют самую серьезную доказательную базу, за ними следует биопсия кожи. Однако, поскольку эти процедуры могут вызывать дискомфорт, каждая из них ограничена определенными типами нервных волокон и может проводиться только в специализированных центрах. Клиницисты должны тщательно взвесить риск/пользу для пациента, особенно в популяции онкологических больных с высокой диагностической и лечебной нагрузкой.

Заключение

Система градации нейропатической боли может и должна быть использована у онкологических пациентов для установления нейропатического механизма болевого синдрома. Диагностику следует начать с использования скрининговых опросников (DN4 и LANSS, painDETECT), а затем перейти к оценке качественных характеристик боли, ее распределения и связанных с ней симптомов для установления возможного нейропатического механизма боли. Клиническое сенсорное тестирование для выявления отрицательных и положительных сенсорных признаков требуется для установления вероятной степени нейропатического болевого синдрома и может быть дополнено количественным сенсорным тестированием. Поражение соматосенсорной системы затем может быть подтверждено с помощью инструментальных методов, таких как электронейромиография, определение плотности интрадермальных нервных волокон, ультразвуковое исследование нервов, компьютерная томография и магнитно-резонансная нейрография.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bennett M.I., Kaasa S., Barke A. et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic cancer-related pain. *Pain* 2019;160(1):38–44. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001363
- Van den Beuken-van Everdingen M.H., Hochstenbach L.M., Joosten E.A. et al. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 2016;51(6):1070–90. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340
- Haenen V., Dams L., Meeus M., De Groef A. Altered somatosensory functioning and mechanism-based classification in breast cancer patients with persistent pain. *Anat Rec (Hoboken)* 2024;307(2):273–84. DOI: 10.1002/ar.25121
- Nijs J., Leysen L., Adriaenssens N. et al. Pain following cancer treatment: guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive and central sensitization pain. *Acta Oncol* 2016;55(6):659–63. DOI: 10.3109/0284186X.2016.1167958
- Oldenmenger W.H., Geerling J.I., Mostovaya I. et al. A systematic review of the effectiveness of patient-based educational interventions to improve cancer-related pain. *Cancer Treat Rev* 2017;63:96–103. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.12.005
- Haroun R., Wood J.N., Sikandar S. Mechanisms of cancer pain. *Front Pain Res (Lausanne)* 2023;3:1030899. DOI: 10.3389/fpain.2022.1030899
- Roberto A., Deandrea S., Greco M.T. et al. Prevalence of neuropathic pain in cancer patients: pooled estimates from a systematic review of published literature and results from a survey conducted in 50 Italian palliative care centers. *J Pain Symptom Manage* 2016;51(6):1091–2.e4. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2015.12.336
- Ilhan E., Chee E., Hush J., Moloney N. The prevalence of neuropathic pain is high after treatment for breast cancer: a systematic review. *Pain* 2017;158(11):2082–91. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001004
- De Clauser L., Luiz A.P., Santana-Varela S. et al. Sensitization of cutaneous primary afferents in bone cancer revealed by *in vivo* calcium imaging. *Cancers (Basel)* 2020;12(12):3491. DOI: 10.3390/cancers12123491
- Donnelly C.R., Andriessen A.S., Chen G. et al. Central nervous system targets: glial cell mechanisms in chronic pain. *Neurotherapeutics* 2020;17(3):846–60. DOI: 10.1007/s13311-020-00905-7
- Duitama M., Moreno Y., Santander S.P. et al. TRP channels as molecular targets to relieve cancer pain. *Biomolecules* 2021;12(1):1. DOI: 10.3390/biom12010001
- Kanat O., Ertas H., Caner B. Platinum-induced neurotoxicity: a review of possible mechanisms. *World J Clin Oncol* 2017;8(4):329–35. DOI: 10.5306/wjco.v8.i4.329
- Kumar S.P. Cancer pain: a critical review of mechanism-based classification and physical therapy management in palliative care. *Indian J Palliat Care* 2011;17(2):116–26. DOI: 10.4103/0973-1075.84532
- Merskey H., Bogduk N. Part III: Pain terms, a current list with definitions and notes on usage. In: *Classification of chronic pain*. 2nd ed. IASP Press. Pp. 209–14.
- Kosek E., Cohen M., Baron R. et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain* 2016;157(7):1382–86. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000507
- Кукушкин М.Л., Яхно Н.Н., Чурюканов М.В. и др. Ноципластическая боль – новый дескриптор или упрощенный взгляд на проблему боли? *Российский журнал боли* 2018;56(2):269–70. Kukushkin M.L., Yakhno N.N., Churyukanov M.V. et al. Nociceptive pain – new descriptor or simplified view on the problem? *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain* 2018;56(2):269–70. (In Russ.).
- Fitzcharles M.A., Cohen S.P., Clauw D.J. et al. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet* 2021;397(10289):2098–110. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00392-5
- Kosek E., Clauw D., Nijs J. et al. Chronic nociceptive pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system. *Pain* 2021;162(11):2629–34. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002324
- Scarborough B.M., Smith C.B. Optimal pain management for patients with cancer in the modern era. *CA Cancer J Clin* 2018;68(3):182–96. DOI: 10.3322/caac.21453
- Leysen L., Adriaenssens N., Nijs J. et al. Chronic pain in breast cancer survivors: nociceptive, neuropathic, or central sensitization pain? *Pain Pract* 2019;19(2):183–95. DOI: 10.1111/papr.12732
- Bennett M.I., Rayment C., Hjerstad M. et al. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain* 2012;153(2):359–65. DOI: 10.1016/j.pain.2011.10.028
- Garzón-Rodríguez C., Lyras L., Gayoso L.O. et al. Cancer-related neuropathic pain in out-patient oncology clinics: a European survey. *BMC Palliat Care* 2013;12(1):41. DOI: 10.1186/1472-684X-12-41
- Haanpää M., Attal N., Backonja M. et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 2011;152(1):14–27. DOI: 10.1016/j.pain.2010.07.031
- Finnerup N.B., Haroutounian S., Kamerman P. et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain* 2016;157(8):1599–606. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000492
- Edwards H.L., Mulvey M.R., Bennett M.I. Cancer-related neuropathic pain. *Cancers (Basel)* 2019;11(3):373. DOI: 10.3390/cancers11030373
- Coffeen U., Sotomayor-Sobrinho M.A., Jiménez-González A. et al. Chemotherapy-induced neuropathic pain characteristics in Mexico's National Cancer Center pain clinic. *J Pain Res* 2019;12:1331–9. DOI: 10.2147/JPR.S186107
- Chen A.M., Hall W.H., Li J. et al. Brachial plexus-associated neuropathy after high-dose radiation therapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(1):165–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.11.019
- Mulvey M.R., Boland E.G., Bouhassira D. et al. Neuropathic pain in cancer: systematic review, performance of screening tools and analysis of symptom profiles. *Br J Anaesth* 2017;119(4):765–74. DOI: 10.1093/bja/aex175
- Wang M., Cheng H.L., Lopez V. et al. Redefining chemotherapy-induced peripheral neuropathy through symptom cluster analysis and patient-reported outcome data over time. *BMC Cancer* 2019;19(1):1151. DOI: 10.1186/s12885-019-6352-3
- Pereira S., Fontes F., Sonin T. et al. Neurological complications of breast cancer: a prospective cohort study. *Breast* 2015;24(5):582–7. DOI: 10.1016/j.breast.2015.05.006
- Høimyr H., Rokkones K.A., von Sperling M.L. et al. Persistent pain after lymph node excision in patients with malignant melanoma is neuropathic. *Pain* 2011;152(12):2721–8. DOI: 10.1016/j.pain.2011.07.009
- Chen A.M., Wang P.C., Daly M.E. et al. Dose–volume modeling of brachial plexus-associated neuropathy after radiation therapy for head-and-neck cancer: findings from a prospective screening protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88(4):771–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.11.244
- Boland E.G., Mulvey M.R., Bennett M.I. Classification of neuropathic pain in cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care* 2015;9(2):112–5. DOI: 10.1097/SPC.0000000000000136
- Baron R., Binder A., Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010;9(8):807–19. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70143-5
- Esin E., Yalcin S. Neuropathic cancer pain: what we are dealing with? How to manage it? *Onco Targets Ther* 2014;7:599–618. DOI: 10.2147/OTT.S60995
- Andersen K.G., Durlaud H.M., Kehlet H., Aasvang E.K. The relationship between sensory loss and persistent pain

- 1 year after breast cancer surgery. *J Pain* 2017;18(9):1129–38. DOI: 10.1016/j.jpain.2017.05.002
37. Mustonen L., Völlert J., Rice A.S.C. et al. Sensory profiles in women with neuropathic pain after breast cancer surgery. *Breast Cancer Res Treat* 2020;182(2):305–15. DOI: 10.1007/s10549-020-05681-8
38. Vilholm O.J., Cold S., Rasmussen L., Sindrup S.H. Sensory function and pain in a population of patients treated for breast cancer. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53(6):800–6. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2009.01938.x
39. Martland M.E., Rashidi A.S., Bennett M.I. et al. The use of quantitative sensory testing in cancer pain assessment: a systematic review [published correction appears in *Eur J Pain* 2021;25(1):272]. *Eur J Pain* 2020;24(4):669–84. DOI: 10.1002/ejp.1520
40. De Carvalho Barbosa M., Kosturakis A.K., Eng C. et al. A quantitative sensory analysis of peripheral neuropathy in colorectal cancer and its exacerbation by oxaliplatin chemotherapy. *Cancer Res* 2014;74(21):5955–62. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2060
41. Brozou V., Vadalouca A., Zis P. Pain in platin-induced neuropathies: a systematic review and meta-analysis. *Pain Ther* 2018;7(1):105–19. DOI: 10.1007/s40122-017-0092-3
42. Matsuoka A., Mitsuma A., Maeda O. et al. Quantitative assessment of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity using a point-of-care nerve conduction device. *Cancer Sci* 2016;107(10):1453–7. DOI: 10.1111/cas.13010
43. Dalla Torre C., Zambello R., Cacciavillani M. et al. Lenalidomide long-term neurotoxicity: clinical and neurophysiologic prospective study. *Neurology* 2016;87(11):1161–6. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003093
44. Hill A., Bergin P., Hanning F. et al. Detecting acute neurotoxicity during platinum chemotherapy by neurophysiological assessment of motor nerve hyperexcitability. *BMC Cancer* 2010;10:451. DOI: 10.1186/1471-2407-10-451
45. Leone C., Federico V., La Cesa S. et al. An observational study assessing peripheral neuropathy related to multiple myeloma. *Neurol Sci* 2016;37(7):1141–3. DOI: 10.1007/s10072-016-2542-9
46. Lauria G., Hsieh S.T., Johansson O. et al. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 2010;17(7):903–12, e44–9. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03023.x
47. Briani C., Campagnolo M., Lucchetta M. et al. Ultrasound assessment of oxaliplatin-induced neuropathy and correlations with neurophysiologic findings. *Eur J Neurol* 2013;20(1):188–92. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03852.x
48. Chalasani P., Taljanovic M., Segar J. et al. Diffuse tensor imaging of lower extremities: a novel MR imaging technique for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Breast Cancer Res Treat* 2020;184(3):771–8. DOI: 10.1007/s10549-020-05897-8
49. Apostolidis L., Schwarz D., Xia A. et al. Dorsal root ganglia hypertrophy as *in vivo* correlate of oxaliplatin-induced polyneuropathy. *PLoS One* 2017;12(8):e0183845. DOI: 10.1371/journal.pone.0183845
50. Lycan T.W., Hsu F.C., Ahn C.S. et al. Neuromuscular ultrasound for taxane peripheral neuropathy in breast cancer. *Muscle Nerve* 2020;61(5):587–94. DOI: 10.1002/mus.26833
51. Truini A., Biasiotta A., Cesa S. et al. Mechanisms of pain in distal symmetric polyneuropathy: a combined clinical and neurophysiological study. *Pain* 2010;150(3):516–21. DOI: 10.1016/j.pain.2010.06.006

Вклад авторов

А.П. Спасова: разработка идеи статьи, анализ литературы, написание текста статьи;
 А.М. Дороженко: анализ литературы по инструментальному сенсорному тестированию;
 А.А. Рязанкина: разработка идеи статьи, анализ литературы по эпидемиологии нейропатического компонента боли;
 О.Ю. Барышева: написание текста статьи;
 А.Н. Бурганова: анализ литературы по клиническому исследованию пациентов с нейропатическим компонентом боли;
 Е.В. Гончарова: анализ литературы по химиоиндуцированной нейропатии.

Authors' contributions

A.P. Spasova: article idea development, literature analysis, article writing;
 A.M. Dorozhenko: literature analysis on instrumental sensory testing;
 A.A. Ryazankina: article idea development, literature analysis on epidemiology of neuropathic component of pain;
 O.Yu. Barysheva: article writing;
 A.N. Burganova: literature analysis on clinical study of patients with neuropathic component of pain;
 E.V. Goncharova: literature analysis on chemoinduced neuropathy.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.П. Спасова / A.P. Spasova: <https://orcid.org/0000-0002-2797-4740>
 А.М. Дороженко / A.M. Dorozhenko: <https://orcid.org/0000-0002-0059-326X>
 А.А. Рязанкина / A.A. Ryazankina: <https://orcid.org/0000-0001-7195-6307>
 О.Ю. Барышева / O.Yu. Barysheva: <https://orcid.org/0000-0001-6317-1243>
 А.Н. Бурганова / A.N. Burganova: <https://orcid.org/0009-0001-9374-6498>
 Е.В. Гончарова / E.V. Goncharova: <https://orcid.org/0000-0003-4789-7460>

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

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

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

Data availability statement. Data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Статья поступила: 12.08.2024. **Принята к публикации:** 23.09.2024. **Опубликована онлайн:** 01.10.2024.
Article submitted: 12.08.2024. **Accepted for publication:** 23.09.2024. **Published online:** 01.10.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-2-55-59>

Новые возможности в терапии хронического болевого синдрома

Л.М. Когония*Кафедра онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2***Контакты:** Лали Михайловна Когония lali51@yandex.ru

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2008 г. выявлено 12,6 млн новых случаев онкологических заболеваний. В 2022 г. эта цифра составила уже 18,1 млн случаев, а в 2040 г. прогнозируется ее увеличение до 26 млн. Хроническая боль, согласно Международной ассоциации по изучению боли, определяется как боль, сохраняющаяся или рецидивирующая в течение 3 мес. Аналогичная дефиниция приводится в Международной классификации болезней 11-го пересмотра, впервые включившей хроническую боль как самостоятельную категорию с отдельным шифром MG30.

Распространенность болевого синдрома при запущенной терминальной или метастатической стадии опухоли составляет 64 %, на фоне противоопухолевой терапии – 59 %, после успешного лечения – 33 %. Однако побочные явления при применении опиоидов значительно ухудшают качество жизни пациентов.

Новый тип пептидных препаратов позволяет уменьшить токсические проявления лекарственной противоболевой терапии.

Ключевые слова: болевой синдром, поддерживающая терапия, обезболивание, анальгетик, опиоид, пептид

Для цитирования: Когония Л.М. Новые возможности в терапии хронического болевого синдрома. Поддерживающая терапия в онкологии 2024;1(2):55–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-2-55-59>

New options for treatment of chronic pain syndrome

Lali M. Kogoniya*Department of Oncology and Thoracic Surgery of the Faculty of Advanced Medicine, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia***Contacts:** Lali Mikhaylovna Kogoniya lali51@yandex.ru

According to the World Health Organization, 12.6 million new cases of cancer were identified in 2008. In 2022, this number reached 18.1 million cases, and it is projected to increase to 26 million in 2040.

Chronic pain is defined by the International Association for the Study of Pain as pain that persists or recurs for 3 months. A similar definition is given in the International Classification of Diseases, 11th revision, which for the first time includes chronic pain as an independent category with a unique code MG30.

The incidence of pain syndrome in advanced terminal or metastatic stages of cancer is 64 %, during antitumor therapy – 59 %, after successful treatment – 33 %. However, side effects from opioids significantly worsen the quality of life of patients.

A new type of peptide drugs can reduce the toxic effects of drug pain therapy.

Keywords: pain syndrome, maintenance therapy, pain relief, analgesic, opioid, peptide

For citation: Kogoniya L.M. New options for treatment of chronic pain syndrome. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2024;1(2):55–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-2-55-59>

Введение

Термин «хроническая боль», согласно заключению Международной ассоциации по изучению боли, определяется как боль, сохраняющаяся или рецидивирующая в течение 3 мес. Подобное определение приводится в Международной классификации болезней 11 пересмотра, впервые включившей хроническую боль как самостоятельную категорию с отдельным шифром MG30 [1–3].

При оценке распространенности болевого синдрома в зависимости от типа и стадии опухолевого процесса показано, что удельный вес лиц, страдающих от боли, среди курабельных пациентов сопоставим с таковым среди инкурабельных [4, 5].

Выделяют следующие основные причины болевых синдромов у онкологических больных:

- боль, вызванная самой опухолью (поражение костей, мягких тканей, кожи, внутренних органов, окклюзия сосудов и др.);
- боль при осложнениях опухолевого процесса (патологический перелом, некроз, изъязвление, воспаление, инфицирование тканей и органов, тромбозы);
- боль при паранеопластических синдромах (артро-, нейро-, миопатии);
- боль как следствие астенизации (пролежни, трофические язвы, запор);
- боль, обусловленная противоопухолевым лечением:
 - при осложнениях хирургического лечения рака (фантомная боль, боли при спайках, рубцах, отеках);
 - при осложнениях химиотерапии (мукозиты, полинейропатия, генерализованная миалгия, астенический некроз, артралгии);
 - при реакциях и осложнениях лучевой терапии (поражение кожи и слизистых оболочек, костей, фиброз, неврит, плексит, миелопатия и др.).

Для оценки интенсивности болевого синдрома при обилии оценочных шкал чаще всего используется визуально-аналоговая шкала (рис. 1) [6–8].

Данную шкалу удобно использовать при заполнении дневника самоконтроля боли. Степени интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале:

- слабая боль (1–3 балла) почти не мешает заниматься повседневными делами и не нарушает ночной сон. Обычные анальгетики действуют ≥ 4 ч;
- умеренная боль (4–6 баллов) мешает обычной жизни, не дает отвлечься и нарушает сон. Обычные анальгетики действуют < 4 ч;
- сильная боль (7–10 баллов) делает человека беспомощным, лишает сна. Слабые опиоиды действуют < 4 ч.

Боль влияет на все сферы жизни индивидуума. Под влиянием хронической боли снижается качество жизни пациентов: ухудшается настроение, замедляется мыслительная деятельность, нарушается сон, больные страдают от тревоги и депрессивных состояний, снижается физическая активность, возникают ограничения подвижности и его негативные последствия (неспособность к самообслуживанию). Все это может ухудшить результаты лечения онкологического заболевания, а иногда даже заставляет пациента отказаться от лечения или задуматься о суициде. Устранение боли – это шаг к сохранению нормальной жизни.

Согласно общепринятой лестнице обезболивания Всемирной организации здравоохранения, при наличии хронического болевого синдрома умеренной и сильной степеней выраженности назначаются слабые и сильные опиоиды, которые, обладая эффективностью, демонстрируют множество побочных явлений (седация, тошнота, рвота, запоры, угнетение дыхания, агитация, эйфоризирующий эффект, галлюцинации, лабильность психики, судороги, нарушение сна, нестабильность

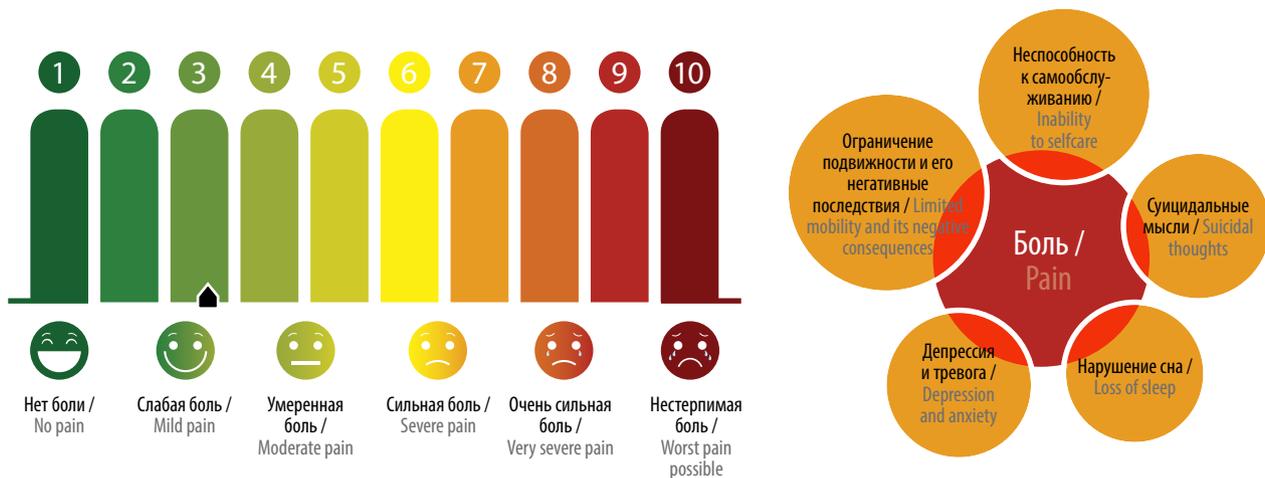


Рис. 1. Визуально-аналоговая шкала для оценки интенсивности болевого синдрома

Fig. 1. Visual analogue scale for pain syndrome evaluation

показателей артериального давления и т. д.). Необходимость создания новых, безопасных препаратов для адекватного контроля боли у онкологических пациентов очевидна. Одно из направлений – поиск селективных молекул, взаимодействующих с $\mu 1$ -опиоидными рецепторами, лишенных многих побочных эффектов опиоидов [5, 8–10]. Такой препарат – тафалгин – создан в России, при этом он не имеет зарубежных аналогов.

Современные тенденции в обезболивании: пептиды

Боль – распространенная сложная медицинская проблема, характеризующаяся физически изнуряющими и психически дестабилизирующими состояниями. Современные средства обезбоживания в основном включают нестероидные противовоспалительные препараты и наркотические вещества (опиоиды), но они обладают ограниченной эффективностью, нежелательными побочными эффектами и связаны с проблемой злоупотребления наркотиками. Открытие различных молекулярных участников в путях передачи боли может привести к новым возможностям терапевтического вмешательства. Среди других стратегий пептиды могут стать мощными фармацевтическими агентами для создания эффективных лекарств, не содержащих опиоидов, для лечения боли.

В последние годы опубликованы интересные клинические данные по применению неопиоидных анальгетических пептидов, действующих прямо или косвенно на различные ионные каналы и рецепторы [5, 10, 11]. Они включают пептиды, нацеленные на ионные каналы, управляемые напряжением Ca^{2+} , Na^{+} и K^{+} , нейронные никотиновые рецепторы, каналы транзитного рецепторного потенциала и различные неопиоидные рецепторы, связанные с G-белком, такие как пептид, связанный с геном кальцитонина, каннабиноидные рецепторы, рецепторы брадикинина и нейротензина.

Тафалгин – принципиально новый анальгетик, не имеющий аналогов и учитывающий потребности и особенности онкологических пациентов, является по химическому строению тетрапептидным анальгетиком. Он справляется с сильной и умеренной болью, но не вызывает толерантности и физической зависимости, а также побочных эффектов, характерных для опиоидов. Это объясняется тем, что препарат, который относится к пептидам, связывается в основном только с опиоидными $\mu 1$ -рецепторами, что обеспечивает обезболивающий эффект, и не затрагивает $\mu 2$ -рецепторы, активация которых приводит к угнетению дыхания, нарушениям работы сердца, запорам и т. д.

В ряде работ оценена возможность применения тафалгина в терапии послеоперационной боли, а также его эффективность и безопасность у онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом в сравнении с морфином («золотой стандарт») [12, 13].

Возможность применения тафалгина в терапии послеоперационной боли оценивалась в 7 российских исследовательских центрах Москвы, Санкт-Петербурга, Смоленска, Пензы и Рязани. Проведено простое слепое многоцентровое сравнительное рандомизированное исследование, в которое включены 250 пациентов с послеоперационной болью после планового хирургического вмешательства средней степени травматичности и оценки критериев включения и невключения. Обезболивание включало в себя внутривенное введение 1000 мг парацетамола после окончания операции всем пациентам, затем пациентам 1-й группы назначали тафалгин в дозе 4 мг подкожно 3 раза в сутки; у пациентов 2-й группы схема терапии боли состояла из введения плацебо подкожно, а через 8 ч вводили декскетопрофен в дозе 50 мг внутримышечно 3 раза в сутки; пациенты 3-й группы получали тримеперидин в дозе 20 мг подкожно 3 раза в сутки. Парацетамол вводили каждые 8 ч по 1000 мг, при этом максимальная суточная доза достигала 3000 мг. В качестве вторичных конечных точек приняты оценка интенсивности боли в покое и динамике, оценка врачом-исследователем эффективности терапии и оценка нежелательных, неблагоприятных побочных явлений (НЯ) от применения тафалгина.

Результаты исследования показали, что интенсивность боли в различных временных точках оценки в среднем была статистически значимо ниже у пациентов группы тафалгина, чем у пациентов группы плацебо ($p < 0,0001$), что показало превосходство обезболивающего эффекта тафалгина над плацебо. Оценка врачом-исследователем эффективности обезболивающей терапии была значительно выше у пациентов групп тафалгина и тримеперидина по сравнению с пациентами группы плацебо. Частота зарегистрированных НЯ составила 4,4 % (11 из 250). При этом степень тяжести НЯ во всех группах была легкой, изменения схемы терапии боли по причине развития НЯ в ходе исследования не зафиксировано. Таким образом, показано, что терапия препаратом тафалгин превосходит терапию плацебо, при этом эффективность тафалгина не меньше, чем у полного агониста опиоидных рецепторов тримеперидина, у пациентов с послеоперационной болью. Полученные результаты свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности препарата тафалгин.

Эффективность и безопасность применения тафалгина у онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом в сравнении с морфином оценены на базе 5 клинических центров в ходе открытого сравнительного многоцентрового рандомизированного клинического исследования III фазы [13]. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: 1-я ($n = 120$) получала только тафалгин подкожно; 2-я ($n = 59$) – таблетки морфина 28 дней (период 1) и далее тафалгин 28 дней (период 2). Первичной конечной точкой эффективности была частота сохранения ответа на обез-

боливающую терапию к 28-му дню. Хронический болевой синдром оценивали по цифровой рейтинговой шкале (NRS); 5-балльной шкале Ликерта для пациентов и врачей; опроснику качества жизни SF-36. Анализ безопасности проводили на основании оценки частоты и выраженности НЯ. Всего обследовано 179 пациентов (популяция ИТТ); завершили обследование 143 пациента (популяция РР).

В популяции РР в 1-й группе доля пациентов с сохранением ответа на обезболивающую терапию к 28-му дню составила 98,97 %, во 2-й группе – 100 % ($p = 0,6783$). В популяции ИТТ в 1-й группе доля пациентов с сохранением ответа на обезболивающую терапию к 28-му дню составила 84,17 %, во 2-й группе – 88,14 % ($p = 0,4787$). Случаев неэффективной терапии тафалгином не выявлено. Среднее значение NRS в популяции РР в начале терапии в 1-й и 2-й группах составило $0,42 \pm 0,48$ и $0,30 \pm 0,47$ балла ($p = 0,1250$); к 28-му дню – $0,38 \pm 0,44$ и $0,28 \pm 0,30$ балла соответственно ($p = 0,3472$). В популяции ИТТ исходное значение NRS составило в 1-й и 2-й группах $0,53 \pm 0,61$ и $0,51 \pm 0,81$ балла ($p = 0,3519$); к 28-му дню – $0,54 \pm 0,81$

и $0,41 \pm 0,50$ балла соответственно ($p = 0,4536$). После перевода пациентов с морфина на тафалгин сохранился адекватный контроль боли через 56 и 84 дня терапии. На фоне приема тафалгина определялась меньшая частота возникновения НЯ. Таким образом, тафалгин оказывает выраженное обезболивающее действие, не уступающее морфину, при лечении онкологического хронического болевого синдрома, имеет благоприятный профиль безопасности и меньшую частоту НЯ относительно морфина.

Заключение

Пептиды, созданные на основе межбелковых взаимодействий между болевыми рецепторами и регуляторными белками, также привели к появлению новых терапевтических подходов к управлению болью. После нескольких успешных примеров, которые уже есть в клиниках или проходят клинические испытания, улучшенное понимание механизмов боли и достижения в проникновении и/или доставке пептидов могут привести к появлению новых анальгетических пептидов в ближайшем будущем.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Aldrich J.V., McLaughlin J.P. Opioid peptides: potential for drug development. *Drug Discov Today Technol* 2012;9(1):e23–31. DOI: 10.1016/j.ddtec.2011.07.007
2. Broccardo M., Ersparmer V., Falconieri Ersparmer G. et al. Pharmacological data on dermorphins, a new class of potent opioid peptides from amphibian skin. *Br J Pharmacol* 1981;73(3):625–31. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1981.tb16797.x
3. Mizoguchi H., Bagetta G., Sakurada T., Sakurada S. Dermorphin tetrapeptide analogs as potent and long-lasting analgesics with pharmacological profiles distinct from morphine. *Peptides* 2011;32(2):421–7. DOI: 10.1016/j.peptides.2010.11.013
4. Chaki K., Sakurada S., Sakurada T. et al. N-terminal tetrapeptide of dermorphin and D-Arg-substituted tetrapeptides: inactivation process of the antinociceptive activity by peptidase. *Life Sci* 1990;46(23):1671–8. DOI: 10.1016/0024-3205(90)90382-2
5. Sasaki Y., Matsui M., Fujita H. et al. The analgesic activity of D-Arg2-dermorphin and its N-terminal tetrapeptide analogs after subcutaneous administration in mice. *Neuropeptides* 1985;5(4–6):391–4. DOI: 10.1016/0143-4179(85)90036-8
6. Косоруков В.С., Ржанинов Е.С., Коробов Н.В. Средство для эффективного купирования острого и/или хронического болевого синдрома и способ его применения. Патент RU 2622980 C1, 12.08.2016. Заявка № 2016133329. Kosorukov V.S., Rzhaniinov E.S., Korobov N.V. Means for effective cupping of acute and/or chronic pain syndrome and method of its application. Patent RU 2622980 C1, 12.08.2016. Application No. 2016133329. (In Russ.).
7. Косоруков В.С., Абузарова Г.Р., Захарочкина Е.Р. и др. Тафалгин – отечественный инновационный тетрапептидный препарат для подкожного введения: обзор результатов клинических исследований I и II фаз. *Опухоли головы и шеи* 2022;12(2):89–107. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-89-107 Kosorukov V.S., Abuzarova G.R., Zakharchkina E.R. et al. Tafalgin is a Russian innovative tetrapeptide pharmaceutical for subcutaneous injection: review of the results of phase I and II clinical trials. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2022;12(2):89–107. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-89-107
8. Тафалгин. Регистрационное удостоверение лекарственного препарата для медицинского применения. ЛП-№(001039)-(ПГ-РУ). Tafalgin. Medicinal product registration certificate for medical use. LP-No.(001039)-(ПГ-РУ). (In Russ.).
9. Государственный реестр лекарственных средств. Тафалгин. № ФС-001964. Доступно по: <https://zdravmedinform.ru/grls/reg-fs-001964.html> State Register of Medicinal Remedies. Tafalgin. No. FS-001964. Available at: <https://zdravmedinform.ru/grls/reg-fs-001964.html> (In Russ.).
10. Воронина Т.А., Гузеватых Л.С. Методические рекомендации по изучению анальгетической активности лекарственных средств. В кн.: *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая*. М.: Гриф и К, 2012. С. 197–218. Voronina T.A., Guzevatykh L.S. Methodological guidelines on study of analgesic activity of medicinal products. In: *Guidelines on preclinical study of medicinal products. Part one*. Moscow: Grif i K., 2012. Pp. 197–218. (In Russ.).
11. Bannon A.W., Malmberg A.B. Models of nociception: hot-plate, tail-flick, and formalin tests in rodents. *Curr Protoc Neurosci* 2007;Chapter 8:Unit 8.9. DOI: 10.1002/0471142301.ns0809s41
12. Карелов А.Е., Косоруков В.С., Краевская Ю.Н. и др. Эффективность нового пептидного анальгетика тафалгина в лечении послеоперационной боли. *Анестезиология и реаниматология* 2023;(6):75–83. DOI: 10.17116/anaesthesiology202306175 Karelov A.E., Kosorukov V.S., Kraevskaya Yu.N. et al. Effectiveness of the new peptide analgesic Tafalgin in the treatment of postoperative pain. *Anesteziology i reanimatologiya = Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology* 2023;(6):75–83. (In Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology202306175

13. Абузарова Г.Р., Косоруков В.С., Гамзелева О.Ю. и др. Эффективность и безопасность препарата Тафалгин у пациентов с онкологической болью. Результаты открытого сравнительного многоцентрового рандомизированного клинического исследования. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2022;11(5):38–48. DOI: 10.17116/onkolog20221105138

Abuzarova G.R., Kosorukov V.S., Gamzeleva O.Yu. et al. The efficacy and safety of Tafalgin in patients with cancer pain. Results of an open-label comparative multicenter randomized clinical trial. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2022;11(5):38–48. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20221105138

ORCID автора / ORCID of author

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

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-2-60-64>

Проблемы и пути решения в сопроводительной терапии онкологических пациентов: регуляторные и финансовые стратегические направления их решения

П.Г. Габай

*Коллегия адвокатов «Юстиниан»; Россия, 125252 Москва, ул. Алабяна, 13, корп. 1;
Фонд поддержки противораковых организаций «Вместе против рака»; Россия, 125252 Москва, ул. Алабяна, 13, корп. 1;
Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированной помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91*

Контакты: Полина Георгиевна Габай polina.gabay@kormed.ru

Сопроводительная терапия (СТ) жизненно важна для онкологических пациентов, так как помогает справляться с осложнениями, вызванными как раком, так и противоопухолевой терапией. К таким осложнениям относятся анемия, фебрильная нейтропения, тошнота и хронический болевой синдром. Проблема заключается в том, что многие пациенты не получают СТ в достаточном объеме, что связано с нехваткой клинических рекомендаций и нормативных актов. На сегодняшний день утверждены клинические рекомендации только для анемии, тогда как для других осложнений их нет. Основные препятствия – отсутствие нормативного финансирования СТ и невозможность получения препаратов амбулаторно. В рамках системы клинико-статистических групп заболеваний также возникают сложности с оплатой лечения. Низкие коэффициенты затрат и невозможность совмещения оплаты СТ с основной терапией ограничивают ее доступность. Для решения проблем необходимо разработать отдельные клинические рекомендации по СТ, пересмотреть тарифы клинико-статистических групп заболеваний и увеличить коэффициенты сложности лечения для более широкого охвата препаратов.

Ключевые слова: сопроводительная терапия, осложнение, клинические рекомендации, финансирование**Для цитирования:** Габай П.Г. Проблемы и пути решения в сопроводительной терапии онкологических пациентов: регуляторные и финансовые стратегические направления их решения. Поддерживающая терапия в онкологии 2024;1(2):60–4.DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-2-60-64>

Problems and their solutions in accompanying therapy of oncological patients: regulatory and financial strategic approaches to solutions

Polina G. Gabay

*Bar Association “Justinian”; Build. 1, 13 Alabyana St., Moscow 125252, Russia;
Foundation for Support of Anti-Cancer Organizations “Together Against Cancer”; Build. 1, 13 Alabyana St., Moscow 125252, Russia;
Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Care and Medical Technologies,
Federal Medical and Biological Agency; 91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia*

Contacts: Polina Georgievna Gabay polina.gabay@kormed.ru

Accompanying therapy (AT) is vital for oncological patients as it allows to alleviate complications associated with both cancer and antitumor therapy. These complications include anemia, febrile neutropenia, nausea, and chronic pain syndrome. The problem is that many patients do not receive sufficient AT because of the lack of clinical guidelines and regulations. Currently, clinical guidelines only for anemia are approved and none for the other complications. The main barriers are the absence of legislative funding of AT and impossibility to obtain medications on the outpatient basis. The system of clinical-statistical disease groups also causes difficulties with payment for medical treatment. Low cost ratios and impossibility to combine AT payment with payment for the main therapy also limit its availability.

To solve these problems, separate clinical guidelines for AT should be developed, tariffs for the clinical-statistical disease groups should be revised, and coefficients of treatment complexity should be increased for wider medication coverage.

Keywords: accompanying therapy, complication, clinical guidelines, funding

For citation: Gabay P.G. Problems and their solutions in accompanying therapy of oncological patients: regulatory and financial strategic approaches to solutions. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2024;1(2):60–4. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-2-60-64>

Введение

Сопроводительная терапия (СТ) – профилактика и лечение осложнений, возникающих в связи с самим онкологическим заболеванием или на фоне противоопухолевого лекарственного и хирургического лечения, лучевой терапии. Среди этих осложнений – анемия, фебрильная нейтропения, хронический болевой синдром, тошнота, рвота и др. Роль поддерживающего лечения в терапии злокачественных новообразований (ЗНО) крайне важна. Без него лечение самого заболевания зачастую осложнено, а порою – бессмысленно. Без СТ снижается качество жизни, а иногда и сокращается ее продолжительность.

Известно, что большая часть онкологических больных на сегодняшний день либо вовсе не получают сопроводительной терапии, либо получают ее в недостаточном объеме вследствие в том числе проблем финансирования и нормативного правового регулирования.

Регуляторные проблемы и решения

Часть проблем СТ связана с недостатками нормативного правового регулирования данной сферы. К таким проблемам можно отнести неопределенность подходов к разработке клинических рекомендаций (КР) по СТ.

На данный момент для профилактики и лечения перечисленных осложнений, за исключением анемии, отдельные КР не утверждены. При этом согласно действующим методическим рекомендациям по оплате медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования (ОМС) перечень схем лекарственной терапии, включенных в группировщик, формируется путем извлечения данных из соответствующих разделов КР, размещенных в рубрикаторе Минздрава. Таким образом, наличие отдельных КР по СТ обеспечит гарантии оплаты такой помощи.

В действующих КР по ЗНО положения о проведении СТ сформулированы по-разному: некоторые КР содержат полноценные подразделы, посвященные вопросам СТ, другие ограничиваются отсылками к практическим рекомендациям RUSSCO (Российское общество клинической онкологии) по СТ, находящимся за рамками правового поля: они отсутствуют в перечне документов, на основе которых оказывается медицинская помощь (ст. 37 Федерального закона

№ 323); некоторые КР не содержат никаких положений по СТ.

Профессиональное сообщество выступает за активную разработку клинических (методических) рекомендаций по СТ. По мнению профессионального сообщества, создание отдельных КР по СТ целесообразнее дублирования однотипных блоков по СТ в каждом отдельном КР по лечению ЗНО. В настоящий момент утверждены обновленные КР по анемии при ЗНО для взрослых. Также подготовлены 4 проекта КР по СТ, направленной на профилактику и лечение тромбэмболических осложнений, патологий костной ткани, дерматологических реакций, иммуноопосредованных нежелательных явлений. В случае выбора пути разработки методических рекомендаций необходимо будет решить вопрос с наделением их правовым статусом.

С несовершенством правового регулирования также связана практическая невозможность получения препаратов СТ в амбулаторных условиях в рамках федеральной льготы (по Федеральному закону от 17.07.1999 № 178 «О государственной социальной помощи») и региональной льготы (по постановлению Правительства № 890). Поскольку в первую очередь онкологические пациенты обеспечиваются препаратами для противоопухолевой терапии, на СТ финансирования уже попросту не хватает.

В рамках федеральных и региональных льгот могут возникнуть проблемы получения парентеральных препаратов, например препаратов железа, назначаемых при анемии. Внутривенное введение высокодозных препаратов железа безопаснее в сравнении с внутримышечным и пероральным способами приема. Оно снижает необходимость переливания компонентов крови и эффективно повышает уровень гемоглобина у пациентов, которые получают противоопухолевую лекарственную терапию. Препараты железа по общему правилу необходимо применять в условиях медицинской организации и под наблюдением медицинского персонала. Вместе с тем с учетом их вхождения в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов пациенты могут рассчитывать на их льготное получение в амбулаторных условиях. Однако тарифов (амбулаторных или стационарных) на их вну-

тривенное введение в подавляющем большинстве регионов нет.

Помочь могли бы:

- утверждение методики расчета потребности и механизма лекарственного обеспечения пациентов препаратами СТ в рамках региональной льготы;
- введение возможности оплаты СТ в амбулаторных условиях в рамках системы ОМС и выработка подходов к установлению тарифов на нее;
- введение возможности выдачи пациенту препаратов СТ, применять которые возможно в амбулаторных условиях, при выписке пациента из стационара, на срок приема до 30 дней;
- дополнение тарифных соглашений регионов отдельными тарифами на услуги, связанными с проведением СТ.

К недостаткам нормативно-правового регулирования также можно отнести отсутствие алгоритма маршрутизации онкологических больных в сфере СТ в региональных приказах о маршрутизации пациентов с онкологическими заболеваниями, несмотря на то что обязательность разработки такого алгоритма установлена Методическими рекомендациями по организации центров амбулаторной онкологической помощи (утверждены Министерством здравоохранения 16.08.2021). На практике это приводит к тому, что в общей лечебной сети отказываются от лечения онкологических пациентов, нуждающихся в СТ, и направляют их в специализированную онкологическую сеть. В последней, в свою очередь, также отказываются от таких пациентов ввиду отсутствия необходимого объема выделенной медицинской помощи.

Финансовые проблемы и решения

Проблем финансового обеспечения СТ несколько больше.

К одной из них относится неравномерность финансового возмещения СТ, проведенной в стационарных условиях и условиях дневного стационара. В группировке клинико-статистических групп (КСГ) заболеваний имеется несколько схем лекарственной терапии, применяемых при солидных опухолях (СТ при фебрильной нейтропении и агранулоцитозе). Однако препараты для терапии иных осложнений в схемах не названы, из-за чего при формировании тарифов невозможно качественно рассчитать стоимость их применения. По этой причине медицинские организации, применяющие такие препараты, не могут получить соответствующую оказанному лечению оплату. Таким образом, часть препаратов СТ при ряде заболеваний гарантируется пациентам ввиду наличия отдельных тарифов на оплату этой медицинской помощи, а часть не менее важных препаратов, например для профилактики и лечения анемии, отдельной оплате не подлежат и предоставляются медицинскими организациями

пациентам без получения оплаты за применение препаратов или покупаются пациентами самостоятельно. В то же время анемия – осложнение, развивающееся в процессе проведения противоопухолевой терапии и сопровождающее течение онкологических заболеваний более чем в половине случаев. Анемия является признанным фактором снижения выживаемости пациентов с онкологическими заболеваниями, а процедуры, направленные на ее коррекцию в контексте стандартного подхода, сопровождаются нежелательными реакциями и удорожанием общей стоимости лечения.

Следующим проблемным моментом является непрофильность отдельных КСГ для оплаты СТ. Так, для лечения анемии при новообразованиях используются КСГ st05.001 (круглосуточный стационар) и ds05.001 (дневной стационар). Данные КСГ относятся к профилю «гематология», и на практике страховые медицинские организации нередко отказываются возмещать оплату случаев госпитализации пациентов с осложнениями на онкологические койки с применением тарифов, установленных для других профилей, в том числе «гематология». Решением проблемы могло бы стать внесение изменений в приказ Минздрава России от 19.03.2021 № 231н, согласно которым будет однозначно закреплено, что госпитализация в стационар определенного профиля с применением КСГ иного профиля не является непрофильной.

Низкие коэффициенты затратоемкости КСГ также препятствуют проведению СТ у онкологических пациентов. КСГ st36.012 и ds36.006 «злокачественное новообразование без специального противоопухолевого лечения» могут применяться в случае необходимости проведения поддерживающей терапии и симптоматического лечения. Однако данные КСГ имеют низкие коэффициенты затратоемкости, в наибольшей степени влияющие на величину тарифа, не позволяющие в полной мере покрыть все расходы на проведение поддерживающей терапии, которая может стоить в несколько раз дороже противоопухолевой терапии. В такой ситуации необходим пересмотр коэффициентов затратоемкости, определяемых на федеральном уровне, в сторону их увеличения.

Одним из основных препятствий для оплаты и проведения СТ у онкологических пациентов, получающих лечение в стационарных условиях, является невозможность оплаты по двум КСГ в рамках одной госпитализации. Речь идет о ситуациях, когда пациенту, который находится в стационаре и уже получает противоопухолевую терапию, назначается СТ, затраты на проведение которой медицинской организации не возмещаются. Причина этой ситуации заключается в том, что по общему правилу лечение заболевания оплачивается по одной КСГ. Согласно методическим рекомендациям по способам оплаты медицинской помощи за счет средств ОМС оплата лечения по двум и более КСГ

осуществляется редко, и СТ, кроме антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами, к этим случаям не относится. Помочь ситуации, очевидно, могло бы выделение отдельного ряда КСГ, оплата по которым будет входить в число случаев оплаты медицинской помощи одновременно по двум и более КСГ — за проведение лекарственной терапии ЗНО и выполнение СТ.

В 2023 г. была предпринята попытка решения проблемы оплаты СТ — введение коэффициента сложности лечения пациента (КСЛП). Он установлен для случаев проведения СТ при ЗНО у взрослых, получающих лечение в условиях дневного и круглосуточного стационаров. Однако методическими рекомендациями определены 12 схем лекарственной СТ, при которых может применяться КСЛП, и в эти схемы включена лишь малая часть препаратов от числа необходимых для проведения СТ, в том числе не включены препараты для терапии наиболее распространенного осложнения — анемии.

В 2023 г. коэффициент представлял собой фиксированную надбавку (16,4 тыс. руб. для круглосуточного стационара, 18 тыс. руб. для дневного стационара), которая покрывала себестоимость только 3 из 10 лекарственных препаратов. В 2024 г. в ответ на объективную потребность КСЛП был дифференцирован по 3 уровням: увеличение базового тарифа теперь может составить всего 4 тыс. руб. (уровень 1), 17 тыс. руб. (уровень 2) и 42 тыс. руб. (уровень 3). Даже это явно позитивное решение, очевидно, неадекватно реальным затратам на СТ.

Стратегические направления решения

Таким образом, для решения проблемы несовершенного нормативного регулирования и недостаточного финансового обеспечения СТ нам представляется целесообразным сделать следующие шаги:

1. Разработка и утверждение отдельных КР по СТ. Необходимо установить единые стандарты профилактики и лечения осложнений, возникающих у онкологических пациентов, на основе утвержденных КР. Важно, чтобы все типы осложнений, включая анемию, тошноту, фебрильную нейтропению и хронический болевой синдром, были охвачены клиническими рекомендациями. Это позволит стандартизировать и повысить качество проведения СТ и обеспечить ее оплату.

2. Создание механизма, обеспечивающего предоставление препаратов для СТ в амбулаторных условиях. Введение амбулаторного тарифа на СТ в рамках ОМС и/или выдача пациенту препаратов для амбулаторного приема на срок до 30 дней при выписке из стационара позволят пациентам продолжать лечение вне стационара в условиях ограниченности финансирования льготного лекарственного обеспечения.

3. Решение проблемы непрофильности КСГ. Для устранения препятствий в оплате лечения онкологических

пациентов с осложнениями на онкокойках необходимо внести изменения в существующие нормативные акты, регламентирующие понятие непрофильной госпитализации. Это позволит избежать отказов в оплате медицинской помощи.

4. Увеличение коэффициентов затратоемкости КСГ для СТ. Необходимо пересмотреть коэффициенты на федеральном уровне в сторону их увеличения в целях обеспечения адекватной оплаты всех затрат на СТ, которая иногда может стоить дороже основной противоопухолевой терапии.

5. Включение в группировщик КСГ новых схем СТ. Это гарантирует медицинским организациям возможность получения оплаты за применение иных препаратов для СТ (помимо препаратов, применяемых для лечения фебрильной нейтропении и агранулоцитоза), например для профилактики и лечения анемии.

6. Распространение правила оплаты по двум и более КСГ на случаи проведения СТ. Это позволит оплачивать оказание медицинской помощи онкологическим пациентам одновременно за проведение лечения собственн ЗНО (лекарственная терапия/хирургическое/лучевое лечение) и проведение СТ.

7. Увеличение охвата КСЛП схем СТ. Охваченные введенным в 2023 г. КСЛП схемы лечения должны быть расширены для включения всех необходимых препаратов, особенно для лечения распространенных осложнений, таких как анемия.

8. Принятие решений на региональном уровне. Дополнение тарифных соглашений регионов отдельными тарифами на услуги, связанными с проведением СТ, позволит предусмотреть, например, отдельный тариф на введение пациентам внутривенных препаратов СТ в амбулаторных условиях (в таком случае необходима разработка регионального порядка передачи лекарственного препарата из пункта льготного отпуска напрямую медицинской организации для введения пациенту в целях недопущения нарушений условий хранения и пр.). Также в тарифных соглашениях можно использовать механизм разгруппировки КСГ с включением подгрупп, которым бы соответствовали схемы СТ. Разработка порядка маршрутизации онкологических больных в сфере СТ обеспечит гарантии оказания необходимой помощи пациенту, нуждающемуся в СТ. Решить проблему непрофильности КСГ на региональном уровне поможет обсуждение региональными медицинскими организациями, Минздравом и территориальными фондами ОМС возможности оплаты госпитализаций в учреждения онкологической сети по КСГ, используемым для СТ и при этом не соответствующим профилю «онкология». А утверждение методики расчета потребности и механизма лекарственного обеспечения пациентов препаратами СТ в рамках региональной льготы позволит урегулировать проблемы с недостатком финансирования на СТ.

ORCID автора / ORCID of author

П.Г. Габай / P.G. Gabay: <https://orcid.org/0000-0002-0388-1304>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 20.08.2024. **Принята к публикации:** 24.09.2024. **Опубликована онлайн:** 01.10.2024.

Article submitted: 20.08.2024. **Accepted for publication:** 24.09.2024. **Published online:** 01.10.2024.