

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

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

THE SUPPORTIVE
THERAPY
IN ONCOLOGY

Volume 2 | Issue 2 | 2025

2
Том 2
2025



ЧИТАЙТЕ В НОМЕРЕ:

Блокада поперечного пространства живота как компонент мультимодальной анестезии при лапароскопической нефрэктомии

Методы коррекции гепатотоксичности в клинической практике

Клинические и правовые аспекты лечения анемии онкологом

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 2
2025

Учредитель:

ООО «ИД «АБВ-пресс»

Издатель:

ООО «ИД «АБВ-пресс»
115478 Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15

Адрес редакции:

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

Редактор В.А. Пржигоцкий

Корректор Т.Н. Помилуйко

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. 2025.
Том 2. № 2. 1–68
Периодичность: 4 выпуска в год

© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2025

Отпечатано в типографии
«Лайдер Принт». 142104,
Подольск, ст. Свердлова, 26.
Тираж 3000 экз. Бесплатно.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Голанов Андрей Владимирович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, радиолог, заведующий отделением радиотерапии ФГАУ «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 Рансович, 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 медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» 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)

Топузев Рустем Эльдарович, к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии им. В.А. Опеля 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 РАНН Н.Н. Трубежниковой ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

THE SUPPORTIVE THERAPY IN ONCOLOGY

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

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

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

Founded in 2024

2
VOL. 2
2025

Founder:

PH "ABV-press"

Publisher:

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

Editorial Office:

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

Editor V.A. Przhigotskiy

Proofreader T.N. Pomiluyko

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. 2025.
Volume 2, No. 2. 1–68.
Periodicity: 4 issues per year.

© Design, layout PH "ABV-Press", 2025

Printed at the printing house
"LIDER PRINT" 142104, Russia, Moscow
region, Podolsk, st. Sverdlova, 26.
3,000 copies. Free distribution.

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

EXECUTIVE SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD

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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Kalashnikova, Irina A., MD, PhD**, Head of the Division of Rehabilitation of Patients of Coloproctological Profile, A.N. Ryzhikh National Medical Research Center for Coloproctology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- Kamolov, Bakhodur Sh., MD, PhD**, President of the Foundation for Anticancer Organization Support "Together Against Cancer", Executive Director of the Russian Association of Oncological Urology (Moscow, Russia)
- Koroleva, Irina A., MD, PhD**, Professor of the Department of Clinical Medicine of Postgraduate Education, Reaviz Medical University (Samara, Russia)
- Kukosh, Marina Yu., MD, PhD**, Oncologist, Associate Professor of the Department of Oncology and Hematology of the Faculty of Continuous Medical Education, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (Moscow, Russia)
- 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. Opperl, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

Zeynalova, Pervin A., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (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., Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Deputy Director for Science and Innovation of the Executive Office, Head of the Urology Department of the Research Institute of Clinical Oncology N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; President of the Russian Association of Oncological Urology (Moscow, Russia)

Mudunov, Ali M., MD, PhD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Oncologist, Neurosurgeon, Oncological Surgeon, Professor of the Department of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (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)

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

С.Б. Петров, К.А. Никулина, А.В. Арнаутков, В.И. Харин, К.А. Домиенко, С.А. Рева
Блокада поперечного пространства живота как компонент мультимодальной анестезии при лапароскопической нефрэктомии 13

А.В. Сытов, О.С. Власенко, Е.Н. Николаева, П.В. Кононец, О.Б. Абу-Хайдар, М.А. Ибраев
Влияние объема инфузионной терапии в первые операционные сутки после резекции пищевода по Льюису с эзофагопластикой желудком (комбинированным лапаротомным и торакотомным доступом справа) на течение послеоперационного периода и исходы у онкологических пациентов 19

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

С.Б. Алиева, И.А. Задеренко, М.В. Черных, Д.И. Федосеев
Состояние и перспективы использования низкоэнергетического лазерного излучения ранних лучевых повреждений в лечении больных с опухолями головы и шеи 27

В.А. Иванов, А.Т. Гаттарова, Д.Д. Сакаева
Методы коррекции гепатотоксичности в клинической практике 34

Н.Ю. Епифанова
Современные подходы к лечению инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* с множественной устойчивостью к антимикробным препаратам. Что должен знать практикующий врач 44

НОВОСТИ И СОБЫТИЯ НАУЧНОЙ ЖИЗНИ

Клинические и правовые аспекты лечения анемии онкологом. Обзор докладов конференции «Поддерживающая терапия в онкологии» 27–28 мая 2025 г., Санкт-Петербург 61

CONTENTS

ORIGINAL REPORTS

*Sergey B. Petrov, Kseniya A. Nikulina, Aleksandr V. Arnautov, Vitaliy I. Kharin,
Konstantin A. Domienko, Sergey A. Reva*

**Transversus abdominis plane block as a component of multimodal anesthesia
in laparoscopic nephrectomy 13**

*Alexander V. Sytov, Olga S. Vlasenko, Ekaterina N. Nikolaeva, Pavel V. Kononets,
Omar B. Abu-Haidar, Maksat A. Ibraev*

**The effect of the volume of infusion therapy on the first operating days after Lewis esophageal resection
with gastric esophagoplasty (combined laparotomy and thoracotomy access on the right) on the course
of the postoperative period and outcomes in cancer patients 19**

REVIEWS

Sevil B. Alieva, Igor A. Zaderenko, Marina V. Chernykh, Dmitriy I. Fedoseenko

**Current state and prospects of using low-energy laser radiation for early radiation damage
in the treatment of head and neck tumors 27**

Vitaly A. Ivanov, Adele T. Gattarova, Dina D. Sakaeva

Methods of correction of hepatotoxicity in clinical practice. 34

Natalia Yu. Epifanova

**Modern approaches to the treatment of infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*
with multiple antimicrobial resistance. What a practicing physician should know 44**

NEWS AND EVENTS OF SCIENTIFIC LIFE

**Clinical and legal aspects of the treatment of anemia by an oncologist. Review of the reports
of the conference “Supportive Therapy in Oncology”, May 27–28, 2025, St. Petersburg. 61**

Блокада поперечного пространства живота как компонент мультимодальной анестезии при лапароскопической нефрэктомии

С.Б. Петров, К.А. Никулина, А.В. Арнаутов, В.И. Харин, К.А. Домиенко, С.А. Рева

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

Контакты: Сергей Александрович Рева sgreva79@mail.ru

Введение. Актуальность исследования обусловлена необходимостью улучшения качества обезболивания в раннем послеоперационном периоде в рамках концепции раннего восстановления после хирургического лечения (ERAS). Изучение и оптимизация мультимодального подхода к анальгезии, включая блокаду поперечного пространства живота (transversus abdominis plane block, TAP-блокаду), важны для улучшения исходов хирургических вмешательств и ускорения восстановления пациентов.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности применения TAP-блокады для послеоперационной анальгезии при лапароскопической нефрэктомии.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 44 пациента, разделенные на 2 группы: 20 пациентов, у которых применяли TAP-блокаду (1-я группа), и 24 пациента, у которых этот метод не применяли (2-я группа, контрольная). Первичной конечной точкой являлась интенсивность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале после операции, вторичными – потребность в анальгетиках, восстановление перистальтики, наличие тошноты и рвоты, время активизации пациента после хирургического лечения.

Результаты. Анализ показал статистически значимое превосходство группы с TAP-блокадой по показателям болевого синдрома на всех этапах наблюдения (1, 3, 6, 12 и 24 ч после операции). Среднее время до возникновения первой потребности в анальгетиках составило 42 ± 4 ч в группе с блокадой против $19,0 \pm 1,9$ ч в контрольной группе. Частота тошноты и рвоты в послеоперационном периоде была значительно ниже в группе с TAP-блокадой (19,4 % против 47,4 %, $p = 0,003$).

Заключение. Применение TAP-блокады продемонстрировало выраженный анальгетический эффект при отсутствии осложнений. Метод позволил обеспечить более длительную анальгезию, снизить потребность в дополнительных анальгетиках и частоту послеоперационной тошноты и рвоты по сравнению с традиционной методикой обезболивания.

Ключевые слова: регионарная анестезия, блокада поперечного пространства живота, TAP-блокада, лапароскопическая нефрэктомия, послеоперационный болевой синдром, онкоурология

Для цитирования: Петров С.Б., Никулина К.А., Арнаутов А.В. и др. Блокада поперечного пространства живота как компонент мультимодальной анестезии при лапароскопической нефрэктомии. Поддерживающая терапия в онкологии 2025;2(2):13–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-2-13-18>

Transversus abdominis plane block as a component of multimodal anesthesia in laparoscopic nephrectomy

Sergey B. Petrov, Kseniya A. Nikulina, Aleksandr V. Arnautov, Vitaliy I. Kharin, Konstantin A. Domienko, Sergey A. Reva

I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8 Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022, Russia

Contacts: Sergey Alexandrovich Reva sgreva79@mail.ru

Background. The relevance of the study is due to the need to improve the quality of pain relief in the early postoperative period within the framework of the concept of early recovery after surgical treatment (ERAS). The study and optimization

of a multimodal approach to pain management, including transversus abdominis plane blockade (TAP block), is essential to improve surgical outcomes and expedite patient recovery.

Aim. To evaluate the effectiveness and safety of using TAP block for postoperative analgesia during laparoscopic nephrectomy.

Materials and methods. The study involved 44 patients divided into two groups: 20 patients with TAP block (group 1) and 24 patients without block (group 2, control). The primary endpoint was the intensity of pain syndrome according to the visual analog scale, the secondary ones were the need for analgesics, restoration of peristalsis, the presence of nausea and vomiting, and the time of patient activation.

Results. The analysis showed a statistically significant superiority of the TAP-block group in terms of pain syndrome at all time-points of follow-up (1, 3, 6, 12 and 24 hours after surgery). The average time to the first use of analgesics was 42 ± 4 hours in the blockage group *versus* 19.0 ± 1.9 hours in the control group. The frequency of postoperative nausea and vomiting was significantly lower in the group with TAP block (19.4 % vs. 47.4 %, $p = 0.003$).

Conclusion. TAP block demonstrated a pronounced analgesic effect in absence of complications. The method made it possible to provide longer-lasting analgesia, reduce the need for additional analgesics and the frequency of postoperative nausea and vomiting compared with the traditional method of anesthesia.

Keywords: regional anesthesia, transversus abdominis plane block, TAP block, laparoscopic nephrectomy, postoperative pain syndrome, oncology

For citation: Petrov S.B., Nikulina K.A., Arnautov A.V. et al. Transversus abdominis plane block as a component of multimodal anesthesia in laparoscopic nephrectomy. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2025;2(2):13–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-2-13-18>

Введение

Раннее восстановление после хирургического лечения (fast track surgery; enhanced recovery after surgery, ERAS) — одна из главных тенденций современной высокотехнологичной хирургии.

Базовым принципом концепции ERAS является качественное обезболивание в раннем послеоперационном периоде после любого хирургического вмешательства, в том числе после выполнения нефрэктомии, что позволяет значительно сократить время, необходимое для полного восстановления организма [1–2].

Основой адекватного анальгетического пособия служит принцип мультимодальности, обеспечивающий воздействие на все компоненты ноцицептивного пути, что подразумевает использование комбинации различных методик регионарной анестезии и/или применение наркотических анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов и т. д.

Блокада поперечного пространства живота (transversus abdominis plane block, TAP-блокада) — методика регионарной анестезии, которая широко используется как элемент мультимодальной послеоперационной анальгезии при широком спектре хирургических вмешательств, позволяющий сократить применение сильных опиатов в интра- и послеоперационном периодах, снизить выраженность болевого синдрома в послеоперационном периоде.

В настоящее время метод TAP-блокады активно обсуждается и применяется при лапароскопических холецистэктомиях, герниопластиках, гастрэктомиях, колоректальной хирургии, а также при гинекологических операциях [3–4].

Цель исследования — определить эффективность и безопасность применения TAP-блокады для послеоперационной анальгезии у пациентов, перенесших лапароскопическую нефрэктомию.

Материалы и методы

На начальном этапе исследования был проведен ретроспективный анализ первого опыта применения TAP-блокады при выполнении лапароскопической радикальной нефрэктомии в нашей клинике. В исследовании приняли участие 46 пациентов, которым в период с марта 2024 г. по февраль 2025 г. в условиях онкоурологического отделения была выполнена лапароскопическая радикальная нефрэктомия.

Из исследования исключали пациентов при наличии следующих факторов: конверсия доступа, необходимость в ревизии в течение 48 ч после радикальной нефрэктомии, аллергия на местный анестетик, морбидное ожирение (индекс массы тела >35 кг/м²). В результате были исключены 2 пациента ввиду известной из анамнеза аллергии на местный анестетик ($n = 1$) и морбидного ожирения ($n = 1$). Таким образом, в окончательный анализ были включены 44 пациента.

В рамках исследования участники были разделены на 2 группы. В 1-й группе ($n = 20$) применялась сочетанная анестезия (комбинация эндотрахеального наркоза с TAP-блокадой; во 2-й группе (контрольной) ($n = 24$) — комбинированная эндотрахеальная анестезия.

Первичной конечной точкой в данном исследовании являлась интенсивность болевого синдрома, оцененная с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) от 0 до 10 баллов, где 0 означал отсутствие боли, а 10 —

максимальную интенсивность боли. Вторичными конечными точками являлись потребность в анальгетическом пособии в течение первых 24 ч после операции, сроки восстановления перистальтики желудочно-кишечного тракта (аускультация перистальтики кишечника и/или отхождение кишечных газов), наличие тошноты и/или рвоты, время активизации пациента после хирургического лечения, длительность нахождения в стационаре.

Мониторинг параметров проводили непосредственно после операции (в послеоперационной палате в период пробуждения), через 1, 3, 6, 9, 12 и 24 ч после операции.

Протокол анестезиологического пособия. Всем пациентам было выполнено стандартное анестезиологическое пособие в виде комбинированной анестезии. Преоксигенацию перед оперативным вмешательством проводили в течение 3–5 мин FiO_2 100 %. Индукцию анестезии проводили препаратами: фентанил – 0,003 мг/кг, пропофол – 1,5–2,5 мг/кг; миорелаксацию проводили препаратом рокуроний бромид – 0,6–0,8 мг/кг. После оротрахеальной интубации начинали искусственную вентиляцию легких с параметрами: дыхательный объем (V_t) – 6–8 мл/кг, частота дыхания (F_t) – 10–16 дыхательных движений/мин (концентрация углекислого газа на выдохе (PetCO_2) – 32–36 мм рт. ст.), соотношение времени вдоха к времени выдоха (I:E) – 1:2, FiO_2 – 0,3–0,5. Поддержание анестезии осуществляли ингаляционным анестетиком севофлуран с концентрацией в выдыхаемом воздухе (E_t) 1,6–2,0 %, минимальной альвеолярной концентрацией – 0,9–1,0, потоком свежего газа – 2,0 л/мин; фентанилом – 0,003–0,006 мг/кг. За 30 мин до окончания операции внутривенно капельно вводили 1000 мг парацетамола. После окончания операции и экстубации пациента переводили в отделение под наблюдение лечащих врачей.

Методика выполнения ТАР-блокады. Для выполнения регионарной анестезии использовали аппарат для ультразвукового (УЗ) исследования с линейным УЗ-датчиком, иглы со скошенным концом. УЗ-датчик устанавливали в горизонтальной плоскости по средней подмышечной линии поперечно брюшной стенке между реберным краем и гребнем подвздошной кости. Осуществляли визуализацию 3 мышц живота: наружной косой, внутренней косой и поперечной. После определения поперечного пространства живота с помощью УЗ-датчика выполняли прокол кожи, используя технику *in plane* (продольное положение иглы), следя за тем, чтобы кончик иглы визуализировался при УЗ-исследовании на протяжении всей ее траектории. При входе в плоскость между поперечной и внутренней косой мышцами после отрицательной аспирации крови медленно вводили 2 мл местного анестетика для подтверждения правильного положения иглы, после чего медленно вводили весь раствор местного анестетика. Критерием правильного межфасциального распределения анестетика был характерный симптом «линзы» (гипоэхогенного эллип-

совидного образования, обрамленного листками фасции). Доза вводимого местного анестетика ропивакаина 0,375 % составляла 20 мл, в качестве адьюванта использовали адреналин 0,001 % 1 мл, дексаметазон 4 мг. Пункцию выполняли иглой для регионарной анестезии с фасетным срезом. Эффект блокады развивался в пределах 15–25 мин и продолжался в зависимости от правильности выполненной методики, адьюванта и дозы анестетика до 24–32 ч.

Статистический анализ. Статистический анализ выполняли с использованием программы GraphPad Prism, версия 10.4 (GraphPad Software Inc., США). Для количественных переменных с нормальным распределением для представления данных проводили расчет средней величины показателя и стандартного отклонения ($M \pm SD$), в случае непараметрического распределения – медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR). Достоверность различий анализируемых показателей в сравниваемых группах оценивали с помощью линейных методов статистики, таких как тест Манна–Уитни, критерий χ^2 Пирсона, t-критерий Стьюдента, критерий Вилкоксона. В качестве статистически значимого было принято значение $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 44 пациента: 20 пациентов, которым проводили ТАР-блокаду (1-я группа), и 24 пациента, которым такую блокаду не выполняли (2-я группа). После ознакомления с информацией о процедуре и подписания добровольного информированного согласия всем участникам 1-й группы была проведена интраоперационная ТАР-блокада. Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, а также длительности оперативного вмешательства и анестезиологическому пособию. Клиническая характеристика групп исследования по сводным данным представлена в табл. 1. При оценке физического статуса (I–III классы согласно классификации Американского общества анестезиологов) статистически значимых различий между группами не обнаружено. Всем пациентам была выполнена лапароскопическая радикальная нефрэктомия.

Оценка боли и потребность в анальгетиках. В табл. 2 приведены результаты оценки болевого синдрома в группах исследования. Анализ данных, представленных в табл. 2, демонстрирует статистически значимое превосходство группы с применением ТАР-блокады с точки зрения показателей интенсивности болевого синдрома по сравнению с контрольной группой, в которой методика ТАР-блокады не применялась ($p < 0,0001$). Количественная оценка интенсивности болевых ощущений, выполненная с использованием ВАШ, выявила достоверно более низкие значения в 1-й группе на всех временных этапах наблюдения – через 1, 3, 6, 12 и 24 ч после хирургического лечения.

Таблица 1. Клиническая характеристика групп исследования по сводным данным**Table 1.** Clinical characteristics of the study groups based on summary data

Показатель Parameter	1-я группа (n = 20) Group 1 (n = 20)	2-я группа (n = 24) Group 2 (n = 24)	p
Возраст, M ± SD, лет Age, M ± SD, years	68,1 ± 7,0	73,0 ± 8,1	0,1149
Индекс массы тела, Me (IQR), кг/м ² Body mass index, Me (IQR), kg/m ²	29,4 (26,6–32,0)	29,4 (23,6–33,0)	0,6737
Длительность операции, M ± SD, мин Operation duration, M ± SD, minutes	171,0 ± 69,5	123,6 ± 47,5	0,0634
Интраоперационные осложнения, конверсия доступа, n (%) Intraoperative complications, access conversion, n (%)	0 (0)	1 (4,1)	0,4558
Длительность госпитализации, Me (IQR) Duration of hospitalization, Me (IQR)	5 (5–7)	6 (5–8)	0,3558

Таблица 2. Оценка болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и потребности в анальгетиках, Me (IQR)**Table 2.** Assessment of pain syndrome using the visual analog scale (VAS) and the need for analgesics, Me (IQR)

Показатель Parameter	1-я группа (n = 20) Group 1 (n = 20)	2-я группа (n = 24) Group 2 (n = 24)	p
Оценка по ВАШ, баллы: VAS score:			
непосредственно после операции immediately after the operation	2 (1–2)	6 (6–7)	<0,0001
через 1 ч after 1 hour	2 (1–2)	6 (6–7)	<0,0001
через 3 ч after 3 hours	2 (1–2)	5 (5–6)	<0,0001
через 6 ч after 6 hours	2 (2–2)	6 (5–6)	<0,0001
через 12 ч after 12 hours	2 (2–2)	5 (5–6)	<0,0001
через 24 ч after 24 hours	3 (2–3)	5 (5–5)	<0,0001
Потребность в анальгетиках The need for analgesics	1 (0–1)	2 (2–2)	<0,0001

Полученные результаты свидетельствуют о выраженном анальгетическом эффекте ТАР-блокады, обеспечивающей значительное снижение интенсивности болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде по сравнению с традиционной методикой обезболивания.

Проведенный анализ временных показателей продемонстрировал существенные различия между исследуемыми группами в отношении времени до возникновения первой потребности в анальгетической терапии.

В контрольной группе, где не применялась ТАР-блокада, среднее время до появления первой потребности в анальгетиках составило $19,0 \pm 1,9$ ч. В то же время в группе, где проводили ТАР-блокаду, данный показатель был значительно выше и составил 42 ± 4 ч.

Кроме того, было установлено, что медианное количество анальгетических препаратов, необходимых для адекватного обезболивания в контрольной группе, существенно превышало аналогичные показатели в группе ТАР-блокады. Таким образом, применение ТАР-блокады позволило обеспечить более длительную анальгезию, снизить потребность в дополнительных анальгетических средствах в послеоперационном периоде.

Несмотря на выявленные различия в послеоперационном периоде, анализ интраоперационной потребности в фентаниле продемонстрировал отсутствие статистически значимых различий между исследуемыми группами ($p > 0,05$).

Средние показатели по ВАШ за весь период наблюдения в 1-й группе составили 2 балла, в то время как во 2-й группе – 5 баллов.

Гемодинамических реакций и других осложнений, связанных с проведением ТАР-блокады, не было выявлено.

Послеоперационное восстановление. Мы обнаружили, что применение ТАР-блокады приводит к снижению частоты развития послеоперационной тошноты и рвоты по сравнению с показателями контрольной группы (27,8 % против 47,4 %, $p = 0,003$). Также было установлено, что среднее время до первого отхождения газов значительно меньше в группе ТАР-блокады, однако статистически значимых различий между группами по среднему периоду времени до первой активизации пациентов не выявлено ($p = 0,61$). У всех пациентов дренаж из ложа удаленной почки был извлечен на 1-е сутки после операции после УЗ-контроля. Ни одному из пациентов в 2 группах не потребовалась повторная госпитализация в первые 30 дней после выполнения лапароскопической радикальной нефрэктомии.

Количество послеоперационных койко-дней между группами статистически значимо не различалось: 4 (4–5) – в группе ТАР-блокады и 5 (4–6) – в контрольной группе ($p = 0,3558$).

Обсуждение

Несмотря на минимизацию травматичности хирургического вмешательства благодаря внедрению малоинвазивных методик, болевой синдром в периоперационном периоде остался значимой проблемой, влияющей на качество реабилитации пациентов.

Проблема послеоперационного обезбоживания при лапароскопической нефрэктомии требует комплексного подхода, так как традиционные методы анальгезии часто оказываются недостаточно эффективными, что приводит к увеличению потребления опиоидов, повышению риска осложнений и замедлению восстановления пациентов [5–6]. Целью нашего исследования являлась оценка клинической эффективности и безопасности применения ТАР-блокады как одного из компонентов мультимодальной анальгезии при выполнении лапароскопической радикальной нефрэктомии.

В ходе нашего исследования была убедительно доказана мультифакторная эффективность применения ТАР-блокады, проявляющаяся как в существенном снижении потребности в дополнительной послеоперационной анальгезии, так и в значимом уменьшении интенсивности болевого синдрома в послеоперационном периоде. Количественная оценка болевых ощущений, проведенная с помощью ВАШ, продемонстрировала наличие статистически значимых различий между исследуемыми группами ($p < 0,0001$), что свидетельствует о выраженной анальгетической активности приме-

няемого метода регионарной анестезии. Полученные нами результаты подтверждают терапевтическую целесообразность включения ТАР-блокады в мультимодальную стратегию послеоперационного обезбоживания, что должно обеспечить как уменьшение фармакологической нагрузки на организм пациента, так и повышение качества послеоперационного обезбоживания.

В проспективном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании, проведенном научной группой под руководством S. Aniskevich и соавт. и опубликованном в 2014 г., описаны результаты, сопоставимые с данными, полученными в нашем исследовании. Статистический анализ продемонстрировал отсутствие достоверных различий в количественной оценке болевого синдрома по ВАШ между группой, получавшей ТАР-блокаду, и контрольной группой в первые 12 ч послеоперационного периода. При этом отсутствие статистически значимых различий отмечено как для состояния физиологического покоя ($p \geq 0,47$), так и при двигательной активности ($p \geq 0,62$), что может быть связано с пролонгированным действием анальгетических препаратов, применяемых для анестезиологического пособия. Тем не менее по истечении 24 ч с момента оперативного вмешательства было зафиксировано статистически значимое снижение медианных значений болевых ощущений по ВАШ в группе пациентов, получавших ТАР-блокаду, в сравнении с контрольной группой. Указанная тенденция сохранялась и в состоянии покоя (1 балл против 4 баллов, $p = 0,017$), и при выполнении активных движений (1 балл против 5 баллов, $p = 0,002$). Дополнительно было отмечено наличие тенденции к снижению частоты развития послеоперационной тошноты в течение 1-х суток после операции в группе пациентов, получавших ТАР-блокаду, по сравнению с контрольной группой (50 % против 91 %, $p = 0,064$). Также было значительно меньше запросов на противорвотное средство после операции в группе ТАР-блокады по сравнению с контрольной группой (50 % против 100 %, $p = 0,012$) [7].

Данные современной литературы свидетельствуют о том, что ТАР-блокада является эффективным компонентом мультимодальной анальгезии при выполнении лапароскопической нефрэктомии [7–10]. Однако для достижения оптимальных результатов необходимо учитывать индивидуальные особенности пациентов и стандартизировать методику выполнения блокады. Дальнейшие исследования должны быть направлены на определение оптимальных параметров введения и оценку долгосрочных результатов применения методики. Современные рекомендации по применению ТАР-блокады при лапароскопической нефрэктомии должны включать в себя стандартизацию техники выполнения, определение оптимальных дозировок анестетиков, а также формирование протоколов послеоперационного ведения пациентов.

Заключение

Блокада поперечного пространства живота приводит к сокращению интра- и послеоперационного использования анальгетических препаратов, снижению выраженности болевого синдрома в послеоперационном периоде; продемонстрировано более быстрое и полное послеоперационное восстановление пациентов при использовании данного метода. Применение

дополнительного компонента регионарной анестезии в комплексе мультимодальной периоперационной анальгезии при лапароскопической нефрэктомии является перспективным способом улучшения результатов в раннем послеоперационном периоде. Таким образом, ТАП-блокаду следует рассматривать как элемент мультимодальной анестезии у пациентов, перенесших лапароскопическую нефрэктомию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Tran D.Q., Bravo D., Leurcharusmee P., Neal J.M. Transversus abdominis plane block: a narrative review. *Anesthesiology* 2019;131(5):1166–90. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002842
- Tsai H.C., Yoshida T., Chuang T.Y. et al. Transversus abdominis plane block: an updated review of anatomy and techniques. *Biomed Res Int* 2017;2017:8284363. DOI: 10.1155/2017/8284363
- Iaquinandí F., Mongelli F., Christoforidis D. et al. Laparoscopic vs. ultrasound-guided transversus abdominis plane (TAP) block in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Surg Endosc* 2024;38(3):1119–30. DOI: 10.1007/s00464-023-10658-x
- Terranova C., Schiavoni L., Ficarola F. et al. The role of TAP/RS block in minor gynecologic laparoscopic surgery: a randomized clinical trial. *Gynecol Obstet Invest* 2024;89(2):103–10. DOI: 10.1159/000535835
- Johns N., O'Neill S., Ventham N.T. et al. Clinical effectiveness of transversus abdominis plane (TAP) block in abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2012;14(10):e635–42. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2012.03104.x
- Cacciamani G.E., Menestrina N., Pirozzi M. et al. Impact of combination of local anesthetic wounds infiltration and ultrasound transversus abdominal plane block in patients undergoing robot-assisted radical prostatectomy: perioperative results of a double-blind randomized controlled trial. *J Endourol* 2019;33(4):295–301. DOI: 10.1089/end.2018.0761
- Aniskevich S., Taner C.B., Perry D.K. et al. Ultrasound-guided transversus abdominis plane blocks for patients undergoing laparoscopic hand-assisted nephrectomy: a randomized, placebo-controlled trial. *Local Reg Anesth* 2014;7:11–6. DOI: 10.2147/LRA.S61589
- Ripollés J., Mezquita S.M., Abad A., Calvo J. Analgesic efficacy of the ultrasound-guided blockade of the transversus abdominis plane – a systematic review. *Braz J Anesthesiol* 2015;65(4):255–80. DOI: 10.1016/j.bjane.2013.10.016
- Guner C.M., Goz R., Berber I. et al. Ultrasound/laparoscopic camera-guided transversus abdominis plane block for renal transplant donors: a randomized controlled trial. *Ann Transplant* 2015;20:418–23. DOI: 10.12659/AOT.893926
- Parikh B.K., Waghmare V.T., Shah V.R. et al. The analgesic efficacy of ultrasound-guided transversus abdominis plane block for retroperitoneoscopic donor nephrectomy: a randomized controlled study. *Saudi J Anaesth* 2013;7(1):43–7. DOI: 10.4103/1658-354X.109808

Вклад авторов

С.Б. Петров: анализ данных, научное редактирование, критический обзор работы, научное руководство;
К.А. Никулина, А.В. Арнаут: разработка концепции исследования, обзор литературы по теме статьи, сбор и анализ данных, написание текста статьи;
В.И. Харин, К.А. Домиенко: обзор литературы по теме статьи, сбор и анализ данных;
С.А. Рева: разработка концепции и дизайна исследования, анализ данных, научное редактирование, критический обзор работы, научное руководство.

Authors' contributions

S.B. Petrov: data analysis, scientific editing, critical review, supervision;
K.A. Nikulina, A.V. Arnautov: development of the research concept, review of the literature on the topic of the article, data collection and analysis, article writing;
V.I. Kharin, K.A. Domienko: review of the literature on the topic of the article, data collection and analysis;
S.A. Reva: research concept development, data analysis, scientific editing, critical review, supervision.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.Б. Петров / S.B. Petrov: <https://orcid.org/0000-0003-3460-3427>
К.А. Никулина / K.A. Nikulina: <https://orcid.org/0009-0003-9123-2113>
А.В. Арнаут / A.V. Arnautov: <https://orcid.org/0000-0003-3550-0067>
В.И. Харин / V.I. Kharin: <https://orcid.org/0009-0001-1117-8352>
К.А. Домиенко / K.A. Domienko: <https://orcid.org/0009-0007-6751-0872>
С.А. Рева / S.A. Reva: <https://orcid.org/0000-0001-5183-5153>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом на базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the local independent ethics committee based on the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia. All patients signed informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 19.05.2025. **Принята к публикации:** 19.06.2025. **Опубликована онлайн:** 01.07.2025.

Article submitted: 19.05.2025. **Accepted for publication:** 19.06.2025. **Published online:** 01.07.2025.



Влияние объема инфузионной терапии в первые операционные сутки после резекции пищевода по Льюису с эзофагопластикой желудком (комбинированным лапаротомным и торакотомным доступом справа) на течение послеоперационного периода и исходы у онкологических пациентов

А.В. Сытов, О.С. Власенко, Е.Н. Николаева, П.В. Кононец, О.Б. Абу-Хайдар, М.А. Ибраев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Александр Викторович Сытов drsytov@rambler.ru

Цель исследования – изучить влияние объема инфузии в 1-е операционные сутки после резекции пищевода по Льюису (Lewis) с эзофагопластикой желудком (комбинированным лапаротомным и торакотомным доступом справа) на непосредственные результаты и исходы у онкологических пациентов.

Материалы и методы. В исследование ретроспективно включали пациентов, которые перенесли резекцию пищевода по Льюису по поводу злокачественных новообразований пищевода, а также кардиоэзофагеального рака в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в 2023 г.

Результаты. В исследование были включены 40 пациентов, которых распределили на 2 группы исходя из медианы скорости суточной инфузионной терапии: у пациентов 1-й группы ($n = 21$) в 1-е операционные сутки скорость внутривенной инфузии составляла ≥ 4 мл/кг/сут, у пациентов 2-й группы ($n = 19$) – < 4 мл/кг/сут. Частота осложнений составила 47,7 % ($n = 10$) в 1-й группе и 84,2 % ($n = 16$) – во 2-й группе ($p = 0,021$). Частота встречаемости осложнений \geq III степени тяжести по классификации Clavien–Dindo в группах исследования не различалась ($p = 1,000$). Частота встречаемости послеоперационных тромбозов глубоких вен голени составила 4,8 % ($n = 1$) в 1-й группе и 31,6 % ($n = 6$) – во 2-й группе ($p = 0,039$). Девяностодневная послеоперационная летальность не зафиксирована ни в одной из групп. Продолжительность пребывания в стационаре пациентов 1-й группы составила 17 (15–18) дней, 2-й группы – 16 (14–20) дней ($p = 0,707$).

Заключение. Количество возникших общих осложнений и частота встречаемости послеоперационных тромбозов глубоких вен голени у пациентов 2-й группы, получивших инфузионную терапию в объеме < 4 мл/кг/сут, оказалась выше, чем у пациентов 1-й группы.

Полученные в исследовании данные следует учитывать при планировании инфузионной терапии у пациентов со злокачественными новообразованиями пищевода и кардиоэзофагеальным раком при резекциях пищевода по Льюису с эзофагопластикой желудком (комбинированным лапаротомным и торакотомным доступом справа).

Ключевые слова: резекция пищевода, операция Льюиса, инфузионная терапия, венозный тромбоз, послеоперационное осложнение

Для цитирования: Сытов А.В., Власенко О.С., Николаева Е.Н. и др. Влияние объема инфузионной терапии в первые операционные сутки после резекции пищевода по Льюису с эзофагопластикой желудком (комбинированным лапаротомным и торакотомным доступом справа) на течение послеоперационного периода и исходы у онкологических пациентов. Поддерживающая терапия в онкологии 2025;2(2):19–26.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-2-19-26>

The effect of the volume of infusion therapy on the first operating days after Lewis esophageal resection with gastric esophagoplasty (combined laparotomy and thoracotomy access on the right) on the course of the postoperative period and outcomes in cancer patients

Alexander V. Sytov, Olga S. Vlasenko, Ekaterina N. Nikolaeva, Pavel V. Kononets, Omar B. Abu-Haidar, Maksat A. Ibraev

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Alexander Viktorovich Sytov drsytov@rambler.ru

Aim. To study the effect of volume infusion on the first 24 hours after Lewis esophageal resection with gastric esophagoplasty (combined laparotomy and thoracotomy access on the right) on the immediate results and outcomes in cancer patients.

Materials and methods. The study retrospectively included patients who underwent Lewis resections of the esophagus with gastric esophagoplasty (combined laparotomy and thoracotomy access on the right) for malignant neoplasms of esophagus, as well as cardioesophageal cancer at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology in 2023.

Results. Forty patients were included in the study. The patients were divided into 2 groups based on the median rate of daily infusion therapy: in patients of group 1 ($n = 21$) on the 1st day of surgery, the intravenous infusion rate was ≥ 4 ml/kg/day, in patients of group 2 ($n = 19$) – < 4 ml/kg/day. The complication rate was 47.7 % ($n = 10$) in group 1 and 84.2 % ($n = 16$) – in group 2 ($p = 0.021$). The incidence of complications \geq III grade according to Clavien–Dindo classification did not differ in both groups ($p = 1.000$). The incidence of postoperative deep vein thrombosis was 4.8 % ($n = 1$) in group 1 and 31.6 % ($n = 6$) in group 2 ($p = 0.039$). Ninety-day postoperative mortality was not observed in any of the groups. The length of hospital stay for patients in group 1 was 17 (15–18) days, in group 2 – 16 (14–20) days ($p = 0.707$).

Conclusion. The results of the study revealed that the number of common complications and the frequency of postoperative deep vein thrombosis in patients of the group 2, who received a daily infusion volume of < 4 ml/kg/day, was higher than in patients of the group 1.

The data from this study should be taken into account when planning infusion therapy in patients with esophageal malignancies and cardioesophageal cancer during Lewis esophageal resections with gastric esophagoplasty (combined laparotomy and thoracotomy access on the right).

Keywords: esophageal resection, Lewis surgery, infusion therapy, venous thrombosis, postoperative complication

For citation: Sytov A.V., Vlasenko O.S., Nikolaeva E.N. et al. The effect of the volume of infusion therapy on the first operating days after Lewis esophageal resection with gastric esophagoplasty (combined laparotomy and thoracotomy access on the right) on the course of the postoperative period and outcomes in cancer patients. *Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology* 2025;2(2):19–26. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-2-19-26>

Введение

Резекция пищевода по Льюису (Lewis) – хирургическая операция, при проведении которой последующая общая 3-летняя выживаемость составляет 40,4–47 % [1, 2], а уровень смертности в течение 30 дней – от 4 % [2]. Осложнения, развивающиеся при данном виде оперативного вмешательства, ухудшают исходы заболевания, увеличивают продолжительность нахождения пациента в стационаре [3]. Течение послеоперационного периода у этой категории пациентов во многом определяется выбранной тактикой инфузионной терапии [4, 5].

Повышенное введение объемов растворов приводит к отеку интерстициального компонента тканей, паренхимы легких и области анастомозов [6, 7], а недостаточное сопровождается централизацией кровообращения, приводит к тканевой гипоксии, ухудшению реологии крови и повышенному риску тромбообразования [7–10].

Наиболее оптимальным, по мнению ряда российских и зарубежных авторов, при оперативных вмешательствах на грудной полости представляется проведение целенаправленной инфузионной терапии [4, 11]. Такая инфузионная тактика ориентирована на индивидуальные потребности пациента при постоянном мониторинге центральной гемодинамики для улучшения послеоперационных исходов. Однако в метаанализе S. Han и соавт. преимуществ данной инфузионной тактики перед другими подходами к инфузионной терапии не выявлено [12].

Цель исследования – изучить влияние объема внутривенной инфузии в 1-е операционные сутки после резекции пищевода по Льюису с эзофагопластикой желудка (комбинированным лапаротомным и торакотомным доступом справа) на непосредственные результаты операции и исходы у онкологических пациентов.

Материалы и методы

В исследование ретроспективно включены 40 пациентов, которым была выполнена резекция пищевода по Льюису с эзофагопластикой желудком (комбинированным лапаротомным и торакотомным доступом справа) по поводу злокачественных новообразований пищевода, а также кардиоэзофагеального рака в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в 2023 г.

Критерии включения: возраст от 18 до 75 лет, морфологически подтвержденный диагноз рака пищевода, кардиоэзофагеального рака.

Критерии исключения: наличие первично-множественных злокачественных новообразований, выполнение робот-ассистированной пластики пищевода по Льюису, наличие интраоперационных осложнений, потребовавших смены тактики ведения пациента.

Пациенты были разделены на 2 группы исходя из медианы скорости суточной инфузионной терапии (см. далее).

Ведение пациентов обеих групп во время оперативного вмешательства не определялось каким-либо протоколом. Всем пациентам проводили сочетанную анестезию. Искусственную вентиляцию легких осуществляли в режиме принудительной вентиляции по давлению с гарантированным объемом (pressure control ventilation-volume guaranteed) с дыхательным объемом 6–8 мл на 1 кг «идеальной» массы тела, положительным давлением в конце выдоха 5 см вод. ст., при односторонней вентиляции – 4–5 мл на 1 кг идеальной массы тела. Инфузионную терапию пациентам обеих групп во время оперативного вмешательства и в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) осуществляли с использованием сбалансированного

раствора изотонического стерофундина и раствора 4 % сукцинированного желатина. При показаниях среднего уровня артериального давления менее 65 мм рт. ст. использовали продленную инфузию раствора норэпинефрина.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 10.0. Для оценки типа распределения признаков использовали критерий Колмогорова–Смирнова при уровне значимости 0,05. Статистические расчеты проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни и критерия Фишера (с определением медианы, 25-го и 75-го перцентилей (1-го и 3-го квартилей)).

Результаты

В исследование включены 40 пациентов. В 1-ю группу вошли пациенты ($n = 21$), которым в 1-е операционные сутки проведена инфузионная терапия со скоростью ≥ 4 мл/кг/сут, во 2-ю группу – пациенты ($n = 19$), которым инфузионную терапию проводили со скоростью < 4 мл/кг/сут. Медиана скорости инфузионной терапии в 1-е операционные сутки составила 4 мл/кг/сут. В обеих группах ведение пациентов осуществлялось в соответствии с концепцией ускоренного восстановления после операции (enhanced recovery after surgery, ERAS).

Предоперационные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

В 1-й группе 1 (4,76 %) пациент и во 2-й группе 2 (10,5 %) пациента не получали неoadъювантную терапию ($p = 0,596$).

Данные о периоде и продолжительности наблюдения в ОРИТ представлены в табл. 2. Компоненты крови, свежезамороженную плазму пациентам в ОРИТ

Таблица 1. Предоперационные характеристики пациентов

Table 1. Preoperative characteristics of patients

Характеристика Characteristic	1-я группа ($n = 21$) Group 1 ($n = 21$)	2-я группа ($n = 19$) Group 2 ($n = 19$)	<i>p</i>
Пол, n (%): Sex, n (%): мужской male женский female	16 (76,2) 5 (23,8)	14 (73,7) 5 (26,3)	1,000
Возраст, лет, Me [Q_1 – Q_3] Age, years, Me [Q_1 – Q_3]	64 [51–67]	61 [57–65]	0,957
Индекс массы тела, Me [Q_1 – Q_3], кг/м ² Body mass index, Me [Q_1 – Q_3], kg/m ²	22,7 [21,1–30,1]	24,4 [22,9–27,8]	0,768
Индекс коморбидности Чарлсона, Me [Q_1 – Q_3] Charlson's comorbidity index, Me [Q_1 – Q_3]	4 [3–5]	4 [3–5]	0,893
Статус по ECOG, Me [Q_1 – Q_3] ECOG status, Me [Q_1 – Q_3]	1 [1–1]	1 [1–1]	1,000

Окончание табл. 1

End of table 1

Характеристика Characteristic	1-я группа (n = 21) Group 1 (n = 21)	2-я группа (n = 19) Group 2 (n = 19)	p
Статус по классификации ASA (American Society of Anesthesiologists), n (%): ASA classification status, n (%):			
I	5 (23,8)	4 (21,0)	1,000
II	12 (57,1)	14 (73,7)	0,332
III	4 (19,1)	1 (5,3)	0,345
Новообразования пищевода, n (%) Neoplasms of the esophagus, n (%)	17 (81,0)	15 (79,4)	1,000
Кардиоэзофагеальный рак, n (%) Cardioesophageal cancer, n (%)	4 (19,0)	4 (20,6)	1,000
Дооперационная химиотерапия, n (%) Preoperative chemotherapy, n (%)	15 (71,4)	14 (71,7)	1,000
Дооперационная химиолучевая терапия, n (%) Preoperative chemoradiotherapy, n (%)	5 (23,8)	3 (15,8)	0,698
Уровень гемоглобина, г/л, Ме [Q ₁ -Q ₃] Hemoglobin level, g/L, Me [Q ₁ -Q ₃]	13,0 [11,6-14,3]	14,0 [12,8-14,4]	0,485
Уровень гематокрита, %, Ме [Q ₁ -Q ₃] Hematocrit, %, Me [Q ₁ -Q ₃]	38,9 [36,5-42,6]	41,7 [37,8-43,6]	0,375
Количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л, Ме [Q ₁ -Q ₃] Platelets, 10 ⁹ /L, Me [Q ₁ -Q ₃]	236 [212-269]	210 [167-270]	0,333

Таблица 2. Характеристика интраоперационного периода и периода нахождения пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), Ме [Q₁-Q₃]Table 2. Characteristics of the intraoperative period and the period of stay of patients in the intensive care unit (ICU), Me [Q₁-Q₃]

Показатель Parameter	1-я группа (n = 21) Group 1 (n = 21)	2-я группа (n = 19) Group 2 (n = 19)	p
Интраоперационный период Intraoperative period			
Длительность операции, мин Duration of the operation, min	480 [427-540]	510 [420-635]	0,519
Объем кровопотери, мл Blood loss, ml	200 [100-300]	200 [150-350]	0,893
Объем инфузионной терапии, мл Volume of infusion therapy, ml	4700 [4000-6000]	4000 [3200-4550]	0,027
Скорость инфузионной терапии, мл/кг/ч Rate of infusion therapy, ml/kg/hr	8,54 [6,2-10,0]	6,6 [5,8-8,8]	0,069
Инфузия норадреналина, мкг/кг/мин Norepinephrine infusion, mcg/kg/min	0,1 [0,1-0,1]	0,1 [0,1-0,15]	0,294
Почасовой темп диуреза, мл/кг/ч Hourly rate of diuresis, ml/kg/hr	1,56 [1,17-1,72]	1,34 [1,27-1,39]	0,457
Артериальное давление (среднее), мм рт. ст. Blood pressure (average), mmHg	67 [57-74]	65 [56-73]	0,881
Уровень лактата, ммоль/л Lactate, mmol/L	1,2 [0,9-1,6]	1 [0,9-2,0]	0,830
Экстубация в операционной, n (%) Extubation in the operating room, n (%)	19 (90,5)	18 (94,7)	1,000

Окончание табл. 2

End of table 2

Показатель Parameter	1-я группа (n = 21) Group 1 (n = 21)	2-я группа (n = 19) Group 2 (n = 19)	p
Период в ОРИТ (1-е операционные сутки) ICU period (1 st operating day)			
Объем инфузионной терапии, мл Volume of infusion therapy, mL	2500 [2100–2700]	2000 [2000–2700]	0,116
Скорость инфузионной терапии, мл/кг/ч Rate of infusion therapy, ml/kg/hr	2,29 [1,97–2,60]	2,08 [1,88–2,74]	0,707
Инфузия норадреналина, мкг/кг/мин Norepinephrine infusion, mcg/kg/min	0,05 [0–0,1]	0,1 [0–0,1]	0,156
Почасовой темп диуреза, мл/кг/ч Hourly rate of diuresis, ml/kg/hr	1,36 [1,23–1,56]	1,15 [1,05–1,46]	0,845
Артериальное давление (среднее), мм рт. ст. Blood pressure (average), mmHg	70 [58–76]	65 [52–74]	0,784
Уровень лактата, ммоль/л Lactate, mmol/L	2,1 [1,6–2,7]	2,05 [1,5–2,4]	0,461
Уровень гематокрита, % Hematocrit, %	35,2 [33,2–39,3]	39,2 [33,7–43,6]	0,294
Экстубация в ОРИТ, n (%) ICU extubation, n (%)	2 (9,5)	1 (5,3)	1,000

и во время операции не получали. Всем пациентам в ОРИТ через 12–14 ч после окончания оперативного вмешательства проводили профилактику тромбообразования препаратами низкомолекулярного гепарина.

На интраоперационном этапе объем инфузионной терапии в 1-й и 2-й группе различался ($p = 0,027$), однако на этапе нахождения пациентов в ОРИТ различий в объеме инфузионной терапии между 1-й и 2-й груп-

пами не было ($p = 0,116$). Общий объем инфузионной терапии 1-х операционных суток, включая интра- и послеоперационный период, позволил определить медиану суточной инфузионной терапии – 4 мл/кг/сут.

В табл. 3 представлены данные о продолжительности пребывания пациентов в стационаре и послеоперационных осложнениях у пациентов обеих групп. Девяностодневная летальность не отмечена ни в одной из групп.

Таблица 3. Послеоперационные исходы в зависимости от объема суточной инфузионной терапии

Table 3. Postoperative outcomes according to the volume of daily infusion therapy

Показатель Parameter	1-я группа (n = 21) Group 1 (n = 21)	2-я группа (n = 19) Group 2 (n = 19)	p
Всего случаев осложнений, n (%) Total number of complications, n (%)	10 (47,7)	16 (84,2)	0,021
Сердечно-сосудистые осложнения, n (%) Cardiovascular complications, n (%)	0	1 (5,3)	0,475
Острое повреждение почек, n (%) Acute kidney injury, n (%)	1 (4,8)	1 (5,3)	1,000
Тромбоз глубоких вен голени, n (%) Deep vein thrombosis of the lower leg, n (%)	1 (4,8)	6 (31,6)	0,039
Острое повреждение легких*, n (%) Acute lung injury*, n (%)	8 (38,1)	6 (31,6)	0,747

Окончание табл. 3

End of table 3

Показатель Parameter	1-я группа (n = 21) Group 1 (n = 21)	2-я группа (n = 19) Group 2 (n = 19)	p
Пневмония, n (%): Pneumonia, n (%):	0	1 (5,3)	1,000
односторонняя one-sided	0	1 (5,3)	1,000
двусторонняя two-sided	0	0	0
Осложнения ≥III степени тяжести по классификации Clavien–Dindo, n (%) Complications ≥III grade according to Clavien–Dindo classification, n (%)	8 (38,1)	8 (42,1)	1,000
Плеврит, потребовавший дренирования, n (%): Pleurisy requiring drainage, n (%):			
односторонний one-sided	5 (23,8)	4 (21,1)	1,000
двусторонний two-sided	3 (14,3)	4 (21,1)	0,661
Медиана длительности пребывания в стационаре, сут Median of length of hospital stay, days	17 (15–18)	16 (14–20)	0,707

*Острое повреждение легких диагностировали согласно клиническим рекомендациям Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» 2020 г. и в соответствии с «Берлинскими определениями» острого респираторного дистресс-синдрома.

*Acute lung injury was detected according to the clinical recommendations of the All-Russian Public Organization "Federation of Anesthesiologists and Intensive Care Physicians" (2020) and corresponded to the "Berlin definitions" of the acute respiratory distress syndrome.

Обсуждение

Злокачественные поражения пищевода, по данным GLOBOCAN за 2022 г. [13], находятся на 11-м месте в структуре онкологической заболеваемости, смертность при данной локализации новообразований составляет 2,6 % (от общего числа впервые зарегистрированных случаев рака). В России в 2022 г. было диагностировано 7139 новых случаев, в том числе III и IV стадии заболевания составили 28,1 и 32,2 % соответственно, 1-годичная летальность составила 59 % [14].

Несмотря на современные тенденции в области анестезиологии и хирургии, резекция пищевода по Льюису по-прежнему сопряжена с большим количеством осложнений. В нашей работе частота общих осложнений у пациентов 2-й группы, получивших интраоперационно 4000,0 [3200,0–4550,0] мл инфузии, составила 84,2 %, а у пациентов 1-й группы с объемом инфузии 4700,0 [4000,0–6000,0] мл – 47,7 % ($p = 0,021$). В метаанализе S. Nan и соавт. также отмечено, что ограничением объема инфузии не снижает частоту возникновения послеоперационных осложнений (отношение рисков 0,57; 95 % доверительный интервал 0,29–1,14) [12]. В работе D.P. Veelo и соавт., напротив, у пациентов с интраоперационным объемом инфузии 4000,0 [3350,0–4800,0] мл частота общих осложнений составила 19,1 %, что меньше, чем в группе с инфузией в объеме 4550,0 [3850,0–5175,0] мл, – 35,0 % ($p = 0,006$) [4]. Частота осложнений ≥III степени

тяжести по классификации Clavien–Dindo в указанной работе составила 34 % [4], в работе M. Paireder и соавт. – 21,7 % [15], в работе P. Parise и соавт. – 70 % [16]. В нашем исследовании осложнения ≥III степени тяжести по классификации Clavien–Dindo в 1-й группе пациентов составили 38,0 % и во 2-й – 42,1 % ($p = 1,000$). Нами не выявлено статистически значимых различий между группами по частоте развития сердечно-сосудистых осложнений ($p = 0,475$) и острого повреждения почек ($p = 1,000$). Такие же результаты были описаны в метаанализе S. Nan и соавт. [12] и работе T. Piranmekarorn и соавт. [17]: объем интраоперационной инфузии ≥3600 мл или менее этого значения не влиял на частоту сердечно-сосудистых осложнений ($p = 0,151$). Однако, по данным систематического обзора A. Dushianthan и соавт. [18] и исследования S. Wei и соавт. [19], сердечно-сосудистые, а также легочные осложнения были связаны с объемом суточной инфузии ≥6200 мл ($p = 0,022$; $p = 0,014$). В нашей работе количество возникших у пациентов легочных осложнений в 1-й и 2-й группе статистически значимо не различалось ($p = 0,472$).

У пациентов 2-й группы, получивших суточную инфузионную терапию со скоростью <4 мл/кг/сут, отмечено увеличение числа случаев венозных тромбозов без эпизодов тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) ($p = 0,039$). В литературе описаны лишь единичные эпизоды ТЭЛА: по данным систематического обзора

и метаанализа А. Dushianthan и соавт., в 28 исследованиях частота ТЭЛА не зависела от скорости проведения инфузионной терапии ($p = 0,81$) [18]; в работе S. Wei и соавт. частота встречаемости тромбозов и тромбоэмболий также не имела достоверных отличий при разной скорости проведения инфузионной терапии ($p = 0,681$) [19].

В нашей работе продолжительность нахождения в стационаре в 1-й и 2-й группах пациентов статистически значимо не различалась ($p = 0,707$), как и в работах В.А. Сизова и соавт. ($p = 0,088$) [11], S. Han и соавт. (разность средних значений 1,31; 95 % доверительный интервал $-3,00...0,38$) [12].

Летальность в обеих исследуемых нами группах пациентов не зафиксирована.

Заключение

По результатам работы выявлено, что количество возникших общих осложнений и частота встречаемости послеоперационных тромбозов глубоких вен голени у пациентов 2-й группы, получивших суточную инфузию в объеме <4 мл/кг/сут, выше, чем у пациентов 1-й группы.

Полученные в нашем исследовании данные необходимо учитывать при планировании инфузионной терапии у пациентов со злокачественными новообразованиями пищевода и кардиоэзофагеальным раком при резекциях пищевода по Льюису с эзофагопластикой желудком (комбинированным лапаротомным и торакотомным доступом справа).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Straatman J., van der Wielen N., Cuesta M.A. et al. Minimally invasive *versus* open esophageal resection: three-year follow-up of the previously reported randomized controlled trial: the TIME trial. *Ann Surg* 2017;266(2):232–6. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002171
2. Boers J., Joldersma A., van Dalsen A.D. et al. Intensified neoadjuvant chemoradiotherapy for patients with potentially resectable esophageal cancer: a retrospective cohort study. *Ann Surg Oncol* 2020;27(5):1520–8. DOI: 10.1245/s10434-019-08114-z
3. Raymond D.P., Seder C.W., Wright C.D. et al. Predictors of major morbidity or mortality after resection for esophageal cancer: a Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database Risk Adjustment Model. *Ann Thorac Surg* 2016;102(1):207–14. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.04.055
4. Veelo D.P., van Berge Henegouwen M.L., Ouweland K.S. et al. Effect of goal-directed therapy on outcome after esophageal surgery: a quality improvement study. *PLoS One* 2017;12(3):e0172806. DOI: 10.1371/journal.pone.0172806
5. Grocott M.P., Dushianthan A., Hamilton M.A. et al. Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes after surgery: a Cochrane Systematic Review. *Br J Anaesth* 2013;111(4):535–48. DOI: 10.1093/bja/aet155
6. Navarro L.H., Bloomstone J.A., Auler J.O. Jr. et al. Perioperative fluid therapy: a statement from the international Fluid Optimization Group. *Perioper Med (Lond)* 2015;4:3. DOI: 10.1186/s13741-015-0014-z
7. Assaad S., Popescu W., Perrino A. Fluid management in thoracic surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2013;26(1):31–9. DOI: 10.1097/ACO.0b013e32835c5cf5
8. Zhang J., Qiao H., He Z. et al. Intraoperative fluid management in open gastrointestinal surgery: goal-directed *versus* restrictive. *Clinics (Sao Paulo)* 2012;67(10):1149–55. DOI: 10.6061/clinics/2012(10)06
9. Kendrick J.B., Kaye A.D., Tong Y. et al. Goal-directed fluid therapy in the perioperative setting. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2019;35(Suppl 1):S29–S34. DOI: 10.4103/joacp.JOACP_26_18
10. Bellamy M.C. Wet, dry or something else? *Br J Anaesth* 2006;97(6):755–7. DOI: 10.1093/bja/ae1290
11. Сизов В.А., Раевская М.Б., Ковалерова Н.Б. и др. Интраоперационная инфузионная терапия при эзофагэктомии с одномоментной пластикой пищевода. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2017;(11):37–43. DOI: 10.17116/hirurgia20171137-43
12. Sizov V.A., Raevskaya M.B., Kovalerova N.B. et al. Intraoperative fluid therapy during esophagectomy followed by repair. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery* 2017;(11):37–43. (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia20171137-43
13. Han S., Wu X., Li P. et al. The impact of goal-directed fluid therapy on postoperative pulmonary complications in patients undergoing thoracic surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg* 2024;19(1):60. DOI: 10.1186/s13019-024-02519-y
14. Bray F., Laversanne M., Sung Y. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74(3):229–63. DOI: 10.3322/caac.21834
15. 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. The state of cancer care for the population of Russia in 2022. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Hertseny – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2023. 239 p. (In Russ.).
16. Paireder M., Asari R., Radlspöck W. et al. Esophageal resection in Austria – preparing a national registry. *Eur Surg* 2021;53:206–14. DOI: 10.1007/s10353-021-00734-8
17. Parise P., Elmore U., Fumagalli U. et al. Esophageal surgery in Italy. Criteria to identify the hospital units and the tertiary referral centers entitled to perform it. *Updates Surg* 2016;68(2):129–33. DOI: 10.1007/s13304-016-0374-z
18. Pipanmekaporn T., Punjasawadwong Y., Charuluxananan S.S. et al. Association of positive fluid balance and cardiovascular complications after thoracotomy for noncancer lesions. *Risk Manag Healthc Policy* 2014;7:121–9. DOI: 10.2147/RMHP.S64585
19. Dushianthan A., Knight M., Russell P., Grocott M.P. Goal-directed haemodynamic therapy (GDHT) in surgical patients: systematic review and meta-analysis of the impact of GDHT on post-operative pulmonary complications. *Perioper Med (Lond)* 2020;9:30. DOI: 10.1186/s13741-020-00161-5
20. Wei S., Tian J., Song X., Chen Y. Association of perioperative fluid balance and adverse surgical outcomes in esophageal cancer and esophagogastric junction cancer. *Ann Thorac Surg* 2008;86(1):266–72. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.03.017

Вклад авторов

А.В. Сытов: разработка концепции и дизайна исследования, написание и редактирование текста статьи;

О.С. Власенко: разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание и редактирование текста статьи;

Е.Н. Николаева: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, курирование пациентов, репортирование данных о нежелательных явлениях, написание текста статьи;

П.В. Кононец: разработка концепции и дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, редактирование статьи;

О.Б. Абу-Хайдар: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, курирование пациентов, репортирование данных о нежелательных явлениях;

М.А. Ибраев: получение данных для анализа, курирование пациентов, репортирование данных о нежелательных явлениях.

Authors' contributions

A.V. Sytov: development of the research concept and design, writing and editing of the article;

O.S. Vlasenko: development of the research concept and design, review of publications on the topic of the article, collecting and processing material, statistical data processing, writing and editing of the article;

E.N. Nikolaeva: development of the concept and design of the study, collection and processing of material, statistical data processing, patient supervision, reporting data on adverse events, article writing;

P.V. Kononets: development of the research concept and design, obtaining data for analysis, review of publications on the topic of the article, editing of the the article;

O.B. Abu-Haidar: review of publications on the topic of the article, obtaining data for analysis, supervising patients, reporting data on adverse events;

M.A. Ibraev: obtaining data for analysis, supervising patients, reporting data on adverse events.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Сытов / A.V. Sytov: <https://orcid.org/0000-0002-6426-3200>

О.С. Власенко / O.S. Vlasenko: <https://orcid.org/0000-0002-9135-0393>

Е.Н. Николаева / E.N. Nikolaeva: <https://orcid.org/0000-0002-6568-8630>

П.В. Кононец / P.V. Kononets: <https://orcid.org/0000-0003-4744-6141>

О.Б. Абу-Хайдар / O.B. Abu-Haidar: <https://orcid.org/0000-0002-7045-0977>

М.А. Ибраев / M.A. Ibraev: <https://orcid.org/0000-0002-5506-6993>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Использовали только те методики лечения и обследования пациентов, которые рекомендованы к применению Минздравом России. Исследование одобрено комитетом по биоэтике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. All used treatment and examination techniques were recommended by the Ministry of Health of Russia. The study was approved by the Bioethics Committee of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia. All patients signed an informed consents to participate in the study.

Статья поступила: 02.04.2025. **Принята к публикации:** 28.04.2025. **Опубликована онлайн:** 01.07.2025.

Article submitted: 02.04.2025. **Accepted for publication:** 28.04.2025. **Published online:** 01.07.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-2-27-33>

Состояние и перспективы использования низкоэнергетического лазерного излучения ранних лучевых повреждений в лечении больных с опухолями головы и шеи

С.Б. Алиева, И.А. Задеренко, М.В. Черных, Д.И. Федосеенко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Севил Багатуровна Алиева drsevil@mail.ru

Низкоэнергетическое лазерное излучение, обладая противовоспалительным, биостимулирующим и обезболивающим эффектами, может быть использовано для профилактики и лечения лучевой эритемы кожи и постлучевого мукозита.

Мы проанализировали публикации, посвященные использованию лазерной терапии у пациентов с опухолями головы и шеи, проходящих лучевую и химиолучевую терапию.

На сегодняшний день нет стандартизированных параметров методики использования лазерного излучения с профилактической и лечебной целями при лучевых повреждениях кожи и слизистой оболочки. Необходимо дальнейшее изучение параметров применения низкоэнергетической лазерной терапии как для лечения лучевых осложнений у больных с опухолями головы и шеи, так и для профилактики частоты и выраженности ранних и поздних лучевых повреждений.

Ключевые слова: лучевой мукозит, лучевой дерматит, лазерная терапия, мощность дозы

Для цитирования: Алиева С.Б., Задеренко И.А., Черных М.В., Федосеенко Д.И. Состояние и перспективы использования низкоэнергетического лазерного излучения ранних лучевых повреждений в лечении больных с опухолями головы и шеи. Поддерживающая терапия в онкологии 2025;2(2):27–33.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-2-27-33>

Current state and prospects of using low-energy laser radiation for early radiation damage in the treatment of head and neck tumors

Sevil B. Alieva, Igor A. Zaderenko, Marina V. Chernykh, Dmitriy I. Fedoseenko

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Sevil Bagaturvna Alieva drsevil@mail.ru

Low-energy laser radiation, having anti-inflammatory, biostimulating and analgesic effects, can be used for the prevention and treatment of radiation erythema of the skin and post-radiation mucositis.

We analyzed publications devoted to the use of laser therapy in patients with head and neck tumors undergoing radiation and chemoradiation therapy.

To date, there are no standardized parameters for the technique of using laser radiation for preventive and therapeutic purposes in case of radiation damage to the skin and mucous membrane. All this requires further study of the parameters of using low-energy laser therapy, both for the treatment of radiation complications in patients with head and neck tumors, and for the prevention of the frequency and severity of early and late radiation injuries.

Keywords: radiation mucositis, radiation dermatitis, laser therapy, dose rate

For citation: Alieva S.B., Zaderenko I.A., Chernykh M.V., Fedoseenko D.I. Current state and prospects of using low-energy laser radiation for early radiation damage in the treatment of head and neck tumors. *Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology* 2025;2(2):27–33. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-2-27-33>

Введение

Слово «лазер» (laser) возникло как аббревиатура, состоящая из 5 начальных букв английских слов *light amplification by stimulated emission of radiation*, что в переводе означает «усиление света с помощью стимулированного излучения» [1]. Первые работы по изучению лазерного (вынужденного) излучения принадлежат выдающимся российским ученым — академиком Н.Г. Басову и А.М. Прохорову, а также американцам А. Schawlow и С. Townes, независимо друг от друга разработавшим систему устройств, которые они назвали «мазеры» (1952–1957 гг.) [2, 3].

Клинические исследования биологического действия лазерного излучения на ткани и организм в целом впервые были начаты в Киеве под руководством академика Академии медицинских наук СССР Р.Е. Кавецкого [4]. Начиная с этого периода лазерное излучение широко применяется в клинической практике как противовоспалительное, стимулирующее средство для восстановления гомеостаза. К настоящему времени сконструированы и используются в клинической практике различные варианты квантовых генераторов с разными длиной волны и мощностью дозы излучения. Для лечения больных в основном применяют низкоэнергетические гелий-неоновые генераторы с длиной волны 630 нм и генераторы с инфракрасным излучением с длиной волны 890 нм. Глубина проникновения лазерного излучения в ткани при длине волны 630 нм составляет 15 мм, при длине волны 890 нм — 70 мм.

За рубежом наибольшую известность в области излучения низкоинтенсивных лазеров получили исследования венгерского ученого Е. Mester на изолированных клетках и в эксперименте на животных, который показал отсутствие роста экспериментального рака под влиянием облучения гелий-неоновым лазером, а в дальнейших работах обнаружил биостимулирующий эффект на раны и живые ткани [5].

Согласно имеющимся данным о механизмах действия низкоэнергетических лазеров на биологические структуры, лазерное излучение не обладает противоопухолевым эффектом и под влиянием лазерного облучения в тканях наблюдаются следующие процессы:

- усиление микроциркуляции крови в тканях;
- стимуляция ангиогенеза;
- усиление пролиферативных процессов в тканях;
- стимуляция синтеза коллагена;
- активация Т- и В-клеточного иммунитета;

- активация клеточных элементов мононуклеарных систем;
- активация гуморального и клеточного иммунитета, восстановление нарушенного гомеостаза организма.

Указанные выше свойства низкоэнергетического лазерного излучения, в первую очередь противовоспалительные, могут быть использованы для профилактики и лечения лучевой эритемы кожи и постлучевого мукозита.

Мы бы хотели остановиться на применении лазерного излучения в лечении и профилактике лучевых повреждений при опухолях головы и шеи.

Основными методами лечения местно-распространенного рака области головы и шеи являются комбинированный и химиолучевой. Несмотря на появление усовершенствованной техники подведения дозы облучения к опухоли, прилежащие здоровые органы и ткани неизбежно получают определенную лучевую нагрузку, а добавление химиотерапии влечет за собой суммацию побочных реакций и осложнений от двух одновременно применяемых методов лечения. Это приводит к развитию выраженных лучевых реакций, сопровождающихся нарушением питания, и вынужденным перерывам во время курса лечения, что ухудшает его ближайшие и отдаленные результаты. К наиболее распространенным ранним побочным эффектам, возникающим в ходе лучевой терапии у больных с опухолями головы и шеи, относят мукозит (эпителиит) и лучевую дерматит [6, 7]. По данным большого обзора А. Trotti и соавт., частота возникновения мукозита при конвенциональной лучевой терапии у больных с опухолями головы и шеи достигала 97 %, а при ускоренных вариантах фракционирования увеличивалась до 100 %, при проведении химиолучевой терапии составляла 89 % [8]. В ретроспективном исследовании L.S. Elting и соавт., включившем 204 пациента с раком головы и шеи, которые получали одновременную химиолучевую терапию, мукозит наблюдался у 91 % пациентов, в том числе I степени — у 4 %, II степени — у 21 %, III степени — у 60 % и IV степени — у 6 % [9].

Тяжесть лучевых реакций зависит от общей дозы облучения, дозы за фракцию, общего времени лечения, типа и энергии пучка, площади поверхности кожи, подвергшейся облучению, использования одновременной химиолучевой терапии с таргетной терапией или без нее и индивидуальных факторов риска.

Низкоэнергетическое лазерное излучение путем воздействия в воспалительную фазу и активации

синтеза противовоспалительных соединений способно снизить частоту и выраженность как ранних, так и поздних осложнений лучевой терапии. Тем не менее использование низкоэнергетического лазерного излучения в целях профилактики лучевых повреждений кожи и мукозита при опухолях головы и шеи по-прежнему остается малоизученным. Имеется очень мало публикаций, посвященных клиническому использованию лазерного излучения при опухолях головы и шеи. Даже среди имеющегося минимального объема исследований выводы авторов порой противоречат друг другу, а сопоставить полученный клинический материал практически невозможно из-за различных условий облучения и величин поглощенных доз.

В настоящей работе представлен краткий обзор результатов современных зарубежных исследований по применению лазерной терапии для профилактики и лечения ранних лучевых повреждений кожи и слизистой оболочки у больных раком области головы и шеи.

Патогенез лучевого мукозита и дерматита

Согласно современному пониманию, патогенез лучевого мукозита носит многофакторный характер, возникновение этого воспалительного состояния предполагает каскад взаимосвязанных изменений в различных тканевых структурах. Воспаление, вызванное образованием избыточных активных форм кислорода, и активация транскрипционного ядерного фактора (NF- κ B) являются ключевыми аспектами патогенеза лучевого мукозита [7]. Важная роль принадлежит также микрососудистым повреждениям, образованию провоспалительных цитокинов, взаимодействию хозяина с микробиомом и изменениям внеклеточного матрикса [10]. Кроме того, такие активно применяемые таргетные препараты, как ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и ингибиторы рецептора тирозинкиназы, при проведении одновременной химиолучевой терапии также могут усиливать выраженность явлений лучевого мукозита с развитием акнеформной сыпи на коже.

Патогенез лучевого дерматита обусловлен воздействием на кожу высокоэнергетического физического излучения, которое напрямую повреждает молекулы ДНК эпидермальных клеток человека, эндотелиальных клеток сосудов, клеток Лангерганса, приводя к развитию воспалительного процесса [11]. Индуцированное радиацией образование свободных радикалов вызывает повреждение ДНК и высвобождение воспалительных цитокинов, в основном интерлейкинов 1 и 6 [12]. Этот процесс приводит к развитию эритемы, отека и изъязвления кожи. Поздние изменения, вызванные лучевой терапией и затрагивающие кожу, характеризуются потерей фолликулярных структур, увеличением количества коллагена, повреждением эластичных волокон в дерме и истончением эпидермиса [13]. Считают, что

трансформирующий фактор роста β играет центральную роль в генезе фиброза тканей, обусловленного лучевой терапией. Лучевой дерматит отрицательно влияет на косметический результат и функциональный статус, снижает качество жизни, особенно у пациентов с дерматитом, осложненным вторичной инфекцией [14].

Обзор результатов современных зарубежных исследований

Лучевой дерматит

Лучевой дерматит характеризуется такими явлениями, как эритема, отшелушивание эпителия, язвы, боль и пигментация кожи. Реакции средней и тяжелой степени в виде влажного эпидермита, приводящие в последующем к поздним лучевым повреждениям, таким как фиброз и телеангиоэктазии, развиваются примерно у 36 % пациентов. Несмотря на техническое усовершенствование способов проведения лучевой терапии (например, применение интенсивно-модулированной лучевой терапии), способствующих снижению дозы на нормальные пограничные ткани, лучевой дерматит остается проблемой, которая отрицательно влияет на качество жизни пациента, ухудшает косметический эффект, приводит к вынужденным перерывам в лечении и, соответственно, снижает его эффективность.

Многолетний опыт клинического применения низкоэнергетического лазерного излучения красного и инфракрасного диапазонов спектра (длина волны 630–650 и 800–900 нм) при обработке раневой поверхности после ожогов дал хорошие результаты с точки зрения снижения интенсивности боли и профилактики инфекционных осложнений, что и стало основой для использования этой методики в лечении лучевых дерматитов. Большинство опубликованных работ в основном посвящены использованию лазерного излучения при лечении больных раком молочной железы, а работы, посвященные опухолям головы и шеи, единичны [15].

На сегодняшний день опубликовано лишь несколько клинических исследований применения низкоинтенсивного лазерного излучения у пациентов с опухолями головы и шеи при лучевом дерматите.

В исследовании X. Zhang и соавт. 60 больных с опухолями головы и шеи были рандомизированы на 2 группы по 30 пациентов. Пациенты контрольной и экспериментальной групп получали ежедневный стандартный уход за кожей местными средствами. В экспериментальной группе в дополнение к ежедневному уходу пациентам проводили лазерную терапию в течение 10 мин 2 раза в день на протяжении всего курса лечения. Сравнительную оценку интенсивности болевого синдрома и состояния кожи пациентов в обеих группах осуществляли ежедневно. Применение лазерной терапии привело к существенному снижению интенсивности дерматита – в 60 % случаев отмечались реакции I–II степени,

III степень не была зафиксирована ни у одного больного, в то время как в контрольной группе у 93 % пациентов наблюдалась токсичность I–III степени, причем у 30 % пациентов – реакция кожи III степени [16].

J.H. Park и соавт. провели пилотное исследование с участием 33 пациентов с опухолями головы и шеи. Все пациенты получали стандартный уход за кожей, который включал местное применение увлажняющего крема 2 раза в день. В случае болезненной кожной реакции использовали пенную абсорбирующую самоклеящуюся силиконовую повязку. При бактериальной инфекции применяли местные антибиотики. Всем пациентам проводили лазерную терапию 3 раза в неделю с длиной волны 590–830 нм, мощностью 60 Дж/см², 100 мВт/см². По окончании лучевой терапии примерно у 39 % пациентов наблюдалась кожная реакция II степени, реакции III степени не зафиксировано ни у одного больного [17].

С целью оценки эффективности лечения и качества жизни у пациентов с опухолями головы и шеи при использовании лазерного излучения J. Robijns и соавт. провели исследование, включившее 46 пациентов, которые были распределены на 2 группы [18]. Сеансы лазерной терапии начинали с 1-го дня лучевой терапии и до окончания курса – 2 раза в неделю, 14 сеансов на аппарате ASA Srl (Италия). В контрольной группе лазерную терапию не проводили. Для оценки тяжести кожных реакций использовали 2 разные системы оценок – NCI-CTCAE v4.03 и RISRAS. Результаты оценивали в 1-й день лучевой терапии после суммарной очаговой дозы 40 Гр и в последний день облучения (60–70 Гр). При дозе 40 Гр не было никакой существенной разницы в проявлениях кожной токсичности между контрольной группой и группой лазерной терапии ($p = 0,57$). К концу курса лучевой терапии в контрольной группе частота кожных реакций II степени составила 61 %, III степени – 17 % ($p = 0,01$). Напротив, в группе пациентов, получавших лазерную терапию, дерматит II степени был отмечен всего лишь у 29 % больных, в то время как реакции III степени не было ни у одного больного. Таким образом, у значительно большего числа пациентов контрольной группы (77,8 %) была отмечена токсичность II–III степени по сравнению с группой, получавшей лазерную терапию (28,6 %) ($p = 0,002$). Несмотря на небольшое число пациентов в исследовании, авторы пришли к выводу, что лазерная терапия значительно снижает тяжесть лучевого дерматита.

Лучевой мукозит

Лучевой мукозит – болезненное и изнурительное состояние, характеризующееся повреждением слизистого барьера, проявляющееся в виде воспаления, эритемы и изъязвления слизистых оболочек, выстилающих пищеварительный тракт. Это одно из наиболее часто встречающихся посттерапевтических осложнений

лучевой и химиолучевой терапии. Частота его составляет ~60 % у пациентов, проходящих лучевую терапию, и 90–100 % – у больных, проходящих химиолучевое лечение. По данным разных авторов, около 19 % больных с мукозитами II–III степени нуждаются в госпитализации и интенсивной поддерживающей терапии из-за тяжести состояния [7]. Все это негативно влияет на качество жизни пациентов, приводит к вынужденным перерывам в лечении из-за вызванного эпителиитом эмоционального и физического стресса. Более того, многие факторы могут усугубить как распространенность, так и тяжесть мукозита, связанного с лечением рака. К ним относят пожилой возраст (>65 лет), плохую гигиену полости рта, гипофункцию слюнных желез, плохую санацию полости рта, алиментарные нарушения и сопутствующие заболевания, такие как диабет.

В литературе представлены данные, убедительно показывающие эффективность лазерного излучения в лечении острого мукозита. Так, H.S. Antunes и соавт. по результатам проспективного рандомизированного исследования III фазы, включившего 94 пациента с плоскоклеточным раком головы и шеи, проходивших курс химиолучевого лечения на основе цисплатина, сообщили о 6-кратном снижении частоты острого мукозита III–IV степени по сравнению с контрольной группой (6,4 % против 40,5 %). Лазерную терапию проводили на аппарате InGaAlP с длиной волны 660 нм, мощностью 100 мВт, 1 Дж, 4 Дж/см². Авторы отметили анальгезирующее действие и лучшую социальную адаптацию в группе лазерной терапии [13].

При сравнении этих данных с результатами работы A. Gouvêia de Lima и соавт. [19], которые были несколько хуже (у 22 % пациентов на фоне применения лазерного излучения развился мукозит III–IV степени), важно отметить, что в исследовании H.S. Antunes и соавт. [13] применялась в 10 раз более высокая мощность и энергия лазерного излучения (100 мВт и 1 Дж против 10 мВт и 0,1 Дж). Аналогично в исследованиях C.G. Carvalho и соавт. [20] и A.P. Gautam и соавт. [21] также использовали низкую мощность излучения, и частота мукозита III степени составила 60 и 29 % соответственно. Таким образом, мощность лазерного излучения имеет решающее влияние на эффективность лазерной терапии.

Вопросы о возможности влияния низкоинтенсивного лазерного излучения на рост или пролиферацию клеток опухоли обсуждаются на протяжении нескольких десятилетий. Еще в 60-е и 70-е годы прошлого столетия были проведены тысячи исследований в десятках стран мира, доказывающих безопасность применения низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексном лечении и реабилитации онкологических больных [22–26]. Например, в ретроспективном анализе T.V. Brandão и соавт., включившем данные 152 пациентов с распространенным плоскоклеточным раком полости рта, получавших профилактическое лазерное облучение,

было установлено, что профилактическое использование низкоинтенсивного лазерного излучения не оказывало влияния на результаты лечения первичного рака, возникновение рецидива или вторых опухолей [27]. К сожалению, до сих пор данные литературы по этому вопросу противоречивы. С учетом этих фактов необходимо избегать облучения тканей в области опухоли во время сеанса лазерной терапии. В то же время в единственном исследовании бразильских авторов Н.С. Antunes и соавт. было высказано предположение о радиомодифицирующем действии лазерного излучения при использовании его до начала сеанса лучевой терапии. Были оценены результаты лечения 94 пациентов с раком ротоглотки, носоглотки и гортаноглотки, подвергшихся традиционной химиолучевой терапии. Лазерную терапию проводили с использованием аппарата InGaAlP с длиной волны 660 нм, мощностью 100 мВт, 1 Дж, 4 Дж/см² до начала сеанса лучевой терапии. У пациентов, получавших низкоинтенсивное лазерное излучение, наблюдался статистически значимый лучший полный ответ на лечение (89,1 %) по сравнению с контрольной группой (67,4 %) ($p = 0,013$). У пациентов, подвергшихся лазерной терапии, показатели безрецидивной выживаемости были выше, чем у пациентов контрольной группы (61,7 % против 40,4 %), и имели тенденцию к улучшению общей выживаемости (57,4 % против 40,4 %) [28].

В работе R.G. Soares и соавт. была проанализирована эффективность лазерной терапии с использованием различной длины волны: 1-я группа получала лазерную терапию с использованием длины волны 660 и 808 нм, 2-я группа — только с длиной волны 660 нм. Лечение проводили 2 раза в неделю. Сочетание красного и инфракрасного излучения в более высокой дозе (300 Дж/см²) снизило частоту и выраженность мукозита полости рта и необходимость назначения анальгетиков [29].

Периодичность и длительность проведения процедуры также имеют немаловажное значение. Так, на основании результатов исследования, проведенного на животных G.Y. Ng и соавт. [30], было сделано предположение, что увеличение количества сеансов лазерной терапии имеет решающее значение для улучшения восстановления тканей после травмы у животных, что было подтверждено в работе A. Simões и соавт. [31] с участием пациентов с опухолями головы и шеи, когда сеансы лазерной терапии выполняли 3 раза в неделю. Также в рандомизированном исследовании III фазы,

проведенном F. Legouté и соавт., 83 пациента с раком полости рта и орофарингеальной области III–IV стадии получали низкоинтенсивное лазерное излучение ежедневно после сеанса лучевой терапии при наличии мукозита \geq II степени. Пациенты хорошо переносили лечение, отмечались выраженный анальгезирующий и противовоспалительный эффекты [32].

Заключение

Ранние и поздние осложнения, вызванные лучевой и химиолучевой терапией у пациентов с опухолями головы и шеи, представляют собой серьезную клиническую проблему. По данным разных авторов, выраженные ранние лучевые реакции являются предиктором поздних лучевых осложнений. Таким образом, профилактическое лечение во время и после курса лучевой и химиолучевой терапии может не только снизить риск развития острых лучевых реакций, но и повлиять на риск возникновения поздних осложнений.

Низкоэнергетическое лазерное излучение — безопасный, эффективный, неинвазивный и недорогой метод лечения и профилактики дерматита и мукозита. Однако анализ данных литературы показывает, что на сегодняшний день нет стандартизированных параметров методики использования лазерного излучения с целью излечения или уменьшения лучевых повреждений нормальных тканей. Одни авторы используют его после окончания лучевой терапии при уже развившихся лучевых повреждениях, другие — в процессе лучевой терапии перед каждым сеансом облучения. На наш взгляд, основой для обеспечения наиболее эффективной методики является строгое и максимально педантичное определение следующих параметров: длина волны, режим работы лазерного источника, мощность, время экспозиции, выбор методики, локализации расположения излучателя (лазерной головки), периодичность проведения процедуры. Все это требует дальнейшего изучения параметров применения низкоэнергетической лазерной терапии как для лечения лучевых осложнений у больных с опухолями головы и шеи, так и для профилактики частоты и выраженности ранних и поздних лучевых повреждений.

Таким образом, низкоинтенсивное лазерное излучение является перспективным и многообещающим методом лечения лучевых повреждений, который требует дополнительного изучения (из-за неоднородности имеющихся данных и отсутствия стандартизированного протокола) с помощью хорошо спланированных и длительных клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дунаев А.В. Физико-технические основы низкоинтенсивной лазерной терапии. М.: Lambert Academic Publishing, 2012. 286 с. Dunaev A.V. Physico-technical fundamentals of low-intensity laser therapy. Moscow: Lambert Academic Publishing, 2012. 286 p. (In Russ.).
2. Basov N.G., Prokhorov A.M. Application of molecular beams to radiospectroscopic study of rotational molecules spectra. *J Exp Theor Phys* 1955;27:431–8.
3. Schawlow A., Townes C. Infrared and optical masers. *Phys Rev* 1958;112(6):1940–9. DOI: 10.1103/PhysRev.112.1940
4. Применение радиоэлектронных приборов в биологии и медицине. Сб. статей. АН УССР, Институт проблем онкологии. Киев: Nauk. dumka, 1976. 376 с. Application of radio-electronic devices in biology and medicine. Collection of articles. Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, Institute of Problems of Oncology. Kiev: Nauk. dumka, 1976. 376 p. (In Russ.).
5. Mester E., Ludány G., Sellyei M. et al. [Studies on the inhibiting and activating effects of laser beams (In German)]. *Langenbecks Arch Chir* 1968;322:1022–7. DOI: 10.1007/BF02453990
6. Buentzel J., Glatzel M., Frohldi D. et al. Late toxicities due to multimodal treatment of head and neck cancer (HNC). *Radiother Oncol* 2004;73(suppl 1):abst.716. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2015.05.002
7. Sonis S.T. A biological approach to mucositis. *J Support Oncol* 2004;2(1):21–32; discussion 35–6.
8. Trotti A., Bellm L.A., Epstein J.B. et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol* 2003;66(3):253–62. DOI: 10.1016/s0167-8140(02)00404-8
9. Elting L.S., Keefe D.M., Sonis S.T. et al. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy. *Cancer* 2008;113(10):2704–13. DOI: 10.1002/cncr.23898
10. Russi E.G., Raber-Durlacher J.E., Sonis S.T. Local and systemic pathogenesis and consequences of regimen-induced inflammatory responses in patients with head and neck cancer receiving chemoradiation. *Mediat Inflamm* 2014;2014:518261. DOI: 10.1155/2014/518261
11. Salvo N., Barnes E., van Draanen J. et al. Prophylaxis and management of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review of the literature. *Curr Oncol* 2010;17(4):94–112. DOI: 10.3747/co.v17i4.493
12. Hymes S.R., Strom E.A., Fife C. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment 2006. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(1):28–46. DOI: 10.1016/j.jaad.2005.08.054
13. Antunes H.S., Herchenhorn D., Small I.A. et al. Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation. *Radiother Oncol* 2013;109(2):297–302. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.08.010
14. Bernier J., Bonner J., Vermorken J.B. et al. Consensus guidelines for the management of radiation dermatitis and coexisting acne-like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2008;19(1):142–9. DOI: 10.1093/annonc/mdm400
15. Gobbo M., Rico V., Marta G.N. et al. Photobiomodulation therapy for the prevention of acute radiation dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2023;31(4):227. DOI: 10.1007/s00520-023-07673-y
16. Zhang X., Li H., Li Q. et al. Application of red light phototherapy in the treatment of radioactive dermatitis in patients with head and neck cancer *World J Surg Oncol* 2018;16(1):222. DOI: 10.1186/s12957-018-1522-3
17. Park J.H., Byun H.J., Lee J.H. et al. Feasibility of photobiomodulation therapy for the prevention of radiodermatitis: a single-institution pilot study. *Lasers Med Sci* 2020;35(5):1119–27. DOI: 10.1007/s10103-019-02930-1
18. Robijns J., Lodewijckx J., Claes S. et al. Photobiomodulation therapy for the prevention of acute radiation dermatitis in head and neck cancer patients (DERMISHEAD trial). *Radiother Oncol* 2021;158:268–75. DOI: 10.1016/j.radonc.2021.03.002
19. Gouvêia de Lima A., Villar R.G., Castro G. Jr. et al. Oral mucositis prevention by low-level laser therapy in head and neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy: a phase III randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(1):270–5. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.012
20. Carvalho C.G., Medeiros-Filho J.B., Ferreira M.C. Guide for health professionals addressing oral care for individuals in oncological treatment based on scientific evidence. *Support Care Cancer* 2018;26(8):2651–61. DOI: 10.1007/s00520-018-4111-7
21. Gautam A.P., Fernandes D.J., Vidyasagar M.S., Maiya G.A. Low level helium neon laser therapy for chemoradiotherapy induced oral mucositis in oral cancer patients – a randomized controlled trial. *Oral Oncol* 2012;48(9):893–7. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2012.03.008
22. Зырянов Б.Н., Евтушенко В.А., Кицманюк З.Д. Низкоинтенсивная лазерная терапия в онкологии. Томск: Scientific and technical translations, 1998. 335 с. Zyryanov B.N., Yevtushenko V.A., Kitsmanyuk Z.D. Low-intensity laser therapy in oncology. Tomsk: Scientific and technical translations, 1998. 335 p. (In Russ.).
23. Jadaud E., Bensadoun R. Low-level laser therapy: a standard of supportive care for cancer therapy-induced oral mucositis in head and neck cancer patients? *Laser Ther* 2012;21(4):297–303. DOI: 10.5978/islsm.12-RE-01
24. Law P.P.W., Cheing G.L.Y., Tsui A.Y.Y. Does transcutaneous electrical nerve stimulation improve the physical performance of people with knee osteoarthritis? *J Clin Rheumatol* 2004;10(6):295–9. DOI: 10.1097/01.rhu.0000147047.77460.b0
25. Santana-Blank L., Rodríguez-Santana E., Santana Rodríguez K.E. Concurrence of emerging developments in photobiomodulation and cancer. *Photomed Laser Surg* 2012;30(11):615–6. DOI: 10.1089/pho.2012.3374
26. Migliorati C., Hewson I., Lalla R.V. et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. *Supportive Care Cancer* 2013;21(1):333–41. DOI: 10.1007/s00520-012-1605-6
27. Brandão T.B., Morais-Faria K., Ribeiro A.C.P. et al. Locally advanced oral squamous cell carcinoma patients treated with photobiomodulation for prevention of oral mucositis: retrospective outcomes and safety analyses. *Support Care Cancer* 2018;26(7):2417–23. DOI: 10.1007/s00520-018-4046-z
28. Antunes H.S., Herchenhorn D., Small I.A. et al. Long-term survival of a randomized phase III trial of head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation therapy with or without low-level laser therapy (LLLT) to prevent oral mucositis. *Oral Oncol* 2017;71:11–5. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2017.05.018
29. Soares R.G., Farias L.C., da Silva Menezes A.S. et al. Treatment of mucositis with combined 660- and 808-nm-wavelength low-level laser therapy reduced mucositis grade, pain, and use of analgesics: a parallel, single-blind, two-arm controlled study. *Lasers Med Sci* 2018;33(8):1813–9. DOI: 10.1007/s10103-018-2549-y
30. Ng G.Y., Fung D.T., Leung M.C., Guo X. Comparison of single and multiple applications of GaAlAs laser on rat medial collateral ligament repair. *Lasers Surg Med* 2004;34(3):285–9. DOI: 10.1002/lsm.20015

31. Simões A., Eduardo F.P., Luiz A.C. et al. Laser phototherapy as topical prophylaxis against head and neck cancer radiotherapy-induced oral mucositis: comparison between low and high/ low power lasers. *Lasers Surg Med* 2009;41(4):264–70. DOI: 10.1002/lsm.20758
32. Legouté F., Bensadoun R.-J., Seegers V. et al. Low-level laser therapy in treatment of chemoradiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer: results of a randomised, triple blind, multicentre phase III trial. *Radiat Oncol* 2019;14(1):83. DOI: 10.1186/s13014-019-1292-2

Вклад авторов

С.Б. Алиева: анализ данных, написание текста статьи;
И.А. Задеренко: разработка дизайна исследования;
М.В. Черных, Д.И. Федосеенко: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

S.B. Aliyeva: data analysis, article writing;
I.A. Zaderenko: research design development;
M.V. Chernykh, D.I. Fedoseenko: review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.Б. Алиева / S.B. Aliyeva: <https://orcid.org/0000-0002-6835-5567>
И.А. Задеренко / I.A. Zaderenko: <https://orcid.org/0000-0003-0183-4827>
М.В. Черных / M.V. Chernykh: <https://orcid.org/0000-0003-4944-4035>
Д.И. Федосеенко / D.I. Fedoseenko: <https://orcid.org/0000-0001-5231-9927>

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.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-2-34-43>

Методы коррекции гепатотоксичности в клинической практике

В.А. Иванов, А.Т. Гаттарова, Д.Д. Сакаева*Клиника «БГМУ», ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450083 Уфа, ул. Шафиева, 2***Контакты:** Виталий Алексеевич Иванов ooplt.doc.ivanov@gmail.com

Гепатотоксичность – повреждение клеток печени (гепатоцитов), вызванное токсичными веществами, включая лекарственные препараты, химические соединения и другие ксенобиотики. Симптоматика варьирует от легкого дискомфорта до серьезных нарушений, таких как фульминантная печеночная недостаточность. В обзоре рассмотрены виды и механизмы развития гепатотоксичности, аспекты диагностики и методы гепатопротекции на фоне противоопухолевой лекарственной терапии.

Ключевые слова: гепатотоксичность, гепатопротектор, лекарственно-индуцированное поражение печени**Для цитирования:** Иванов В.А., Гаттарова А.Т., Сакаева Д.Д. Методы коррекции гепатотоксичности в клинической практике. Поддерживающая терапия в онкологии 2025;2(2):34–43.DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-2-34-43>

Methods of correction of hepatotoxicity in clinical practice

*Vitaly A. Ivanov, Adele T. Gattarova, Dina D. Sakaeva**Clinic of the Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Shafieva St., Ufa 450083, Russia***Contacts:** Vitaly Alekseevich Ivanov ooplt.doc.ivanov@gmail.com

Hepatotoxicity is damage to liver cells (hepatocytes) caused by toxic substances, including drugs, chemical compounds and other xenobiotics. Symptoms range from mild discomfort to serious disorders such as fulminant liver failure.

The review examines the types and mechanisms of hepatotoxicity, diagnostic aspects and methods of hepatoprotection against the background of antitumor drug therapy.

Keywords: hepatotoxicity, hepatoprotector, drug-induced liver damage**For citation:** Ivanov V.A., Gattarova A.T., Sakaeva D.D. Methods of correction of hepatotoxicity in clinical practice. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2025;2(2):34–43. (In Russ.).DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-2-34-43>

Введение

Гепатотоксичность (ГТ) – прямое повреждение клеток печени (гепатоцитов), блокада метаболических процессов в печени, вызванные чужеродными веществами (ксенобиотиками), или состояние, развившееся вследствие опухолевого поражения, иммуносупрессии, вирусных гепатитов, дефицита поступления питательных веществ. Частным случаем ГТ является лекарственно-индуцированное поражение печени (ЛИПП) – острое или хроническое повреждение гепатоцитов, вызванное лекарственными препаратами,

биологически активными добавками или растительными соединениями.

Печень – одна из самых крупных желез внешней секреции организма. Она обеспечивает большую часть катаболизма ксенобиотиков, попадающих в организм с пищей или из окружающей среды, благодаря своему ферментативному аппарату, анатомическому расположению и обильному кровоснабжению. Этот процесс, называемый детоксикацией, направлен на то, чтобы сделать эти ксенобиотики более гидрофильными, облегчить их выведение из организма. Однако эти особенности

печени делают ее мишенью для всякого рода токсичных соединений [1]. Действительно, несмотря на то что большинство реакций катаболизма приводят к образованию менее токсичных веществ, чем исходная молекула, эти изменения довольно часто вызывают образование более токсичных метаболитов.

Высокая чувствительность печеночной паренхимы к действию лекарств объясняется тем, что этот орган является первым на пути метаболизма ксенобиотиков.

В основе развития лекарственных повреждений печени лежат сложные процессы биохимических трансформаций и тканевых ответов организма. Различают 2 основных механизма повреждающего действия медикаментов: токсический, который, в свою очередь, делится на прямой и непрямой, и идиосинкразический.

Прямое поражение основано на образовании большого количества токсичных субстанций и высокореактивных молекул при участии ферментных систем, которые усиливают перекисное окисление липидов в мембранах, что, в свою очередь, сопровождается повышением их проницаемости, нарушением баланса клеточных ионов, снижением уровня аденозинтрифосфа, нарушением жизненно важных функций и, как следствие, развитием некроза клеток [2]. Данный механизм цитолиза клеток печени дозозависим и является причиной большинства острых и хронических лекарственных гепатитов.

Прямое токсическое действие на гепатоциты характерно лишь для небольшого числа лекарственных веществ. В большинстве случаев ГТ обусловлена влиянием метаболитов этих препаратов, которые образуются в результате их биотрансформации ферментными системами организма [3].

Токсический эффект реализуется через следующие механизмы:

- непосредственная индукция апоптоза;
- образование токсичных метаболитов в реакциях 1-й фазы (опосредовано цитохромами P450), приводящих к усилению перекисного окисления липидов в гепатоцитах, результатом чего является нарушение структур мембран клетки и как результат — некроз;
- митохондриальные дисфункции;
- нарушение кальциевого обмена в клетке, увеличение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} , которое приводит к разрыву клеточной стенки и ее лизису.

Непрямой механизм ГТ связан с низкой селективностью лекарственных препаратов (например, цитостатиков). На фоне имеющегося повреждения гепатоцитов вследствие прямого токсического эффекта снижается активность монооксигеназ (особенно цитохрома P450), что приводит к нарушению процесса биотрансформации лекарственных средств. В результате в организме накапливаются токсичные метаболиты, которые оказывают дополнительное повреждающее

действие на гепатоциты. Таким образом, формируется патологический замкнутый цикл: первоначальное повреждение → снижение ферментативной активности → нарушение метаболизма → накопление токсичных метаболитов → усиление повреждения гепатоцитов → дальнейшее снижение ферментативной активности. Этот механизм обратной связи и представляет собой так называемый порочный круг патогенеза [4].

Идиосинкразический механизм — индивидуальная непереносимость лекарственного препарата, которая не зависит от дозы, не связана с фармакологическим действием препарата и может проявляться различными патологическими состояниями, такими как аллергические реакции, нарушения функции отдельных органов (например, печени) или систем организма.

Примеры лекарственных препаратов, ассоциированных с разными механизмами ГТ, представлены в табл. 1.

Вероятность лекарственного поражения печени также определяется следующими факторами:

- немодифицируемые факторы риска — возраст, пол, фоновые заболевания печени, сопутствующие хронические заболевания, беременность, количество принимаемых препаратов в целом, состояние микросомальной окислительной системы цитохрома P450 и ее генетический аспект — наличие у пациентов мутантных генов «сверхактивных (быстрых)», «экстенсивных (активных)» и «медленных» метаболитаторов лекарственных препаратов [5];
- модифицируемые факторы, зависящие от препаратов, — суточная дозировка, длительность и кратность приема, метаболический профиль, липофильность, взаимодействие с другими лекарственными препаратами, одновременное употребление алкоголя, диета, курение и токсины.

Клинико-морфологически реакции ГТ по направленности действия подразделяют на следующие группы: цитотоксические (стеатоз, некроз), холестатические (задержка желчевыделения, желтухи) и смешанные.

Клинические признаки определяются морфологическим вариантом и тяжестью поражения. Самым типичным симптомом является дискомфорт, чувство тяжести в правом подреберье, также могут беспокоить тошнота и рвота, снижение аппетита, иногда наблюдается чередование запоров и диареи. Общие симптомы ГТ представлены слабостью, головной болью, повышением температуры тела, образованием сосудистых звездочек, появлением синяков. Системная токсичность лекарственных препаратов проявляется неврологическими симптомами.

По характеру течения ГТ может быть представлена острым или хроническим поражением печени, по тяжести поражения — варьировать от бессимптомного и незначительного повышения уровня печеночных ферментов по данным биохимического анализа крови до развития фульминантной печеночной недостаточности.

Таблица 1. Примеры лекарственных препаратов по каждому механизму токсического поражения печени

Table 1. Examples of medicinal drugs for each mechanism of toxic liver damage

Механизм Mechanism	Препарат Drug	Группа препарата Drug class
Непосредственная индукция апоптоза Direct induction of apoptosis	Парацетамол Paracetamol	Анилиды Anilids
	Доксорубин Doxorubicin	Цитостатики Cytostatic agents
	Такролимус Tacrolimus	Иммунодепрессанты Immunosuppressants
	Метотрексат Methotrexate	Цитостатики Cytostatic agents
	Амиодарон Amiodaron	Антиаритмические препараты Antiarrhythmic drugs
Образование токсичных метаболитов и перекисное окисление липидов Formation of toxic metabolites and lipid peroxidation	Изониазид Isoniazid	Противотуберкулезные средства Antituberculosis drugs
	Хлорпромазин Chlorpromazine	Нейролептики Neuroleptics
	Фенитоин Phenytoin	Антиконвульсанты Anticonvulsants
	Рифампицин Rifampicin	Антибиотики Antibiotics
	Варфарин Warfarin	Антикоагулянты Anticoagulants
Митохондриальные дисфункции Mitochondrial dysfunctions	Аторвастатин Atorvastatin	Гиполипидемические средства Lipid-lowering agents
	Зидовудин Zidovudine	Антиретровирусные средства Antiretroviral drugs
	Митоган Mitotane	Цитостатики Cytostatic agents
	Кеторолак Ketorolac	Нестероидные противовоспалительные средства Non-steroid anti-inflammatory drugs
	Тетрациклин Tetracycline	Антибиотики Antibiotics
Нарушение кальциевого обмена и накопление Ca^{2+} Calcium metabolism distortion and Ca^{2+} accumulation	Циклоспорин Cyclosporin	Иммунодепрессанты Immunosuppressants
	Амиодарон Amiodarone	Антиаритмические препараты Antiarrhythmic drugs
	Талидомид Thalidomide	Иммуномодуляторы Immunomodulators
	Флуоксетин Fluoxetine	Антидепрессанты Antidepressants
	Вальпроевая кислота Valproic acid	Антиконвульсанты Anticonvulsants

Диагностика

Лекарственно-индуцированное поражение печени — диагноз исключения. Перед постановкой диагноза необходимо изучить анамнез пациента, в том числе эпидемиологический, его наследственность, уточнить наличие сопутствующих патологий, вредных привычек, факт приема лекарственных препаратов, трав и биологически активных добавок, их переносимость и длительность приема. На этапе лабораторной диагностики

основными методами являются клинический и биохимический анализ крови для определения типа повреждения печени, общий анализ мочи, коагулограмма, оценка уровня α -фетопротеина, вычисление значения R — отношения уровня аланинаминотрансферазы к верхней границе нормы или уровня щелочной фосфатазы к верхней границе нормы для определения типа гепатотоксического повреждения: гепатоцеллюлярный ($R \geq 5$), смешанный ($2 < R < 5$) или холестатический ($R \leq 2$).

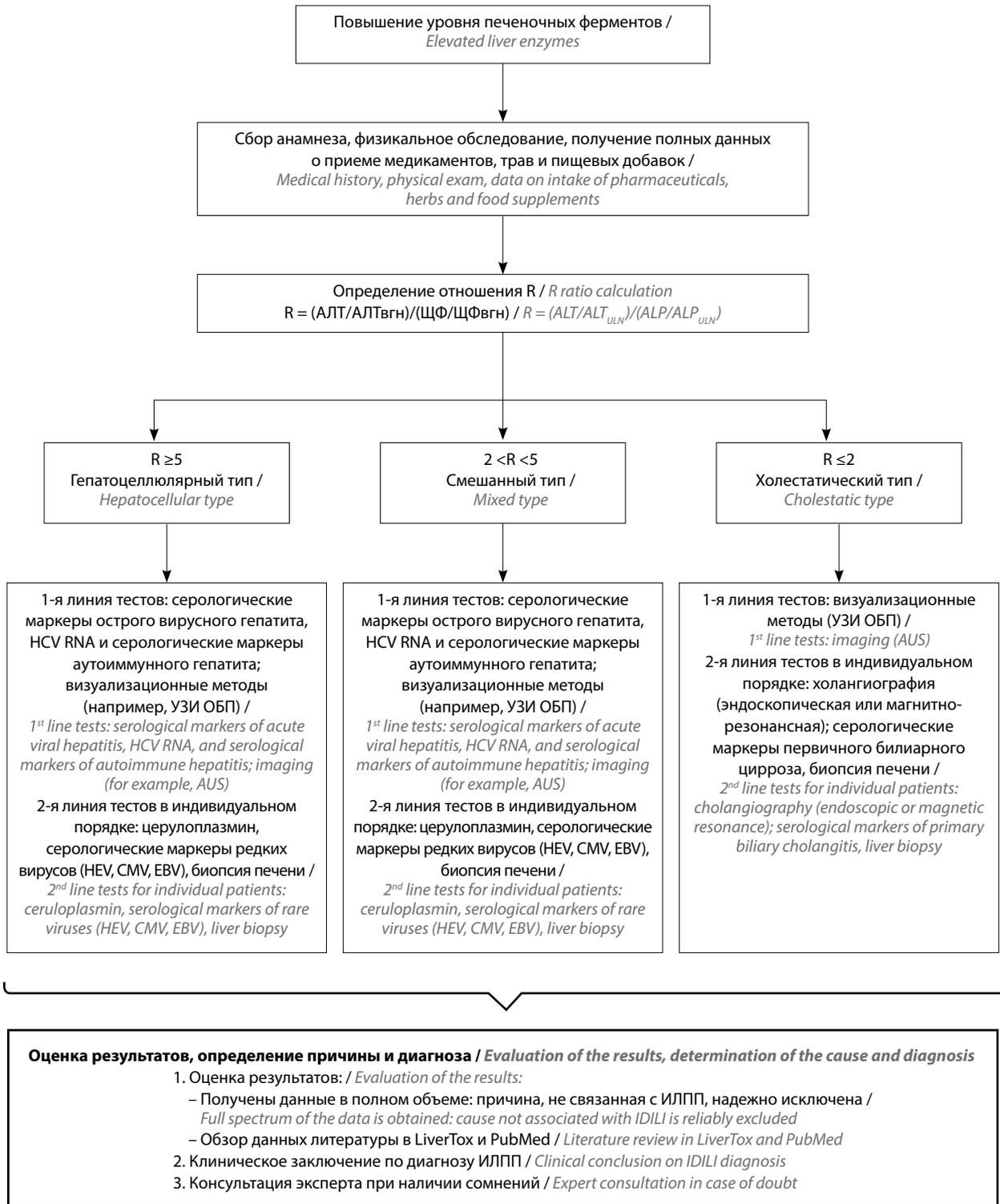


Рис. 1. Алгоритм обследования при подозрении на идиосинкразическое лекарственное поражение печени (ИЛПП) в соответствии с Рекомендациями Американской коллегии гастроэнтерологов. УЗИ ОБП – ультразвуковое исследование органов брюшной полости; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АЛТ_{вн} – верхняя граница нормы АЛТ; ЩФ – щелочная фосфатаза; ЩФ_{вн} – верхняя граница нормы ЩФ; HCV – вирус гепатита С; HEV – вирус гепатита E; CMV – цитомегаловирус; EBV – вирус Эпштейна–Барр

Fig. 1. Algorithm for investigation in cases of suspected idiosyncratic drug-induced liver injury (IDILI) according to the American College of Gastroenterology Guidelines. AUS – abdominal ultrasound; ALT – alanine aminotransferase; ALT_{ULN} – ALT upper limit of normal; ALP – alkaline phosphatase; ALP_{ULN} – ALP upper limit of normal; HCV – hepatitis C virus; HEV – hepatitis E virus; CMV – cytomegalovirus; EBV – Epstein–Barr virus

С целью дифференциальной диагностики Американской коллегией гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology, ACG) был разработан алгоритм обследования (рис. 1), позволяющий точно определить характер повреждения и установить связь с приемом лекарственного препарата [6].

В соответствии с данным алгоритмом следует исключить острый вирусный гепатит, т. е. определить специфические антитела вирусных гепатитов А, В и С (anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBc IgM, anti-HCV, HCV RNA). Для исключения аутоиммунного гепатита требуется оценить серологические маркеры (ANA, AMA, SMA, anti-LKM, уровень IgG). Если в анамнезе есть факт посещения эндемичных по гепатиту Е регионов в последние 10 нед, следует дополнительно определить anti-HE IgM. В том случае, если классические вирусные гепатиты исключены, а имеется лимфоцитоз и лимфаденопатия, необходимо выполнить иммуносерологические тесты на наличие острой цитомегаловирусной инфекции и острой вирусной инфекции Эпштейна–Барр.

Среди инструментальных методов основным является ультразвуковое исследование органов брюшной полости, которое помогает при холестазах исключить

механическую желтуху. В ряде случаев на фоне приема лекарственных средств возможна манифестация не диагностированного ранее цирроза печени, признаки которого также можно определить с помощью ультразвукового исследования. При необходимости более детального изучения структур могут быть назначены компьютерная или магнитно-резонансная томография. Если необходима оценка состояния желчных протоков для проведения дифференциальной диагностики с первичным склерозирующим холангитом, выполняют магнитно-резонансную холангиографию или эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию.

Поиск причины гепатита включает диагностику стеатогепатита, острого алкогольного гепатита, дефицита $\alpha 1$ -антитрипсина, гемохроматоза, синдрома Бадда–Киари, первичного билиарного цирроза и болезни Вильсона–Коновалова. При подозрении на болезнь Вильсона необходимо провести комплексное обследование, включающее определение уровня церулоплазмينا в крови, содержания меди в суточной моче, осмотр глаз для выявления кольца Кайзера–Флейшера и генетическое тестирование [7]. Биопсия печени не является обязательной, но при необходимости может быть проведена.

Таблица 2. Критерии тяжести гепатотоксичности Национального института рака США

Table 2. Criteria for the severity of hepatotoxicity National Cancer Institute (USA)

Показатель Parameter	Степень гепатотоксичности Hepatotoxicity grade			
	I	II	III	IV
Щелочная фосфатаза Alkaline phosphatase	<2,5 ВГН <2.5 ULN	2,5–5 ВГН 2.5–5 ULN	>5–20 ВГН >5–20 ULN	>20 ВГН >20 ULN
Общий билирубин Total bilirubin	<1,5 ВГН <1.5 ULN	1,5–3 ВГН 1.5–3 ULN	3–10 ВГН 3–10 ULN	>10 ВГН >10 ULN
ГГТ GGT	<2,5 ВГН <2.5 ULN	2,5–5 ВГН 2.5–5 ULN	5–20 ВГН 5–20 ULN	>20 ВГН >20 ULN
АСТ AST	<2,5 ВГН <2.5 ULN	2,5–5 ВГН 2.5–5 ULN	5–20 ВГН 5–20 ULN	>20 ВГН >20 ULN
АЛТ ALT	<2,5 ВГН <2.5 ULN	2,5–5 ВГН 2.5–5 ULN	5–20 ВГН 5–20 ULN	>20 ВГН >20 ULN
Печеночная недостаточность Liver failure	Нет No	Нет No	Астериксис (порхающий тремор) Asterixis (flapping tremor)	Тяжелая энцефалопатия, кома Severe encephalopathy, coma
Портальный кровоток Portal blood flow	Норма Normal	Снижен Decreased	Ретроградный кровоток, ВРВП/асцит Retrograde blood flow, EV/ascites	Состояние, требующее экстренного оперативного вмешательства Condition requiring emergency surgical intervention

Примечание. ВГН – верхняя граница нормы; ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ВРВП – варикозное расширение вен пищевода.

Note. ULN – upper limit of normal; GGT – gamma-glutamyl transferase; AST – aspartate aminotransferase; ALT – alanine aminotransferase; EV – esophageal varices.

Таблица 3. Критерии тяжести гепатотоксичности Группы по изучению лекарственно-индуцированных поражений печени Национального института здоровья США

Table 3. Drug-induced Liver Injury Study Group severity grading scales

Степень Grade	Критерии диагностики Diagnostic criteria
Легкая Mild	Повышение активности АЛТ и/или ЩФ, при этом уровень общего билирубина <42 мкмоль/л и МНО <1,5 Elevated ALT and/or ALP activity with total bilirubin <42 μ mole/L and INR <1.5
Умеренная Moderate	Повышение активности АЛТ и/или ЩФ, при этом уровень общего билирубина >42 мкмоль/л и МНО >1,5 Elevated ALT and/or ALP activity with total bilirubin >42 μ mole/L and INR >1.5
Умеренно тяжелая Moderately severe	Повышение активности АЛТ, ЩФ, уровня общего билирубина или МНО, госпитализация в связи с ЛПП (продление существовавшей госпитализации из-за ЛПП) Elevated ALT, ALP activity, total bilirubin or INR, hospitalization due to DLI (prolongation of current hospitalization due to DLI)
Тяжелая Severe	Повышение активности АЛТ и/или ЩФ, уровень общего билирубина >42 мкмоль/л и наличие одного из следующего: печеночная недостаточность (МНО >1,5, асцит или энцефалопатия); отказ другого органа вследствие ЛПП (почек или легких) Elevated ALT and/or ALP activity with total bilirubin >42 μ mole/L and one of the following: liver failure (INR >1.5, ascites or encephalopathy); failure of other organs due to DLI (kidneys or lungs)
Фатальная стадия или трансплантация Fatal or transplantation	Смерть или трансплантация печени Death or liver transplant

Примечание. ЩФ – щелочная фосфатаза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; МНО – международное нормализованное отношение; ЛПП – лекарственное поражение печени.

Note. ALP – alkaline phosphatase; ALT – alanine aminotransferase; INR – international normalized ratio; DLI – drug-induced liver injury.

В том случае, если все другие варианты ГТ были исключены, есть факт приема лекарственных препаратов и сохраняются клинико-лабораторные признаки поражения печени, может быть выставлен диагноз ЛИПП.

Для установления тяжести ГТ в практической деятельности используют ряд показателей: критерии Национального института рака США (National Cancer Institute, NCI) в модификации Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) (табл. 2). Для оценки тяжести ЛИПП и прогноза заболевания также могут применяться критерии тяжести ГТ Группы по изучению лекарственно-индуцированных поражений печени (Drug-Induced Liver Injury Network, DILIN) Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health, NIH) (табл. 3) [8], основанные на анализе показателей аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, общего билирубина и международного нормализованного отношения [9].

Методы коррекции гепатотоксичности

Говоря о применении гепатопротекторов в онкологической практике, прежде всего необходимо понимать, чем обусловлено повреждение печени, — лечени-

ем (цистостатиками, таргетными препаратами, иммунопрепаратами, вследствие облучения или хирургического вмешательства), непосредственным действием опухоли на ткани печени прямо или опосредованно или сопутствующими патологиями (гепатитом, в том числе вирусным, нарушениями работы сердечно-сосудистой системы, наличием конкрементов в желчном пузыре или протоках, наследственными заболеваниями и синдромами и т. д.).

Нарушение функции печени влияет на фармакокинетику и фармакодинамику многих противоопухолевых препаратов, что может отразиться на качестве, эффективности и безопасности проводимой терапии. Часто имеет место полипрагмазия вследствие мультиморбидности, когда пациент получает противоопухолевую лекарственную терапию на фоне приема препаратов для лечения сопутствующих патологий, которые могут быть индукторами или ингибиторами цитохрома P450, участвующего в метаболизме большинства химических соединений.

Для лечения ГТ прежде всего необходимо устранить повреждающий гепатоциты агент — отменить препарат, что может способствовать развитию рецидива опухолево-

го процесса, либо редуцировать дозу цитостатика, в результате чего терапевтический эффект ослабевает, а токсичность остается на уровне полной дозы препарата.

К сожалению, универсальных препаратов-антидотов в рамках противоопухолевой лекарственной терапии на данный момент не существует, а спектр препаратов, обладающих гепатопротекторными свойствами, невелик. Действие этих препаратов, как правило, направлено на поддержание и восстановление функций печени, однако их клиническая эффективность остается предметом обсуждения и требует более тщательного анализа.

В настоящее время для лечения ГТ применяют следующие лекарственные препараты.

S-аденозилметионин (SAME, AdoMet) — метаболитически плейотропная молекула, которая участвует в поддержании структуры и функции гепатоцитов. Будучи донором метильных групп, он участвует в реакциях синтеза фосфолипидов клеточных мембран, тем самым способствуя восстановлению, регенерации печеночных клеток; как предшественник тиоловых соединений (цистеина, таурина) обеспечивает окислительно-восстановительный механизм клеточной детоксикации; реакции переметилирования и пересульфуривания с участием адеметионина обеспечивают продукцию антиоксиданта глутатиона [10]; после декарбоксилирования участвует в процессах аминопропилирования как предшественник полиаминов — путресцина, стимулятора регенерации клеток и пролиферации гепатоцитов. По данным проспективной многоцентровой программы p12-717, препарат эффективен для восстановления функциональных свойств гепатоцитов.

Согласно данным доступного клинического опыта, назначение S-аденозил-метионина в дозе 800 мг/сут парентерально в течение 2 нед с последующим переходом на пероральный прием в дозе 800–1600 мг/сут показало наибольшую эффективность в лечении лекарственного повреждения печени, индуцированного противоопухолевыми препаратами [9].

Бициклом по структуре — лигнан (органическое фенольное соединение, встречающееся в растениях, имеющее антиоксидантные свойства), обладает выраженным противовоспалительным и антиапоптотическим действием, демонстрирует высокую эффективность в лечении пациентов с лекарственным поражением печени, ассоциированным с полихимиотерапией. Согласно данным исследований, бициклом вне зависимости от этиологии повреждения приводит к уменьшению локального и системного воспаления, угнетая продукцию фактора некроза опухоли активными нейтрофилами, купферовскими клетками и макрофагами, а также способствует уменьшению интенсивности свободнорадикального повреждения гепатоцитов, достоверно снижая уровни аланинаминотрансферазы и аспартатамино-

трансферазы — основных маркеров повреждения ткани печени [11]. Доказано отсутствие влияния препарата на противоопухолевую эффективность цисплатина [12]. Препарат назначают перорально в дозе 25–50 мг 3 раза в сутки. Рекомендуемая длительность применения составляет 3 мес, при необходимости курс может быть продлен до 6 мес.

Ремаксол® (инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота) — инфузионный полиионный гепатотропный препарат — устраняет гипоксию гепатоцитов, запуская сукцинатоксидазное звено дыхательной цепи, тем самым предотвращая образование избыточных высокоактивных форм и соединений кислорода и, как следствие, свободнорадикальное окисление липидов. Непосредственно антигипоксический эффект обеспечивает янтарная кислота, поддерживая активность сукцинатоксидазного звена окисления и сохраняя пул восстановленного глутатиона. Никотинамид в составе препарата активирует НАД-зависимые ферментные системы. Благодаря этому происходит как активация синтетических процессов в гепатоцитах, так и поддержание их энергетического обеспечения [13]. Входящий в состав препарата метионин под влиянием метионаденозилтрансферазы превращается в S-аденозилметионин (SAM), о котором было сказано ранее.

За счет инозина достигается увеличение содержания общего пула пуриновых нуклеотидов, необходимых не только для ресинтеза макроэргов (аденозинтрифосфата и гуанозинтрифосфата), но и вторичных мессенджеров (циклического аденозинмонофосфата и циклического гуанозинмонофосфата), а также нуклеиновых кислот. Определенную роль может играть способность инозина несколько подавлять активность ксантиноксидазы, что приводит к снижению продукции высокоактивных форм и соединений кислорода, предупреждая оксидативное повреждение глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы [14].

Как препарат, эффективность которого неоднократно доказана клинически и экспериментально, Ремаксол® рекомендован для профилактики и лечения гепатотоксических реакций в дозе 400–800 мл/сут внутривенно капельно в течение 3–12 дней при различных типах поражения печени [15].

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ): мембраностабилизирующее и гепатопротективное действие достигается путем непосредственного встраивания молекул препарата в фосфолипидную структуру поврежденных печеночных клеток, замещения дефектов и восстановления барьерной функции мембран. Гепатопротекторное действие препарата основано на ингибировании процессов перекисного окисления липидов, которые рассматриваются как один из ведущих патогенетических механизмов поражений печени. При лекарственных гепатитах ЭФЛ применяются в качестве монотерапии

как на фоне отмены потенциально гепатотоксичного препарата, так и в случаях «терапии прикрытия». Результаты исследований показывают высокую терапевтическую эффективность ЭФЛ при ЛИПП [4].

Глицирризиновая кислота (ГК) – биологически активное соединение из корня солодки, обладающее противовоспалительным, антиоксидантным, иммуномодулирующим и антифибротическим действием. Она подавляет высвобождение провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α , интерлейкинов 6 и 1), ингибирует активность ядерного фактора NF- κ B и ингибирует митогенактивированную протеинкиназу, снижает продукцию оксидантов и стабилизирует мембраны гепатоцитов. ГК угнетает некроз и апоптоз за счет супрессии фактора некроза опухоли α и каспазы 3, а также предотвращает формирование фиброза путем подавления продукции коллагена клетками Ито. Иммуномодулирующий эффект заключается в стимуляции производства интерферона, интерлейкина 2 и уменьшении концентрации проинфламмогенных медиаторов [16]. Монотерапия ГК имеет доказательную базу в отношении лечения вирусных гепатитов В и С, неалкогольной жировой болезни печени, но чаще всего в научной литературе встречаются данные о коррекции ЛИПП комбинацией ГК + ЭФЛ ввиду большей эффективности такой комбинации за счет потенцирования препаратами друг друга. Например, продемонстрировано достоверное снижение развития ЛИПП на фоне сопроводительной терапии комбинацией ГК + ЭФЛ у пациенток, получающих химиотерапию по поводу рака молочной железы [17].

Глюкокортикостероиды: назначение кортикостероидов до 4 мг/кг/сут (по преднизолону) с целью иммуносупрессии считается оправданным при ГТ [18], вызванной применением ингибиторов иммунологических контрольных точек (CTLA-4 и PD-1/PD-L1), цитокинов (интерферона и интерлейкина 2, особенно при их использовании в высоких дозах).

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – препарат гидрофильных желчных кислот, широко применяется при заболеваниях печени, протекающих с синдромом холестаза, так как оказывает цитопротективное и желчегонное действие. В дозе 13–15 мг на 1 кг массы тела в 3 приема препарат давал хороший эффект у больных с холестатическим и смешанным вариантом ЛИПП.

Гепатопротекторной активностью обладают суммарные извлечения из **расторопши пятнистой**, а также их основной компонент **силимарин**. **Силибинин** являет-

ся одним из флаволигнанных изомеров, входящих в состав силимарина, и традиционно рассматривается как перспективный кандидат для лечения ГТ.

Не всегда оправдана монотерапия, зачастую применяют комбинации вышеперечисленных препаратов – фиксированные или как совместный прием по отдельности. Наиболее удачными комбинациями для лечения лекарственного поражения печени считают следующие:

- ГК + ЭФЛ (фосфоглив);
- ГК + ЭФЛ + УДХК;
- комбинированный препарат Ремаксол® [19].

Совместное использование фиксированной комбинации ГК и ЭФЛ с препаратом УДХК продемонстрировало эффективность при лекарственном поражении печени, особенно в случаях, связанных с применением паклитаксела, доцетаксела, оксалиплатина, трастузумаба, доксорубицина, циклофосамида и других противоопухолевых средств. Инициальная терапия, включающая ежедневное внутривенное введение ГК и ЭФЛ в течение 2 нед, с последующим переходом на поддерживающее лечение 3 раза в неделю на протяжении 6–9 мес с добавлением УДХК (250 мг перорально 3 раза в день), позволила снизить или предотвратить повреждение печени и продолжить лечение противоопухолевыми препаратами без перерыва [20].

Применение фиксированного комбинированного препарата Ремаксол® статистически и клинически значимо увеличило латентный период, предшествовавший развитию токсичности на фоне платиносодержащей химиотерапии у пациентов с распространенным колоректальным раком и раком желудка, что позволило сохранить терапевтический эффект [21], разовые и курсовые дозы химиопрепаратов при проведении адъювантной химиотерапии не подвергались редукции, не был нарушен тайминг.

Заключение

Таким образом, несмотря на наличие множества препаратов, относящихся к группе гепатопротекторов, их клиническая эффективность и область применения требуют дальнейшего изучения. Важно проводить качественные исследования с четкими критериями оценки, чтобы обеспечить надежные данные для клинической практики. В будущем целесообразно сосредоточиться на разработке стандартизованных методик и критериев оценки эффективности гепатопротекторов, что позволит более точно определить их место в лечении лекарственной ГТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Le Daré B., Ferron P.J., Gicquel T. [Once upon a time the hepatotoxicity... (In French)]. *Med Sci (Paris)* 2021;37(3): 235–41. DOI: 10.1051/medsci/2021009
- Нижнова Ш.Х. Современные возможности коррекции гепатотоксического синдрома при полихимиотерапии солидных опухолей (обзор литературы). *European Science* 2019;5(47):73–9. DOI: 10.24411/2410-2865-2019-10505
Niyozova Sh.H. Modern opportunities for correction of hepatotoxic syndrome for polychemotherapy of solid tumors (Literature review). *European Science* 2019;5(47):73–9. (In Russ.). DOI: 10.24411/2410-2865-2019-10505
- Хомерики С.Г. Патогенетические механизмы и морфологические проявления лекарственных поражений печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2011;(6):11–21. Khomeriki S.G. Pathogenetic mechanisms and morphological manifestations of medical liver damage. *Experimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology* 2011;(6):11–21. (In Russ.).
- Ватутин М.Т., Склянная Е.В., Эль-Хатиб М.А. и др. Гепатотоксичность противоопухолевых препаратов: современное состояние проблемы. *Российский онкологический журнал* 2016;21(6):325–33. DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-6-325-333
Vatutin M.T., Sklyannaya E.V., El-Khatib M.A. et al. Hepatotoxicity of chemotherapeutic agents: current state of the problem. *Rossiiskiy onkologicheskii zhurnal = Russian Journal of Oncology* 2016;21(6): 325–33. (In Russ.). DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-6-325-333
- Чаукина С.В. Клинико-фармакологические особенности метаболизма лекарственных средств под действием изофермента цитохрома P-450 CYP2D6. *Трудный пациент* 2007;5(14):31–3. Chaukina S.V. Clinical and pharmacological aspects of drug metabolism under the action of cytochrome P-450 CYP2D6 isoenzyme. *Trudniy patsient = Difficult Patient* 2007;5(14):31–3. (In Russ.).
- Chalasan N.P., Maddur H., Russo M.W. et al.; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2021;116(5):878–98. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001259
- Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Идиосинкразические лекарственные поражения печени: диагностика и лечение. *Медицинский совет* 2017;(5):100–7. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-5-100-107
Pimanov S.I., Makarenko E.V. Idiosyncratic drug-induced liver injury: diagnostic and treatment. *Meditinskiy sovet = Medical Council* 2017;(5):100–7. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2017-5-100-107
- CIOMS Working Group. Drug-induced liver injury (DILI): current status and future directions for drug development and the post-market setting. Geneva: CIOMS, 2020.
- Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Коррекция гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией. *Злокачественные опухоли* 2023;13(3s2-2):69–82. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-69-82
Tkachenko P.E., Ivashkin V.T., Maevskaya M.V. Correction of hepatotoxicity induced by antitumor therapy. *Zlokachestvenniye opukholy = Malignant tumours* 2023;13(3s2-2):69–82. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-69-82
- Каминская Ю.М. Возможности применения адеметионина в психиатрической и наркологической практике. *Медицинские новости* 2016;3:40–4. Kaminskaja Yu.M. The possible use of ademetionine in the practice of psychiatrists and narcologist. *Meditinskiye Novosti = Medical News* 2016;3:40–4. (In Russ.).
- Маевская М.В., Луников В.Д., Гейвандова Н.И. и др. Бициклол в лечении пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени. *Медицинский совет* 2020;(15):78–89. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-15-78-89
Maevskaya M.V., Lunikov V.D., Geyvandova N.I. et al. Bicyclol in the treatment of patients with chronic diffuse liver diseases. *Meditinskiy sovet = Medical Council* 2020;(15):78–89. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-15-78-89
- Yu Y.N., Chen H., Li Y. Effect of bicyclol on cisplatin-induced hepatotoxicity in the hepatocarcinoma 22 tumour-bearing mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009;104(4):300–5. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2008.00343.x
- Pchenko L.Yu., Okovityi S.V. Remaxol: mechanisms of action and application in real clinical practice. Part I. *Arch Int Med* 2016;2(8):16–21. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-8-18
- Конопатцова О.М., Аверьянова С.В. Сопроводительная терапия при проведении полихимиотерапии колоректального рака. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2016;5(1):42–6. DOI: 10.17116/onkolog20165142-46
Konopatskova O.M., Averyanova S.V. Adjunct therapy during combination chemotherapy for colorectal cancer. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Hertsen = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2016;5(1):42–6. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20165142-46
- Ткаченко П.Е., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Гепатотоксичность. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. *Злокачественные опухоли* 2024;14(3s2):83–96. Доступно по: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2024/2024-2-05.pdf>
Tkachenko P.E., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. Hepatotoxicity. RUSSCO practical guidelines, part 2. *Zlokachestvenniye opukholy = Malignant Tumors* 2024;14(3s2):83–96. (In Russ.). Available at: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2024/2024-2-05.pdf>
- Оковитый С.В., Райхельсон К.Л., Волнухин А.В., Кудлай Д.А. Гепатопротекторные свойства глицирризиновой кислоты. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2020;(12):96–108. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-96-108
Okovity S.V., Raikhelson K.L., Volnukhin A.V., Kudlai D.A. Hepatoprotective properties of glycyrrhizic acid. *Experimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology* 2020;184(12):96–108. (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-96-108
- Ивашкин В.Т., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К. и др. Лекарственные поражения печени у онкологических пациентов. *Онкогематология* 2020;15(3):80–94. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-80-94
Ivashkin V.T., Raikhelson K.L., Palgova L.K. et al. Drug-induced liver injury in cancer patients. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(3):80–94. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-80-94
- Новик А.В., Проценко С.А., Баллюзек М. Ф. и др. Иммуноопосредованные нежелательные явления. *Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли* 2024;14(3s2):250–302. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-15
Novik A.V., Protsenko S.A., Balluzek M.F. et al. Immuno-mediated adverse events. Practical recommendations of RUSSCO, part 2. *Zlokachestvenniye opukholy = Malignant Tumours* 2024;14(3s2):250–302. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-15
- Оковитый С.В., Райхельсон К.Л., Приходько В.А. Комбинированная гепатопротекторная фармакотерапия заболеваний печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2022;203(7):5–20. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-5-20
Okovityi S.V., Raikhelson K.L., Prikhodko V.A. Combined hepatoprotective pharmacotherapy for liver disease. *Experimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology* 2022;203(7):5–20. (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-5-20

20. Алиева А.А., Никитин И.Г., Архипов А.В. Сопроводительная терапия острого лекарственного повреждения печени на фоне химиотерапевтического лечения у пациенток с раком молочной железы. *Лечебное дело* 2018;2:74–85.
DOI: 10.2441/2071-5315-2018-12005
Alyeva A.A., Nikitin I.G., Arkhipov A.V. The treatment of acute chemotherapy-induced liver injury in women with breast cancer. *Lechebnoye delo = Medical Business* 2018;2:74–85. (In Russ.).
DOI: 10.2441/2071-5315-2018-12005
21. Дрогомирецкая Е.И., Трашков А.П., Коваленко А.Л. и др. Экспериментальный и клинический опыт применения Ремаксола как препарата сопровождения при противоопухолевом лечении. *Эффективная фармакотерапия* 2018;25:34–41.
Drogomiretskaya E.I., Trashkov A.P., Kovalenko A.L. et al. Experimental and clinical experience of Remaxol use as an escort drug for anticancer treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy* 2018;25:34–41. (In Russ.).

Вклад авторов

В.А. Иванов, А.Т. Гаттарова: сбор и анализ данных литературы, написание текста статьи;
Д.Д. Сакаева: редактирование, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contributions

V. A. Ivanov, A.T. Gattarova: collection, analysis of literature, article writing;
D.D. Sakaeva: editing, verification and final approval of the article.

ORCID автора / ORCID of author

Д.Д. Сакаева / D.D. Sakaeva: <https://orcid.org/0000-0003-4341-6017>

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.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-2-44-60>

Современные подходы к лечению инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* с множественной устойчивостью к антимикробным препаратам Что должен знать практикующий врач

Н.Ю. Епифанова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Наталья Юрьевна Епифанова ne_nato2007@mail.ru

Рост устойчивости к антимикробным препаратам – актуальная проблема во всем мире. Пациенты онкологического профиля относятся к группе риска развития инфекций, вызванных бактериями с множественной устойчивостью к антибиотикам, что связано с частыми обращениями пациентов в стационары для проведения курсов химиотерапии, длительными периодами нейтропении у пациентов онкогематологического профиля и перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, а также получением неоднократных курсов антибактериальной терапии, хирургическими вмешательствами и пр.

Цель работы – ознакомить врачей с механизмами устойчивости *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) к антимикробным препаратам, возможностями и ограничениями новых антибиотиков с антисинегнойной активностью и помочь с выбором антибактериальной терапии при инфекциях, вызванных мультирезистентными (multidrug-resistant) *P. aeruginosa*, и инфекциях, трудно поддающихся лечению в связи с резистентностью (difficult-to-treat resistance) *P. aeruginosa*.

В статье представлены обобщенные данные российской онлайн-платформы по изучению резистентности к антимикробным препаратам AMRmap о чувствительности и резистентности *P. aeruginosa* в России за период 2020–2022 гг. Проанализированы рекомендации по лечению инфекций, вызванных мультирезистентными *P. aeruginosa*, а также трудно поддающихся лечению в связи с резистентностью *P. aeruginosa*, Американского общества по инфекционным заболеваниям (2024 г.), Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (2022 г.) и Российские методические рекомендации по диагностике и антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами (2024 г.). Рассмотрены возможности преодоления механизмов устойчивости *P. aeruginosa* у новых β-лактамов и отдельных антибиотиков с антисинегнойной активностью.

Ключевые слова: *Pseudomonas aeruginosa*, антибиотикорезистентность, полирезистентность, цефтолозан/тазобактам, цефтазидим/авибактам, цефидерокол, карбапенемы

Для цитирования: Епифанова Н.Ю. Современные подходы к лечению инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* с множественной устойчивостью к антимикробным препаратам. Что должен знать практикующий врач. Поддерживающая терапия в онкологии 2025;2(2):44–60.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-2-44-60>

Modern approaches to the treatment of infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* with multiple antimicrobial resistance. What a practicing physician should know

Natalia Yu. Epifanova

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Natalia Yuryevna Epifanova ne_nato2007@mail.ru

The rise of antimicrobial resistance is a pressing problem worldwide. Oncology patients are at risk of developing infections caused by multidrug-resistant bacteria. This is associated with frequent visits of patients to hospitals

for chemotherapy courses, long periods of neutropenia in oncohematologic patients and after hematopoietic stem cell transplantation, repeated courses of antibiotic therapy, surgical interventions, etc.

Aim of this work – to familiarize physicians with the mechanisms of antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), the possibilities and limitations of new antibiotics with antipseudomonal activity, and to help with the choice of antibiotic therapy for infections caused by multidrug-resistant *P. aeruginosa* and infections difficult to treat due to *P. aeruginosa* resistance.

The summarized data of the Russian online antimicrobial resistance research platform AMRmap on the sensitivity and resistance of *P. aeruginosa* in Russia for the period 2020–2022 is presented. Recommendations on treatment of infections caused by multidrug-resistant *P. aeruginosa* and infections difficult to treat due to *P. aeruginosa* resistance of the Infectious Diseases Society of America (2024), the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (2022) and Russian guidelines on diagnosis and antimicrobial therapy of infections caused by multidrug-resistant microorganisms (2024) were analyzed. The possibilities of overcoming the mechanisms of *P. aeruginosa* resistance in new beta-lactams and selected antibiotics with antipseudomonal activity are considered.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*, antibiotic resistance, multidrug resistance, ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam, ceftabiprole, cefiderocol, carbapenemase

For citation: Epifanova N.Yu. Modern approaches to the treatment of infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* with multiple antimicrobial resistance. What a practicing physician should know. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2025;2(2):44–60. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-2-44-60>

Введение

Рост устойчивости к антимикробным препаратам (АМП) – актуальная проблема во всем мире. Наиболее угрожающие масштабы она приняла за последние 2 десятилетия, и, к сожалению, ожидается дальнейший

рост резистентности патогенных микроорганизмов. Оценка на основе прогностических статистических моделей показала, что в 2019 г. в мире 1,27 млн смертей были напрямую связаны с бактериями, резистентными к АМП. На рис. 1 в порядке убывания указаны бакте-

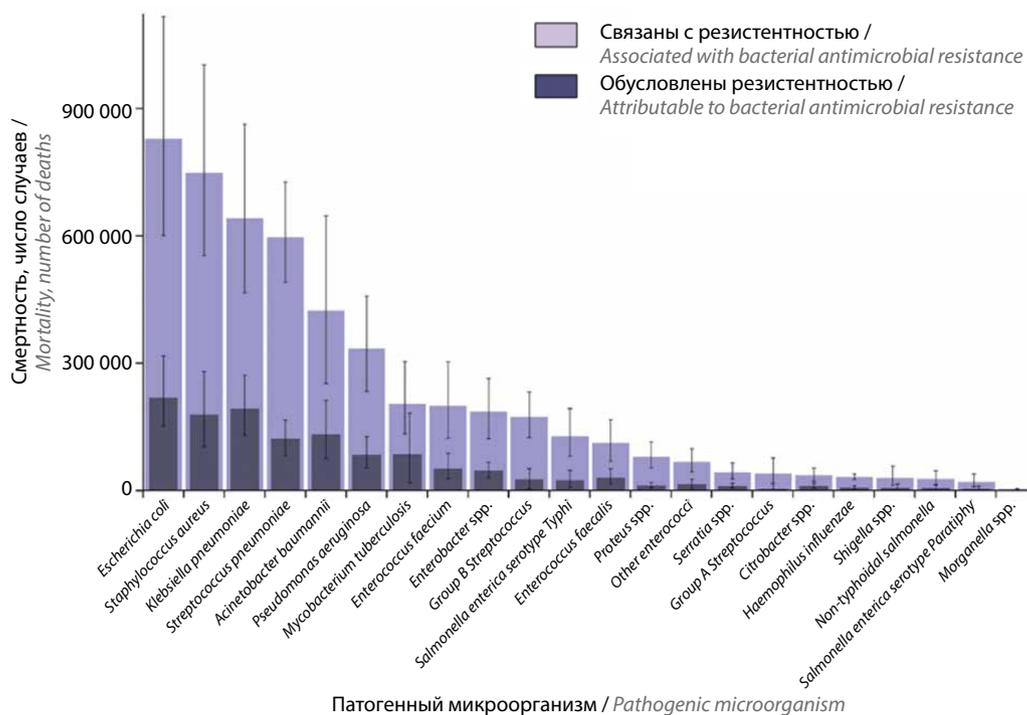


Рис. 1. Глобальное число смертей, обусловленных устойчивостью бактерий к противомикробным препаратам и связанных с такой устойчивостью, в зависимости от патогенов в 2019 г. Оценки суммированы по всем препаратам с учетом одновременного возникновения резистентности к нескольким препаратам. Планки погрешностей показывают 95 % доверительный интервал [1]

Fig. 1. Global number of deaths attributable to and associated with bacterial antimicrobial resistance by pathogen, in 2019. Estimates were aggregated across drugs, accounting for the co-occurrence of resistance to multiple drugs. Error bars show 95 % confidence interval [1]

рии, способные привести к летальному исходу, связанному с устойчивостью к антибиотикам. Ведущими патогенами являются *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa* [1].

Устойчивость ко всем антибиотикам 1-й линии может потребовать использования более токсичных «резервных» препаратов, нередко уступающих препаратам выбора по своим фармакокинетическим и фармакодинамическим характеристикам. Например, аминогликозиды и колистин/полимиксин В являются нефротоксичными и плохо проникают в брюшную полость и легкие.

«Новые» β-лактамы (цефтазидим/авибактам, меропенем/ваборбактам, цефтолозан/тазобактам, имипенем/циластатин + релебактам, цефидерокол) совершили настоящий прорыв в лечении инфекций, вызванных карбапенемрезистентными грамотрицательными бактериями. Они характеризуются безопасным профилем, но имеют высокую стоимость и не всегда доступны, каждый из этих препаратов обладает особенностями в спектре активности. Треть всех пациентов с инвазивной инфекцией, вызванной карбапенемрезистентными штаммами *P. aeruginosa* (carbapenem-resistant *P. aeruginosa*, CRPA), погибают [2].

P. aeruginosa способна вызывать инфекции различной локализации: инфекции кожи и мягких тканей у пациентов с ожогами и послеоперационными ранами, катетер-ассоциированные инфекции кровотока, «поздние» вентилятор-ассоциированные пневмонии (ВАП), интраабдоминальные инфекции (ИАИ), инфекции мочевыводящих путей (ИМП) у пациентов урологического профиля с длительно стоящими мочевыми катетерами, нефростомами, эпицистостомой [3].

Доля *P. aeruginosa* в структуре возбудителей нозокомиальных инфекций в России, по данным AMRmap, за период 2020–2022 гг. среди пациентов старше 18 лет ($n = 8312$) составляла 14,09 %. В отделениях реанимации и интенсивной терапии на долю инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, приходилось 19,23 % [4].

Резистентность *P. aeruginosa* к отдельным группам АМП при нозокомиальных инфекциях в зависимости от локальных условий может достигать почти 100 % [5]. Все это говорит о важности проведения микробиологического мониторинга на уровне стационара и его различных отделений [6].

По обобщенным данным, представленным на онлайн-платформе AMRmap (<https://amrmap.ru/>), анализирующей резистентность к АМП в России [7, 8], за период 2020–2022 гг. чувствительность *P. aeruginosa* к «старым» препаратам с антисинегнойной активностью, таким как цефтазидим, цефепим, ципрофлоксацин, имипенем/циластатин, пиперациллин/тазобактам, в среднем составляла $55,54 \pm 5,045$ %, а к цефтазидиму/авибактаму и цефтолозану/тазобактаму – 74,44 и 75,15 % соответ-

ственно. На рис. 2 представлены обобщенные данные по чувствительности и резистентности к антибактериальным препаратам нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa*, выделенных у взрослых пациентов (в возрасте 18–104 лет) в России за период 2020–2022 гг.

На долю CRPA, продуцирующей карбапенемазы, в России приходится 21,38 %, преимущественно это продуценты металло-β-лактамаз (МβЛ) – VIM, NDM, IMP.

Металло-β-лактамазы VIM-типа остаются наиболее распространенными (76,25 %) на территории России, реже встречаются карбапенемазы GES-5 (12,5 %) (<https://amrmap.ru/>). В рутинной клинической практике выявление GES-5 недоступно. Более 79 % изолятов CRPA имели устойчивость, не связанную с продукцией карбапенемаз.

В России большинство изолятов *P. aeruginosa*, продуцирующих карбапенемазы, относятся к 2 доминирующим эпидемическим клоном высокого риска – CC235 и CC654, которые ассоциированы с множественной (multidrug-resistant, MDR) и экстремальной (extensively drug-resistant, XDR) устойчивостью к АМП [3].

К MDR-*P. aeruginosa* относятся изоляты, устойчивые к ≥ 1 антибиотику в ≥ 3 различных классах противомикробных препаратов [9], для которых обычно ожидается чувствительность *P. aeruginosa*: пенициллинам, цефалоспорином, фторхинолонам, аминогликозидам и карбапенемам [10].

В 2018 г. в отношении *P. aeruginosa* введен новый термин – *P. aeruginosa*, трудно поддающаяся лечению в связи с резистентностью (difficult-to-treat resistance, DTR). Для DTR-*P. aeruginosa* характерна устойчивость ко всем следующим препаратам: цефтазидим, цефепим, пиперациллин/тазобактам, азтреонам, ципрофлоксацин, левофлоксацин, меропенем, имипенем/циластатин [11].

Также в 2018 г. Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) изменил трактовку «промежуточной» категории (intermedium, I) с «условно-резистентный» на «чувствительный при повышенной экспозиции» (susceptible, increased exposure). Оптимизация режима дозирования АМП (повышение разовой дозы, продленная 3-часовая инфузия, увеличение кратности введения) повышает в таких случаях вероятность достижения клинического успеха [3].

P. aeruginosa является одним из самых опасных оппортунистических патогенов, что связано:

- с прогрессирующей устойчивостью к АМП, для формирования, которой микроорганизм использует разнообразные приемы для нейтрализации антибактериальных препаратов;
- прямым повреждением тканей за счет наличия адгезинов, ферментов, токсинов, факторов ускользания от иммунных эффекторов;

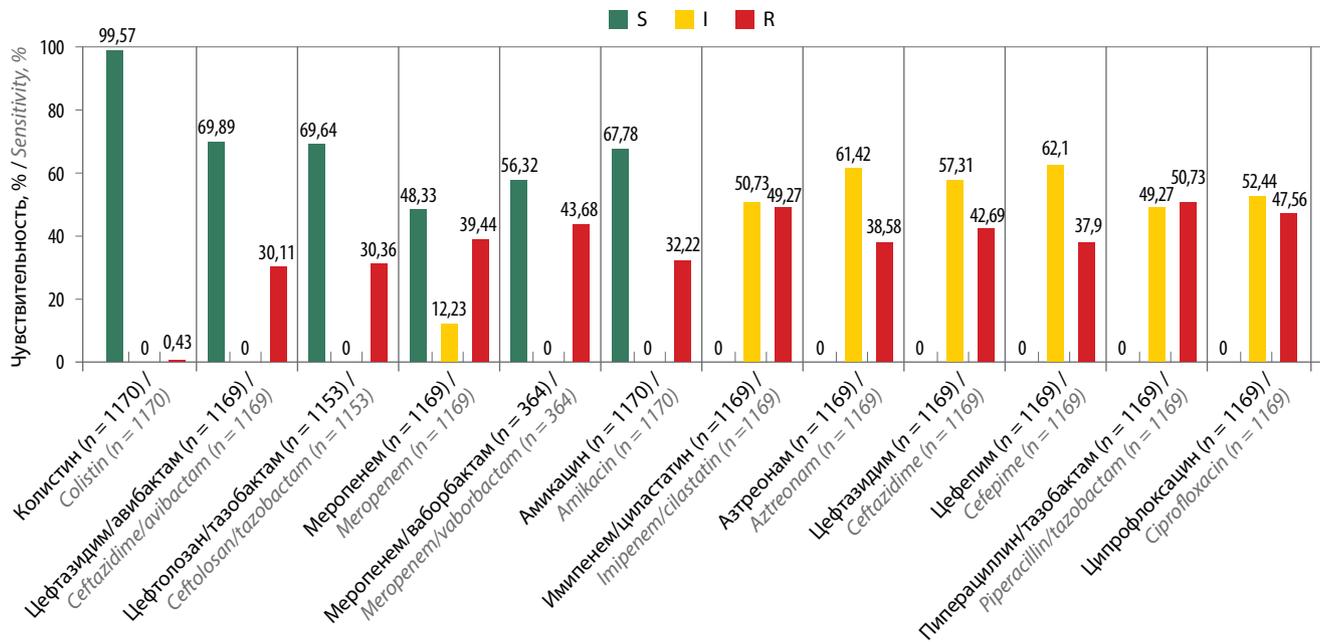


Рис. 2. Чувствительность к антибактериальным препаратам нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных у взрослых пациентов (в возрасте 18–104 лет) в России за период 2020–2022 гг., по данным AMRmap. S – чувствительные при стандартном режиме дозирования (susceptible, standard dosing regimen) – микроорганизм оценивается как «чувствительный при стандартном режиме дозирования» при высокой вероятности эффективности терапии при стандартном режиме дозирования; I – чувствительные при увеличенной экспозиции антимикробного препарата (susceptible, increased exposure) – микроорганизм оценивается как «чувствительный при увеличенной экспозиции» при высокой вероятности эффективности терапии при увеличении экспозиции препарата путем коррекции режима дозирования или благодаря его концентрации в очаге инфекции; R – резистентные (resistant) – микроорганизм оценивается как «резистентный» при высокой вероятности терапевтической неудачи даже при увеличенной экспозиции препарата. Экспозиция отражает зависимость влияния антимикробного препарата на возбудителя в очаге инфекции от пути введения, дозы, интервала дозирования, продолжительности инфузии препарата, а также его распределения и пути выведения

Fig. 2. Sensitivity of nosocomial strains of *Pseudomonas aeruginosa* to antibacterial drugs, according to AMRmap data. *Pseudomonas aeruginosa* was isolated from adult patients (age 18–104 years) in Russia for the period 2020–2022. S – susceptible, standard dosing regimen: a microorganism is categorized as “susceptible, standard dosing regimen”, when there is a high likelihood of therapeutic success using a standard dosing regimen of the agent; I – susceptible, increased exposure: a microorganism is categorized as “susceptible, increased exposure” when there is a high likelihood of therapeutic success because exposure to the agent is increased by adjusting the dosing regimen or by its concentration at the site of infection; R – resistant: a microorganism is categorized as “resistant” when there is a high likelihood of therapeutic failure even when there is increased exposure. Exposure is a function of how the mode of administration, dose, dosing interval, infusion time, as well as distribution and excretion of the antimicrobial agent will influence the infecting organism at the site of infection

- способностью к образованию биопленок и развитию хронической инфекции, а также инфекций, связанных с имплантируемыми медицинскими устройствами;
- генетической пластичностью за счет дополнения соге-генома большим количеством добавочного генетического материала, а также наличия большого количества регуляторных генов (до 8,4 % от общего объема хромосомы) [12], что дает *P. aeruginosa* возможность быстро приобретать новые признаки, позволяющие ей в короткие сроки адаптироваться к внешним воздействиям окружающей среды [2].

Устойчивость к АМП связана с множественными механизмами резистентности, часто имеет место их комбинация. К ним относятся:

- формирование множественных изменений в белках наружной мембраны (поринах) *P. aeruginosa*, что приводит к потере белка OprD и, как следствие,

снижению проникновения АМП в периплазматическое пространство. На долю этого механизма приходится 94,5 %;

- гиперэкспрессия систем эффлюкса (выведение АМП из микробной клетки), таких как MexAB-OprM (20,1 %), MexCD-OprMJ, MexXY и др. [13];
- мутации в генах топоизомеразы II и IV (*gyrA*, *gyrB*, *parC*, *parE*) – устойчивость к фторхинолонам;
- модификация мишеней: липополисахаридов клеточной стенки (устойчивость к полимиксину В и колистину) и пенициллинсвязывающего белка (устойчивость к β-лактамам);
- мутации в генах регуляторной системы *ParS* и *ParR*: приводят к устойчивости одновременно к 4 группам АМП (полимиксины, карбапенемы, аминогликозиды и фторхинолоны) [2];
- мутации в системе транспорта железа TonB (устойчивость к цефидероколу);

- ферментативная инактивация АМП за счет продукции: 1) β-лактамаз, прежде всего за счет избыточной экспрессии AmpC (44,4 %) и продукции карбапенемаз, преимущественно за счет карбапенемазы класса В – МβЛ VIM – 25,6 % (IMP, SPM, GIM и др.), карбапенемазы класса А GES-5 (реже GES-2, KPC), карбапенемазы класса D (OXA-24/40; OXA-198); 2) аминогликозидацетаттрансферазы, разрушающей аминогликозиды;
- повышенная продукция и изменения на генетическом уровне в ферментах AmpC (аминокислотные замены, вставки, делеции). Данный механизм устойчивости характерен для цефтазидима/авибактама и цефтолозана/тазобактама [14, 15].

Рост перемещения населения по всему миру, в том числе с целью получения высокоспециализированной медицинской помощи, плазмидно-опосредованная природа передачи механизмов устойчивости, а также кишечное носительство резистентных грамотрицательных бактерий способствуют неконтролируемому распространению устойчивости к АМП, в том числе связанной с продукцией карбапенемаз и с МβЛ в частности [16]. Инвазивные инфекции, вызванные грамотрицательными бактериями, продуцирующими МβЛ, ассоциированы с высокими показателями летальности (>30 %) [17]. Продуценты МβЛ в основном устойчивы ко всем β-лактамам, включая карбапенемы, цефтазидим/авибактам, меропенем/ваборбактам, цефтолозан/тазобактам и имипенем/циластатин + релебактам. Исключение составляют цефидерокол и азтреонам [18]. Азтреонам, к сожалению, может разрушаться другими ферментами, а также подвергаться действию иных механизмов устойчивости. Резистентность *P. aeruginosa* к азтреонаму, по данным исследования «МАРАФОН» 2013–2014 гг., достигала 54,4 % [19].

Новые антимикробные препараты с антисинегнойной активностью: их возможности и ограничения

Цефтазидим/авибактам. Цефтазидим и имипенем/циластатин не активны против DTR-*P. aeruginosa*, но ингибиторы авибактам и релебактам расширяют их активность, в основном за счет ингибирования ферментов [20]. Цефтазидим/авибактам активен *in vitro* против карбапенемаз класса А (KPC, GES-2, GES-5) и некоторых классов D (OXA-48), но не активен против продуцентов МβЛ. Комбинация цефтазидима/авибактама и азтреонама, которая показала высокую эффективность против карбапенемрезистентных *Enterobacterales*, продуцирующих МβЛ, в отношении карбапенемрезистентных *P. aeruginosa* с продукцией МβЛ (CRPA_{МβЛ}) не представляет значимой дополнительной опции по сравнению с одним азтреонамом [21, 22]. Это связано с тем, что многие штаммы CRPA_{МβЛ} одновременно способны вырабатывать ферменты, которые

могут гидролизовать азтреонам – AmpC, β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Авибактам помогает снизить активность этих ферментов, но множество других неферментативных механизмов, присутствующих у CRPA_{МβЛ}, препятствуют азтреонаму в достижении эффективной цели.

Экстраполируя данные по азтреонаму/авибактаму, предполагают, что комбинация цефтазидима/авибактама и азтреонама обладает активностью против <10 % CRPA_{МβЛ}. Большинство этих штаммов были устойчивы к азтреонаму/авибактаму вследствие непроницаемости (потери порина), а также продукции модифицированных ферментов цефалоспоринаяз (AmpC) в результате замен аминокислот в ферментах AmpC (*Pseudomonas*-derived cephalosporinase (PDC)), продукции ферментов OXA (отличных от OXA-48) или гиперэкспрессии систем эффлюкса (MexAB-OprM) [21].

Имипенем/циластатин + релебактам. Ингибитор релебактам обладает дозозависимым синергизмом с имипенемом и высокой активностью против карбапенемрезистентных энтеробактерий, продуцирующих KPC, AmpC, БЛРС, но слабо активен против продуцентов OXA-48 [23, 24] и GES [25, 26]. Способность релебактама снижать минимальную подавляющую концентрацию (МПК) имипенема среди устойчивых и восприимчивых к нему штаммов *P. aeruginosa* приводит к более высокому достижению целевого показателя %fT_{>МПК} для имипенема (%fT_{>МПК} – процент времени, в течение которого концентрация не связанного с белками крови антибиотика в организме превышает МПК для конкретного микроорганизма). Это может объяснять его эффективность в условиях увеличенного почечного клиренса (клиренс креатинина >130 мл/мин/1,73 м²) у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Имипенем/релебактам – эффективный, хорошо переносимый вариант лечения инфекций, вызванных CRPA, по данным рандомизированного контролируемого исследования RESTORE-IMI₁, в котором имипенем/релебактам был протестирован у пациентов с нозокомиальной пневмонией (НП), ВАП, осложненными ИМП и осложненными ИАИ против карбапенемрезистентных грамотрицательных бактерий, из которых была наиболее распространена *P. aeruginosa* (77 %). Общий ответ на лечение оценивали централизованно и определяли по-разному для каждого типа инфекции: НП/ВАП – 28-дневная смертность от всех причин; осложненные ИАИ – клинический ответ (разрешение исходных признаков и симптомов) на 28-й день; осложненные ИМП – комплексный клинический (разрешение исходных признаков и симптомов) и микробиологический ответ (эрадикация исходно выделенных уропатогенов). По результатам исследования положительный общий ответ наблюдался у 71 % пациентов, получавших имипенем/релебактам, и у 70 % пациентов, получавших колистин + имипенем (90 % доверительный

интервал (ДИ) для разницы –27,5; 21,4 %). Положительный общий ответ против *P. aeruginosa* наблюдался у 13/16 (81 %) пациентов, получавших имипенем/релебактам и у 5/8 (63 %) пациентов, получавших колистин + имипенем. Разрешение исходных признаков и симптомов на 28-й день было отмечено у 71 и 40 % пациентов (90 % ДИ 1,3; 51,5), а 28-дневная смертность – у 10 и 30 % (90 % ДИ –46,4; 6,7) соответственно. Нежелательные явления, связанные с приемом антибиотиков, имели место у 16 и 31 % пациентов (летальных исходов, связанных с приемом препарата, не зафиксировано), а нефротоксичность – у 10 и 56 % ($p = 0,002$) соответственно [27]. Имипенем/циластатин + релебактам в дозе 1,25 г (500 мг/500 мг + 250 мг) 4 раза в сутки внутривенно с продолжительностью терапии 14 дней для пациентов с инфекциями, вызванными *P. aeruginosa*, устойчивой к карбапенемам, являлся эффективным и безопасным вариантом лечения, в том числе пациентов с НП/ВАП, включая больных в критическом состоянии с высоким риском летального исхода, а также имеющих увеличенный почечный клиренс [28, 29]. У пациентов с клиренсом креатинина <90 мл/мин дозирование требует коррекции. Механизмы, способствующие устойчивости *P. aeruginosa* к имипенему/циластатину + релебактаму, обычно связаны с потерей белка OprD и сверхэкспрессией эффлюксных насосов (MexAB-OprM и/или MexEF-OprN) [30].

Меропенем/ваборбактам. Ваборбактам – циклический ингибитор бороновой кислоты, который восстанавливает активность меропенема против продуцентов многочисленных β-лактамаз класса А и С (AmpC), неактивен против продуцентов МβЛ и OXA-48 [31]. Ваборбактам в незначительной степени восстанавливает активность меропенема против изолятов DTR-*P. aeruginosa* [26]. Большинство доказательств активности меропенема/ваборбактама и его роли в терапии сосредоточены на энтеробактериях, продуцирующих КРС [32].

Цефтолозан/тазобактам в настоящее время является наиболее активным антипсевдомонадным препаратом, включая штаммы *P. aeruginosa* с MDR- и DTR-фенотипами устойчивости. Цефтолозан отличается от других β-лактамов способностью преодолевать механизмы утраты белка OprD, проникая в клетку через неспецифические порыны, которыми не могут «пользоваться» другие антибиотики. Проникнув в клетку, он не подвергается гидролизу рядом β-лактамаз, включая AmpC, также он не имеет родства к эффлюксным насосам, что дает ему возможность оставаться внутри клетки.

Цефтолозан проявляет бактерицидные свойства за счет ингибирования биосинтеза клеточной стенки бактерий через пенициллинсвязывающие белки (penicillin-binding proteins, PBPs). Он является мощным ингибитором PBP3 и обладает более высоким родством к белкам PBP1b и PBP1c, присутствующим у *P. aeruginosa*, по сравнению с другими β-лактамами

антибиотиками. Цефтолозан характеризуется независимой активностью против DTR-*P. aeruginosa* и не нуждается в ингибиторе β-лактамаз для поддержания этой активности [33]. Цефтолозан/тазобактам не активен против продуцентов карбапенемаз, в том числе МβЛ.

Цефидерокол обладает широким спектром активности, однако имеющиеся клинические данные противоречивы и не дают специалистам по инфекционным заболеваниям четкого понимания того, когда следует назначать этот препарат в клинической практике [34]. Цефидерокол представляет собой синтетический конъюгат, состоящий из цефалоспоринового фрагмента и сидерофора катехольного типа [34]. Цефидерокол образует хелатирующий комплекс с железом, который активно транспортируется в клетки бактерий через транспортеры железа, что приводит к мощной антибактериальной активности препарата. Проникнув внутрь периплазматического пространства, он диссоциирует от железа, а цефалоспориновый фрагмент связывается в первую очередь с PBP3, ингибируя синтез клеточной стенки *P. aeruginosa* [35, 36]. Уникальная химическая структура и механизм проникновения цефидерокола в клетку обеспечивают ему повышенную защиту от потери пориновых каналов, сверхэкспрессии эффлюксных насосов и инактивации ферментами (класса А: КРС, БЛРС; класса В: МβЛ (IMP, NDM, VIM); класса С: AmpC; класса D: OXA-48 у энтеробактерий и OXA-23, OXA-24 у *Acinetobacter baumannii*) [37, 38].

Образование биопленки является неотъемлемой частью функционирования *P. aeruginosa*. Свободное железо может либо напрямую транспортироваться в бактерию с помощью активных транспортных систем, либо косвенно – через молекулы, поглощающие железо (например, пиовердин, пиохелин, PQS и т. д.). В этих условиях бактерии сохраняют способность образовывать зрелые биопленки. Препятствие усвоению железа бактериями подавляет образование биопленки [39]. Описаны случаи успешного применения цефидерокола при лечении осложненных инфекций, связанных с медицинскими устройствами. При лечении цефидероколом наблюдалось уменьшение биомассы биопленки *P. aeruginosa* (93 %, $p < 0,0001$), при использовании других антибиотиков (цефтолозан/тазобактам, цефтазидим/авибактам, цефтазидим, пиперациллин/тазобактам, имипенем/тобрамицин) влияние на биопленку было менее выражено (от 49 до 82 %) [40]. На сегодняшний день отмечены низкая частота устойчивости к цефидероколу и отсутствие перекрестной резистентности между цефидероколом и другими цефалоспоринами [36]. Описан ряд разнообразных механизмов устойчивости *P. aeruginosa* к цефидероколу, включая мутации в системе транспорта железа, зависящей от TonB, аминокислотные изменения в PDC, а также модификации в мишени PBP3 [41].

Цефтобипрола медокарил представляет собой цефалоспорин 5-го поколения (или анти-MRSA-цефем)

с широким спектром действия [42], является пролекарством. Механизм его действия связан с ингибированием различных пенициллинсвязывающих белков (PBP1, PBP2a и PBP2хм, PBP3, PBP4, PBP5), что приводит к нарушению синтеза клеточной стенки бактерий [43]. Цефтобипрол имеет быстрый бактерицидный эффект, благоприятный профиль безопасности, низкий риск межлекарственных взаимодействий. Он активен против стафилококков, включая метициллинчувствительные (MSSA) и метициллинрезистентные (MRSA) изоляты *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативные стафилококки (CoNS), и пенициллинрезистентного *Streptococcus pneumoniae* (PRSP). *In vitro* цефтобипрол активен против *P. aeruginosa* и энтеробактерий, не продуцирующих БЛРС, AmpC и карбапенемазы. Изоляты *P. aeruginosa*, чувствительные к цефтазидиму, сохраняют свою активность и к цефтобипролу. Активность цефтобипрола против широкого круга патогенов дает теоретические преимущества для его использования в качестве эмпирической антибактериальной терапии у пациентов без факторов риска наличия полирезистентных граммотрицательных бактерий. В апреле 2024 г. цефтобипрол был одобрен в России для лечения внебольничной пневмонии и НП, за исключением ассоциированной с искусственной вентиляцией легких [44–46].

Цефтобипрол рекомендован в качестве стартовой терапии у взрослых пациентов с внебольничной пневмонией в тяжелом состоянии [47] с факторами риска *P. aeruginosa*, MRSA, PRSP. У пациентов с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких, бронхоэктазами значимым является наличие в спектре антисинегнойной активности. Цефтобипрол *in vitro* проявляет синергизм против *P. aeruginosa* с амикацином и левофлоксацином [48].

Среди карбапенемов антисинегнойной активностью обладают меропенем, имипенем/циластатин, дорипенем и биापенем. Относительно новым является биапенем. Все остальные карбапенемы, в частности их спектр активности, механизмы устойчивости и другие характеристики, хорошо известны практикующим врачам разных специальностей.

Биапенем — антибиотик из группы карбапенемов, имеет большую устойчивость к дегидропептидазе-1 человека (за счет 1β-метильной группы в положении C1) по сравнению с имипенемом и меропенемом. Биапенем оказывает бактерицидное действие в отношении широкого спектра патогенов, включая *P. aeruginosa*, ингибирует синтез муреина (пептидогликана), формирующего клеточную стенку бактерий, и вызывает гибель бактериальной клетки.

In vitro активность биапенема в отношении российских изолятов *Enterobacterales*, *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. сравнима с таковой имипенема и меропенема. Все карбапенемы, включая биапенем, обладали низкой актив-

ностью в отношении карбапенемазопродуцирующих изолятов *P. aeruginosa* [49].

Режим дозирования биапенема в виде длительной 3-часовой внутривенной инфузии 600 мг каждые 12 ч продемонстрировал возможность достижения эффективных концентраций препарата в плазме крови, превышающих МПК (2 мг/л) у пациентов в критических состояниях. При необходимости ведения пациентов с инфекциями, вызванными резистентными штаммами с МПК 4–16 мг/л, необходимо проведение дополнительных исследований, направленных на изучение фармакокинетических параметров биапенема в более высоких дозах, что может послужить инструментом преодоления устойчивости возбудителей [50].

При выборе эмпирической терапии важно учитывать факторы риска развития инфекций, вызванных полирезистентной флорой, поскольку наличие ферментов МβЛ и других карбапенемаз невозможно определить заранее, а в большинстве случаев заключение о наличии или отсутствии карбапенемаз у изолятов граммотрицательных бактерий получают спустя несколько дней, когда становятся доступны результаты посево, антибиотикограммы.

Факторы риска развития инфекций, вызванных полирезистентной *P. aeruginosa*: 1) длительное нахождение в отделении реанимации и интенсивной терапии; 2) предшествующая терапия цефалоспоридами, фторхинолонами и карбапенемами; 3) искусственная вентиляция легких длительностью >4 сут; 4) стернотомия; 5) наличие бронхоэктазов; 6) муковисцидоз; 7) наличие уретрального катетера [51].

Лечение инфекций, вызванных *P. aeruginosa* с множественной устойчивостью

Подходы к лечению инфекций, вызванных MDR-*P. aeruginosa* (на основе данных антибиотикограммы) [10]:

1. Инфекции, вызванные изолятами *P. aeruginosa*, чувствительными (S/I) к традиционным некарбапенемным β-лактамам (т. е. пиперациллину/тазобактаму, цефепиму, цефтазидиму, азтреонаму) и карбапенемам: рекомендуется отдать предпочтение традиционным β-лактамам. Такой подход продиктован необходимостью сохранения активности карбапенемов для будущих инфекций, которые становятся все более устойчивыми к лекарственным препаратам.
2. Инфекции, вызванные изолятами *P. aeruginosa*, резистентными (R) к меропенему и имипенему, но сохранившими чувствительность (S/I) к традиционным антисинегнойным β-лактамам: такой фенотип устойчивости обусловлен отсутствием или ограниченной выработкой белка OprD, который облегчает проникновение карбапенемов через

внешнюю мембрану *P. aeruginosa* в периплазматическое пространство, но при этом не нарушается проникновение других β-лактамов [52–54]. Рекомендуется назначение традиционного некарбапенемного β-лактама. Все препараты назначают в высокой дозе в виде продленной 3-часовой инфузии (например, цефепим 2 г внутривенно в течение 3 ч каждые 8 ч или пиперациллин/тазобактам 4,5 г внутривенно в течение 3 ч каждые 6 ч).

3. Инфекции у пациентов, находящихся в критическом состоянии, или при плохом контроле над очагом инфекции, вызванным изолятами *P. aeruginosa*, резистентными к карбапенемам, но сохранившими чувствительность к традиционным β-лактамам: рекомендуется назначение новых β-лактамов, если к ним подтверждена чувствительность *P. aeruginosa*.

В табл. 1 представлены современные подходы к лечению инфекций, вызванных MDR-*P. aeruginosa*, рекомендуемые Американским обществом по инфек-

ционным заболеваниям (Infectious Diseases Society of America, IDSA), в 2024 г. [10].

В табл. 2 отражены подходы к лечению инфекций, вызванных DTR-*P. aeruginosa*, в зависимости от локализации очага инфекции (IDSA, 2024) [10, 55–58].

В рекомендациях Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID) [59] также отдается предпочтение цефтолозану/тазобактаму как препарату выбора для лечения DTR-CRPA (не продуцирующей МβЛ и другие карбапенемазы). В случае проведения терапии по схемам на основе полимиксинов, аминогликозидов или фосфомицина рекомендуется назначение комбинированных схем из числа активных антибиотиков (табл. 3). Для панрезистентных изолятов, устойчивых даже к полимиксинам, рекомендуется назначение АМП с наименьшими значениями МПК. Выбор препарата осуществляют на основе МПК относительно погранич-

Таблица 1. Современные подходы к лечению инфекций, вызванных MDR *P. aeruginosa* (IDSA, 2024) [10]

Table 1. Current approaches to the treatment of infections caused by MDR *P. aeruginosa* (IDSA, 2024) [10]

Чувствительность изолятов <i>P. aeruginosa</i> Sensitivity of <i>P. aeruginosa</i> isolates	Препарат выбора Drug of choice	Примечание Comment
S/I – к традиционным некарбапенемным β-лактамам (пиперациллин/тазобактам, цефтазидим, цефепим, азтреонам) или фторхинолонам (ципрофлоксацин, левофлоксацин), карбапенемам (меропенем, имипенем/циластатин) S/I to traditional noncarbapenem β-lactams (piperacillin/tazobactam, ceftazidime, cefepime, aztreonam) or fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin), carbapenems (meropenem, imipenem/cilastatin)	Пиперациллин/тазобактам (МПК ≤16/4) Цефтазидим (МПК ≤8) Цефепим (МПК ≤8) Азтреонам (МПК ≤8) Piperacillin/tazobactam (MIC ≤16/4) Ceftazidime (MIC ≤8) Cefepime (MIC ≤8) Aztreonam (MIC ≤8)	Традиционные некарбапенемные АМП предпочтительнее терапии карбапенемами Traditional noncarbapenem antibiotics are preferred to carbapenem therapy
R – к меропенему, имипенему S/I – к традиционным β-лактамам R – to meropenem, imipenem S/I – to traditional β-lactams	После подтверждения результата теста на чувствительность к АМП предлагают назначение активного традиционного антибиотика After confirmation of the result of antibiotic sensitivity test, prescription of traditional antibiotic is proposed	Традиционные некарбапенемные АМП назначают в виде продленной 3-часовой инфузии в высоких дозах Traditional noncarbapenem antibiotics are prescribed as continuous 3-hour high-dose infusion
Тяжелые инфекции или инфекции с плохим контролем над источником (очагом) инфекции R – к меропенему, имипенему S/I – к традиционным β-лактамам Severe infections or infections with poor control of the source of infection R – to meropenem, imipenem S/I – to traditional β-lactams	«Новый» β-лактаменный антибиотик: цефтолозан/тазобактам, цефтазидим/авибактам “New” β-lactam antibiotic: ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam	Тщательное наблюдение за пациентом, так как <i>P. aeruginosa</i> способна приобретать дополнительные механизмы устойчивости в процессе лечения Careful observation of the patient as <i>P. aeruginosa</i> can develop additional mechanisms of tolerance during treatment

Примечание. MDR – множественная устойчивость к антибиотикам (multidrug resistant); МПК – минимальная подавляющая концентрация; АМП – антимикробные препараты; S/I – чувствительность при стандартном режиме дозирования/при увеличенной экспозиции антимикробного препарата; R – резистентность (см. пояснения к рис. 2); IDSA – Американское общество по инфекционным заболеваниям.

Note. MDR – multidrug resistance; MIC – minimal inhibitory concentration; S/I – sensitivity to standard dosing regimen/increased exposure of the antibiotic; R – resistance (see notes on Fig. 2); IDSA – Infectious Diseases Society of America.

Таблица 2. Рекомендуемая терапия инфекций, вызванных DTR *P. aeruginosa*, в зависимости от локализации очага инфекции (IDSA, 2024) [10]
Table 2. Recommended therapy for infections caused by DTR *P. aeruginosa* depending on the localization of the focus of infection (IDSA, 2024) [10]

Инфекционное осложнение Infectious complication	Препарат выбора Drug of choice	Альтернатива Alternative	Не рекомендуется Not recommended
Неосложненный цистит Uncomplicated cystitis	Цефтолозан/тазобактам Цефтазидим/авибактам Имипенем/циластатин + релебактам	Однократная инфузия амикацина* Колистиметат натрия** Single amikacin infusion* Sodium colistimethate**	Фосфомицин <i>per os</i> *** Полимиксин В Fosfomycin <i>per os</i> *** Polymyxin B
Пиелонефрит или острые инфекции мочевыводящих путей Pyelonephritis or acute urinary tract infections	Цефидерокол Ceftolozane/tazobactam, Ceftazidime/avibactam imipenem/cilastatin + relebactam Cefiderocol	Курс терапии (7 дней) [55] амикацином внутривенно 1 раз в сутки, если нет острого повреждения почек A course (7 days) [55] of therapy with amikacin intravenously once a day if there is no acute injury to the kidneys	—
Инфекции вне мочевыводящих путей Infections outside of the urinary tract	Цефтолозан/тазобактам Цефтазидим/авибактам Имипенем/циластатин + релебактам Ceftolozane/tazobactam, Ceftazidime/avibactam imipenem/cilastatin + relebactam	Цефидерокол Cefiderocol	—

*Пограничные значения для амикацина против *P. aeruginosa* доступны только для инфекций мочевыводящих путей (МПК ≤ 16 мкг/мл) (2025 г.) [56]. **Колистиметат натрия преобразуется в активную форму в мочевыводящих путях [57].

***Для фосфомицина высока вероятность клинической неудачи вследствие наличия гена *fosA* в геноме почти у всех изолятов *P. aeruginosa* [58].

Примечание. MDR — множественная устойчивость к антибиотикам (multidrug resistant); МПК — минимальная подавляющая концентрация; IDSA — Американское общество по инфекционным заболеваниям.

*Breakpoints for amikacin against *P. aeruginosa* are available only for urinary tract infections (MIC ≤ 16 μ g/mL) (2025) [56]. **Sodium colistimethate is transformed into its active form in the urinary tract [57]. ***For fosfomycin, probability of clinical failure is high due to the presence of the *fosA* gene in genomes of almost all *P. aeruginosa* isolates [58].

Note. MDR — multidrug resistance; MIC — minimal inhibitory concentration; IDSA — Infectious Diseases Society of America.

ных значений. Информация о пограничных значениях на сайте EUCAST обновляется ежегодно [60], она также включена в Российские рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к antimикробным препаратам», с электронной версией которых можно ознакомиться на сайте <https://www.antibiotic.ru/>.

На основании имеющихся данных отмечают, что возникновение устойчивости *P. aeruginosa* к новым β -лактамам более характерно для цефтолозана/тазобактама и цефтазидима/авибактама, что связывают с более частым назначением этих препаратов в клинической практике, чем имипенема/циластатина + релебактама* и цефидерокола*. Из-за структурного сходства между цефтолозаном/тазобактамом и цефтазидимом/авибактамом высока способность развития перекрестной резистентности между ними. Если пациент недавно проходил лечение цефтолозаном/тазобактамом

или цефтазидимом/авибактамом и обращается за медицинской помощью с симптомами рецидивирующей инфекции, следует рассмотреть назначение имипенема/циластатина + релебактама или цефидерокола, особенно если к одному из препаратов имеется чувствительность (по крайней мере до тех пор, пока не появятся результаты микробиологического исследования). В настоящее время рутинная диагностика чувствительности к этим препаратам в России не проводится.

Рекомендуется определять чувствительность к новым β -лактамам, а также выявлять продукцию карбапенемаз или способность к ней любым доступным способом (Carba-NP, mCIM/eCIM-test, молекулярно-генетическими методами и др.). При невозможности проведения тестирования в местной микробиологической лаборатории также рекомендуется отправить материал на тестирование в коммерческую лабораторию,

*Не зарегистрированы в России.

*Not registered in Russia.

Таблица 3. Рекомендации ESCMID (2022) по ведению пациентов с инфекцией, вызванной карбапенемрезистентной *P. aeruginosa*, с трудно излечимой резистентностью (DTR-CRPA) [60]**Table 3.** ESCMID (2022) recommendations for the management of patients with carbapenem-resistant *P. aeruginosa* infections with difficult-to-treat resistance (DTR-CRPA) [60]

Клиническая ситуация Clinical situation	Рекомендуемая терапия Recommended therapy	Рекомендация/ доказательства Recommendation/ evidence	Примечание Comment
Тяжелые инфекции (сепсис, септический шок), вызванные DTR-CRPA Severe infections (sepsis, septic shock) caused by DTR-CRPA	Препарат выбора против DTR-CRPA (не продуцирующей МβЛ и другие карбапенемазы): цефтолозан/тазобактам, если он активен <i>in vitro</i> Drug of choice against DTR-CRPA (not producing MβL and other carbapenemases): ceftolozane/tazobactam if its active <i>in vitro</i>	Условная рекомендация, очень низкий уровень доказательств Conditional recommendation, very low level of evidence	Цефтолозан/тазобактам одобрен FDA и ЕМА для лечения оИМП, ИАИ, НП и ВАП Нет рекомендаций «за» или «против» комбинированной терапии с использованием цефтазида/авибактама и цефтолозана/тазобактама или цефидерокола Ceftolozane/tazobactam is approved by FDA and EMA for treatment of cUTI, IAI, HAP, VAP No recommendations for or against combination therapy with ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam or ceftiderocol
	Комбинированная терапия двумя активными <i>in vitro</i> АМП (полимиксины, фосфомицин или аминогликозиды) Combination therapy with two antibiotics active <i>in vitro</i> (polymyxins, fosfomycin, or aminoglycosides)	Условная рекомендация, очень низкий уровень доказательств Conditional recommendation, very low level of evidence	Рекомендаций «за» или «против» конкретных комбинаций нет No recommendations for or against specific combinations
Нетяжелые инфекции CRPA Non-severe CRPA infections	Монотерапия «старыми» антисепдомональными АМП, выбранными из числа активных <i>in vitro</i> , на индивидуальной основе и в соответствии с источником инфекции Monotherapy with “old” antipseudomonal antibiotics selected individually from antibiotics active <i>in vitro</i> taking into account the source of infection	Хорошая клиническая практика Good clinical practice	В рамках рационального использования АМП In the framework of rational antibiotic use
Инфекции с низким риском летального исхода, вызванные CRPA* Infections with low risk of death caused by CRPA*			
Панрезистентные CR-GNB, устойчивые также к полимиксинам Panresistant CR-GNB with resistance against polymyxins	Лечение проводят на основе МПК антибиотиками, к которым имеется наименьшая устойчивость микроорганизмов по данным их МПК Treatment is performed based on MIC with antibiotics with the lowest resistance based on their MIC	Хорошая клиническая практика Good clinical practice	—

*Инфекции с низким риском летального исхода – инфекции (включая инфекции кровотока), возникающие из таких источников, как инфекции мочевыводящих путей или инфекции желчевыводящих путей после достижения контроля над очагом инфекции (все другие инфекции относятся к инфекциям высокого риска летального исхода) [60].

Примечание. CRPA – карбапенемрезистентные штаммы *P. aeruginosa*; МβЛ – металло-β-лактамазы; CR-GNB – карбапенемрезистентные грамотрицательные бактерии; оИМП – осложненные инфекции мочевыводящих путей; ИАИ – интраабдоминальные инфекции; НП – нозокомиальная пневмония; ВАП – вентилятор-ассоциированная пневмония; ЕМА – Европейское агентство по лекарственным препаратам; FDA – Управление по контролю за качеством продуктов и лекарственных средств США; ESCMID – Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям.

*Infections with low risk of death are infections (including blood stream infections) from such sources as urinary tract infections or bile duct infections after achieving control of the source of infection (all other infections are considered high risk of death) [60].

Note. CRPA – carbapenem-resistant *P. aeruginosa* strains; MβL – metallo-β-lactamases; CRGNB – carbapenem-resistant Gram-negative bacteria; cUTI – complicated urinary tract infections; IAI – intra-abdominal infections; HAP – hospital-acquired pneumonia; VAP – ventilator-associated pneumonia; EMA – European Medicines Agency; FDA – Food and Drug Administration; ESCMID – European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.

стационары местного департамента здравоохранения, где такие исследования могут быть выполнены. Отправка на тестирование может отсрочить начало эффективной антимикробной терапии, тем не менее это предпочтительнее, чем отсутствие тестирования, так как эти данные могут служить руководством для лечения хронических и рецидивирующих инфекций. Рекомендуется всегда повторять тестирование на чувствительность к АМП для новых β -лактамов, если пациент ранее был инфицирован DTR-*P. aeruginosa* [10].

Комбинированная антибиотикотерапия не рекомендуется при инфекциях, вызванных DTR-*P. aeruginosa*, если подтверждена чувствительность к цефтолозану/тазобактаму, цефтазидиму/авибактаму, имипенему/циластатину + релебактаму или цефидероколу. Данные не указывают на то, что продолжение комбинированной терапии после того, как β -лактамный препарат продемонстрировал активность *in vitro*, дает какие-либо дополнительные преимущества в выживаемости по сравнению с монотерапией новым β -лактамным антибиотиком. Продолжение использования 2-го препарата в данном случае увеличивает вероятность побочных эффектов, связанных с антибиотиками [61]. Также не получено клинических данных, указывающих на то, что комбинированная терапия предотвращает возникновение резистентности [10].

Высокие показатели MDR- и DTR-*P. aeruginosa*, развитие перекрестной резистентности между β -лактамами и отсутствие в наличии препаратов выбора неизбежно увеличивают использование полимиксинов и аминогликозидов. К сожалению, эти антибиотики характеризуются субоптимальной фармакокинетикой, узким терапевтическим индексом и высокими показателями нефротоксичности [62, 63], а также нейротоксичностью у полимиксинов [64–66].

Полимиксины и аминогликозиды продемонстрировали меньшую эффективность и рекомендуются к применению только при невозможности назначить препараты выбора. Сравнение результатов лечения цефтолозаном/тазобактамом продемонстрировало более высокие показатели клинического излечения (81 %), чем при применении схем на основе полимиксинов (колистин/полимиксин В) (66 %, $p = 0,05$) и аминогликозидов (тобрамицин или амикацин) (55 %, $p = 0,002$). Различия в показателях клинического излечения между группами, получающими полимиксин и аминогликозиды, не были очевидны ($p = 0,30$). Комбинированная терапия чаще использовалась у пациен-

тов, получавших полимиксин/аминогликозиды, чем у тех, кто получал цефтолозан/тазобактам (72 % против 15 %, $p < 0,001$). Цефтолозан/тазобактам был связан с более низкими показателями острой почечной недостаточности, чем терапия на основе полимиксинов (6 % против 43 %, $p = 0,0001$) и аминогликозидов (6 % против 23 %, $p = 0,007$). В 7 случаях в группе полимиксина/аминогликозида пациентам потребовалось проведение заместительной почечной терапии. Частота острой почечной недостаточности была выше в группе полимиксинов, чем в группе аминогликозидов (43 % против 23 %, $p = 0,0549$) [67].

Оптимальное лечение инфекций, вызванных продуцирующими МВЛ *P. aeruginosa*, не определено вследствие ограниченного клинического опыта и небольшого числа терапевтических опций (колистин, фосфомидин, цефидерокол). В ретроспективном исследовании, оценивающем данные пациентов с НП/ВАП ($n = 114$) с выделением XDR-*P. aeruginosa*, колистин, назначаемый в монорежиме или в комбинации с антибиотиком, к которому была выявлена резистентность, был связан с более высокой смертностью, чем колистин в сочетании с другим активным антибиотиком (скорректированное отношение шансов 6,63, 95 % ДИ 1,99–22,05) [68].

Включение карбапенема в схему комбинированной терапии для лечения карбапенем-резистентных инфекций является давним предметом споров. Результаты двух рандомизированных контролируемых исследований (AIDA и OVERCOME), оценивающих эффективность монотерапии колистином по сравнению с комбинированной терапией колистин + меропенем у пациентов с тяжелыми инфекциями (НП/ВАП и инфекции кровотока), вызванными карбапенемрезистентными грамотрицательными бактериями, показали отсутствие существенных различий в 28-дневной летальности в подгруппах пациентов с инфекциями *P. aeruginosa* [69, 70]. Также были получены данные в пользу преимущества полимиксина в сочетании с другим активным антибиотиком по сравнению с полимиксином в монорежиме или в сочетании с неактивными антибиотиками (очень низкая степень доказательности).

При выборе дозы АМП рекомендуется ссылаться на рекомендации по дозированию EUCAST (https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/).

В табл. 4 представлены данные о дозировании АМП при терапии инфекций, вызванных MDR- и DTR-*P. aeruginosa*, у взрослых пациентов с нормальной функцией почек и печени [71, 72].

Таблица 4. Дозирование антибиотиков при терапии инфекций, вызванных MDR- и DTR-P. aeruginosa, у взрослых пациентов с нормальной функцией почек и печени [72]**Table 4.** Dosing of antibiotics in the treatment of MDR- and DTR-P. aeruginosa infections in adult patients with normal renal and hepatic function [72]

Антибиотик Antibiotic	Дозирование Dosing	Путь введения Route of administration	Продолжительность инфузии Duration of infusion
β-лактамы (чувствительность категории intermedium) β-lactams (intermedium sensitivity category)			
Пиперациллин + тазобактам Piperacillin + tazobactam	4,5 г 4 раза в сутки 4.5 g 4 times a day	в/в инфузия IV infusion	3 ч 3 h
Цефепим Cefepime	2 г 3 раза в сутки 2 g 3 times a day	в/в IV	4 ч 4 h
Цефтазидим Ceftazidime	2 г 3 раза в сутки 2 g 3 times a day	в/в IV	4 ч 4 h
Имипенем/циластатин Imipenem/cilastatin	1 г (по имипенему) 4 раза в сутки 1 g (per imipenem) 4 times a day	в/в инфузия IV infusion	30 мин 30 min
Меропенем Meropenem	2 г 3 раза в сутки 2 g 3 times a day	в/в инфузия IV infusion	3 ч 3 h
Биапенем Biapenem	0,6 г 2 раза в сутки (в 1-е сутки перед инфузией вводят дополнительную нагрузочную дозу 0,6 г в течение 30 мин) [71] 0.6 g 2 times a day (at day 1 prior to infusion, additional loading dose of 0.6 g is infused for 30 minutes) [71]	в/в инфузия IV infusion	3 ч 3 h
Азтреонам Aztreonam	2 г 4 раза в сутки 2 g 4 times a day	в/в инфузия IV infusion	—
«Новые» β-лактамы “New” β-lactams			
Цефтазидим/авибактам Ceftazidime/avibactam	2 г цефтазидима + 0,5 г авибактама 3 раза в сутки 2 g ceftazidime + 0.5 g avibactam 3 times a day	в/в инфузия IV infusion	2 ч 2 h
Цефтолозан/тазобактам (ИАИ и оИМП) Ceftolozane/tazobactam (IAI and oUTI)	1 г цефтолозана + 0,5 г тазобактама 3 раза в сутки 1 g ceftolozane + 0.5 g tazobactam 3 times a day	в/в инфузия IV infusion	1 ч 1 h
Цефтолозан/тазобактам (НП/ВАП) Ceftolozane/tazobactam (NAP/VAP)	2 г цефтолозана + 1 г тазобактама 3 раза в сутки 2 g ceftolozane + 1 g tazobactam 3 times a day	в/в инфузия IV infusion	1 ч 1 h
Имипенем/релебактам Imipenem/relebactam	500 мг имипенема/500 мг циластатина + 250 мг релебактама 4 раза в сутки 500 mg imipenem/500 mg cilastatin + 250 mg relebactam 4 times a day	в/в инфузия IV infusion	30 мин 30 min
Цефтобипрол Ceftobiprole	500 мг 3 раза в сутки 500 mg 3 times a day	в/в инфузия IV infusion	2 ч 2 h
Меропенем/ваборбактам Meropenem/vaborbactam	2 г меропенема + 2 г ваборбактама 3 раза в сутки 2 g meropenem + 2 g vaborbactam 3 times a day	в/в инфузия IV infusion	3 ч 3 h
Азтреонам/авибактам Aztreonam/avibactam	2 г азтреонама + 0,67 г авибактама 1 раз в сутки, затем 1,5 г азтреонама + 0,5 г авибактама 4 раза в сутки (EUCAST, v.15, 2025) 2 g aztreonam + 0.67 g avibactam once a day, then 1.5 g aztreonam + 0.5 g avibactam 4 times a day (EUCAST, v.15, 2025)	в/в инфузия IV infusion	3 ч 3 h

Окончание табл. 4

End of table 4

Антибиотик Antibiotic	Дозирование Dosing	Путь введения Route of administration	Продолжительность инфузии Duration of infusion
Фторхинолоны (чувствительность категории intermedium) Fluoroquinolones (intermedium sensitivity category)			
Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	750 мг 2 раза в сутки 750 mg 2 times a day	<i>Per os</i>	—
	400 мг 3 раза в сутки 400 mg 3 times a day	в/в инфузия IV infusion	1 ч 1 h
Левифлоксацин Levofloxacin	500 мг 2 раза в сутки 500 mg 2 times a day	<i>Per os</i>	—
		в/в инфузия IV infusion	1 ч 1 h
Аминогликозиды Aminoglycosides			
Амикацин Amikacin	20–30 мг/кг* 1 раз в сутки 20–30 mg/kg* once a day	в/в инфузия IV infusion	30 мин 30 min
Гентамицин Gentamicin	6–7 мг/кг 1 раз в сутки 6–7 mg/kg once a day	в/в инфузия IV infusion	1 ч 1 h
Полимиксины Polymyxins			
Колистиметат натрия Sodium colistimethate	Нагрузочная доза 9 млн ЕД, затем 4,5 млн ЕД 2 раза в сутки Loading dose 9 million IU, then 4.5 million IU 2 times a day	в/в инфузия IV infusion	1 ч 1 h
Полимиксин В Polymyxin B	2–2,5 мг/кг/сут в 2 введения 2–2.5 mg/kg/day in 2 infusions	в/в инфузия IV infusion	60–80 капель/мин 60–80 drops/min
Фосфомицин внутривенный Intravenous fosfomycin			
Фосфомицин Fosfomycin	16 г/сут в 3–4 введения 16 g/day in 3–4 infusions	в/в инфузия IV infusion	1–3 ч 1–3 h

*Дозы 20–30 мг/кг – off-label, максимальные дозы для взрослых – 15 мг/кг/сут, но не более 1,5 г/сут (https://www.vidal.ru/drugs/amikacin__21717).

Примечание. MDR – множественная устойчивость к антибиотикам (multidrug resistant); DTR – трудно поддающиеся лечению в связи с резистентностью (difficult-to-treat resistance); в/в – внутривенно/внутривенный; оИМП – осложненные инфекции мочевыводящих путей; ИАИ – интраабдоминальные инфекции; НП – нозокомиальная пневмония; ВАП – вентилятор-ассоциированная пневмония.

*Doses 20–30 mg/kg are off-label, maximal doses for adults are 15 mg/kg/day, but no more than 1.5 g/day (https://www.vidal.ru/drugs/amikacin__21717).
Note. MDR – multidrug resistant; DTR – difficult-to-treat resistance; IV – intravenous/intravenously; cUTI – complicated urinary tract infections; IAI – intra-abdominal infections; HAP – hospital-acquired pneumonia; VAP – ventilator-associated pneumonia.

Заключение

Лечение инфекций, вызванных MDR- и DTR-*P. aeruginosa*, представляет собой сложную задачу. Антисинегнойные препараты имеют различия в способности преодоления отдельных механизмов устойчивости *P. aeruginosa*, которые необходимо учитывать, назначая терапию при разных клинических ситуациях. Осложняют выбор терапии ограничения в доступности ряда новых β-лактамов вследствие отсутствия регистрации в России

(цефидерокол), логистики движения антибиотика от производителя к потребителю как на глобальном уровне, так и на уровне стационара при необходимости экстренной закупки/доставки АМП и, конечно, экономическая составляющая, так как все препараты резерва имеют крайне высокую стоимость. Представленные подходы применимы как для взрослых, так и для детей; предлагаемые дозировки антибиотиков указаны только для взрослых с нормальной функцией почек и печени.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022;399(10325):629–55. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0
2. Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А., Маянский Н.А. Механизмы резистентности *Pseudomonas aeruginosa* к антибиотикам и их регуляция. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2017;4:308–19. Chebotar I.V., Bocharova Yu.A., Mayanskiy N.A. Mechanisms of resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to antibiotics and their regulation. 19. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2017;4:308–19. (In Russ.).
3. Скленова Е.Ю., Азизов И.С., Шек Е.А. и др. *Pseudomonas aeruginosa* в РФ: история одного из наиболее успешных нозокомальных патогенов. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2018;20(3):164–71. Skleenova E.Yu., Azizov I.S., Shek E.A. et al. *Pseudomonas aeruginosa* in the Russian Federation: the history of one of the most successful nosocomial pathogens. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2018;20(3):164–71. (In Russ.).
4. Бутранова О.И., Зырянов С.К., Горбачева А.А., Пуцман Г.А. Анализ структуры и показателей антибиотикорезистентности возбудителей инфекций у пациентов в отделениях интенсивной терапии многопрофильного стационара. Качественная клиническая практика 2023(4):4–14. DOI: 10.37489/2588-0519-2023-4-4-14 Butranova O.I., Zyryanov S.K., Gorbacheva A.A., Putsman G.A. Analysis of the structure and indicators of antibiotic resistance of infectious agents in patients in intensive care units of a multidisciplinary hospital. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Qualitative Clinical Practice* 2023(4):4–14. (In Russ.). DOI: 10.37489/2588-0519-2023-4-4-14
5. Safaei H.G., Moghim S., Isfahani B.N. et al. Distribution of the strains of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from burn patients. *Adv Biomed Res* 2017;6:74. DOI: 10.4103/abr.abr_239_16
6. Организация и проведение микробиологического мониторинга в медицинских организациях. Методические рекомендации МР 3.1.0346-24. Утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 26.04.2024. Organization and conduct of microbiological monitoring in medical organizations. Methodological recommendations MR 3.1.0346-24. Approved by the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare on 26.04.2024. (In Russ.).
7. Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В. и др. AMRmap – система мониторинга антибиотикорезистентности в России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2021;23(2):198–204. DOI: 10.36488/cmasc.2021.2.198-204 Kuzmenkov A.Yu., Vinogradova A.G., Trushin I.V. et al. AMRmap is an antibiotic resistance monitoring system in Russia. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2021;23(2):198–204. (In Russ.). DOI: 10.36488/cmasc.2021.2.198-204
8. Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю. Практическое применение AMRmap: элементы подхода «от общего к частному» на примере *Klebsiella pneumoniae*. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2019;21(2):181–6. DOI: 10.36488/cmasc.2019.2.181-186 Vinogradova A.G., Kuzmenkov A.Yu. Practical application of AMRmap: elements of the “from general to particular” approach using *Klebsiella pneumoniae* as an example. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2019;21(2):181–6. (In Russ.). DOI: 10.36488/cmasc.2019.2.181-186
9. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Available at: <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>. Date of access: 17.03.2019.
10. Tamma P.D., Heil E.L., Justo J.A. et al. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. Version 4.0. *Clin Infect Dis* 2024;ciae403. Online ahead of print. DOI: 10.1093/cid/ciae403
11. Kadri S.S., Adjemian J., Lai Y.L. et al. Difficult-to-treat resistance in gram-negative bacteremia at 173 US hospitals: retrospective cohort analysis of prevalence, predictors, and outcome of resistance to all first-line agents. *Clin Infect Dis* 2018;67(12):1803–14. DOI: 10.1093/cid/ciy378
12. Stover C.K., Pham X.Q., Erwin A.L. et al. Complete genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa* PAO₁, an opportunistic pathogen. *Nature* 2000;406(6799):959–64. DOI: 10.1038/35023079. PMID: 10984043
13. Wu W., Huang J., Xu Z. Antibiotic influx and efflux in *Pseudomonas aeruginosa*: regulation and therapeutic implications. *Microb Biotechnol* 2024;17(5):e14487. DOI: 10.1111/1751-7915.14487
14. Skoglund E., Abodakpi H., Rios R. et al. *In vivo* resistance to ceftolozane/tazobactam in *Pseudomonas aeruginosa* arising by AmpC- and non-AmpC-mediated pathways. *Case Rep Infect Dis* 2018;2018:9095203. DOI: 10.1155/2018/9095203
15. Ruedas-López A., Alonso-García I., Lasarte-Monterrubio C. et al. Selection of AmpC β -lactamase variants and metallo- β -lactamases leading to ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam resistance during treatment of MDR/XDR *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2022;66(2):e0206721. DOI: 10.1128/AAC.02067-21
16. Khan A.U., Maryam L., Zarrilli R. Structure, genetics and worldwide spread of New Delhi metallo- β -lactamase (NDM): a threat to public health. *BMC Microbiol* 2017;17(1):101–12. DOI: 10.1186/s12866-017-1012-8
17. Falcone M., Tiseo G., Antonelli A. et al. Clinical features and outcomes of bloodstream infections caused by New Delhi metallo- β -lactamase-producing *Enterobacteriales* during a regional outbreak. *Open Forum Infect Dis* 2020;7(2):ofaa011. DOI: 10.1093/ofid/ofaa011
18. Ramsey C., MacGowan A.P. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(10):2704–12. DOI: 10.1093/jac/dkw231
19. Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Скленова Е.Ю. и др., исследовательская группа «МАРАФОН». Антибиотикорезистентность нозокомальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013–2014. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2017;19(1):37–41. Edelstein M.V., Sukhorukova M.V., Skleenova E.Yu. et al. and “MARATHON” study group. Antimicrobial resistance of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study “MARATHON” 2013–2014. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2017;19(1):37–41. (In Russ.).
20. Bush K., Bradford P.A. Interplay between β -lactamases and new β -lactamase inhibitors. *Nat Rev Microbiol* 2019;17(5):295–306. DOI: 10.1038/s41579-019-0159-8
21. Mauri C., Maraolo A.E., Di Bella S. et al. The revival of aztreonam in combination with avibactam against metallo- β -lactamase-producing gram-negatives: a systematic review of *in vitro* studies and clinical cases. *Antibiotics (Basel)* 2021;10(8):1012. DOI: 10.3390/antibiotics10081012
22. Karlowsky J.A., Kazmierczak K.M. de Jonge B.L.M. et al. *In vitro* activity of aztreonam-avibactam against *Enterobacteriaceae*

- and *Pseudomonas aeruginosa* isolated by clinical laboratories in 40 countries from 2012 to 2015. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61(9):e00472–17. DOI: 10.1128/AAC.00472-17.
23. Livermore D.M., Warner M., Mushtaq S. Activity of MK-7655 combined with imipenem against *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 2013;68(10):2286–90. DOI: 10.1093/jac/dkt178
 24. Heo Y.A. Imipenem/cilastatin/relebactam: a review in gram-negative bacterial infections. *Drugs* 2021;81(3):377–88. DOI: 10.1007/s40265-021-01471-8
 25. Hujer A.M., Bethel C.R., Taracila M.A. et al. Imipenem/relebactam resistance in clinical isolates of extensively drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*: inhibitor-resistant β -lactamases and their increasing importance. *Antimicrob Agents Chemother* 2022;66(5):e0179021. DOI: 10.1128/aac.01790-21
 26. Lee S.Y., Gill C.M., Nicolau D.P.; ERACE-PA Global Study Group. Activity of novel β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations against serine carbapenemase-producing carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 2023;78(12):2795–800. DOI: 10.1093/jac/dkad225
 27. Motsch J., Murta de Oliveira C., Stus V. et al. RESTORE-IMI 1: a multicenter, randomized, double-blind trial comparing efficacy and safety of imipenem/relebactam vs colistin plus imipenem in patients with imipenem-nonsusceptible bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2020;70(9):1799–808. DOI: 10.1093/cid/ciz530
 28. Titov I., Wunderink R.G., Roquilly A. et al. Randomized, double-blind, multicenter trial comparing efficacy and safety of imipenem/cilastatin/relebactam versus piperacillin/tazobactam in adults with hospital-acquired or ventilator-associated bacterial pneumonia (RESTORE-IMI₁ Study). *Clin Infect Dis* 2021;73(11):e4539–e48. DOI: 10.1093/cid/ciaa803
 29. Roberts J.A., Nicolau D.P., Martin-Loeches I. et al. Imipenem/cilastatin/relebactam efficacy, safety and probability of target attainment in adults with hospital-acquired or ventilator-associated bacterial pneumonia among patients with baseline renal impairment, normal renal function, and augmented renal clearance. *JAC Antimicrob Resist* 2023;5(2):dlad011. DOI: 10.1093/jacamr/dlad011
 30. Shields R.K., Stellfox M.E., Kline E.G. et al. Evolution of imipenem-relebactam resistance following treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Clin Infect Dis* 2022;75(4):710–4. DOI: 10.1093/cid/ciac097
 31. Petty L.A., Henig O., Patel T.S. et al. Overview of meropenem-vaborbactam and newer antimicrobial agents for the treatment of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *Infect Drug Resist* 2018;11:1461–72. DOI: 10.2147/IDR.S150447
 32. Shoulders B.R., Casapao A.M., Venugopalan V. An update on existing and emerging data for meropenem-vaborbactam. *Clin Ther* 2020;42(4):692–702. DOI: 10.1016/j.clinthera.2020.01.023
 33. López Montesinos I., Montero M., Sorlí L., Horcajada J.P. Ceftolozane-tazobactam: when, how and why using it? *Rev Esp Quimioter* 2021;34 Suppl 1(Suppl1):35–7. DOI: 10.37201/req/s01.10.2021
 34. McCreary E.K., Heil E.L., Tamma P.D. New perspectives on antimicrobial agents: ceftiderocol. *Antimicrob Agents Chemother* 2021;65(8):e0217120. DOI: 10.1128/aac.02171-20
 35. Ito A., Sato T., Ota M. et al. *In vitro* antibacterial properties of ceftiderocol, a novel siderophore cephalosporin, against gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;62(1):e01454–17. DOI: 10.1128/AAC.01454-17
 36. Ito A., Nishikawa T., Matsumoto S. et al. Siderophore cephalosporin ceftiderocol utilizes ferric iron transporter systems for antibacterial activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60(12):7396–401. DOI: 10.1128/AAC.01405-16
 37. Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2019;69(Suppl 7):S565–75. DOI: 10.1093/cid/ciz830
 38. Kayama S., Kawakami S., Kondo K. et al. *In vitro* activity of ceftiderocol against carbapenemase-producing and meropenem-nonsusceptible Gram-negative bacteria collected in the Japan Antimicrobial Resistant Bacterial Surveillance. *J Glob Antimicrob Resist* 2024;38:12–20. DOI: 10.1016/j.jgar.2024.05.009
 39. Kang D., Kirienko N.V. Interdependence between iron acquisition and biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Microbiol* 2018;56(7):449–57. DOI: 10.1007/s12275-018-8114-3
 40. Pybus C.A., Felder-Scott C., Obuekwe V., Greenberg D.E. Ceftiderocol retains antibiofilm activity in multidrug-resistant gram-negative pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2021;65(2):e01194–20. DOI: 10.1128/AAC.01194-20
 41. Gomis-Font M.A., Sastre-Femenia M.A., Taltavull B. et al. *In vitro* dynamics and mechanisms of ceftiderocol resistance development in wild-type, mutator and XDR *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 2023;78(7):1785–94. DOI: 10.1093/jac/dkad172
 42. Del Pozo J.L., Patel R. Ceftobiprole medocaryl: a new generation beta-lactam. *Drugs Today (Barc)* 2008;44(11):801–25. DOI: 10.1358/dot.2008.44.11.1264007
 43. El Solh A. Ceftobiprole: a new broad spectrum cephalosporin. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10(10):1675–86. DOI: 10.1517/14656560903048967
 44. Abbanat D., Shang W., Anslar K. et al. Evaluation of the *in vitro* activities of ceftobiprole and comparators in staphylococcal colony or microtitre plate biofilm assays. *Int J Antimicrob Agents* DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.09.013
 45. Рачина С.А., Федина Л.В., Стафеев А.Н. и др. Цефтобипрол медокарил: клинико-фармакологическая характеристика и возможности клинического применения. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2024;26(3):302–10. DOI: 10.36488/cmasc.2024.3.302-31046
 46. Rachina S.A., Fedina L.V., Stafeev A.N. et al. Ceftobiprol medocaryl: clinical and pharmacological characteristics and clinical application possibilities. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2024;26(3):302–10. (In Russ.). DOI: 10.36488/cmasc.2024.3.302-310
 46. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> Дата доступа: 10.06.2024. State register of medicinal products. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. Date of accessed: 10.06.2024. (In Russ.).
 47. Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Минздрава России. 2024. Доступно по: <https://spulmo.ru/upload/KR-vnebolnichnaya-pnevmoniya-u-vzroslyh-2024.pdf> Community-acquired pneumonia in adults. Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia. 2024. Available at: <https://spulmo.ru/upload/KR-vnebolnichnaya-pnevmoniya-u-vzroslyh-2024.pdf> (In Russ.).
 48. Kresken M., Körber-Irrgang B., Läufer J. et al. *In vitro* activities of ceftobiprole combined with amikacin or levofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa*: evidence of a synergistic effect using time-kill methodology. *Int J Antimicrob Agents* 2011;38(1):70–5. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.01.028
 49. Козлов Р.С., Азизов И.С., Дехнич А.В. и др. *In vitro* чувствительность к биапенему и другим карбапенемам клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и представителей порядка *Enterobacteriales*, выделенных у госпитализированных пациентов в различных регионах России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(3):280–91. DOI: 10.36488/cmasc.2021.3.280-29150
 50. Kozlov R.S., Azizov I.S., Dehnic A.V. et al. *In vitro* sensitivity to biapenem and other carbapenems of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. and representatives of the order *Enterobacteriales* isolated from hospitalized patients in various regions of Russia. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2021;23(3):280–91. (In Russ.). DOI: 10.36488/cmasc.2021.3.280-291

50. Зырянов С.К., Бутранова О.И., Казанова А.М. Фармакокинетика биапенема у пациентов в критических состояниях. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2023;25(3):260–5. DOI: 10.36488/смас.2023.3.260-265
Zyryanov S.K., Butranova O.I., Kazanova A.M. Pharmacokinetics of Biapenem in Patients in Critical Conditions. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2023;25(3):260–5. (In Russ.). DOI: 10.36488/смас.2023.3.260-265
51. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации. Под ред. С.В. Яковлева, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко и др. М.: Перо, 2018. 156 с. Доступно по: <http://antimicrob.net/wp-content/uploads/skat.pdf>
The SCAT program (Antimicrobial Therapy Control Strategy) in the provision of inpatient medical care: Russian clinical guidelines. Ed. by S.V. Yakovlev, N.I. Briko, S.V. Sidorenko et al. Moscow: Pero, 2018. 156 p. (In Russ.). Available by: <http://antimicrob.net/wp-content/uploads/skat.pdf>
52. Khalili Y., Yekani M., Goli H.R., Memar M.Y. Characterization of carbapenem-resistant but cephalosporin-susceptible *Pseudomonas aeruginosa*. Acta Microbiol Immunol Hung 2019;66(4):529–40. DOI: 10.1556/030.66.2019.036
53. Campana E.H., Xavier D.E., Petrolini F.V. et al. Carbapenem-resistant and cephalosporin-susceptible: a worrisome phenotype among *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates in Brazil. Braz J Infect Dis 2017;21(1):57–62. DOI: 10.1016/j.bjid.2016.10.008
54. Zeng Z.R., Wang W.P., Huang M. et al. Mechanisms of carbapenem resistance in cephalosporin-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* in China. Diagn Microbiol Infect Dis 2014;78(3):268–70. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.11.014
55. López Montesinos I., Gómez-Zorrilla S., Palacios-Baena Z.R. et al. Aminoglycoside or polymyxin monotherapy for treating complicated urinary tract infections caused by extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a propensity score-adjusted and matched cohort study. Infect Dis Ther 2022;11(1):335–50. DOI: 10.1007/s40121-021-00570-z
56. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Tables of breakpoints for interpretation of MICs and zone diameters. Version 15.0, 2025. Available at: <https://www.eucast.org>
57. Sorlí L., Luque S., Li J. et al. Colistin for the treatment of urinary tract infections caused by extremely drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: dose is critical. J Infect 2019;79(3):253–61. DOI: 10.1016/j.jinf.2019.06.011
58. Ito R., Mustapha M.M., Tomich A.D. et al. Widespread fosfomycin resistance in gram-negative bacteria attributable to the chromosomal *fosA* gene. mBio 2017;8(4):e00749–17. DOI: 10.1128/mBio.00749-17
59. Paul M., Carrara E., Retamar P. et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). Clin Microbiol Infect 2022;28(4):521–47. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.11.025
60. EUCAST Clinical Breakpoint Tables v. 15.0, valid from 2025-01-01. Available at: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_15.0_Breakpoint_Tables.pdf
61. Gutiérrez-Gutiérrez B., Salamanca E., de Cueto M. et al.; Investigators from the REIPI/ESGBIS/INCREMENT Group. A predictive model of mortality in patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. Mayo Clin Proc 2016;91(10):1362–71. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.06.024
62. Tamma P.D., Cosgrove S.E., Maragakis L.L. Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. Clin Microbiol Rev 2012;25(3):450–70. DOI: 10.1128/CMR.05041-11
63. Oliota A.F., Penteado S.T., Tonin F.S. et al. Nephrotoxicity prevalence in patients treated with polymyxins: a systematic review with meta-analysis of observational studies. Diagn Microbiol Infect Dis 2019;94(1):41–9. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.11.008
64. Vidal L., Gafter-Gvili A., Borok S. et al. Efficacy and safety of aminoglycoside monotherapy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chemother 2007;60(2):247–57. DOI: 10.1093/jac/dkm193
65. Сытов А.В., Епифанова Н.Ю., Юхина А.И., Гришенькин И.Ю. Нейротоксичность полимиксина В как проявление серьезной нежелательной реакции с угрозой для жизни: клинический случай. Поддерживающая терапия в онкологии 2024;(1):59–64 DOI: 10.17650/3034-2473-2024-1-1-59-64
Sytov A.V., Epifanova N.Yu., Yukhina A.I., Grishenkin I.Yu. Polymyxin B neurotoxicity as manifestation of a serious life-threatening adverse reaction: clinical case. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2024;1(1): 59–64. (In Russ.). DOI: 10.17650/3034-2473-2024-1-1-59-64
66. Falagas M.E., Kasiakou S.K. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. Crit Care 2006;10(1):R27. DOI: 10.1186/cc3995
67. Soroudi S., Mousavi G., Jafari F., Elyasi S. Prevention of colistin-induced neurotoxicity: a narrative review of preclinical data. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 2023;397(6):3709–27. DOI: 10.1007/s00210-023-02884-w
68. Pogue J.M., Kaye K.S., Veve M.P. et al. Ceftolozane/tazobactam vs polymyxin или aminoglycoside-based regimens for the treatment of drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis 2020;71(2):304–10. DOI: 10.1093/cid/ciz816
69. Rigatto M.H., Vieira F.J., Antochévis L.C. et al. Polymyxin B in combination with antimicrobials lacking in vitro activity versus polymyxin B in monotherapy in critically ill patients with acinetobacter baumannii or *Pseudomonas aeruginosa* infections. Antimicrob Agents Chemother 2015;59(10):6575–80. DOI: 10.1128/AAC.00494-15
70. Kaye K.S., Marchaim D., Thamlikitkul V. et al. Results from the OVERCOME Trial: colistin monotherapy versus combination therapy for the treatment of pneumonia or bloodstream infection due to extensively drug resistant Gram-negative bacilli. 31st European congress of clinical microbiology & infectious diseases. European Society of Infectious Disease, Basel, 2021.
71. Paul M., Daikos G.L., Durante-Mangoni E. et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis 2018;18(4):391–400. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30099-9
72. Белобородов В.Б., Голошчапов О.В., Гусаров В.Г. и др. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами (обновление 2024 года). Вестник анестезиологии и реаниматологии 2025;22(2):149–89. DOI: 10.24884/2078-5658-2025-22-2-149-189
Beloborodov V.B., Goloshchapov O.V., Gusarov V.G. et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of infections caused by polyresistant microorganisms (updated 2024). Vestnik anesteziologii i reanimatologii = Messenger of Anesthesiology and Registration 2025;22(2):149–89. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2025-22-2-149-189

ORCID автора / ORCID of author

Н.Ю. Епифанова / N.Yu. Epifanova: <https://orcid.org/0000-0001-8198-7131>

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: 08.05.2025. **Принята к публикации:** 18.06.2025. **Опубликована онлайн:** 01.07.2025.
Article submitted: 08.05.2025. **Accepted for publication:** 18.06.2025. **Published online:** 01.07.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-2-61-68>

Клинические и правовые аспекты лечения анемии онкологом

Обзор докладов конференции «Поддерживающая терапия в онкологии»
27–28 мая 2025 г., Санкт-Петербург

Для цитирования: Клинические и правовые аспекты лечения анемии онкологом. Обзор докладов конференции «Поддерживающая терапия в онкологии», 27–28 мая г., Санкт-Петербург. Поддерживающая терапия в онкологии 2025;2(2):61–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-2-61-68>

For citation: Clinical and legal aspects of the treatment of anemia by an oncologist. Review of the reports of the conference “Supportive Therapy in Oncology”, May 27–28, 2025, St. Petersburg. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2025;2(2):61–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-2-61-68>

На XI конференции RUSSCO «Поддерживающая терапия в онкологии» (Санкт-Петербург, 27–28 мая 2025 г.) прозвучали выступления к.м.н. Е.В. Ткаченко, врача-онколога, гериатра, заслуженного врача РФ, доцента и заместителя заведующего отделом по учебно-методической работе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург), и к.м.н. С.О. Шкутина, заместителя медицинского директора компании «АльфаСтрахование-ОМС» (Москва). Эксперты обсудили проблемы борьбы с анемией при злокачественных новообразованиях с разных позиций: Елена Викторовна — с точки зрения онколога-клинициста и химиотерапевта, который много лет лечит это расстройство, а Сергей Олегович — как специалист страховой компании, неоднократно проводившей экспертизы качества медицинской помощи онкологическим больным, в том числе с анемией при злокачественных новообразованиях.

Важно не название болезни, а общее состояние больного.

Гиппократ, около 460 г. до н. э.

Надо лечить не болезнь, а больного.

С.П. Боткин, 1832–1889

Должен ли онколог лечить анемию?

Доклад с таким названием представила к.м.н. Е.В. Ткаченко. «Что же мы называем анемией при злокачественных новообразованиях?» — задала вопрос докладчик. Подобное расстройство определяется как снижение концентрации гемоглобина (Hb) ниже значения нормы (обычно 120 г/л) или более, чем на 20 г/л от исходного значения у данного пациента, и может быть обусловлено как наличием самой опухоли, так и ее лечением.

По данным исследования ECAS (H. Ludwig et al., 2004), распространенность анемии при злокачественных новообразованиях (АЗН) примерно в 2 раза выше у пациентов, получающих химиотерапию или комбинированное лечение, чем у больных, не получающих противоопухолевое лечение (ПОЛ).

Клиническая значимость АЗН определяется:

- негативным влиянием на качество жизни в связи с развитием слабости и других нарушений;
- негативным влиянием на продолжительность жизни;
- снижением эффективности ПОЛ.

Развитие АЗН приводит к ухудшению прогноза и само по себе является независимым фактором риска. В подтверждение этого Елена Викторовна привела данные систематического обзора D. Dal et al. (2018), включающего 13 исследований с участием пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Развитие анемии достоверно коррелировало со снижением общей и безрецидивной выживаемости.

Анемия ухудшает ответ опухоли на лечение. В работе S.D. Lee et al. (2009) 490 больных с местно-распространенным колоректальным раком получали предоперационную химиолучевую терапию с последующим хирургическим лечением. Ответ на ПОЛ оценивали по регрессии опухоли. Снижение уровня гемоглобина ниже 90 г/л коррелировало со статистически значимым худшим ответом.

Анемия при различных опухолях снижает выживаемость больных со средней медианой увеличения риска смерти на 63 % и максимальной (75 %) – при раке головы и шеи (P. Caro et al. (2001)).

Химиотерапевтические средства часто сами по себе становятся драйвером развития АЗН. К сожалению, не оправдались надежды на то, что генно-инженерные таргетные и иммуноонкологические препараты окажутся более безопасными, чем химиотерапия. Также следует отметить, что механизмы развития анемии, индуцируемой различными препаратами, разнообразны:

- снижение продукции эритроцитов вызывают миелосупрессивные свойства химиотерапии и лучевое лечение, ингибиторы тирозинкиназ;
- к усилению разрушения эритроцитов приводят некоторые антибиотики, препараты для химио- и иммуноонкологической терапии, IgG для внутривенного введения;
- потерю эритроцитов вызывает применение антикоагулянтов, нестероидных противовоспалительных препаратов, антитромбоцитарных агентов.

К чему приводит дефектный эритропоэз

Согласно оценке морфологических характеристик эритроцитов АЗН, как правило, имеет гипорегенераторный характер, является нормоцитарной в 90 % случаев, нормохромной – в половине случаев. Вследствие различных факторов в почках онкологического больного снижается выработка эритропоэтинов. К такому же эффекту приводит миелосупрессивная химиотерапия.

В итоге развиваются супрессия эритропоэза и гипорегенераторная анемия. Кроме почечного у такой супрессии есть и иной механизм. Производство эритроцитов в костном мозге подавляют активация иммунной системы и хроническое воспаление в организме пациента с выбросом в кровотоки многих цитокинов.

Таким образом, как подчеркнула Е.В. Ткаченко, эритропоэтины как почечные гормоны гликопротеиновой природы являются ключевыми и незаменимыми стимуляторами и контролерами созревания эритроцитов на всех стадиях этого процесса. Препараты рекомбинантного эритропоэтина (эритропоэзстимулирующие препараты (ЭПСП)) восполняют недостаток эндогенного эритропоэтина, возникший как вследствие развития самой опухоли, так и на фоне ПОЛ. Поэтому применение подобных лекарств – единственное доступное патогенетически обоснованное лечение АЗН.

В ситуации недостатка эндогенного эритропоэтина как наиболее частой причины АЗН лечащий онколог может сам определить характер анемии и назначить ее лечение с использованием ЭПСП. Если в этом возникают трудности, например из-за сравнительно редкой этиопатогенетической причины анемии, онколог должен направить пациента на консультацию к гематологу, чтобы тот уточнил диагноз и назначил специальное лечение.

Применение препаратов рекомбинантного эритропоэтина – единственное доступное патогенетически обоснованное лечение анемии на фоне злокачественного новообразования. Средства, не воздействующие на данный механизм, не одобрены для коррекции анемии у онкологических пациентов.

Эпоэтин альфа – предпочтительный выбор для эффективной и безопасной терапии

Как уточнила докладчик, лечение АЗН осуществляется согласно клиническим рекомендациям Минздрава России «Анемия при злокачественных новообразованиях» (2024), в которых предусмотрены 3 вида терапии (эритропоэтины, препараты железа, гемотрансфузии) и предлагается простой и понятный алгоритм их использования.

До лечения выполняют анализ крови для оценки уровней гемоглобина, ферритина, среднего объема эритроцитов и других показателей. Если обнаружен абсолютный дефицит железа, назначают введение препаратов железа и ЭПСП. Если дефицита нет, а уровень гемоглобина менее 100 г/л, используют ЭПСП. Однако если дефицита нет, но есть тяжелая анемия с уровнем гемоглобина менее 70 г/л и признаками гипоксии, сначала применяют гемотрансфузию и только потом ЭПСП.

Трансфузии, как заметила Елена Викторовна, часто становятся неизбежной лечебной мерой, и следует всегда с осторожностью принимать решение об их применении. Крупные систематические обзоры и метаанализы, в частности работа M. Cho et al. (2021), показали, что такие процедуры связаны с уменьшением выживаемости больных, повышением частоты метастазов и рецидивов рака при целом ряде локализаций. Поэтому в клинических рекомендациях назначение заместительных гемотрансфузий жестко регламентировано. При снижении уровня гемоглобина ниже 70 г/л они показаны только в случаях острых постгеморрагических анемий при одновременном снижении гематокрита менее 25 %. Концентрация гемоглобина изолированно не является абсолютным критерием необходимости проведения таких процедур.

Необходимо помнить, отметила Е.В. Ткаченко, что назначение ЭПСП статистически значимо снижает потребность в гемотрансфузиях. Метаанализ 9 исследований, выполненный M. Aapro et al. (2015), вклю-

чивший данные 4713 пациенток с анемией на фоне рака молочной железы, которые получали химиотерапию, показал, что частота потребности в гемотрансфузиях в группе женщин, использующих ЭПСР, была в 2 раза ниже, чем у принимавших плацебо (14 и 28 %).

Согласно клиническим рекомендациям, назначение ЭПСР в монорежиме или в комбинации с препаратами железа показано пациентам с системной анемией при уровне гемоглобина менее 100 г/л, получающим:

- амбулаторно или в стационаре химиотерапию, химиолучевое лечение;
- химиотерапию с таргетной терапией;
- паллиативную химиотерапию.

В рекомендациях по АЗН, как утвержденных Минздравом России, так и разработанных экспертами RUSSCO, указана возможность использования эпоэтинов альфа, бета, тета, дарбоэпоэтина. Эпоэтин альфа описан как предпочтительный выбор для эффективной и безопасной терапии. Эпоэтины бета и тета в этом году отсутствуют в гайдлайне NCCN (National Comprehensive Cancer Network, США) по лечению АЗН.

Алгоритмы применения эпоэтина альфа

Клинические рекомендации предписывают 3 варианта начальных доз для подкожного введения эпоэтина альфа:

- 1 раз в неделю по 40 000 МЕ;
- 3 раза в неделю по 150 МЕ/кг;
- 3 раза в неделю по 12 000 МЕ.

Е.В. Ткаченко представила основные правила подбора дозы эпоэтина альфа, описанные в рекомендациях.

Поскольку в норме существует задержка в 2–3 нед между 1-м введением препарата и появлением стимулированных эритроцитов, необходимо в течение этого срока дожидаться наступления эффекта. Затем, если уровень гемоглобина повысился менее чем на 10 г/л, а уровень ретикулоцитов вырос менее чем на 40 000/мкл, лечение продолжают еще 4 нед. Дозу эпоэтина альфа увеличивают до 300 МЕ/кг или 60 000 МЕ 1 раз в неделю.

Если в результате 4-недельной терапии уровни гемоглобина и ретикулоцитов увеличились выше указанных значений, лечение продолжают в той же дозе. Для закрепления противоанемического эффекта его целесообразно продолжать в течение месяца после окончания ПОЛ.

В случае, если лечение эпоэтином альфа позволило получить эффект уже в изначально примененных дозах, как отметила докладчик, т. е. уровни гемоглобина и ретикулоцитов увеличились выше указанных значений, следует продолжать лечение в тех же дозировках и не допускать повышения уровня гемоглобина больше чем на 10 г/л за 2 нед или 20 г/л за месяц. Оптимальный уровень поддержания гемоглобина — 100–120 г/л. Если не удается выйти на этот показатель, следует помнить, что назначение

ЭПСР резко увеличивает потребность в железе, и поэтому при необходимости рекомендуется дополнительно назначить соответствующие препараты.

Очень удобной для пациентов с любой массой тела, как сообщила докладчик, является фиксированная дозировка эпоэтина альфа по 12 000 МЕ 3 раза в неделю (Эральфон, компания «Сотекс», Россия). Она достаточно близка к целевой дозе в неделю — 40 000 МЕ. Препарат обеспечивает управляемое повышение уровня гемоглобина, имеет высокий профиль безопасности и характеризуется безболезненным подкожным введением с использованием шприца 0,3 мл.

Но почему так важен объем вводимого лекарства? Эпоэтин альфа нельзя вводить одномоментно более 1 мл, поэтому не рекомендуется введение пациенту тех же 12 000 МЕ, но двумя порциями по 10 000 МЕ в 1 мл, и, кроме того, в том же 1 мл — еще 2000 МЕ. Тогда в сумме получится 2 мл, что недопустимо.

Казалось бы, можно подкожно ввести препарат в разные точки тела пациента по 1 мл и с небольшим интервалом: сначала 12 000 МЕ, затем 2000 МЕ. Однако не следует этого делать из-за повышения риска постинъекционных осложнений и увеличения болевой нагрузки. В то же время, напомнила эксперт, согласно российскому медицинскому законодательству, пациент имеет право на облегчение боли, связанной с самим заболеванием или его лечением, и территориальные фонды обязательного медицинского страхования (ОМС) нередко проводят целенаправленные проверки историй болезни на предмет правильного купирования болевого синдрома.

Эральфон в дозировке 40 000 МЕ/1 мл также рекомендован пациентам с любой массой тела, но в фиксированной дозе не 3, а 1 раз в неделю. Лечить этим препаратом можно больных как при кратковременных госпитализациях — менее 3–5 дней, так и амбулаторно. Снижение количества парентеральных введений повышает комплаенс и является одним из условий повышения эффективности терапии и улучшения качества жизни.

Плавное повышение и стойкое поддержание

Гемотрансфузия не обеспечивает длительного подъема уровня гемоглобина, отметила докладчик. Повышение этого показателя после таких далеко не безопасных процедур является скачкообразным и кратковременным. Их нужно повторять снова и снова. И только назначение ЭПСР приводит к плавному подъему и стойкому поддержанию уровня гемоглобина.

В клинических рекомендациях Минздрава России указано, что применение ЭПСР у онкологических пациентов, получающих химиотерапию, способствует повышению уровня гемоглобина в 60–70 % случаев и сопровождается существенным снижением потребности в гемотрансфузиях. В специальном исследовании, посвященном использованию эпоэтина альфа,

было доказано, что он оказывает те же эффекты, помимо этого повышает качество жизни и, что особенно важно, увеличивает медианное время выживаемости в сравнении с плацебо (M. Aapro et al., 2004). В то же время, как и все препараты из группы ЭПСП, эпоэтин альфа не влияет на прогрессирование опухолевого заболевания и на рост опухоли.

Е.В. Ткаченко остановилась на вопросе безопасности ЭПСП, отметив, что они не приводят к негативному влиянию на выживаемость и увеличению риска метастазирования, наблюдаемых при гемотрансфузиях. Рекомбинантные эритропоэтины имеют высокую онкологическую безопасность. При этом в литературе есть указания, что использование ЭПСП может быть связано с повышенным риском развития венозных тромбозов. Однако в метаанализе M. Ducato et al. (2008) показано, что это возможно только при неправильном применении ЭПСП: при увеличении уровня гемоглобина выше рекомендованных значений (120 г/л); лечении пациента с наличием не выявленных тромбозов; неадекватной профилактике венозной тромбоземболии в случаях, когда она показана.

Докладчик подытожила выступление, отметив, что, несмотря на то что у химиотерапевтов и врачей клинической онкологии, занимающихся специальным противоопухолевым лечением, нет цели назначать сопроводительную асимптоматическую терапию, они имеют специальные клинические рекомендации по лечению

АЗН с простыми и понятными алгоритмами противоанемической терапии, включающей применение рекомбинантных эритропоэтинов. При развитии коморбидности – рака и анемии – взаимное отрицательное влияние этих патологий прогрессирует достаточно быстро, что приводит к ухудшению состояния больного. Поэтому следует минимизировать ненужные задержки в лечении, связанные с потерей времени, которое требуется для консультации гематолога, и оперативно принимать решение о начале терапии.

Анемия у пациентов со злокачественными новообразованиями: фокус на критерии оценки качества медицинской помощи

Доклад с таким названием представил к.м.н. С.О. Шкитин. Эксперт обратил внимание слушателей на то, насколько существенно возможности назначения любых препаратов, в том числе противоанемических для больных с АЗН, зависят от финансового обеспечения, а оно, в свою очередь, тесно связано с факторами ОМС. Что касается оценки качества медицинской помощи (МП) больным с АЗН, то здесь наиболее актуальными на сегодняшний день являются оценка и контроль качества терапии современными ЭПСП, поскольку на данный момент именно эти препараты – главное оружие в борьбе с анемией у онкологических пациентов. Согласно статистическим данным, АЗН имеет распространенность не более 8 % среди пациентов, получающих

АЗН: экстраполяция данных на население России, застрахованное по ОМС
 ~ распространенность АЗН – 8,3 % от числа пациентов, получающих противоопухолевую терапию
 ~ 5 300 – общее число пациентов в год с умеренной и тяжелой АЗН (лечение необходимо)
 ~ эритропоэзстимулирующие препараты показаны лишь 11,2 % пациентов с АЗН, или 0,9 % пациентов со злокачественными новообразованиями, получающих противоопухолевую терапию

2004 г.

- Данные The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients

Результаты:

- Частота АЗН:
 - 39,3 % на момент постановки диагноза;
 - 67,0 % через 6 мес наблюдения.
- Доля пациентов с анемией средней и тяжелой степени:
 - 10,0 % на момент постановки диагноза;
 - 16,2 % через 6 мес наблюдения.
- Частота развития АЗН возрастает с числом полученных курсов химиотерапии:
 - 19,5 % – в 1-м цикле химиотерапии;
 - 46,7 % – в 5-м цикле химиотерапии

2024 г.

- Данные реестров счетов и медицинской документации по 13 территориям «АльфаСтрахование-ОМС» (Брянская, Кемеровская, Мурманская, Новгородская, Омская, Ростовская, Тверская, Тульская, Тюменская, Челябинская области, Республика Башкортостан, ХМАО – Югра, Краснодарский край) – страховое поле 14,7 млн (10,0 % застрахованных по ОМС).
- Критерии выгрузки: число уникальных пациентов, получавших схему химиотерапевтического лечения, и пациентов, у которых во время лечения возникла анемия.

Результаты (по 10,0 % страхового поля России):

- 57 409 – число уникальных пациентов, получавших схему химиотерапевтического лечения;
- 4757 – число пациентов, у которых во время лечения возникла анемия (8,3 %):
 - 4226 – легкая степень АЗН;
 - 469 – умеренная степень АЗН (9,9 %);
 - 62 – тяжелая степень АЗН (1,3 %)

Рис. 1. Данные о распространенности анемии при злокачественных новообразованиях (АЗН)

Fig. 1. Data on the prevalence of anemia in malignant neoplasms

специализированное лечение. По оценкам компании «АльфаСтрахование-ОМС» (в России это 10 % страхового поля), из этого количества у 531 пациента (в пересчете на все застрахованное население России – 5310 пациентов) в год диагностируется умеренная и тяжелая степень анемии с уровнем гемоглобина менее 100 г/л, требующая медикаментозного лечения. Серьезная разница в распространенности АЗН, согласно российским и международным данным, связана с научным прогрессом в области лекарственной терапии, который произошел в течение последних 20 лет. Самое крупное международное исследование The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients, посвященное АЗН, было опубликовано в 2004 г. В настоящее время представляются данные 2024 года. Получается, что российских пациентов с анемией и злокачественными новообразованиями не так много (рис. 1). Это простая в диагностике и лечении, но опасная по своим последствиям коморбидность.

Для того чтобы оценить качество лечения АЗН, как сообщил Сергей Олегович, специалисты страховой компании задались вопросом, как анемия при опухолевых заболеваниях влияет на онкологическую смертность и иные показатели здравоохранения? Как правило, при ответе на этот вопрос ориентируются на результаты клинических исследований, чаще всего инициируемых производителями медицинских препаратов. Но есть и другой

способ анализа, также весьма действенный. Это экспертный метод, широко используемый разными страховыми организациями. Страховые компании в роли независимых экспертов применяют этот прием в основном, чтобы предлагать мероприятия, цель которых – сделать качественную медицинскую помощь более доступной для российского пациента, а не только констатировать выявленные нарушения.

Важно, чтобы результаты такой экспертной деятельности положительно повлияли на доступность терапии с использованием ЭПСП в целом и способствовали расширению доступа к этим лекарствам именно за счет средств ОМС.

Как пояснил Сергей Олегович, уже сформулированный им вопрос «Как анемия при опухолевых болезнях влияет на онкологическую смертность» и стал названием ретроспективного исследования, выполненного в 2019–2025 гг. под руководством медицинского директора компании д.м.н. Алексея Васильевича Березникова.

Предикторы «плохого» и «хорошего» прогноза

С.О. Шкитин сообщил, что кратко представит коллегам самые важные и бесспорные, но еще не окончательные результаты исследования (рис. 2). Итоговые результаты будут опубликованы в журнале «Национальное здравоохранение», выпускаемом Минздравом России совместно с Первым МГМУ им. И.М. Сеченова.

Предикторы «плохого» и «хорошего» прогноза
Максимально положительный прогноз – лечение анемии начинается одновременно с химиотерапией, что приводит к росту частоты благоприятных исходов до 5,5 и 4,8 % в течение 3 или 5 лет соответственно

Истинные причины смертности онкологического больного при современном состоянии медицинской помощи связаны:

- минимально – непосредственно с распадом опухоли, метастазами в жизненно важные органы и кахексией;
- максимально – определяются предотвратимыми осложнениями со стороны сердечно-сосудистой, неврологической или ренальной и других систем у пациентов групп риска.

Прогностически неблагоприятные исходы у пациентов с АЗН определяются степенью ее выраженности, т. е. состоянием гипоксемии, фактически гипоксии и ишемии органов и тканей, снижением устойчивости организма к инфекционным агентам, что вызывает увеличение смертности онкологических пациентов.

Для неблагоприятного прогноза имеют значение:

- стадия онкологического заболевания;
- степень тяжести анемии;
- наличие хронических заболеваний почек и сердца.

Благоприятный прогноз в наибольшей степени связан со своевременным назначением эритропоэзстимулирующих препаратов, но не препаратов железа или гемотрансфузий



Рис. 2. Предикторы прогноза при анемии при злокачественных новообразованиях (АЗН)

Fig. 2. Predictors of prognosis for anemia in malignant neoplasms

Обязательность соблюдения клинических рекомендаций

Эксперт отметил, что с начала текущего года врачи нередко обращались к нему с вопросом, обязательно ли теперь соблюдение клинических рекомендаций. Очевидно, это было связано с появлением в прошлом году дезинформирующих сообщений о том, что этого можно не делать. Однако Верховный и Конституционный суды уже дали четкие разъяснения по этому вопросу: исполнять рекомендации обязательно.

Основные эталоны, положения которых при ведении онкобольных с анемией исполнять строго обязательно (поскольку это определяет прогноз для их жизни), следующие:

- порядки оказания МП населению по профилю «гематология» (приказ Минздрава России № 930 от 15.11.2012) и при онкологических заболеваниях (приказ Минздрава России № 116Н в новой редакции от 24.01.2022);
- клинические рекомендации по онкологическим заболеваниям и рекомендации «Анемия при злокачественных новообразованиях» Минздрава России.

Докладчик напомнил коллегам ставшие крылатыми выражения Гиппократов «Важно не название болезни, а общее состояние больного» и С.П. Боткина «Надо лечить не болезнь, а больного». Как заметил эксперт, великие врачи прошлых веков призывают воспринимать больного в целом. В современной медицине сформировалось представление, что есть такая болезнь — анемия, и пациент может ей «болеть». На самом деле такого отдельного заболевания нет. В организме пациента все взаимосвязано, в том числе и развитие двух патологических процессов — анемии и рака. К сожалению, некоторые организаторы здравоохранения сообщают о том, что нигде не установлено, что анемию нужно лечить именно в период противоопухолевой терапии. Такие утверждения вызывают сомнения. Ведь если диагноз анемии, наступившей пусть и перед началом ПОЛ, поставлен своевременно, то показания к ее лечению возникают уже в момент формулирования этого диагноза. И, согласно действующим нормативным документам, никаких оснований для отсрочки лечения анемии нет.

Соответственно, весь тот период, когда терапия анемии не проводилась, будет оценен как временной интервал с нарушением. Оно заключается в отсутствии лечения АЗН. В этом случае могут быть применены санкции по коду 3.2 дефекта МП: «невыполнение, несвоевременное или ненадлежащее выполнение необходимых пациенту диагностических или лечебных мероприятий, оперативных вмешательств в соответствии с порядками оказания МП на основе клинических рекомендаций».

Код 3.2 включает код 3.2.1, согласно которому результатом вышеуказанных дефектов в работе врача

становятся последствия, «не повлиявшие на состояние здоровья застрахованного лица». Второй код (3.2.2) указывает уже на серьезные последствия, которые привели к ухудшению здоровья либо риску прогрессирования имеющегося заболевания или создавшие риск возникновения новой патологии. Если нарушения по кодам 3.2 будут доказаны, это повлечет удержание (недоплату) 40 % от стоимости МП.

Как рассказал Сергей Олегович, в «семействе» кодов по дефектам МП есть коды 3.4 и 3.5, о которых онкологи должны знать обязательно.

Код 3.4 в контексте его применения к ситуации лечения пациентов с АЗН означает преждевременное с клинической точки зрения прекращение оказания МП, точнее приостановление химиотерапии на фоне выраженной степени анемии. В такой ситуации врач прерывает основное лечение, чтобы отправить больного в амбулаторную сеть для коррекции анемии. Но ведь именно этот лечащий врач, отмечает докладчик, и «запустил» анемию до столь серьезного состояния, не начав лечить ее вовремя — одновременно со стартом ПОЛ. В данном случае предусмотрено более серьезное наказание: удержание 50 % от стоимости МП плюс штраф 30 % от стоимости МП.

Код 3.5 описывает нарушение при оказании МП, включающее преждевременную выписку больного из лечебно-профилактического учреждения, из-за которой при отсутствии положительной динамики в состоянии здоровья потребовалось повторное обращение для лечения того же заболевания в течение 14 дней после окончания амбулаторного лечения или в течение 30 дней после завершения терапии в стационаре. Возможная санкция — удержание со случаев без лечения АЗН 30 % от стоимости МП.

Таким образом, риски в финансовом эквиваленте значительные. Тем не менее для медицинской организации это не так страшно, хотя она и теряет часть средств: акт подписывают и «смирятся» с санкциями. Но ведь это только начало целого каскада рисков. А если больной пожалуется в прокуратуру? Тогда возникают риски правовые, разруливать которые гораздо сложнее.

Докладчик обратил внимание на то, что сегодня врачи имеют дело с юридически грамотными пациентами, кроме того, встречается много рекламных сообщений от пациентских организаций и медицинских юристов о готовности помочь пострадавшим в ходе лечения пациентам. Возможно, такие предложения и провоцируют наблюдаемый сегодня рост «пациентского экстремизма», однако следует признать, что у людей должна быть возможность отстаивать свои права.

«Пусть решетка не мозолит вам глаза»

Ничто не защитит от этих рисков лучше, как заверил коллег С.О. Шкитин, чем неизменное следование глав-

ной путеводной нити в борьбе за здоровье пациента с АЗН – клиническим рекомендациям.

Согласно рекомендациям Минздрава России «Анемия при злокачественных новообразованиях», установление диагноза АЗН само по себе является показанием для лечения. Никаких исключений не предусмотрено.

Также в рекомендациях указано, что при хронической анемии главная задача заключается в устранении причины, вызвавшей расстройство. Гемотрансфузии, например, назначают только при коррекции клинически значимых симптомов, в том числе связанных с потерей крови, т. е. для лечения анемии постгеморрагической. Но в долгосрочном плане переливания крови не могут устранить причины хронической анемии. В рекомендациях по лечению АЗН специально подчеркивается, что гемотрансфузии не являются безопасным и эффективным методом.

Только использование ЭПСП является патогенетическим приемом лечения АЗН, поскольку позволяет повысить продукцию эритроцитов костным мозгом и увеличить содержание гемоглобина без переливания донорских эритроцитов. На основании клинических рекомендаций применение подобных препаратов показано при симптомной анемии, когда уровень гемоглобина меньше 100 г/л, всем пациентам с анемией тяжелой степени. В случае отсутствия эффекта лечение ЭПСП должно быть прекращено через 8 нед.

Докладчик акцентировал внимание на том, что лечение следует остановить через 8 нед после постановки диагноза АЗН, если эритропоэтины не помогли, но отнюдь не начать его только по завершении противоопухолевой терапии! Единственным противопоказанием к назначению ЭПСП является схема лечения рака, указанная в клинических рекомендациях: леналидомид в комбинации с доксорубицином и глюкокортикостероидами. Само по себе проведение ПОЛ не является противопоказанием к одновременному назначению ЭПСП.

В клинических рекомендациях в таблице, где указаны рекомендуемые дозы эпоэтина альфа и других препаратов из класса ЭПСП, после названий лекарств есть значок «решетка» (#). В таких документах подобный значок предупреждает врача о том, что препарат в этих дозах применяется по не зарегистрированным в инструкциях показаниям.

Однако эксперт отмечает: «пусть эта решетка вам не мозолит глаза». Представьте, что этого символа нет. Почему? Минздрав России, имея полномочия высшего медицинского органа страны, одобрил клинические рекомендации, куда включены ЭПСП, а также назначение этих препаратов в дозах вне инструкции. Одобренные Минздравом России клинические рекомендации важнее любой инструкции, значит, нам не важно, есть такие показания в инструкциях или нет. Это не дело врачебной комиссии – голосовать за то,

нужно ли исполнять положение клинических рекомендаций (норму закона) или нет. Все указано в клинических рекомендациях и Минздрав уже «проголосовал» на экспертном совете, одобрив этот документ.

Помимо вышесказанного, согласно действующему сейчас порядку работы врачебных комиссий, если лекарство, включенное в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, предусмотрено стандартом МП или клиническими рекомендациями в том или ином режиме, то для назначения медикамента не требуется решение врачебной комиссии. Соответственно, если врач решает назначить, например, эпоэтин альфа, стоит «забыть» о знаке «решетки» и о врачебной комиссии и применять препарат в дозировке согласно рекомендациям.

Критерии качества дополнены

В выступлении С.О. Шкитина неоднократно затрагивался вопрос критериев оценки качества оказания МП пациенту с АЗН. По мере развития онкологической и гематологической наук эти критерии изменялись и расширялись. Последнее такое расширение произошло недавно.

До последнего времени эти критерии на основании приказа Минздрава России от 10.05.2017 № 203н включали выполнение врачом следующих действий при установлении диагноза:

- общий и развернутый клинический анализ крови;
- определение уровня железа в сыворотке крови;
- исследования уровня ферритина в крови и насыщения трансферрина железом;
- при подозрении на развитие внутреннего кровотечения выполнение УЗИ либо эндоскопического исследования, рентгенографии или компьютерной томографии.

После постановки диагноза и в зависимости от характера выявленной анемии критерии качества требовали во всех случаях при наличии показаний и отсутствии противопоказаний:

- назначения терапии препаратами из группы ЭПСП;
- либо в ситуации железодефицитной анемии – применения препаратов железа;
- либо выполнения гемотрансфузии.

В апреле текущего года подписан новый приказ Минздрава России «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» (от 14.04.2025 № 203н). Документ зарегистрирован в Минюсте 28.05.2025 и опубликован на следующий день. Приказ вступает в силу с 01.09.2025 и будет действовать 6 лет. В новом приказе добавлены 3 критерия. Сбор анамнеза и жалоб, а также физикальный осмотр – то, что и так всегда выполняется. Однако важно, что теперь требуется проведение исследования костного мозга у пациентов с подозрением на анемию, вызванную нарушениями мозгового кровотока, метастазами

в костный мозг или иными причинами, отличными от основного злокачественного заболевания.

Если потребуется экспертиза качества МП для выявления возможных недостатков в работе, эксперт обязательно проверит по истории болезни выполнение каждого из названных выше действий и отразит в графе «оценка вы-

полнения» – «да» или «нет». Докладчик призвал коллег работать так, чтобы пометка «нет» не появилась ни разу. В заключение выступления С.О. Шкитин представил пример формулировки нарушений по итогам экспертизы качества МП в ситуации, когда врач не назначил ЭПСП пациенту с анемией и опухолевой болезнью (см. ниже).

Пример формулировки нарушений по итогам экспертизы качества оказания медицинской помощи

Событие нарушения	Пациенту необоснованно не назначена терапия с применением ЭПСП при уровне гемоглобина в крови ниже 100 г/л, несмотря на отсутствие противопоказаний
Состав нарушения	В нарушение подпункта 3.1.2 п. 7 критериев оценки качества МП, а также приложения А3 клинических рекомендаций «Анемия при злокачественных новообразованиях» Минздрава России (2024)
Обоснование взаимосвязи нарушения	Такое нарушение привело к отсутствию устранения причины, вызвавшей анемию. Отсутствие использования ЭПСП не позволило повысить продукцию эритроцитов костным мозгом и увеличить содержание гемоглобина. Результаты контролируемых исследований показали, что применение таких средств при АЗН, а также анемии, вызванной химиотерапией, повышает концентрацию гемоглобина в 60–70 % случаев и сопровождается существенным снижением потребности в заместительных гемотрансфузиях
Вывод (квалификация)	Следовательно, имеются основания для применения кода дефекта 3.2.2 – невыполнение мероприятия, предусмотренного клиническими рекомендациями, создавшее риск прогрессирования имеющегося заболевания. Кроме того, отсутствие лечения анемии способствует прогрессированию гипоксических осложнений, в том числе развитию ишемии жизненно важных органов и органной недостаточности

*Материал подготовил
к.м.н. Александр Рылов*