

Каспаров Б. С., Рогачев М. В., Беляев А. М., Козьявин Н. А., Мельник Л. И., Семиглазова Т. Ю., Никифоров В. С., Бернацкий А. С., Полторацкий А. Н., Молчанова К. А., Гетман О. М., Сидоров Р. А., Проценко С. А., Новик А. В., Анохина Е. М., Семенова А. И., Берштейн Л. М., Телетаева Г. М., Латипова Д. Х., Оганесян А. П., Балдуева И. А., Ткаченко Е. В., Кондратьев С. В., Шарашенидзе С. М., Жук И. Н., Абдукеримова А. Б., Рязанкина А. А., Лейдерман И. Н., Сытов А. В.

АМБУЛАТОРНАЯ ОНКОЛОГИЯ



Практические аспекты

Часть II



Учебное пособие

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н. Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России)
Отдел учебно-методической работы

Каспаров Б. С., Рогачев М. В., Беляев А. М., Козявин Н. А., Мельник Л. И.,
Семиглазова Т. Ю., Никифоров В. С., Бернацкий А. С., Полторацкий А. Н.,
Молчанова К. А., Гетман О. М., Сидоров Р. А., Проценко С. А., Новик А. В.,
Анохина Е. М., Семенова А. И., Берштейн Л. М., Телетаева Г. М., Латипова Д. Х.,
Оганесян А. П., Балдуева И. А., Ткаченко Е. В., Кондратьев С. В., Шарашенидзе С. М.,
Жук И. Н., Абдукеримова А. Б., Рязанкина А. А., Лейдерман И. Н., Сытов А. В.

АМБУЛАТОРНАЯ ОНКОЛОГИЯ

Практические аспекты (Часть 2)

Учебное пособие

Санкт-Петербург
«НП-Принт»
2020

УДК: 616-006-08-039.57(07)

ББК 55.6я7

Рецензент: В. В. Семиглазов, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Каспаров Б. С., Рогачев М. В., Беляев А. М., Козявин Н. А., Мельник Л. И., Семиглазова Т. Ю., Никифоров В. С., Бернацкий А. С., Полторацкий А. Н., Молчанова К. А., Гетман О. М., Сидоров Р. А., Проценко С. А., Новик А. В., Анохина Е. М., Семенова А. И., Берштейн Л. М., Телетаева Г. М., Латипова Д. Х., Оганесян А. П., Балдуева И. А., Ткаченко Е. В., Кондратьев С. В., Шарашенидзе С. М., Жук И. Н., Абдукеримова А. Б., Рязанкина А. А., Лейдерман И. Н., Сытов А. В.

А61 Амбулаторная онкология. Практические аспекты (Часть 2): учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования.— СПб.: НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова, 2020.— 172 с., ил.

Учебное пособие используется при самостоятельной работе обучающихся по теме «Амбулаторная онкология». В нем представлены методики диагностики и лечения опухолей различных локализаций, которые возможно проводить в режиме стационарзамещающих технологий, отражены актуальные вопросы по технике их выполнения, представлены возможные осложнения манипуляций и их профилактика, проанализированы часто встречаемые трудности и ошибки.

Учебное пособие предназначено для врачей-онкологов, для врачей, работающих с онкологическими больными, а также для обучающихся в системе высшего образования (аспирантура, ординатура, специалитет) и дополнительного профессионального образования (повышение квалификации, профессиональная переподготовка).

УДК 616-006-08-039.57(07)

ББК 55.6я7

ISBN 978-5-6042210-2-0

УТВЕРЖДЕНО
В КАЧЕСТВЕ УЧЕБНОГО ПОСОБИЯ
УЧЕНЫМ СОВЕТОМ ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н. Н. ПЕТРОВА» Минздрава России,
протокол № 4 от 24 АПРЕЛЯ 2020 г.

*Все права защищены. Никакая часть данной книги
не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме
без письменного разрешения владельцев авторских прав*

ISBN 978-5-6042210-9-9

© Каспаров Б. С., коллектив авторов, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|--|-----------|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... | 9 |
| ВВЕДЕНИЕ..... | 11 |
| ГЛАВА 1. КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ СИСТЕМНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ..... | 12 |
| 1.1. Дисфункция миокарда и сердечная недостаточность..... | 12 |
| 1.2. Ишемическая болезнь сердца..... | 20 |
| 1.3. Нарушения сердечного ритма..... | 22 |
| 1.4. Артериальная гипертензия..... | 25 |
| 1.5. Кардиоваскулярные иммуноопосредованные нежелательные явления..... | 26 |
| ГЛАВА 2. ПРОФИЛАКТИКА НЕФРОТОКСИЧНОСТИ СИСТЕМНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ..... | 28 |
| 2.1. Факторы риска развития лекарственной нефротоксичности..... | 28 |
| 2.2. Оценка функции почек у онкологических больных..... | 29 |
| 2.3. Основные группы противоопухолевых препаратов, обладающие нефротоксичностью, и варианты нефропатий..... | 30 |
| 2.4. Варианты течения нефропатии..... | 31 |
| 2.4.1. Острое повреждение почек..... | 31 |
| 2.4.2. Хроническая болезнь почек..... | 32 |
| 2.5. Диагностика лекарственной нефропатии..... | 33 |
| ГЛАВА 3. ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ..... | 35 |
| 3.1. Оценка риска ВТЭО и геморрагических осложнений..... | 35 |
| 3.1.1. Общие факторы риска ВТЭО, связанные с непосредственным воздействием злокачественного новообразования на организм..... | 35 |
| 3.1.2. Основные факторы риска ВТЭО у больных со злокачественными новообразованиями..... | 36 |
| 3.1.3. Факторы риска геморрагических осложнений у онкологических больных..... | 38 |
| 3.2. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений..... | 38 |
| 3.2.1. Профилактика ВТЭО в онкохирургии..... | 38 |
| 3.2.2. Профилактика ВТЭО у больных, получающих лекарственную и другую противоопухолевую терапию..... | 41 |
| 3.3. Средства, используемые для профилактики ВТЭО..... | 42 |
| 3.3.1. Лекарственные препараты..... | 42 |
| 3.3.2. Механические методы профилактики и лечения ВТЭО..... | 45 |
| 3.4. Перспективы в профилактике ВТЭО (в соответствии с рекомендациями 2019 года)..... | 46 |
| ГЛАВА 4. ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ЭКСТРАВАЗАЦИЙ И ФЛЕБИТОВ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ..... | 47 |
| 4.1. Классификация противоопухолевых препаратов по типу повреждающего действия..... | 47 |
| 4.2. Рекомендации по минимизации риска экстравазации и развития флебитов..... | 48 |
| 4.3. Наблюдение и лечение при экстравазации..... | 49 |

| | |
|---|----|
| ГЛАВА 5. ИММУНОПОСРЕДОВАННЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК | 50 |
| 5.1. Классификация иммуноопосредованных нежелательных явлений..... | 51 |
| 5.2. Обследование до начала иммунотерапии..... | 51 |
| 5.3. Общие принципы ведения иоНЯ..... | 54 |
| ГЛАВА 6. КОЖНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ СИСТЕМНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ | 58 |
| 6.1. Виды кожной токсичности..... | 58 |
| 6.1.1. Папулопустулезная сыпь..... | 58 |
| 6.1.2. Пятнистопапuleзная сыпь..... | 59 |
| 6.1.3. Уртикарная сыпь (крапивница)..... | 59 |
| 6.1.4. Кожный зуд..... | 60 |
| 6.1.5. Ксероз кожи (сухость кожи)..... | 61 |
| 6.1.6. Ладонно-подошвенный синдром..... | 61 |
| 6.1.7. Ладонно-подошвенная кожная реакция..... | 63 |
| 6.1.8. Онихолизис..... | 64 |
| 6.1.9. Паронихия..... | 64 |
| 6.1.10. Алопеция..... | 65 |
| 6.1.11. Фотодерматозы..... | 67 |
| 6.1.12. Гиперпигментация..... | 67 |
| 6.2. Общие принципы профилактики развития кожной токсичности..... | 68 |
| 6.2.1. Базовый уход за кожей..... | 68 |
| 6.2.2. Фотопротекция..... | 69 |
| 6.3. Кожная токсичность, развивающаяся на фоне некоторых групп противоопухолевых препаратов..... | 70 |
| 6.3.1. Ингибиторы EGFR..... | 70 |
| 6.3.2. Ингибиторы киназ – малые молекулы..... | 72 |
| 6.3.3. Моноклональные антитела..... | 72 |
| 6.3.4. Цитостатические препараты..... | 74 |
| ГЛАВА 7. НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СИСТЕМНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ | 76 |
| 7.1. Факторы риска развития периферической нейропатии..... | 76 |
| 7.2. Виды полинейропатий после химиотерапии..... | 77 |
| 7.2.1. Сроки развития нейротоксичности..... | 77 |
| 7.2.2. Цитотоксические нейропатии..... | 78 |
| 7.3. Оценка степени тяжести проявлений нейротоксичности при использовании современных цитостатических препаратов..... | 79 |
| 7.4. Нейротоксичность основных цитостатических препаратов..... | 80 |
| 7.4.1. Комплексные соединения платины..... | 81 |
| 7.4.2. Винкалкалоиды..... | 83 |
| 7.4.3. Таксаны..... | 84 |
| 7.4.4. Ингибиторы топоизомеразы I..... | 85 |
| 7.4.5. Ингибиторы топоизомеразы II..... | 86 |
| 7.4.6. Фторпиримидины..... | 87 |
| 7.4.7. Алкилирующие цитостатики..... | 88 |
| 7.4.8. Таргетные препараты..... | 88 |
| 7.5. Профилактика и лечение проявлений нейротоксичности цитостатических препаратов..... | 89 |

| | |
|--|------------|
| 7.5.1. Профилактика проявлений нейротоксичности цитостатических препаратов..... | 89 |
| 7.5.2. Лечение нарушений периферической нервной системы..... | 90 |
| 7.5.3. Лечение нарушений центральной нервной системы..... | 92 |
| ГЛАВА 8. ПОСТРЕЗЕКЦИОННЫЕ СИНДРОМЫ ЖЕЛУДКА..... | 95 |
| 8.1. Факторы, приводящие к развитию постгастрорезекционных синдромов..... | 96 |
| 8.2. Классификация БОЖ..... | 96 |
| 8.2.1. Демпинг-синдром..... | 97 |
| 8.2.2. Гипогликемический синдром..... | 101 |
| 8.2.3. Синдром приводящей петли..... | 102 |
| 8.2.4. Пептическая язва анастомоза и тощей кишки..... | 105 |
| 8.2.5. Дуоденогастральный, еюногастральный и гастроэзофагеальный рефлюксы..... | 106 |
| 8.2.6. Синдром малого желудка..... | 106 |
| 8.2.7. Постгастрорезекционная (агастральная) астения..... | 108 |
| 8.3. Метаболические постгастрорезекционные нарушения..... | 108 |
| 8.4. Методы лечения постгастрорезекционных нарушений..... | 108 |
| 8.4.1. Медикаментозные методы лечения..... | 108 |
| 8.4.2. Хирургические методы лечения..... | 109 |
| ГЛАВА 9. СИНДРОМ КОРОТКОЙ КИШКИ..... | 111 |
| 9.1. Этиология и патогенез..... | 111 |
| 9.2. Особенности строения и функции тонкой кишки..... | 111 |
| 9.3. Клинические проявления синдрома короткой кишки..... | 112 |
| 9.4. Осложнения синдрома короткой кишки..... | 112 |
| 9.4.1. Холелитиаз..... | 112 |
| 9.4.2. Нефролитиаз..... | 112 |
| 9.4.3. Остеопороз..... | 113 |
| 9.4.4. Нарушения всасывания лекарственных препаратов..... | 113 |
| 9.4.5. Синдром избыточного бактериального роста..... | 113 |
| 9.5. Состояние пациентов в послеоперационном периоде..... | 113 |
| 9.6. Адаптация тонкой кишки..... | 114 |
| 9.7. Лечение синдрома короткой кишки..... | 115 |
| 9.7.1. Этапность лечения синдрома короткой кишки..... | 115 |
| 9.7.2. Методы лечения синдрома короткой кишки..... | 116 |
| 9.7.3. Питание при синдроме короткой кишки..... | 118 |
| 9.7.4. Тактика ведения больных с синдромом короткой кишки..... | 120 |
| 9.8. Прогноз..... | 120 |
| ГЛАВА 10. ПРОФИЛАКТИКА И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ..... | 121 |
| 10.1. Скрининг нутритивного статуса и диагностика БЭН..... | 122 |
| 10.2. Определение потребностей пациента в нутриентах..... | 124 |
| 10.3. Методы нутритивной поддержки..... | 124 |
| КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ..... | 127 |
| ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ..... | 130 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ 1. СПИСОК ПРЕПАРАТОВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ ФЛЕБИТЫ (РН, ОСМОЛЯРНСТЬ)..... | 151 |

| | |
|---|-----|
| ПРИЛОЖЕНИЕ 2. АЛГОРИТМ ВЫБОРА УСТРОЙСТВА ВЕНОЗНОГО ДОСТУПА..... | 155 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ 3. СПИСОК ПРЕПАРАТОВ, ТРЕБУЮЩИХ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ ФИЛЬТР С НИЗКОЙ СТЕПЕНЬЮ СВЯЗЫВАНИЯ БЕЛКА, ВСТРОЕННЫЙ ИЛИ ПРИСОЕДИНЯЕМЫЙ К СИСТЕМЕ..... | 156 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ 4. ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА. ВАЖНЫЕ И ПОЛЕЗНЫЕ СОВЕТЫ..... | 157 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ 5. ПРИМЕРЫ РЕЦЕПТУР ПО ПРИГОТОВЛЕНИЮ ОБОГАЩЕННЫХ БЛЮД С ПОМОЩЬЮ ЭНТЕРАЛЬНЫХ ДИЕТ..... | 159 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 161 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВК — антагонист витамина К
АД — артериальное давление
АКТГ — адренокортикотропный гормон
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АСТ — аспаратаминотрансфераза
АТА — антитела к пероксидазе тиреоцитов
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
ББ — бета-адреноблокаторы
БОЖ — болезнь оперированного желудка
БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина
ВГН — верхняя граница нормы
ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения
ГКС — глюкокортикостероиды
ГО — геморрагические осложнения
ГС — гипогликемический синдром
ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДМСО — диметилсульфоксид
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЗНО — злокачественные новообразования
ЗПТ — заместительная почечная терапия
иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИКТ — иммунные контрольные точки
ИМТ — индекс массы тела
иоНЯ — иммуноопосредованные нежелательные явления
ИФН — интерферон
ЛГ — лютеинизирующий гормон
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛЖ — левый желудочек сердца
ЛПКР — ладонно-подошвенная кожная реакция
ЛПС — ладонно-подошвенный синдром
МНО — международное нормализованное отношение (показатель свертываемости крови)
МРТ — магнитно-резонансная томография
МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
НМГ — низкомолекулярный гепарин
НПОАК — новые пероральные антикоагулянты
НФГ — нефракционированный гепарин
НЯ — нежелательные явления
ОЦП — объем циркулирующей плазмы
ОГПЭ — острая генерализованная пустулезная экзантема
ОПП — острое повреждение почек
ПЛД — пегилированный липосомальный доксорубин
ПП — приводящая петля
РКИ — рандомизированное клиническое исследование
РНК — рибонуклеиновая кислота
СКК — синдром короткой кишки
СКФ — скорость клубочковой фильтрации

СПП – синдром приводящей петли
ССД – синдром Стивена-Джонсона
ТГВ – тромбоз глубоких вен
ТТГ – тиреотропный гормон
ТЭН – токсический эпидермальный некролиз
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
УЗДГ – ультразвуковая доплерография
УЗИ – ультразвуковое исследование
УФА (UVA) – ультрафиолет А (ультрафиолетовые лучи группы А)
УФВ (UVB) – ультрафиолет В (ультрафиолетовые лучи группы В)
УФО – ультрафиолетовое облучение
ФВД – функция внешнего дыхания
ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФГДС – фиброгастродуоденоскопия
ФКС – фиброколоноскопия
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ХБП – хроническая болезнь почек
ХМЛ – хронический миелолейкоз
ЦНС – центральная нервная система
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ – электрокардиография
ALK – anaplastic lymphoma kinase
ASCO – American Society of Clinical Oncology (Американское общество клинической онкологии)
BNP – brain natriuretic peptide (мозговой натрийуретический пептид)
BCR-ABL – Breakpoint cluster region – Abelson gene
CKD-EPI – chronic kidney disease – epidemiology collaboration (сотрудничество в области эпидемиологии хронических заболеваний почек)
CMR – cardiovascular magnetic resonance (магнитно-резонансная томография сердца)
CTLA-4 – cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4)
EGFR – epidermal growth factor receptor (рецептор эпидермального фактора роста)
GLS – global longitudinal strain (глобальная продольная деформация)
Hb – гемоглобин
HER2 – human epidermal growth factor receptor 2 (второй рецептор фактора роста эпидермиса)
Ht – гематокрит
ISTN – the International Society on Thrombosis and Haemostasis (международное общество специалистов по изучению тромбозов и гемостаза)
KDIGO – kidney disease improving global outcomes (улучшение глобальных исходов заболеваний почек)
MDRD – modification of diet in renal disease (модификация диеты при заболеваниях почек)
MUGA – multiple-gated acquisition scanning (радионуклидная равновесная вентрикулография)
NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)
NCI-CTCAE – National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (Национальный институт рака. Общие критерии терминологии для неблагоприятных явлений)
PD-1 – programmed cell death 1 (белок запрограммированной гибели клеток 1)
RUSSCO – Russian Society of Clinical Oncology (Российское общество клинической онкологии)
SPF – sun protective factor (солнцезащитный фактор)
UPF – ultraviolet protective factor (индекс защиты от ультрафиолета)
VEGF – vascular endothelial growth factor (сосудистый эндотелиальный фактор роста)

ВВЕДЕНИЕ

Современная терапия злокачественных новообразований представляет собой программно-протокольное лечение, основанное на знании биологии опухоли, комбинации различных терапевтических методов и прогнозировании их последствий. Совершенствование протоколов лечения ведется постоянно, именно поэтому в настоящее время наблюдаются положительные тенденции в терапии большого числа нозологий.

Лекарственная противоопухолевая терапия на сегодняшний день оформилась в самостоятельную дисциплину. На определенном этапе цитостатические препараты достигли значительных успехов, но в наши дни создаются принципиально новые таргетные препараты и направления, такие как иммунотерапия.

В то же время большинство препаратов имеют различные побочные эффекты, которые серьезно ограничивают проведение полноценных курсов лекарственной противоопухолевой терапии. Нежелательные явления не только ухудшают качество жизни пациентов, но также могут стать непосредственной причиной их смерти.

Терапевтические усилия, направленные на предупреждение возможных побочных эффектов лекарственной противоопухолевой терапии, носят название «сопроводительная терапия».

Сопроводительная терапия позволяет уменьшить степень выраженности и устранить наиболее токсичные проявления, связанные как непосредственно с опухолевым процессом, так и с применением специфической терапии.

Настоящий труд представляет опыт как диагностических, так и лечебных стационарзамещающих технологий, выполняющихся в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии имени Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург).

Данные технологии позволяют сократить диагностический этап, ускоряя постановку диагноза и начало специализированного лечения.

ГЛАВА 1. КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ СИСТЕМНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Прогрессивное и успешное развитие системной лекарственной противоопухолевой терапии рака в последние годы привело, с одной стороны, к существенному улучшению выживаемости больных онкологическими заболеваниями, увеличению продолжительности их жизни, а, с другой стороны, повысило заболеваемость и смертность вследствие побочных эффектов такой терапии.

Кардиоваскулярные осложнения относятся к наиболее частым из них. Это, в свою очередь, существенно увеличило внимание к данной проблеме и привело к становлению нового междисциплинарного направления — кардиоонкологии. Происходит постоянный поиск методов скрининга, диагностики кардиоваскулярной токсичности, проводятся исследования кардиопротективных лекарственных препаратов, совершенствуются методики лечения, появляются новые клинические рекомендации, во многих развитых странах формируются кардиоонкологические службы.

Основными и наиболее значимыми сердечно-сосудистыми осложнениями системного лекарственного противоопухолевого лечения являются:

- дисфункция миокарда и сердечная недостаточность;
- ишемическая болезнь сердца;
- нарушения ритма, особенно вызванные лекарствами, удлиняющими интервал QT;
- артериальная гипертензия;
- кардиоваскулярные иммуноопосредованные нежелательные явления.

Данные осложнения очень многообразны, вызываются различными противоопухолевыми препаратами, имеют различные механизмы развития.

1.1. Дисфункция миокарда и сердечная недостаточность

Наиболее серьезными сердечно-сосудистыми осложнениями системного лекарственного противоопухолевого лечения являются дисфункция миокарда и симптомная сердечная недостаточность.

В настоящее время под дисфункцией миокарда на фоне системного противоопухолевого лечения понимается снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) не менее, чем на 10% от исходной, а в абсолютных цифрах — ниже 50%.

Дисфункцию миокарда могут вызывать:

- хлорэтиламины (циклофосфамид, ифосфамид);
- препараты платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин);
- антрациклины (даунорубин, липосомный даунорубин, доксорубин, эпирубицин, карминомицин, акларубин, идарубин, валрубин, пегилированный липосомный доксорубин);
- таксаны (паклитаксел, доцетаксел);
- моноклональные антитела:
 - HER2 (трастузумаб, пертузумаб),
 - VEGF (бевацизумаб, афлиберцепт);
- селективные низкомолекулярные ингибиторы протеинкиназ:
 - EGFR (лапатиниб),

– BCR-ABL (иматиниб, дазатиниб, нилотиниб);

- мультикиназные ингибиторы протеинкиназ (сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, регорафениб, кабозантиниб, ленватиниб);
- ингибиторы протеасом (бортезомиб, карфилзомиб).

Данные о распространенности дисфункции миокарда и сердечной недостаточности при лекарственной терапии злокачественных новообразований представлены в таблице 1.

Таблица 1. Частота встречаемости дисфункции миокарда и сердечной недостаточности

| Лекарственный препарат | Частота возникновения (%) |
|---|---------------------------|
| Доксорубин (дозозависимость) | |
| 400 мг/м ² | 3–5 |
| 550 мг/м ² | 7–26 |
| 700 мг/м ² | 18–48 |
| Идарубин (> 90 мг/м ²) | 5–18 |
| Эпирубин (> 900 мг/м ²) | 0,9–11,4 |
| Митоксантон (> 120 мг/м ²) | 2,6 |
| Липосомальные антрациклины (> 900 мг/м ²) | 2 |
| Ифосфамид | 0,5–17 |
| Циклофосфамид | 7–28 |
| Доцетаксел | 2,3–13 |
| Паклитаксел | <1 |
| Трастузумаб | 1,7–20 |
| Бевацизумаб | 1,6–4 |
| Пертузумаб | 0,7–1,2 |
| Сунитиниб | 2,7–19 |
| Пазопаниб | 7–11 |
| Сорафениб | 4–8 |
| Дазатиниб | 2–4 |
| Иматиниба мезилат | 0,2–2,7 |
| Лапатиниб | 0,2–1,5 |
| Нилотиниб | 1 |
| Карфилзомиб | 11–25 |
| Бортезомиб | 2–5 |

Такие данные существуют не для всех препаратов, для некоторых частота встречаемости может существенно варьировать.

Также следует отдельно выделить, что терапия доксорубицином вызывает развитие тяжелой сердечной недостаточности в 5% случаев при достижении кумулятивной пожизненной дозы в 400 мг/м², более высокие дозировки ведут к экспоненциальному повышению риска, до 48% — при 700 мг/м².

Важным этапом выявления пациентов с повышенным риском развития дисфункции миокарда и сердечной недостаточности является исходная оценка сердечно-сосудистых факторов риска.

К ним можно отнести:

1) предшествующее кардиотоксичное противоопухолевое лечение (предшествующий прием антрациклинов, предшествующая лучевая терапия грудной клетки или средостения);

2) имеющиеся болезни миокарда (сердечная недостаточность, бессимптомная дисфункция ЛЖ, доказанная ИБС, т. е. перенесенные инфаркты, стенокардия, аортокоронарное шунтирование или чрескожная коронарная ангиопластика, ишемия миокарда, умеренная или тяжелая патология сердечных клапанов с гипертрофией ЛЖ или поражением ЛЖ, артериальная гипертензия с гипертрофией ЛЖ, гипертрофическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, рестриктивная кардиомиопатия, саркоидоз сердца с поражением миокарда, выраженные нарушения ритма, например, фибрилляция предсердий, желудочковые тахикардии);

3) факторы риска, связанные с образом жизни (курение, потребление алкоголя в больших количествах, ожирение, сидячий образ жизни);

4) демографические и другие кардиоваскулярные факторы риска (возраст < 18 лет; > 50 лет для трастузумаба; > 65 лет для антрациклинов, семейный анамнез раннего сердечно-сосудистого заболевания – < 50 лет, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия).

Существуют исследования, посвященные разработке специальных шкал для оценки риска кардиотоксичности у различных групп онкологических больных, однако ни одна из этих шкал не была исследована должным образом.

Поэтому оценка риска должна проводиться врачом индивидуально, основываясь на клиническом суждении. Модифицируемые факторы риска должны активно устраняться. Также пациент должен быть направлен к кардиологу для оценки необходимости медикаментозной терапии, а при подозрении на сахарный диабет – к эндокринологу.

Существенным моментом является исходная или базовая оценка функции сердца перед началом системного лекарственного противоопухолевого лечения, которая включает:

- электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях с расчетом интервала QTc;
- оценку систолической функции левого желудочка:
 - фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ);
 - глобальная продольная деформация (global longitudinal strain или GLS);
- оценку уровня биомаркеров.

Базовая оценка должна проводиться обязательно до начала потенциально кардиотоксичного противоопухолевого лечения. В дальнейшем без серийных данных оценить динамику будет затруднительно.

Систолическую функцию миокарда можно оценить с помощью эхокардиографии, магнитно-резонансной томографии и радионуклидной вентрикулографии.

Методом выбора в оценке систолической функции миокарда является исследование ФВЛЖ с помощью эхокардиографии. Наилучшими являются измерения при помощи трехмерной 3D-эхокардиографии (рис. 1).

В одномерном режиме по методу Тейхольца проводить измерения не рекомендуется. При отсутствии трехмерной 3D-эхокардиографии исследование выполняется в двухмерном 2D-режиме по методу Симпсона (рис. 2).

Разброс данных, получаемых при трехмерной эхокардиографии даже у одного исследователя, составляет около 6%, а при двухмерной – около 10%. Вариабельность между измерениями в 2D- и 3D-режимах может достигать 23%.

Следует отметить, что положительной стороной исследования ФВЛЖ с помощью 2D- или 3D-эхокардиографии является ее доступность, а к основным ограничениям относится зависимость от качества изображения и опыта оператора. Поэтому для серийной

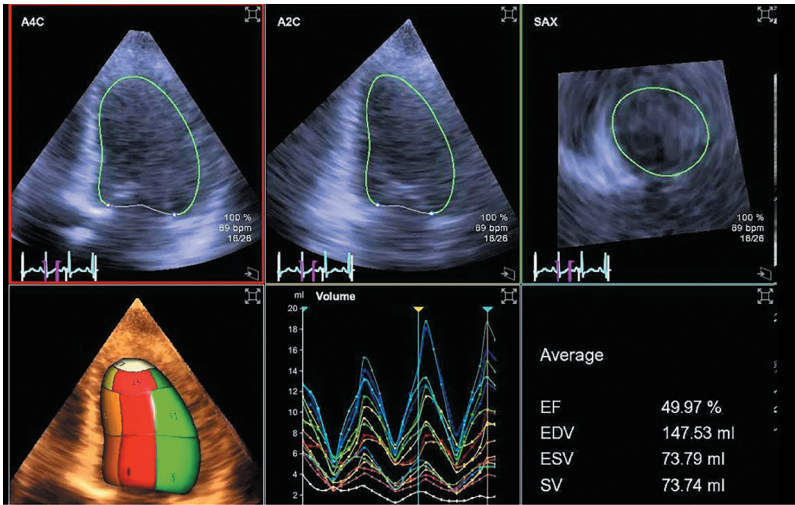


Рис. 1. Оценка ФВЛЖ в трехмерном 3D-режиме

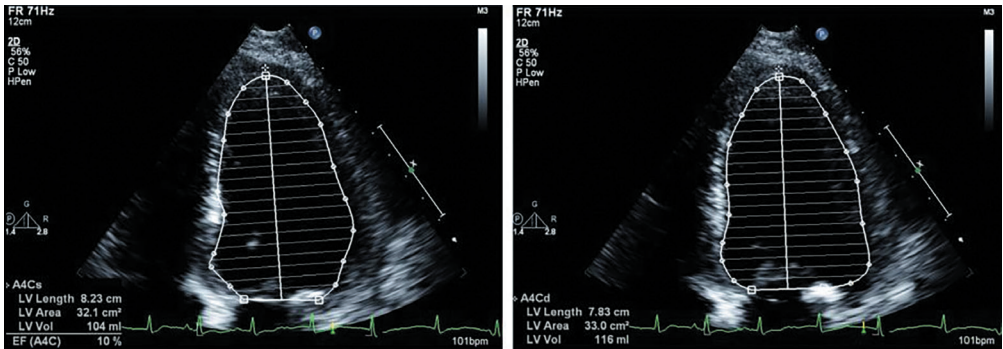


Рис. 2. Оценка ФВЛЖ по Симпсону

оценки измерения необходимо выполнять одним и тем же специалистом на одном и том же оборудовании.

Снижение ФВЛЖ является уже поздним проявлением кардиотоксичности, когда повлиять на ее исходы проблематично, а смертность при кардиотоксичности, индуцированной применением антрациклинов, может достигать 60% в течение 2-х лет. В связи с этим важной целью является ранняя диагностика субклинической дисфункции ЛЖ.

Перспективным направлением ранней диагностики кардиотоксичности является speckle-tracking-эхокардиография. С помощью специальных программ исследуется деформация, направленная от основания к верхушке сердца — глобальная продольная деформация или GLS (рис. 3).

Относительное процентное снижение GLS более 15% от исходной считается патологическим и является маркёром ранней субклинической дисфункции ЛЖ. Однако, пока не будет достигнута полная стандартизация показателей GLS между различными производителями диагностического оборудования, рекомендуется использовать одно и то же оборудование для долговременного наблюдения за больными.

Существенную помощь в определении причин дисфункции ЛЖ может оказать магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца (cardiovascular magnetic resonance или

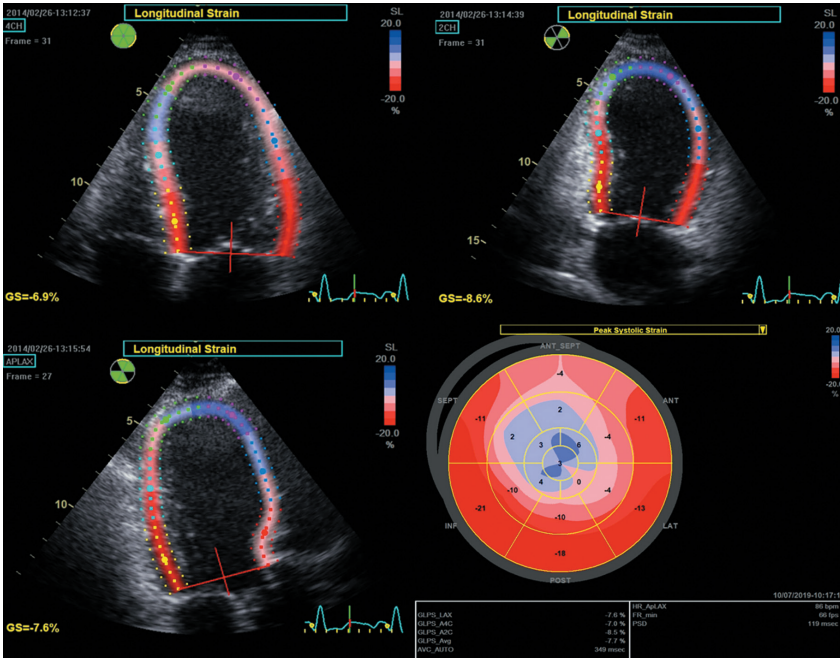


Рис. 3. Оценка глобальной продольной деформации (GLS)

CMR). Современное диагностическое оборудование, используя функцию получения изображения со сбалансированной устойчивой прецессией (b-SSFP), позволяет получить исследование в «кино-режиме» (cine-CMR) и достаточно точно измерить ФВЛЖ (рис. 4).

Кроме того, существуют диагностические алгоритмы, позволяющие в автоматическом режиме измерить деформацию (strain), изменения которой могут использоваться для диагностики ранней субклинической дисфункции ЛЖ (рис. 5).

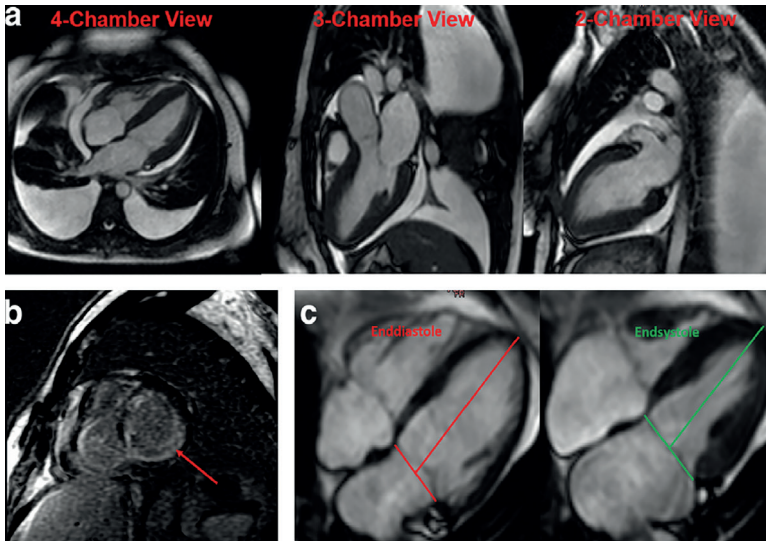


Рис. 4. Оценка ФВЛЖ с помощью МРТ сердца

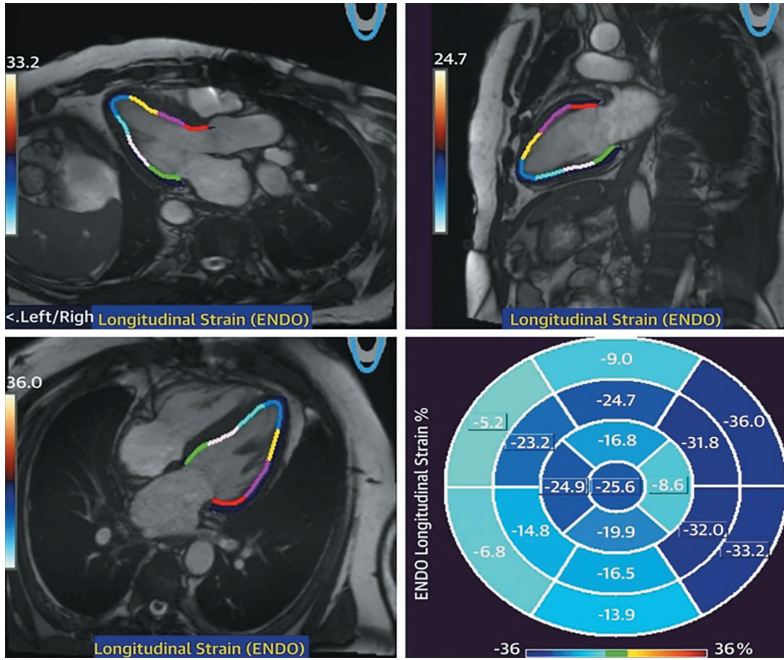


Рис. 5. Оценка деформации миокарда с помощью МРТ сердца

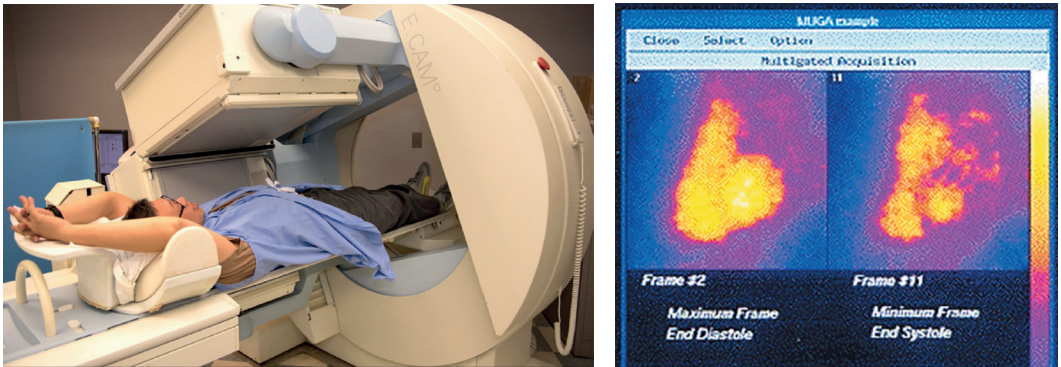


Рис. 6. Оценка ФВ ЛЖ с помощью радионуклидной равновесной вентрикулографии

К слабым сторонам магнитно-резонансной томографии сердца для выявления дисфункции ЛЖ можно отнести ее ограниченную доступность, а к сильным – высокую воспроизводимость и минимальную зависимость от оператора. В связи с этим данный метод обычно применяется, если другие методики не информативны или чтобы подтвердить наличие дисфункции ЛЖ, если ФВЛЖ на границе нормы.

Радионуклидная равновесная вентрикулография (MUGA) также может рассматриваться как альтернатива (рис. 6). Измерения ФВ ЛЖ достаточно точны, воспроизводимы, недороги. Однако лучевая нагрузка является ограничением этого метода.

Исследование уровня сердечных биомаркёров может рассматриваться в качестве дополнения к исследованию фракции выброса левого желудочка для раннего выявления кардиотоксичности.

Наиболее изучено исследование уровня высокочувствительного тропонина I.

Проводятся исследования по поиску новых биомаркёров, таких, как топоизомераза 2В, миелопероксидаза, N-концевой пропептид натрийуретического гормона, микрорнб-б-оксинуклеиновые кислоты.

Вместе с этим до сих пор остаются нерешенными вопросы о сроках лабораторного обследования после проведения системного противоопухолевого лечения, о референтных значениях, об использовании тех или иных биомаркёров и дальнейшей тактике.

Для увеличения сопоставимости результатов разумно использовать одни и те же анализы в период наблюдения.

Итак, резюмируя все вышесказанное, можно сформировать основные принципы мониторинга в процессе проведения системной противоопухолевой терапии:

- серийность измерений (снижение ФВЛЖ должно быть подтверждено повторно через 2–3 недели после исходного диагностического обследования, показавшего начальное снижение);
- использование одного и того же метода диагностики;
- предпочтительное использование 3D-эхокардиографии или 2D-эхокардиографии при невозможности первой;
- использование одного оборудования и проведение исследований у одного врача;
- наличие нижней границы нормы фракции выброса — 50 %, диагностически значимое снижение — более 10 % от исходной величины;
- при возможности выявление ранней субклинической дисфункции миокарда, маркёром которой является относительное процентное снижение GLS >15 % от исходной величины.

После начала противоопухолевой терапии необходим постоянный мониторинг пациентов.

Во время терапии антрациклинами необходимо:

- оценить ФВЛЖ, GLS после окончания противоопухолевой терапии, через 1 год после окончания;
- если были высокие дозы (≥ 300 мг/м² доксорубина или эквивалента) или пациенты, у которых развилась дисфункция миокарда — тогда еще через 5 лет;
- тропонин I после каждого цикла (в течение 72 часов после введения).

Во время терапии трастузумабом необходимо:

- оценить ФВЛЖ, GLS каждые 3 месяца на фоне терапии;
- тропонин I после каждого цикла.

Необходимо помнить, что для всех остальных групп противоопухолевых препаратов периодичность мониторинга не регламентирована и определяется клинической необходимостью и уровнем кардиального риска пациента.

Профилактика дисфункции миокарда может осуществляться путем реализации онкологических и кардиологических стратегий.

Онкологические стратегии:

- снижение кумулятивной дозы антрациклинов;
- длительные инфузии;
- использование менее кардиотоксичных режимов противоопухолевой терапии (без антрациклинов), если имеются доказательства не меньшей их эффективности;
- использование аналогов или липосомальных форм антрациклинов;
- применение дексразоксана;
- ограничение одновременного назначения антрациклинов и трастузумаба.

Кардиологические подходы к профилактике основаны на строгом контроле факторов риска и назначении кардиопротективных лекарственных препаратов:

- ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ),
- блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА),
- бета-адреноблокаторов (ББ) и статинов (при использовании антрациклинов).

При использовании антрациклинов необходимо оценить риск возникновения дисфункции миокарда и принять во внимание дозировку:

- высокий риск развития дисфункции миокарда и применение любых доз антрациклинов требует назначения иАПФ (или БРА), ББ, статинов в оптимальных дозировках, регулярные аэробные физические нагрузки (3–5 раз в неделю не менее 20 минут);
- низкий риск развития дисфункции миокарда и высокие дозы антрациклинов (> 250 мг/м² доксорубицина или эквивалента) требует назначения иАПФ (или БРА), ББ, статинов в оптимальных дозировках, регулярные аэробные физические нагрузки (3–5 раз в неделю не менее 20 минут).

Имеющаяся в настоящий момент информация не позволяет определить однозначную стратегию первичной профилактики дисфункции миокарда в отношении пациентов с низким риском ее возникновения. Существуют пока немногочисленные данные возможного влияния на данный процесс отдельных кардиологических групп препаратов, например, бета-адреноблокаторов при применении антрациклинов.

Также стоит отметить, что крупные рандомизированные контролируемые исследования о пользе медикаментозной первичной профилактики при применении других потенциально кардиотоксичных противоопухолевых препаратов в настоящее время отсутствуют.

При развитии клинических проявлений сердечной недостаточности (снижение толерантности к физическим нагрузкам, инспираторная одышка, сердцебиение, ортопноэ, появление отеков) больной должен быть осмотрен кардиологом, противоопухолевая терапия приостановлена и назначена терапия согласно действующим рекомендациям по лечению сердечной недостаточности.

Важным моментом является максимально раннее начало специализированного кардиотропного лечения, что напрямую связано с дальнейшим прогнозом.

При развитии дисфункции миокарда также необходимо временно приостановить противоопухолевую терапию, направить пациента к кардиологу для назначения кардиотропной терапии. Далее необходимо исследовать фракцию выброса левого желудочка в динамике и коллегиально принять решение о тактике дальнейшей противоопухолевой терапии.

При развитии дисфункции миокарда (без симптомов сердечной недостаточности), соответствующей критерию снижения ФВЛЖ $> 10\%$ от исходной и ниже 50% , необходимо:

- временно приостановить проведение противоопухолевой терапии;
- провести консультацию кардиолога с целью назначения иАПФ (или БРА), ББ для предупреждения дальнейшего ухудшения систолической функции ЛЖ или развития симптоматической сердечной недостаточности;
- провести повторную оценку ФВЛЖ через 2–3 недели.

Решение вопроса о продолжении противоопухолевой терапии принимается после оценки рисков коллегиально с учетом мнения онколога и кардиолога.

Существуют данные о пользе применения ингибитора ангиотензин-превращающего фермента эналаприла при бессимптомном повышении уровня тропонина I, в то же время

в настоящий момент отсутствуют данные о пользе кардиотропной терапии при изменении показателей глобальной продольной деформации.

1.2. Ишемическая болезнь сердца

Различные формы ишемической болезни сердца также являются грозными и значимыми осложнениями системной противоопухолевой терапии.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) возникает в результате наступающего дисбаланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой кровью.

Ишемическая болезнь сердца может протекать в виде стенокардии напряжения, которая характеризуется ангинозной болью стабильной интенсивности, безболевого ишемии миокарда, выявляемой только с помощью инструментальных исследований, различных нарушений сердечного ритма или в виде таких неотложных состояний, как нестабильная стенокардия и острый инфаркт миокарда.

Наибольший риск возникновения различных форм ишемической болезни сердца имеется у больных, получающих фторпиримидины, препараты платины, таксаны и ингибиторы VEGF (таблица 2).

Таблица 2. Характеристика противоопухолевых препаратов, вызывающих ИБС

| Препарат | Патофизиологические механизмы | Метод биопсии |
|--|---|--|
| Фторпиримидины (5-фторурацил, капецитабин, гемцитабин) | повреждение эндотелия вазоспазм | до 18% манифестирует развитием ишемии миокарда до 7–10% бессимптомная ишемия миокарда |
| Препараты платины (цисплатин) | прокоагулянтный статус артериальный тромбоз | 20-летний абсолютный риск до 8% |
| Ингибиторы VEGF (бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб) | прокоагулянтный статус артериальный тромбоз повреждение эндотелия | для бевацизумаба 3,8% для сорафениба 1,7% для сунитиниба 1,4% |
| Таксаны (паклитаксел) | повреждение эндотелия вазоспазм | <1,5% |

Важным моментом является выявление больных с повышенным риском возможных ишемических осложнений.

Необходимо активно выявить:

- ишемическую болезнь сердца (стенокардия, безболевого ишемия, инфаркт миокарда, коронарная реваскуляризация в анамнезе);
- артериальную гипертензию;
- сахарный диабет;
- дислипидемию;
- курение;
- ожирение;
- малоподвижный образ жизни;
- семейный анамнез раннего развития ИБС;
- нарушения мозгового кровообращения;
- тромбоэмболию в анамнезе;
- синдром Рейно в анамнезе;

- сопутствующую или предшествующую лучевую терапию;
- пожилой возраст.

Наиболее значимо наличие установленной ишемической болезни сердца, синдрома Рейно, тромбоемболий и нарушений мозгового кровообращения.

До начала проведения противоопухолевой терапии с целью своевременной диагностики необходимо знать и учитывать клиническую классификацию болей в грудной клетке (таблица 3).

Таблица 3. Классификация болей в грудной клетке

| Виды | Признаки |
|------------------------------------|---|
| Типичная стенокардия | соответствует всем трем следующим признакам: <ul style="list-style-type: none"> ▪ боль за грудиной, возможно с иррадиацией в левую руку, спину, челюсть (одышка как эквивалент) длительностью до 5 мин; ▪ провокация физической или эмоциональной нагрузкой; ▪ купирование в покое и/или после приема нитроглицерина |
| Атипичная стенокардия | при наличии 2-х из 3-х признаков |
| Неангинозная боль в грудной клетке | соответствует одному из признаков или не соответствует им вообще |

При жалобах больного на боль ангинозного характера и анамнестических указаний на наличие ИБС рекомендована консультация кардиолога перед началом противоопухолевого лечения.

Также до начала противоопухолевой терапии рекомендовано провести физикальное и лабораторно-инструментальное обследование в следующем объеме:

- ЭКГ в 12 отведениях;
- эхокардиографию;
- нагрузочные пробы (велозергометрия, тредмил-тест, стресс-эхокардиография), холтеровское мониторирование ЭКГ для верификации ишемии — по показаниям;
- коронароангиография, МСКТ коронарных артерий — по показаниям;
- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови с определением общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов, глюкозы, трансаминаз, креатинкиназы, креатинина и расчетом клиренса креатинина и/или скорости клубочковой фильтрации (СКФ), калия, натрия.

С целью снижения вероятности развития ишемических осложнений необходима коррекция факторов риска, оптимизация медикаментозной терапии существующей сердечно-сосудистой патологии, модификация режима введения противоопухолевых препаратов (избегать продолжительной и высокодозной терапии фторпиримидинами и другими противоопухолевыми препаратами, ассоциирующимися с риском ишемических осложнений у больных с высоким риском ишемических осложнений), а также возможно профилактическое назначение нитратов и блокаторов кальциевых каналов.

В процессе проведения противоопухолевой терапии необходимо опрашивать больного с целью активного выявления ангинозного синдрома, показан регулярный мониторинг ЭКГ (ЭКГ в 12 отведениях как минимум перед каждым циклом, а также на фоне терапии у больных с ИБС или при появлении клинических симптомов стенокардии для выявления признаков ишемии миокарда), а также при необходимости используются дополнительные методы диагностики (нагрузочные пробы, холтеровское мониторирование, коронароангиография, МСКТ коронарных артерий).

При развитии ишемии миокарда необходимо:

- приостановить противоопухолевую терапию;
- назначить нитраты (нитроглицерин, изосорбида динитрат);
- назначить консультацию кардиолога для обследования и коррекции терапии.

Возобновление терапии возможно только при отсутствии альтернативы и на фоне назначения профилактической терапии (3-дневный курс нитратов или антагонистов кальция: за сутки до, в процессе и сутки после введения препарата) и постоянного ЭКГ-мониторинга.

При развитии острого коронарного синдрома (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия) необходимо:

- срочно остановить противоопухолевую терапию;
- оказать неотложную помощь (прием ацетилсалициловой кислоты 500 мг – разжевать, при продолжающемся болевом синдроме – нитроглицерин, изосорбида динитрат сублингвально);
- организовать экстренную госпитализацию в специализированное кардиологическое отделение.

В дальнейшем следует избегать возобновления противоопухолевой терапии у больных с развившимся на ее фоне инфарктом миокарда.

1.3. Нарушения сердечного ритма

Онкологические больные могут страдать от широкого ряда нарушений сердечного ритма и проводимости (таблица 4), наиболее опасные из которых могут быть жизнеугрожающими и представлять реальную опасность, требуя принятия неотложных мер.

Таблица 4. Аритмии, возникающие при использовании противоопухолевых препаратов

| Вид аритмии | Лекарственный препарат |
|--|---|
| Брадикардия | капецитабин, цисплатин, циклофосфамид, доксорубин, эпирубицин, 5-фторурацил, паклитаксел |
| Синусовая тахикардия | антрациклины |
| Атриовентрикулярная блокада | антрациклины, циклофосфамид, 5-фторурацил, таксаны |
| Нарушения проведения | антрациклины, цисплатин, 5-фторурацил, таксаны |
| Фибрилляция предсердий | алкилирующие агенты (цисплатин, циклофосфамид), антрациклины, анти-метаболиты (капецитабин, 5-фторурацил), таксаны |
| Наджелудочковые тахикардии | алкилирующие агенты (цисплатин, циклофосфамид), антрациклины, анти-метаболиты (капецитабин, 5-фторурацил, метотрексат), доксорубин, паклитаксел |
| Желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков | алкилирующие агенты (цисплатин, циклофосфамид, ифосфамид), анти-метаболиты (капецитабин, 5-фторурацил), доксорубин, паклитаксел |
| Внезапная сердечная смерть | антрациклины (очень редко), 5-фторурацил (возможно, относится к ишемии или коронарному спазму) |

Частота встречаемости нарушений сердечного ритма и проводимости может достигать 36% у больных, получающих противоопухолевое лечение.

Существует оригинальная классификация аритмий в зависимости от их потенциальной опасности и прогноза (по Bigger J. T., 1984).

Согласно этой классификации, выделяют:

- доброкачественные (или «безопасные») аритмии:
 - любая наджелудочковая экстрасистолия и пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, протекающие без нарушений гемодинамики, независимо от наличия органического поражения сердца;
 - желудочковая экстрасистолия любых градаций, пароксизмальная неустойчивая желудочковая тахикардия (продолжительностью менее 30 с) без нарушений гемодинамики у больных без органического заболевания сердца;
- потенциально «опасные» аритмии:
 - желудочковая экстрасистолия (более 10 в 1 ч), пробежки неустойчивой желудочковой тахикардии (менее 30 с) при наличии органических заболеваний сердца, особенно при наличии систолической дисфункции ЛЖ;
 - фибрилляция и трепетание предсердий у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта;
- «жизнеугрожающие» аритмии:
 - устойчивая желудочковая тахикардия, в том числе и полиморфная по типу «пируэт»;
 - фибрилляция желудочков.

Очевидно, что наибольшее значение уделяется «жизнеугрожающим» видам нарушений сердечного ритма – полиморфной желудочковой тахикардии с удлинненным интервалом QT (которую также называют *torsade de pointes* или по типу «пируэт»), характеризующейся высокой частотой трансформации в фибрилляцию желудочков, которая в свою очередь рассматривается как непосредственная причина внезапной сердечной смерти.

Пусковым механизмом такого патологического каскада становится удлинение интервала QT.

Интервал QT суммарно отражает процессы деполяризации и реполяризации желудочков и измеряется от начала зубца Q до окончания зубца T (рис. 7).

Величина интервала QT измеряется в секундах или чаще в миллисекундах и может изменяться, поскольку зависит от частоты сердечных сокращений и пола пациента, поэтому используется скорректированная величина (корректированный интервал QT, или QTc).

Для вычисления QTc необходимо воспользоваться следующими формулами:

- при частоте сердечных сокращений (ЧСС) 60–100 уд/мин – формулой Bazett ($QTc = QT / \sqrt{RR}$);
- при ЧСС < 60 и > 100 уд/мин – формулой Fridericia ($QTc = QT / \sqrt[3]{RR}$).
- при высокой ЧСС (> 90 уд/мин) целесообразно использовать формулу Framingham [$QTc = QT + 0,154 \times (1 - RR)$] или формулу Hodges [$QTc = QT + 1,75 (ЧСС - 60)$], где RR – расстояние между зубцами R на электрокардиограмме (ЭКГ).

Большинство современных электрокардиографов определяют величину QTc автоматически.

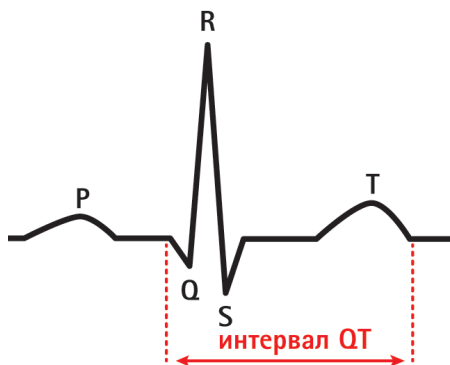


Рис. 7. Измерение интервала QT на ЭКГ

Здесь также надо иметь в виду тот факт, что автоматически измеренный интервал QTc часто длиннее, поэтому при ненормальных значениях требуется ручная перепроверка.

Интервалы QTc 450 мс у мужчин и 460 мс у женщин приняты за верхнюю границу нормальных значений при исходном ЭКГ-исследовании.

Молекулярные механизмы удлинения интервала QT при использовании многих противоопухолевых препаратов до конца не ясны. Взаимодействие с одним из протеинов калиевых каналов кардиомиоцитов (human Ethera-go-go, hERG) рассматривается как возможный механизм удлинения интервала QT при применении ингибиторов тирозинкиназ.

Одновременное использование лекарственных препаратов, которые ингибируют пути элиминации противоопухолевых средств [например, ингибиторов цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) (макролиды, некоторые препараты против вируса иммунодефицита человека и др.) и ингибиторов цитохрома CYP2D6 (флуоксетин)], также может приводить к удлинению интервала QT.

Метаанализ зависимости летальных исходов от длины интервала QT показал, что удлинение интервала QT на 50 мс связано с увеличением риска общей смертности, риска смертности от сердечно-сосудистых причин, риска смертности от расстройств коронарного кровообращения и риска внезапной сердечной смерти.

Важным является выявление и контроль факторов риска удлинения интервала QT.

Эти факторы можно разделить на 2 группы (таблица 5).

Таблица 5. Факторы риска удлинения интервала QT

| Модифицируемые | Не модифицируемые |
|--|---|
| <p>Состояния, связанные с электролитными нарушениями: рвота; диарея; лечение петлевыми диуретиками; гипокалиемия $\leq 3,5$ ммоль/л; гипомagneмия $\leq 1,6$ мг/дл; гипокальциемия $\leq 8,5$ мг/дл; гипотиреоз.</p> <p>Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT: антиаритмические препараты; антибактериальные препараты; противогрибковые препараты; нейролептики; антидепрессанты; противорвотные препараты; антигистаминные препараты</p> | <p>Случаи внезапной смерти в семье (врожденный синдром удлиненного интервала QT); необъяснимые обмороки в анамнезе; базово удлиненный интервал QT; женский пол; пожилой или старческий возраст; заболевания сердца; перенесенный инфаркт миокарда; почечная недостаточность; печеночная недостаточность</p> |

Полный список QT-удлиняющих средств и сопутствующих лекарств, которых следует по возможности избегать, можно найти на сайте <http://www.crediblemeds.org>.

Длина интервала QT и факторы риска его увеличения необходимо определить до начала терапии, контролировать в процессе и по окончании лечения.

Пациенты должны быть осведомлены о таких симптомах после начала лечения (обморок, предобморочное состояние, учащенное сердцебиение или головокружение), которые могут свидетельствовать о возможных осложнениях (нарушениях сердечного ритма) и должны побудить их обратиться за медицинской помощью.

Частота мониторинга с целью раннего выявления удлинения интервала QT должна быть индивидуальной, она зависит от состояния больного и инструкции к принимаемому лекарственному препарату. Также рекомендуется дополнительное ЭКГ-исследование в случае изменения дозы препарата.

Удлинение QTc > 500 мс и QT > 60 мс от исходных значений должны насторожить врача, поскольку желудочковая тахикардия редко возникает при QT < 500 мс. Если в ходе лечения отмечается удлинение интервала QTc > 500 мс (или удлинение QTc > 60 мс от ис-

ходного), лечение следует на время прервать, скорректировать электролитные отклонения и контролировать факторы риска удлинения интервала QT.

Лечение можно возобновить уменьшенными дозами после нормализации QTc. Поскольку злокачественное новообразование обычно само по себе связано с существенным риском смерти, преимущество лекарственной противоопухолевой терапии должно перевешивать риск развития желудочковой тахикардии. Если нет альтернативных способов лечения, частоту ЭКГ-наблюдений за длительностью интервала QT следует увеличить.

Развитие приступа желудочковой тахикардии требует инициации интенсивной терапии. При нестабильной гемодинамике выполняется несинхронизированная дефибрилляция. При стабильной гемодинамике необходимо назначение кардиологом или реаниматологом в соответствующих условиях специфической медикаментозной терапии, а в некоторых случаях — учащающей трансвенозной эндокардиальной кардиостимуляции и/или введения β-адреноблокаторов до достижения частоты сердечных сокращений >90 уд/мин, чтобы предотвратить новые пароксизмы.

1.4. Артериальная гипертензия

Повышение артериального давления является достаточно частым патологическим состоянием у онкологических больных.

Во-первых, это может быть связано с высокой распространенностью артериальной гипертензии (эссенциальная артериальная гипертензия или гипертоническая болезнь) в той возрастной категории, в которой наиболее часто встречаются и онкологические заболевания.

Во-вторых, может быть связано с самим онкологическим заболеванием (рак почки, метастазы в почках).

А в-третьих, может быть обусловлено прессорным эффектом противоопухолевых препаратов, наиболее часто — при использовании ингибиторов VEGF (сунитиниб, сорафениб, бевацизумаб и др.), и лекарств, используемых для сопроводительной терапии (стероидные гормоны, НПВС, эритропоэтин).

Очень важно до начала противоопухолевой терапии выявить больных с высоким риском развития артериальной гипертензии. Необходимо обратить внимание на:

- АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. до начала терапии;
- сахарный диабет;
- сердечно-сосудистые заболевания (ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, кровоизлияние в мозг в анамнезе, инфаркт миокарда, стенокардия, коронарная реваскуляризация, сердечная недостаточность, болезни периферических артерий);
- субклиническое поражение органов-мишеней (гипертрофия миокарда левого желудочка; хроническая болезнь почек со снижением СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², микроальбуминурия; утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий $> 0,9$ мм, наличие атеросклеротических бляшек);
- факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (курение, дислипидемия, ожирение, малоподвижный образ жизни).

Перед началом противоопухолевой терапии пациента необходимо тщательно обследовать и провести:

- физикальное обследование с измерением офисного АД;

- внеофисное измерение АД (суточное мониторирование АД, самоконтроль АД) — при подозрении на «гипертонию белого халата»;
- ЭКГ;
- эхокардиографию;
- биохимический анализ крови с определением креатинина и расчетом клиренса креатинина и /или СКФ, калия, натрия, липидного спектра, глюкозы;
- общий анализ мочи, тест на микроальбуминурию;
- УЗИ почек, ультразвуковое дуплексное сканирование почечных артерий (по показаниям).

После начала терапии необходим регулярный мониторинг уровня артериального давления, который рекомендуется проводить еженедельно в течение первого цикла терапии.

При условии оптимальных цифр артериального давления по окончании первого цикла давление контролируется каждые 2–3 недели.

Пациенту с повышенным артериальным давлением необходимо рекомендовать модификацию образа жизни (изменение режима питания, ограничение употребления поваренной соли, увеличение физической активности, нормализацию веса, отказ от курения), а также направить его на консультацию к кардиологу или терапевту для решения вопроса о назначении или коррекции медикаментозной терапии.

Конечной целью является снижение рисков, связанных с артериальной гипертензией. Это достигается путем поддержания целевого уровня артериального давления менее 140 и 90 мм рт. ст.

Для лечения артериальной гипертензии, ассоциированной с противоопухолевой терапией, в качестве первой линии рекомендованы 4 группы антигипертензивных препаратов:

- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл, лизиноприл, рамиприл, периндоприл, фозиноприл и др.);
- блокаторы рецепторов ангиотензина II (валсартан, лозартан, телмисартан и др.);
- дигидропиридиновые антагонисты кальция (амлодипин, фелодипин);
- бета-адреноблокаторы (предпочтительно небиволол, карведилол) — у пациентов с сердечной недостаточностью или риском развития дисфункции.

Стоит отметить, что показанием к отмене или снижению дозировки противоопухолевых препаратов является развитие церебральных, кардиальных или почечных осложнений артериальной гипертензии (осложненное течение), а также ее неконтролируемое течение. В таких случаях целесообразна модификация антигипертензивной терапии и возобновление противоопухолевой терапии при достаточном контроле над артериальным давлением.

1.5. Кардиоваскулярные иммуноопосредованные нежелательные явления

Клиническое использование ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) в лечении рака значительно возросло в последние годы. Высокая эффективность этих противоопухолевых препаратов в ряде случаев сопровождается индуцированием аутоиммунных или воспалительных побочных эффектов, в совокупности называемых иммуноопосредованными нежелательными явлениями.

Сердечно-сосудистые осложнения терапии ИКТ представляют собой новое явление, требующее особого внимания в связи с возможным фульминантным течением с фатальным исходом.

Основными формами кардиоваскулярных иммуноопосредованных осложнений являются миокардит, перикардит и васкулит.

Наиболее часто встречается ИКТ-ассоциированный миокардит (до 2,4%). Стоит отметить, что миокардиты чаще всего (в 81% случаев) встречаются в первые 3 месяца от начала лечения, а риск возрастает при комбинированной терапии.

Вместе с тем белым пятном являются вопросы стратификации риска и раннего выявления данных осложнений.

Диагностика ИКТ-ассоциированного миокардита основана на оценке:

- жалоб (часто неспецифичны и могут включать одышку, боль в груди, усталость, миалгию, сердцебиение, обморок, головокружение и др.);
- физикального обследования (симптомы также неспецифичны и зависят от степени выраженности поражения миокарда: набухание шейных вен, отеки, ослабление I тона, ритм галопа, систолический шум на верхушке, застойные явления в легких);
- анализа крови на сывороточный высокочувствительный сердечный тропонин Т (hs-cTnT) или мозговой натрийуретический пептид (BNP);
- электрокардиографии (результаты часто неспецифичны);
- эхокардиографии (оценка систолической функции);
- МРТ сердца (для подтверждения поражения миокарда);
- эндомикардиальной биопсии (является золотым стандартом диагностики миокардита).

Тактика лечения зависит от степени тяжести миокардита, которая разделена на 4 степени:

- G1 — субклинический миокардит (диагноз установлен только на основании изменения базовых тестов — ЭКГ, тропонин). Специализированного лечения не требуется.
- G2, G3 — симптомные, но клинически стабильные формы (симптомы легко выражены) в совокупности с легким или средним изменением показателей базовых тестов. Показана госпитализация в кардиологический стационар. Необходимо начать лечение глюкокортикостероидами 1–2 мг/кг преднизолона или метилпреднизолона в сочетании с симптоматическим лечением (сердечной недостаточности, нарушений ритма или проводимости) согласно действующим рекомендациям.
- G4 — тяжелые формы, требуют более агрессивных иммуносупрессивных схем, таких, как 1–2 мг/кг преднизолона в сочетании с микофенолатом, антитимоцитарным глобулином или инфликсимабом. Обязательна неотложная госпитализация. Часто требуется интенсивная кардиотропная терапия. Прогноз у таких больных часто неблагоприятный.

Терапию ИКТ следует останавливать уже на уровне G1 из-за высокой смертности от ИКТ-ассоциированного миокардита.

ГЛАВА 2. ПРОФИЛАКТИКА НЕФРОТОКСИЧНОСТИ СИСТЕМНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Несмотря на улучшение выживаемости онкологических пациентов, нефротоксичность остается важным осложнением химиотерапии, которое может проявляться в виде нарушений водно-электролитного баланса, а также приводить к развитию острого повреждения почек (ОПП) и иметь отдаленные последствия с формированием хронической болезни почек (ХБП).

Своевременная профилактика, ранняя диагностика осложнений имеют решающее значение для улучшения качества жизни данной группы пациентов.

Повреждение почек при химиотерапии объясняется их функциональными свойствами, включая кровоснабжение, на долю которого приходится 25% сердечного выброса, что обеспечивает высокие уровни доставки препарата и реабсорбционную способность клеток канальцев, приводящее к высокой внутриклеточной концентрации препарата. Кроме того, почки являются важным органом, участвующим в метаболизме лекарственных препаратов, и могут превращать относительно безвредные исходные соединения в токсичные метаболиты. Наконец, почки являются основным путем элиминации многих противоопухолевых препаратов и их метаболитов.

Почечная недостаточность может привести к задержке выведения метаболитов химиотерапевтических препаратов, что повышает риск системной токсичности. Таким образом, многие лекарства требуют коррекции дозы при введении в условиях почечной недостаточности.

2.1. Факторы риска развития лекарственной нефротоксичности

Факторы риска развития лекарственно-опосредованного повреждения почек у онкологических больных целесообразно разделить на две основные группы: ассоциированные с онкологическим заболеванием и специфичные для пациента (таблица 6).

Таблица 6. Факторы риска повреждения почек у онкологических пациентов

| Специфичные для пациента | Обусловленные онкологическим заболеванием |
|---|---|
| Возраст > 65 лет | Нейтропения и сепсис |
| Изначальное наличие хронической болезни почек | Резекция, нефрэктомия при раке почки |
| Сахарный диабет | Онкогематологические заболевания |
| Прием потенциально нефротоксичных препаратов (НПВС, иАПФ, сартаны) | Обструкция мочевых путей |
| Коморбидные состояния (например, цирроз печени, сердечная недостаточность, нефротический синдром) | Тромботическая микроангиопатия |
| | Синдром лизиса опухоли |
| | Гиперкальциемия |
| | Паранеопластический гломерулонефрит |
| | Лекарственная нефротоксичность противоопухолевых препаратов |

Знание этих факторов является обязательным как для профилактики, так и для раннего выявления повреждения почек. Онкогематологические заболевания, пожилой возраст и наличие хронической болезни почек являются наиболее частыми исходными факторами риска развития повреждения почек при проведении химиотерапевтического лечения.

2.2. Оценка функции почек у онкологических больных

Важно помнить, что нефротоксический потенциал большинства противоопухолевых препаратов резко возрастает при наличии пограничного или ранее существовавшего хронического заболевания почек и сопутствующей патологии, такой, как сердечная недостаточность, а также при сепсисе. В некоторых случаях это может быть объяснено фармакокинетикой лекарств, преимущественно выделяемых почками, но некоторые причины этого потенцирования остаются до сих пор неясны.

Таким образом, оценка функции почек крайне важна для онкологических пациентов до начала какого-либо лечения. Необходимо помнить о снижении почечной функции с возрастом и растущей доле пожилых пациентов.

Наиболее распространенным методом оценки функции почек в настоящее время является оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ) пациента с помощью расчетных методов (MDRD и СКД–EPI) на основе стабильной концентрации сывороточного креатинина.

В практике врача-онколога широко используются обе формулы. Для диагностики хронической болезни почек в настоящее время СКФ рекомендуется рассчитывать по формуле СКД–EPI (Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration).

СКД–EPI–формула с использованием креатинина

$$СКФ = a \times [креатинин \text{ крови (мг/дл)}/b]^c \times (0,993)^{\text{возраст}}$$

- переменная «а» имеет следующие значения в зависимости от расы и пола:
 чернокожие:
 женщины = 166,
 мужчины = 164,
 белые/представители других рас:
 женщины = 144,
 мужчины = 141;
- переменная «b» имеет следующие значения в зависимости от расы и пола:
 женщины = 0,7,
 мужчины = 0,9;
- переменная «с» имеет следующие значения в зависимости от расы и измерения креатинина:
 женщины: креатинин в крови $\leq 0,7$ мг/дл = -0,329, креатинин в крови $> 0,7$ мг/дл = -1,209,
 мужчины: креатинин в крови $\leq 0,7$ мг/дл = -0,411, креатинин в крови $> 0,7$ мг/дл = -1,209.

СКД–EPI–формулу с использованием креатинина и цистатина можно найти на сайте <http://mdrd.com/>

У детей рекомендуется использовать формулу Шварца:

$$СКФ = k \times \text{рост (см)}/\text{креатинин плазмы (мкмоль/л)},$$

где k – коэффициент 0,55 для девочек и 0,77 для мальчиков.

Необходимо учитывать, что существует ряд ситуаций, в которых использование расчетных методов СКФ некорректно:

- пациенты с ампутацией конечностей,
- выраженный дефицит массы тела (ИМТ менее 16 кг/м²),
- морбидное ожирение (ИМТ более 40 кг/м²),
- беременность,
- параплегия, квадриплегия,
- вегетарианская диета,
- быстрое снижение функции почек (острый и быстро прогрессирующий гломерулонефрит, острое почечное повреждение),
- при решении вопроса о начале заместительной почечной терапии,
- пациенты с почечным трансплантатом.

В данных случаях рекомендовано использовать клиренсовые методы определения СКФ.

2.3. Основные группы противоопухолевых препаратов, обладающие нефротоксичностью, и варианты нефропатий

Нефротоксичностью обладают следующие группы препаратов:

Алкилирующие препараты:

- соединения платины (цисплатин, карбоплатин),
- хлорэтиламины (циклофосфамид),
- производные нитрозомочевины (кармустин, ломустин).

Антиметаболиты:

- антагонисты фолиевой кислоты (метотрексат),
- антагонисты пиримидина (гемцитабин, цитарабин),
- ингибиторы рибонуклеозидредуктазы (гидроксимочевина).

Противоопухолевые антибиотики:

- антрациклины (доксорубицин),
- митомицин С.

Таргетные препараты:

- ингибиторы ангиогенеза (бевацизумаб),
- ингибиторы EGFR (цетуксимаб),
- ALK-ингибиторы (кризотиниб),
- мультикиназные ингибиторы (сунитиниб, сорафениб).

Иммунотерапия:

- интерлейкин 2, интерфероны,
- ингибиторы контрольных точек иммунитета (ипилимумаб, ниволумаб).

Варианты локализации повреждения и характер нефропатии представлены в ниже следующей таблице 7.

Таблица 7. Варианты нефропатии по локализации

| Локализация повреждения | Характер нефропатии | | Лекарственный препарат |
|-------------------------|--|--|---|
| Мелкие сосуды почек | Гемодинамически индуцированное острое повреждение почек («Синдром капиллярной утечки») | | интерлейкин-2 |
| | Тромботическая микроангиопатия | | бевацизумаб, гемцитабин, цисплатин, интерфероны |
| Клубочки почек | Болезнь минимальных изменений | | памидронат, интерфероны |
| | Фокально-сегментарный гломерулосклероз | | золедронат, памидронат, интерфероны |
| Канальцы почек | Острый тубулярный некроз | | производные платины, золедронат, ифосфамид, пеметрексед, иматиниб |
| | Тубулопатии | Фанкони-подобный синдром | производные платины, ифосфамид, пеметрексед, иматиниб |
| | | Сольтертяющая почка с развитием тяжелой гипонатриемии | производные платины |
| | | Синдром потери магния | производные платины, цетуксимаб, панитумумаб |
| | | Нефрогенный сахарный диабет | производные платины, ифосфамид, пеметрексед |
| | | Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона | циклофосфамид, винкристин |
| Интерстиций почек | Острый интерстициальный нефрит | | сорафениб, сунитиниб, ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб |
| | Тубуло-интерстициальный нефрит | | метотрексат |

2.4. Варианты течения нефропатии

2.4.1. Острое повреждение почек

Наряду с лекарственной нефротоксичностью онкологические пациенты подвержены высокому риску инфекций, сепсиса, синдрома лизиса опухоли, которые значительно увеличивают вероятность развития острого повреждения почек (ОПП), что прогностически носит неблагоприятный характер и ограничивает возможности химиотерапевтического лечения.

К сожалению, не существует эффективных методов лечения ОПП, что делает ее профилактику крайне важной.

Профилактические меры основываются на выявлении факторов риска и направлены на снижение вероятности развития данных осложнений.

Под острым повреждением почек следует понимать присутствие любого из следующих признаков:

- увеличение креатинина сыворотки крови на 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) в течение 48 часов, или
- увеличение креатинина сыворотки крови до цифр более, чем в 1,5 раза от известного или предполагаемого в течение последних 7 дней исходного значения,

или

— диурез менее 0,5 мл/кг/ч в течение 6 ч.

Острое повреждение почек диагностируется при наличии хотя бы одного из критериев.

Диагностика острого повреждения почек в настоящее время осуществляется согласно критериям KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) и основана на изменениях уровня сывороточного креатинина и диуреза.

Классификация ОПП по степени тяжести согласно критериям KDIGO отражена в таблице 8.

Таблица 8. Классификация ОПП по степени тяжести (KDIGO)

| Тяжесть | Креатинин сыворотки | Диурез |
|---------|---|--|
| 1 | Повышение в 1,5–1,9 раз от исходного ИЛИ Увеличение на 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) | < 0,5 мл/кг/ч в течение 6–12 ч |
| 2 | Повышение в 2,0–2,9 раз от исходного | < 0,5 мл/кг/ч в течение 12 ч |
| 3 | Повышение в 3,0 раза от исходного ИЛИ Увеличение до 4,0 мг/дл (353,6 мкмоль/л) ИЛИ Начало почечной заместительной терапии ИЛИ У больных моложе 18 лет — снижение СКФ до цифр менее 35 мл/мин на 1,73 м ² | < 0,3 мл/кг/ч в течение 24 ч ИЛИ анурия в течение 12 ч |

ОПП, вызванное лекарственными препаратами, возникает, главным образом, из-за острого повреждения канальцев, интерстиция и различных гломерулярных и сосудистых причин.

Частота развития и тяжесть ОПП варьируют в зависимости от типа и стадии рака, проводимого лечения и сопутствующих заболеваний.

Заболеваемость и смертность от ОПП увеличиваются при наличии критических состояний или необходимости заместительной почечной терапии (ЗПТ).

2.4.2. Хроническая болезнь почек

Под хронической болезнью почек (ХБП) понимают наличие любых маркёров, связанных с повреждением почек и персистирующих в течение более 3-х месяцев.

К маркёрам повреждения почек относятся:

- повышенная протеинурия/альбуминурия,
- стойкие изменения в осадке мочи (эритроцитурия, протеинурия, лейкоцитурия),
- изменения электролитного состава крови и мочи,
- изменения почек по данным лучевых методов исследования,
- патоморфологические изменения в ткани почек, выявленные по результатам нефробиопсии,
- стойкое снижение СКФ до цифр менее 60 мл/мин/1,73 м².

Критерием снижения функции почек является уровень СКФ ниже нормальных значений, т.е. ниже 90 мл/мин/1,73 м².

СКФ в пределах 60–89 мл/мин/1,73 м² расценивается как начальное или незначительное снижение.

Для установки ХБП в этом случае необходимо дополнительное наличие маркёров почечного повреждения. Для лиц 65 лет и старше это расценивают как вариант возрастной нормы.

Пациенты моложе этого возраста составляют группу высокого риска развития ХБП и требуют последующего контроля состояния почек не реже 1 раза в год.

При СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² наличие ХБП устанавливается даже при отсутствии маркёров почечного повреждения.

Таким образом, диагноз ХБП устанавливается на основании следующих критериев:

1) выявление любых клинических маркёров повреждения почек, подтвержденных на протяжении периода длительностью не менее 3 месяцев,

2) наличие маркёров необратимых структурных изменений органа, выявленных однократно при прижизненном морфологическом исследовании органа или при его визуализации;

3) снижение скорости клубочковой фильтрации до цифр менее 60 мл/мин/1,73 м², сохраняющееся в 3-х и более месячный срок, вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек.

Классификация хронической болезни почек приведена в таблице 9.

Таблица 9. Стадии хронической болезни почек

| | Обозначение | Характеристика | Уровень СКФ |
|---|-------------|---------------------------------------|-------------|
| Стадии по СКФ, мл/мин/1,73 м ² | C1 | Высокая или оптимальная | > 90 |
| | C2 | Незначительно сниженная | 60–89 |
| | C3a | Умеренно сниженная | 45–59 |
| | C3b | Существенно сниженная | 30–44 |
| | C4 | Резко сниженная | 15–29 |
| | C5 | Терминальная почечная недостаточность | < 15 |

2.5. Диагностика лекарственной нефропатии

При подозрении на развитие ОПП необходимо определить уровень сывороточного креатинина крови (сопоставить его с предыдущими данными при их наличии) с последующей оценкой в динамике и осуществить почасовой контроль диуреза.

Учитывая возможные смешанные причины возникновения ОПП, во всех случаях с целью дифференциальной диагностики для исключения постренального характера рекомендовано выполнить инструментальное исследование (ультразвуковое исследование почек).

Необходимо помнить, что формулы расчета СКФ для оценки функции почек являются недостаточно точными, особенно это касается острого повреждения почек.

В связи с чем диагностические критерии ОПП строятся на динамике креатинина сыворотки крови, а не на СКФ. При оценке функции почек на фоне химиотерапии экспертами рекомендуется использовать «золотой стандарт» определения СКФ (по клиренсу экзогенных веществ: инулина, этилендиаминтетрауксусной кислоты, йогексола, которые вводятся в кровь), однако эти методы технически сложны и трудоемки, ограничивают их применение и высокая стоимость исследования. До настоящего времени нет метода исследования СКФ, безупречного с точки зрения точности, доступности и удобства использования.

Диагностика ХБП осуществляется на основании лабораторных данных (уровень креатинина в динамике), общего анализа мочи с микроскопией мочевого осадка и определение уровня суточной альбуминурии) и/или инструментального исследования почек.

Для выявления лекарственно-индуцированных почечных причин нарушений водно-электролитного состава крови требуются дополнительные динамические исследования крови и мочи (электролитов, рН и осмолярности).

ГЛАВА 3. ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБО-ЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Венозные тромбозэмболические осложнения (ВТЭО) — понятие, объединяющее тромбоз подкожных и глубоких вен, а также тромбоз эмболию легочных артерий.

ВТЭО — одна из наиболее частых и опасных клинических ситуаций, являющаяся одной из основных причин смертельного исхода.

В случае наличия злокачественных новообразований (ЗНО) риск ВТЭО у пациентов в 4–7 раз выше, а смертность выше в 47 раз, чем в популяции.

В течение первого года от установления диагноза ЗНО ВТЭО обнаруживается у 5–10% пациентов. Опасность наиболее высока в случаях, когда подобные больные госпитализируются, а также подвергаются различным методикам лечения онкозаболевания (оперативное вмешательство, лекарственная терапия, лучевая терапия).

3.1. Оценка риска ВТЭО и геморрагических осложнений

Риск ВТЭО у онкологического больного определяется совокупностью следующих факторов:

- 1) характером онкологического заболевания (морфологические характеристики опухоли, стадии опухолевого процесса, локализация опухоли, наличие метастазов);
- 2) особенностями противоопухолевого лечения (характер хирургического вмешательства, схемы лекарственной и немедикаментозной терапии);
- 3) наличием дополнительных предрасполагающих факторов, связанных с сопутствующей патологией, состоянием пациента, а также степенью и длительностью ограничения двигательного режима.

3.1.1. Общие факторы риска ВТЭО, связанные с непосредственным воздействием злокачественного новообразования на организм

Общие факторы риска ВТЭО, непосредственно связанные со злокачественным новообразованием, следующие:

- 1) состояние гиперкоагуляции (за счет наличия субстанций с прямой прокоагулянтной активностью, выделяемых клетками опухоли):
 - провоспалительные цитокины (интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли α),
 - раковый прокоагулянт (α -цистеин протеаза) — прямой активатор X-фактора;
- 2) повреждение сосудистой стенки:
 - инвазия сосудистой стенки опухолью и операционная травма,
 - центральный венозный катетер,
 - противоопухолевая лекарственная и лучевая терапия;
- 3) венозный стаз:
 - компрессия сосудов опухолью, метастазами или внутрисосудистое распространение опухоли,
 - асцит,
 - ограничение подвижности.

3.1.2. Основные факторы риска ВТЭО у больных со злокачественными новообразованиями

Факторы риска ВТЭО, связанные с пациентом

Рассматриваются следующие факторы риска ВТЭО у больных со злокачественными новообразованиями, связанные с состоянием здоровья пациента:

- пожилой возраст;
- раса (риск выше у лиц негроидной расы, ниже — у жителей Азии и Тихоокеанского региона);
- сопутствующая патология (ожирение, инфекция, заболевание почек, легких, артериальный тромбоз и другие);
- ВТЭО в анамнезе;
- повышенное содержание тромбоцитов в крови до начала химиотерапии ($\geq 350 \times 10^9/\text{л}$);
- врожденные тромбофилии;
- недавно перенесенная кровопотеря.

Факторы риска ВТЭО, связанные со злокачественной опухолью

Рассматриваются следующие факторы риска ВТЭО у больных со злокачественными новообразованиями, связанные со злокачественной опухолью:

- первичная локализация опухоли: поджелудочная железа, желудочно-кишечный тракт, легкие, яичники, почки, мочевого пузыря, головной мозг, а также онкогематологические заболевания (в особенности лимфомы);
- компрессия крупной вены опухолью извне или интравенозное распространение опухоли с сопутствующим тромбозом;
- местнораспространенные или метастатические формы ЗНО.

Факторы риска ВТЭО, связанные с лечением

Рассматриваются следующие факторы риска ВТЭО у больных со злокачественными новообразованиями, связанные с лечением:

- недавнее крупное хирургическое вмешательство;
- текущая госпитализация;
- проведение химиотерапии;
- проведение гормональной терапии;
- продолжение или недавнее завершение использования антиангиогенных препаратов (талидомид, леналидомид);
- использование препаратов, стимулирующих эритропоэз;
- гемотрансфузии;
- наличие катетера в центральной вене.

Факторы риска ВТЭО в онкохирургии

При хирургических вмешательствах у больных с ЗНО, не получающих профилактику, частота бессимптомного дистального тромбоза глубоких вен (ТГВ) составляет 40–80%; проксимального ТГВ — 10–20%; ТЭЛА — 1–5%.

Риск ВТЭО повышен при крупных операциях по поводу ЗНО, длительных процедурах (продолжительностью более 30 минут). С целым комплексом рисков связаны большие ортопедические онкологические операции, оперативные вмешательства в области костей таза и нижних конечностей, в том числе с эндопротезированием тазобедренного или коленного суставов. Частота ВТЭО в таких ситуациях может достигать 80% в случае отсутствия антитромботической профилактики.

ВТЭО не характерны и для пациентов, перенесших обширные операции по поводу местнораспространенных опухолей головы и шеи III–IV стадий. У этого контингента больных преобладает риск интра- и послеоперационных геморрагических осложнений, особенно при вовлечении в опухолевый конгломерат магистральных сосудов шеи, а также при опухолях головного мозга.

Значительный риск ВТЭО отмечается у онкохирургических больных с тяжелыми послеоперационными осложнениями, нуждающихся в длительной интенсивной терапии и постельном режиме.

С меньшим риском ВТЭО сопряжены операции небольшого объема, например, по поводу злокачественных новообразований молочной железы. Уменьшению риска способствует ранняя активизация больных в течение первых послеоперационных суток.

Факторы риска ВТЭО у больных, получающих лекарственную и другую противоопухолевую терапию

Современные режимы лекарственной противоопухолевой терапии могут способствовать появлению ВТЭО.

Риск ВТЭО при проведении химиотерапии как минимум в 6 раз выше, чем у больных без ЗНО.

Есть сведения о более частом возникновении ВТЭО при использовании антиагрегантов, препаратов, стимулирующих эритропоэз, гормональной терапии (особенно с применением тамоксифена), сочетании талидомида или леналидомида с химиотерапией и/или высокой дозой дексаметазона.

Факторы риска ВТЭО у больных, получающих лучевую терапию

Воздействие радиации приводит к дополнительному повреждению сосудистой стенки и возникновению медленно прогрессирующей воспалительной реакции с отеком эндотелия, активацией системы гемостаза.

В результате в зоне облучения отмечаются изменения сосудов — от расширения калибра и извитости основных и коммуникантных вен до полного или частичного блока магистральных вен.

Нарушения кровообращения связаны не только с прямым лучевым повреждением сосудов, но и с их сдавлением вследствие возможного лучевого фиброза тканей.

Дополнительные факторы риска ВТЭО, связанные с сопутствующими заболеваниями

Наличие при онкологической патологии факторов риска, связанных с другими заболеваниями и особенностями состояния больного (сопутствующей патологии с точки зрения онкологического заболевания), повышает опасность возникновения ВТЭО.

Кроме того, пациенты с неизлеченным онкозаболеванием, или находящиеся на различных этапах его лечения, могут подвергаться инвазивным процедурам, непосредственно не связанным с имеющейся онкологической патологией.

Факторы риска венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений, связанные с наличием неонкологической патологии:

- инсульт и/или паралич/парез нижних конечностей,
- выраженная сократительная дисфункция миокарда (особенно с хронической сердечной недостаточностью III–IV функциональных классов по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации — NYHA),
- тяжелые заболевания легких (особенно с выраженной дыхательной недостаточностью, искусственной вентиляцией легких),

- сепсис,
- острая инфекция (пневмония, инфекция мочевыводящих путей и др.),
- сдавление вен (гематомой и пр.),
- возраст > 40 лет (с увеличением возраста риск растет; обычные градации > 40, > 60 и > 75 лет),
- гиподинамия — постельный режим (более 3 суток), длительное положение сидя, длительная иммобилизации после операции,
- применение пероральных контрацептивов, содержащих эстрогены, или гормональная заместительная терапия,
- воспалительные заболевания толстой кишки,
- нефротический синдром,
- ожирение,
- ВТЭО в анамнезе,
- варикозное расширение вен нижних конечностей,
- катетер в центральной вене,
- беременность и ближайший (до 6 недель) послеродовой период,
- врожденные тромбофилии,
- крупные операции по поводу интеркуррентных заболеваний,
- общая анестезия (риск выше, чем при нейроаксиальной),
- наличие послеоперационных инфекционных осложнений,
- дегидратация.

3.1.3. Факторы риска геморрагических осложнений у онкологических больных

Поскольку профилактика и лечение ВТЭО у онкологических больных связаны с необходимостью использования антикоагулянтов, необходимо учитывать также и риск геморрагических осложнений (ГО):

- наличие массивного опухолевого конгломерата любой локализации с распадом;
- опухоли, локализованные в области головы и шеи, с высоким уровнем кровоснабжения;
- опасность аррозивного кровотечения;
- коагулопатии с состоянием гипокоагуляции;
- высокая вероятность массивной интраоперационной кровопотери (более 1 объема циркулирующей крови);
- высокая вероятность образования стрессовых язв желудочно-кишечного тракта.

3.2. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений

3.2.1. Профилактика ВТЭО в онкохирургии

Профилактика ВТЭО показана всем больным со ЗНО, которым планируется хирургическое лечение. Ее характер определяется степенью риска ВТЭО. Она включает медикаментозные и механические способы. Во всех случаях необходима ранняя активизация больных.

Профилактику ВТЭО следует начать до операции или как можно быстрее после нее; вопрос о предпочтении пред- или послеоперационного начала профилактики должен решаться индивидуально хирургом с учетом объема хирургического вмешательства и риска развития ГО.

Подходы к выбору характера периоперационной профилактики ВТЭО

Тактика периоперационной профилактики ВТЭО представлена в таблице 10.

Таблица 10. Периоперационная профилактика ВТЭО

| Характеристика оперативных вмешательств | Дополнительные факторы риска | Риск ВТЭО | Риск ГО | Способы профилактики ВТЭО |
|--|------------------------------|-----------|---------|---|
| Малые операции длительностью до 30 мин у больных раком I–II стадий наружной локализации | нет | низкий | низкий | Ранняя активизация и адекватная гидратация |
| | есть | умеренный | низкий | 1. Ранняя активизация и адекватная гидратация 2. Механические способы профилактики 3. Антикоагулянтная профилактика низкомолекулярным гепарином (НМГ) |
| Неполостные операции среднего объема с локорегионарной лимфаденэктомией (типа радикальной резекции или мастэктомии) длительностью до 1 ч у больных раком I–IV стадии | нет | умеренный | низкий | 1. Ранняя активизация и адекватная гидратация 2. Механические способы профилактики 3. Антикоагулянтная профилактика может не проводиться |
| | есть | умеренный | низкий | 1. Ранняя активизация и адекватная гидратация 2. Механические способы профилактики 3. Антикоагулянтная профилактика до операции НМГ при отсутствии противопоказаний 4. Антикоагулянтная профилактика после операции нефракционированным гепарином (НФГ) или НМГ |
| Операции при опухолях головы и шеи, внутричерепные, челюстно-лицевые, орофарингеальные операции, в том числе с микрохирургической аутопластикой раневых поверхностей | нет | умеренный | высокий | 1. Ранняя активизация и адекватная гидратация 2. Механические способы профилактики 3. Антикоагулянтная профилактика до операции и в первые сутки после операции не проводится 4. В послеоперационном периоде антикоагулянты (НФГ или НМГ) по показаниям, при отсутствии большой кровопотери и угрозы кровотечения |
| | есть | высокий | высокий | 1. Ранняя активизация и адекватная гидратация 2. Механические способы профилактики 3. Антикоагулянтная профилактика до операции и в первые сутки после операции не проводится 4. В послеоперационном периоде антикоагулянты (НФГ или НМГ) в возможно более ранние сроки при отсутствии большой кровопотери и угрозы кровотечения |

| | | | | |
|--|-------------------|----------------|----------------------------|--|
| <p>Традиционные онкологические торакальные и абдоминальные операции (пневмонэктомия, лобэктомия, гастрэктомия, экстирпация прямой кишки, гемиколэктомия, нефрэктомия, простат- и цистпростатэктомия с регионарными лимфаденэктомиями, экстирпация матки с придатками и резекцией большого сальника и др.)</p> | <p>независимо</p> | <p>высокий</p> | <p>умеренный</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. Ранняя активизация и адекватная гидратация 2. Механические способы профилактики 3. Антикоагулянтная профилактика НФГ или НМГ при отсутствии противопоказаний |
| <p>Обширные длительные торакоабдоминальные операции с многозональной лимфаденэктомией при раке пищевода с одномоментной пластикой</p> | <p>независимо</p> | <p>высокий</p> | <p>умеренный</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. Ранняя активизация и адекватная гидратация 2. Механические способы профилактики 3. Антикоагулянтная профилактика НФГ или НМГ до полного восстановления при отсутствии противопоказаний |
| <p>Одномоментные операции при раке IV стадии с отдаленными метастазами (нефрэктомия + резекция легкого, экстирпация прямой кишки + резекция печени или др.) в сочетании с расширенными лимфаденэктомиями</p> | <p>независимо</p> | <p>высокий</p> | <p>умеренный / высокий</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. Ранняя активизация и адекватная гидратация 2. Механические способы профилактики 3. Антикоагулянтная профилактика до операции НМГ при отсутствии противопоказаний 4. Антикоагулянтная профилактика после операции НФГ (через инфузомат) или НМГ при отсутствии противопоказаний до полного восстановления |
| <p>Расширенные длительные внутриполостные операции при местнораспространенном раке с многозональными лимфаденэктомиями, удалением или резекцией прилежащих органов и тканей (экзэнтерация малого таза, гастропанкреатодуоденальная резекция, операции при раке почки с опухолевым тромбом в нижней полой вене и др.)</p> | | | <p>высокий</p> | |
| <p>Обширные онкоортопедические операции, в том числе с эндопротезированием крупных суставов конечностей; межпозвошно-брюшное, межлопаточно-грудное вычленение и др.</p> | | | | |

Учитывая возможность наличия бессимптомного ТГВ у существенной части онкохирургических больных, целесообразно проводить предоперационную УЗДГ бассейна нижней полой вены с максимальным приближением к дате операции.

При планировании обширных травматичных операций с предполагаемой массивной кровопотерей предоперационная профилактика антикоагулянтами не проводится даже при наличии факторов риска развития ВТЭО. Введение антикоагулянтов может быть начато в ближайшие сутки послеоперационного периода при отсутствии признаков послеоперационных кровотечений. При высоком риске ГО до ликвидации угрозы кровотечения разумно использовать НФГ, вводимый через инфузомат.

При длительной послеоперационной иммобилизации (свыше 7 суток) ультразвуковое компрессионное дуплексное ангиосканирование вен бассейна нижней полой вены необходимо повторить перед активизацией больного даже в случае проведения профилактики антикоагулянтами.

Длительность медикаментозной профилактики периоперационных ВТЭО

Медикаментозная профилактика ВТЭО при умеренном риске должна продолжаться до выписки, но не менее 7–10 суток после операции.

У больных с высоким риском ВТЭО целесообразно продление медикаментозной профилактики до 28–35 суток вне зависимости от сроков выписки из стационара, если нет противопоказаний.

Максимальный срок (35 суток) проведения профилактики рекомендуется при крупных онкоортопедических операциях.

3.2.2. Профилактика ВТЭО у больных, получающих лекарственную и другую противоопухолевую терапию

Рутинное профилактическое использование лекарственных средств для профилактики ВТЭО в процессе противоопухолевой терапии не рекомендуется. Вместе с тем, существуют факторы высокого риска, при наличии которых медикаментозная профилактика ВТЭО целесообразна.

Госпитализированные больные со ЗНО, вынужденные соблюдать постельный режим, должны получать профилактику с помощью парентерального введения антикоагулянтов, если у них нет чрезмерно высокого риска кровотечений или других противопоказаний к препаратам этой группы.

Профилактика ВТЭО на фоне лекарственной терапии

Обязательная профилактика ВТЭО при проведении паллиативной химиотерапии далеко зашедшего заболевания, а также адъювантной химио- и/или гормональной терапии не рекомендуется.

Обязательная профилактика ВТЭО при наличии длительно стоящего катетера в центральной вене не рекомендуется. Однако такое решение может быть принято у больных с высоким риском ВТЭО.

Риск ВТЭО у амбулаторных онкологических пациентов можно оценить по шкале Khorana (таблица 11).

Профилактика ВТЭО у больных, получающих лучевую терапию

Подходы к профилактике ВТЭО при проведении лучевой терапии недостаточно изучены.

Очевидно, рассмотреть целесообразность профилактики с использованием НФГ или НМГ следует у больных с дополнительными факторами риска ВТЭО.

Таблица 11. Шкала оценки риска ВТЭО у амбулаторных онкологических пациентов (по Khorana A. A. и соавт., 2008; модификация ASCO, 2013)

| Фактор риска | Число баллов |
|---|--|
| Рак желудка, поджелудочной железы, первичные опухоли головного мозга | 2 |
| Рак легких, половых органов, мочевого пузыря, почек, лимфомы | 1 |
| Количество тромбоцитов перед химиотерапией $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$ | 1 |
| Количество лейкоцитов перед химиотерапией $> 11 \times 10^9/\text{л}$ | 1 |
| Концентрация гемоглобина перед химиотерапией $< 100 \text{ г/л}$ и/или плановое использование эритропоэтина | 1 |
| ИМТ $\geq 35 \text{ кг/м}^2$ | 1 |
| Интерпретация | 0 баллов – низкий риск 1–2 балла – средний риск ≥ 3 баллов – высокий риск |

По-видимому, одно из свидетельств в пользу профилактики – облучение структур, находящихся в непосредственной близости от крупных сосудов.

Длительность профилактики ВТЭО

Если было начато профилактическое использование антикоагулянтов, его следует продолжать, пока сохраняются факторы риска ВТЭО и отсутствуют противопоказания.

3.3. Средства, используемые для профилактики ВТЭО

3.3.1. Лекарственные препараты

Для профилактики и лечения ВТЭО чаще всего используют парентеральное введение НФГ, НМГ и фондапаринукса натрия.

Эти лекарственные средства не взаимозаменяемы. Каждое из них имеет специфические показания, дозы и особенности применения. При выборе лекарственного средства необходимо убедиться, что препарат рекомендован производителем к применению у данной категории больных.

При назначении антикоагулянта следует придерживаться дозировок и методики использования, изложенных в рекомендациях производителя.

В отдельных случаях возможно применение антагонистов витамина К (АВК). С учетом данных, полученных у других категорий больных высокого риска, у больных с миеломой, получающих талидомид в сочетании с химиотерапией или дексаметазоном, возможно использование профилактической дозы НМГ или АВК с целевыми значениями МНО в диапазоне от 2 до 3.

При химиотерапии у больных с распространенным раком молочной железы, немелкоклеточным раком легкого или поджелудочной железы возможно проведение профилактики с использованием НМГ или АВК с целевыми значениями МНО в диапазоне от 2 до 3.

Нефракционированный гепарин

Контроль АЧТВ не требуется.

У нехирургических больных: подкожно 5000 ЕД 2–3 раза в сутки.

В общей хирургии у больных с умеренным риском ВТЭО: подкожно 2500 ЕД за 2–4 ч до операции, затем 2500 ЕД через 6–8 ч после операции, далее по 5000 ЕД 2–3 раза в сутки.

В общей хирургии у больных с высоким риском ВТЭО: подкожно 5000 ЕД за 2–4 ч до операции, затем 5000 ЕД через 6–8 ч после операции, далее по 5000 ЕД 3 раза в сутки.

Далтепарин натрия

У нехирургических больных: подкожно 5000 МЕ 1 раз в сутки.

В общей хирургии у больных с умеренным риском ВТЭО: подкожно 2500 МЕ за 2 ч до операции, затем 2500 МЕ 1 раз в сутки.

В общей хирургии у больных с высоким риском ВТЭО:

1. Подкожно 5000 МЕ вечером накануне операции, затем 5000 МЕ каждый вечер.
2. Подкожно 2500 МЕ за 2 ч до операции, затем 2500 МЕ через 8–12 ч (но не ранее чем через 4 ч после окончания операции), затем со следующего дня 5000 МЕ каждое утро.

В ортопедической хирургии с высоким риском ВТЭО:

1. Подкожно 5000 МЕ вечером накануне операции, затем 5000 МЕ каждый вечер.
2. Подкожно 2500 МЕ за 2 ч до операции, затем 2500 МЕ через 8–12 ч (но не ранее чем через 4 ч после окончания операции), затем со следующего дня 5000 МЕ каждое утро.
3. Подкожно 2500 МЕ через 4–8 ч после операции, затем со следующего дня 5000 МЕ 1 раз в сутки.

Надропарин кальция

У нехирургических больных с высоким риском ВТЭО: подкожно 1 раз в сутки 3800 МЕ (0,4 мл) при массе тела до 70 кг; 5700 МЕ (0,6 мл) при массе тела больше 70 кг.

В общей хирургии: подкожно 2850 МЕ (0,3 +мл) за 2–4 ч до операции, затем 0,3 мл 1 раз в сутки.

В ортопедической хирургии с высоким риском ВТЭО: подкожно 38 МЕ/кг за 12 ч до операции, затем 38 МЕ/кг через 12 ч после окончания операции, затем 38 МЕ/кг 1 раз в сутки на 2–е–3–и сутки после операции, с 4–х суток после операции доза может быть увеличена до 57 МЕ/кг 1 раз в сутки.

Эноксапарин натрия

У нехирургических больных: подкожно 40 мг 1 раз в сутки. В общей хирургии у больных с умеренным риском ВТЭО: подкожно 20 мг за 2 ч до операции или 20 мг через 12–24 ч после операции, далее 20 мг 1 раз в сутки. В общей хирургии и ортопедической хирургии у больных с высоким риском ВТЭО: подкожно 40 мг за 12 ч до операции или через 12–24 ч после операции, затем 40 мг 1 раз в сутки.

Фондапаринукс натрия

У нехирургических больных: подкожно 2,5 мг 1 раз в сутки.

У хирургических больных: подкожно 2,5 мг через 6–24 ч после операции, затем 1 раз в сутки.

Антагонисты витамина К (варфарин)

Внутри таблетки по 2,5 мг, подбор дозы с целью поддержания МНО в диапазоне от 2-х до 3-х.

Тактика проведения терапии варфарином указана в таблице 12.

Противопоказания к использованию антикоагулянтов в онкологии

Противопоказания к использованию антикоагулянтов в онкологической практике следующие:

- продолжающееся неконтролируемое кровотечение;
- продолжающееся внутричерепное кровотечение;
- продолжающееся значительное кровотечение (переливание >2 доз крови в ближайшие сутки);

Таблица 12. Алгоритм подбора дозы варфарина для профилактики и лечения ВТЭО

| | | |
|-----------|---|--|
| 1–2-й дни | 2 таблетки однократно вечером после ужина | |
| 3-й день | Утром – определение МНО | |
| | МНО <1,5 | увеличить суточную дозу на ½ таб., контроль через 1–2 дня |
| | МНО 1,5–2,0 | увеличить суточную дозу на ¼ таб., контроль через 1–2 дня |
| | МНО 2,0–3,0 | оставить суточную дозу без коррекции, контроль через 1–2 дня |
| | МНО 3,0–4,0 | уменьшить суточную дозу на ¼ таб., контроль через 1–2 дня |
| | МНО > 4,0 | уменьшить суточную дозу на ½ таб., контроль через 1–2 дня |
| 4–5-й дни | Утром – определение МНО. Дальнейшие действия по алгоритму третьего дня, при стабильном достижении целевого МНО – контроль 1 раз в 2 недели | |

- хроническое клинически значимое кровотечение;
- угроза кровотечения или продолжающееся кровотечение из опухоли;
- поражения головного и спинного мозга с высоким риском кровотечений;
- недавняя операция с высоким риском кровотечения;
- лабораторные признаки значительной анемии, особенно продолжающаяся тенденция к снижению Hb и Ht, требующие поиска возможного источника кровотечения;
- предстоящая операция с прогнозируемой массивной кровопотерей (для начала профилактики ВТЭО непосредственно перед операцией);
- расслаивающая аневризма аорты или аневризма мозговых артерий;
- активная язва в желудочно-кишечном тракте;
- острый бактериальный эндокардит;
- перикардит;
- тяжелая травма головы;
- тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия;
- иммунная тромбоцитопения, вызванная гепарином (для НФГ, препаратов НМГ);
- клиренс креатинина < 30 мл/мин (для фондапаринукса натрия);
- катетер в эпидуральном пространстве;
- содержание тромбоцитов в крови < $50 \times 10^9/\text{л}$;
- геморрагический диатез;
- невозможность адекватного лабораторного контроля (МНО при использовании АВК, АЧТВ при внутривенном введении НФГ);
- беременность (для АВК);
- деменция, психические расстройства и другие обстоятельства, не позволяющие обеспечить надлежащую приверженность к лечению (для АВК).

При сочетании АВК с 5-фторурацилом, лейковорином, тамоксифеном или капецитабином возможно существенное увеличение МНО, что требует тщательного подбора дозы АВК с частым контролем МНО.

При использовании НФГ, препаратов НМГ или фондапаринукса натрия необходимо контролировать гемоглобин, гематокрит и активно искать признаки кровотечения.

Для выбора дозы, определения безопасности и выявления противопоказаний к использованию НМГ и фондапаринукса имеет значение функция почек, которую следует оценивать по величине или скорости клубочковой фильтрации.

3.3.2. Механические методы профилактики и лечения ВТЭО

При наличии противопоказаний к использованию антикоагулянтов следует применять механические способы профилактики (компрессионный трикотаж, перемежающаяся пневматическая компрессия, венозный насос для стопы).

У больных с особенно высоким риском ВТЭО медикаментозная и механическая профилактика могут сочетаться.

Компрессионный трикотаж

Для профилактики ВТЭО используют компрессионные гольфы или чулки.

У пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии или на постельном режиме, следует использовать специальный противоземболический трикотаж, обеспечивающий адекватный венозный отток в покое.

При восстановлении физической активности, а также у пациентов, исходно сохраняющих достаточный уровень мобильности, следует использовать обычный лечебный или профилактический трикотаж. Данный вариант изделий обеспечивает адекватный венозный отток в движении.

Необходимый функциональный класс изделия подбирается с учетом наличия или отсутствия хронических заболеваний вен у пациента.

При интактной венозной системе назначают профилактические гольфы или чулки, у пациентов с ретикулярным варикозом и телеангиэктазиями применяют трикотаж 1 класса компрессии, у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей — 2-го класса, у пациентов с посттромботической болезнью нижних конечностей — 2–3-го класса.

Необходимости в круглосуточном использовании лечебного и профилактического трикотажа для профилактики ВТЭО нет.

Эластичные бинты на современном этапе развития средств профилактики ВТЭО не могут быть рекомендованы.

Переменная пневматическая компрессия

Для профилактики ВТЭО могут быть использованы как пневматические манжеты, осуществляющие воздействие только на стопу, так и охватывающие одновременно стопу и голень.

Осуществляют компрессию величиной 40–50 мм рт. ст. в прерывистом режиме на протяжении всего периода нахождения пациента на постельном режиме.

У активных больных с высоким риском ВТЭО и высокой вероятностью кровотечения пневматическую компрессию осуществляют в то время, когда пациенты находятся в горизонтальном положении.

Помимо этого, для профилактики ВТЭО используют электромышечную стимуляцию и системы, обеспечивающие сгибательно-разгибательные движения в голеностопных суставах.

Имплантация кавафилтра в нижнюю полую вену

Современные кавафилтры являются атромбогенными и обладают высокими фильтрационными свойствами, случаев прохождения через них клинически опасных тромбоэмболов не отмечено.

Вместе с тем кавафилтры не являются препятствием для распространения тромбов, а лишь задерживают тромбоэмболы.

Показаниями для имплантации кавафилтра онкологическим больным являются:

- рецидивирующая ТЭЛА, несмотря на применение терапевтических доз антикоагулянтов;

- невозможность адекватной антикоагулянтной терапии (существующее кровотечение или глубокая и продолжительная тромбоцитопения);
- массивный тромбоз глубоких вен нижних конечностей, особенно с флотирующим компонентом;
- острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей и таза перед хирургическим или лекарственным лечением.

Имплантация кавафилтра онкологическому больному не показана в следующих случаях:

- септический тромбоз и эмболия, когда единственно возможной профилактической мерой является перевязка вен;
- двусторонний подвздошно-бедренный венозный тромбоз у больных с окклюзией верхней полой вены или с воспалительными процессами в области шеи, когда нет доступа для выполнения вмешательства;
- распространение тромбоза до уровня впадения печеночных вен и выше.

3.4. Перспективы в профилактике ВТЭО (в соответствии с рекомендациями 2019 года)

Рекомендации международного общества специалистов по тромбозам и гемостазу (ISTN) по использованию прямых пероральных антикоагулянтов с целью первичной профилактики тромбозов у амбулаторных пациентов:

1. Предлагается применять новые пероральные антикоагулянты (НПОАК) с целью первичной профилактики образования тромбозов у амбулаторных онкологических пациентов, которым планируется проведение химиотерапии и индекс Khorana не ниже 2-х, в отсутствие лекарственных взаимодействий и высокого риска кровотечений.

В настоящее время апиксабан и ривароксабан остаются единственными НПОАК, которые были изучены в ходе рандомизированных клинических исследований (РКИ).

Окончательное решение о тактике применения должно приниматься после учета риска развития как ВТЭО, так и кровотечений, а также предпочтений и мнения больных.

2. Если НПОАК применяют с целью первичной профилактики тромбозов у амбулаторных пациентов, их назначают на 6 месяцев после начала химиотерапии. Рекомендуется наблюдать за числом тромбоцитов крови и риском развития осложнений в период применения антикоагулянтов.

3. У онкологических пациентов с высоким риском развития тромбоза при планировании первичной профилактики тромбозов и сомнениях в безопасности применения НПОАК (например, при опасении возможных лекарственных взаимодействий или высоком риске развития желудочно-кишечных кровотечений) предлагается использовать низкомолекулярные гепарины.

На данный момент рекомендуется использовать ривароксабан в дозе 10 мг 1 р/день или апиксабан в дозе 2,5 мг 2 р/день.

Адекватные меры профилактики и лечения ВТЭО способны предотвратить ряд серьезных осложнений, в том числе со смертельным исходом, расширить возможности противопухолевого лечения и повысить качество жизни онкологических больных.

ГЛАВА 4. ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ЭКСТРАВАЗАЦИЙ И ФЛЕБИТОВ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПРОТИВО-ОПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Экстравазация – процесс случайного попадания лекарственных препаратов внутрисосудисто и/или в подкожную клетчатку в месте сосудистого доступа (внутривенозного или внутриартериального). Экстравазация сопровождается различными осложнениями, которые зависят от типа препарата, его количества, скорости и длительности введения с выходом во внесосудистое пространство. Экстравазация является сравнительно редким осложнением инфузионной терапии. Специфического лечения экстравазации нет. В зависимости от характера осложнений экстравазации и степени тяжести могут потребоваться наблюдение, консервативное лечение, а также хирургические вмешательства вплоть до кожно-пластических операций. Важно помнить, что степень повреждения зависит от вида лекарственного средства, его pH и концентрации. Наличие подкожного венозного порта не является гарантией предупреждения экстравазации. В связи с этим необходимо знать алгоритмы профилактики, своевременной диагностики и первой помощи при экстравазации.

4.1. Классификация противоопухолевых препаратов по типу повреждающего действия²⁷

По типу повреждающего действия все противоопухолевые препараты делятся на:

- кожно-нарывные,
- раздражающие,
- не кожно-нарывные,
- ДНК-связывающие,
- ДНК-не связывающие,
- эксфолианты,
- воспалительные.

Классификация препаратов в зависимости от типа повреждающего действия представлена в таблице 13.

Таблица 13. Классификация противоопухолевых препаратов в зависимости от типа повреждающего действия

| Кожно-нарывные | Раздражающие | Не кожно-нарывные |
|--------------------|----------------------------|-------------------------|
| ДНК-связывающие | Кармустин | Триоксид мышьяка |
| Мехлорэтамин | Ифосфамид | Аспарагиназа |
| Бендамустин | Стрептозоцин | Блеомицин |
| Доксорубицин | Дакарбазин | Бортезомиб |
| Эпирубицин | Мелфалан | Кладрибин |
| Идарубицин | Липосомальный доксорубицин | Цитарабин |
| Даунорубицин | Липосомальный даунорубицин | Гемцитабин |
| Дактиномицин | Митоксантрон | Флударабин |
| Митомоцин С | Этопозид | Интерфероны |
| Митоксантрон | Тенипозид | Интерлейкин 2 |
| ДНК-не связывающие | Антиметаболиты | Метотрексат |
| Винкристин | Фторурацил | Моноклональные антитела |
| Винбластин | Производные платины | Пеметрексед |

| Кожно-нарывные | Раздражающие | Не кожно-нарывные |
|----------------|--------------|-------------------|
| Виндезин | Карбоплатин | Ралтитрексед |
| Винорелбин | Цисплатин | Темсиролимус |
| Доцетаксел | Оксалиплатин | Тиотепа |
| Паклитаксел | Иринотекан | Циклофосфамид |
| Трабектедин | Топотекан | |
| | Иксабепилон | |

* Цитирование: Буйденко Ю. В. Рекомендации по лечению последствий экстравазации противоопухолевых препаратов. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019 (том 9). С. 678–684. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ Российское общество клинической онкологии, том / vol. 9 №3s2. 2019

4.2. Рекомендации по минимизации риска экстравазации и развития флебитов

Иглы типа «бабочка» не должны использоваться для инфузии препаратов, обладающих кожно-нарывным действием. Предпочтительнее использовать периферические катетеры типа «браунюля». Для препаратов кожно-нарывного действия с длительным периодом инфузии (12–24 часа), гипертонических и/или обладающих раздражающим действием на интиму кровеносных сосудов растворов рекомендуется использовать центральный сосудистый доступ.

Для организации центрального венозного доступа имеют преимущества периферически вводимые центральные венозные катетеры (рис. 8), если лечение продлится не дольше 3–6 месяцев; в случае, если химиотерапия планируется свыше 6 месяцев, целесообразно сразу установить имплантируемую порт-систему (рис. 9).

В практике лечения онкологических заболеваний применяются различные препараты для внутривенной инфузионной терапии. Согласно Методическому Руководству по Венозному доступу (утвержденному МЗ РФ в 2019 г.) для сосудистого русла, имеет значение pH и осмоляльность лекарственного средства. От этих параметров зависит выбор устройства сосудистого доступа (Приложение 2). Нейтральные растворы можно вводить в периферические вены через катетеры краткосрочного использования. Кислые и щелочные растворы важно вводить в центральные вены для достижения гемодилуции вводимых средств. Гемодилуция или буферизация кровью уровня pH (ниже 4,1 и выше 9,0) лекарственных средств является ключевым аспектом для защиты эндотелия вен от очень кислых или щелочных растворов (Приложение 1).

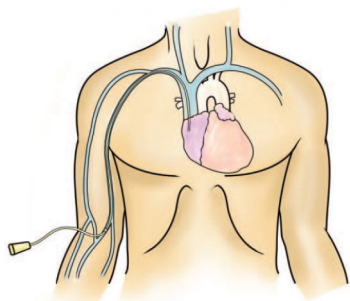


Рис. 8. ПИК-катетер

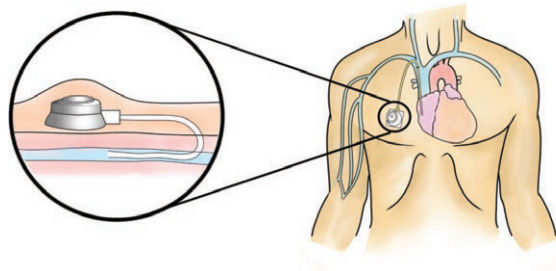


Рис. 9. Имплантированный порт

Дополнительные процедуры

После пункции вен необходимо проверить правильность установки путем «проверки ретроградного тока крови», затем ввести 10 мл 0,9% раствора NaCl для исключения экстравазации. Необходимо промывать вену 10–20 мл 0,9% раствором NaCl между введениями разных химиотерапевтических препаратов. Перед болюсным введением химиопрепаратов обязательна проверка тока крови. В период инфузии необходимо периодически проверять места пункции вены на наличие симптомов экстравазации: отека, припухлости, покраснения, боли. Болюсное введение химиопрепаратов, обладающих кожно-нарывным действием, может производиться только с одновременным быстрым внутривенным введением 0,9% раствора NaCl. При возникновении сомнений необходимо произвести введение (струйное, капельное) 50–200 мл 0,9% раствора NaCl. Иногда даже в случае правильного введения некоторых цитостатиков могут возникать реакции, напоминающие экстравазацию: эритема, чувство жжения вены, крапивница, зуд.

4.3. Наблюдение и лечение при экстравазации

Пациент должен быть информирован о возможности экстравазации и ее симптомах. При первых признаках экстравазации необходимо уведомить лечащего врача, который, в свою очередь, должен уведомить хирурга, а в случае центрального венозного доступа проконсультировать больного у анестезиолога-реаниматолога или интервенционного радиолога.

С помощью шприца необходимо удалить максимальное количество жидкости через катетер в зоне инфильтрации, при этом не следует давить на зону инфильтрации. Рекомендуется очертить зону инфильтрации и выполнить УЗИ мягких тканей в этой зоне и в дальнейшем повторять обследование для получения объективной информации о динамике процесса. Следует иммобилизовать верхнюю конечность с помощью косыночной повязки. Локальное введение кортикостероидов не рекомендовано. Кортикостероидные препараты в стандартных терапевтических дозах могут быть назначены системно для снижения воспалительной реакции только при отсутствии признаков гнойной инфекции. С целью снижения воспалительной реакции и обезболивания целесообразно назначение препаратов НПВС. Снижению болевого синдрома способствуют аппликации 10% раствора лидокаина в виде холодного компресса или орошения аэрозольным спреем.

Местно применяют 30–50% раствор диметилсульфоксида 2 раза в день на протяжении 14 дней, без втирания и укрытия стерильным перевязочным материалом. Диметил-сульфоксид должен быть нанесен как можно быстрее при экстравазации антрациклинами, митомицином С, производными платины.

Дексразоксан, уменьшающий токсическое действие антрациклинов на сердечную ткань, рекомендуется использовать и в случае экстравазации этих препаратов. Дексразоксан оказывает кардиопротекторное действие на фоне химиотерапии антрациклиновыми антибиотиками.

Побочными эффектами дексразоксана являются гематологическая токсичность, гипертрансаминаземия, тошнота, боль в месте введения.

Гиалуронидаза — энзим, вызывающий деградацию гиалуроновой кислоты и улучшающий абсорбцию препаратов, попавших под кожу; применяется при экстравазации вин-каалкалоидов.

При некрозах, не разрешившихся в течение 10 дней и более, проводится хирургическое лечение. Дальнейшая тактика определяется с лечащим врачом.

ГЛАВА 5. ИММУНООПОСРЕДОВАННЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

Иммунотерапия — лечение иммунологическими препаратами с целью воздействия на иммунную систему для получения лечебного эффекта различных заболеваний, в том числе злокачественных опухолей.

В последние годы иммунотерапия произвела революцию в области системного противоопухолевого лечения и вышла на первый план в лечении многих злокачественных опухолей и нашла свою нишу при лечении всех злокачественных новообразований.

Могут быть выделены следующие группы иммунотерапевтических средств по механизму их действия:

- методы усиления презентации антигена (вакцины, генотерапия);
- методы модуляции активности иммунного синапса (ингибиторы CTLA-4, PD-1, PD-L1 — ингибиторы контрольных точек);
- методы воздействия на кинетику иммунных процессов (цитокины, неспецифические иммуномодуляторы);
- адоптивная терапия (клеточная, гуморальная);
- методы устранения иммуносупрессирующих факторов;
- методы воздействия на опухоль с последующей активацией/индукцией иммунного ответа.

Наибольшие достижения были достигнуты при блокировании взаимодействия PD-1 с его лигандами — PD-L1 и PD-L2 с помощью антител, направленных на эти рецепторы (ниволумаб, пембролизумаб, пролголимаб — к PD-1, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб — к PD-L1), что было отмечено Нобелевской премией в 2018 г.

Терапия ингибиторами контрольных точек наряду с доказанной эффективностью обладает широким спектром нежелательных явлений (НЯ), получивших название иммуноопосредованных.

Иммуноопосредованные нежелательные явления (иоНЯ) — особый класс осложнений, возникающих при иммунотерапии злокачественных новообразований и связанных с избыточной активацией иммунной системы.

Спектр иоНЯ весьма схож для многих видов иммунотерапии. ИоНЯ могут возникать в различных органах-мишенях: коже, желудочно-кишечном тракте, печени, почках, гипофизе, щитовидной железе, легких, органах зрения, нервной системе, миокарде и др.

Механизмы развития иоНЯ включают в себя избыточную активацию как врожденной, так и адаптивной иммунной системы, и могут быть объединены в несколько групп:

- классические аутоиммунные болезни, ассоциированные с ГКС II класса: аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунный гепатит, миастения гравис, гемолитическая анемия;
- молекулярная мимикрия: ревматическая лихорадка, синдром Гийена-Барре, полинейропатии, витилиго, нефриты;
- болезни иммунных комплексов: синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла, многоформная эритема, сывороточная болезнь;
- гиперчувствительность немедленного типа, ассоциированная с IgE (анафилаксия, астма, немедленная аллергическая реакция, повышение эозинофилов);

- гиперчувствительность немедленного типа, не ассоциированная с IgE: анафилактические реакции, крапивница;
- промежуточные реакции, ассоциированные с ГКС I класса: реактивный артрит (установленный диагноз), псориаз, болезнь Крона, язвенный колит;
- опосредованные преимущественно врожденной иммунной системой: лихорадка, цитокиновый шторм, синдром системного воспалительного ответа, миалгия, артралгия, синдром выброса цитокинов, гипотензия.

Развитие нежелательных явлений при терапии иммуноонкологическими препаратами тесно связано с механизмом действия, а именно, с подавлением процессов торможения иммунной системы, в результате чего может возникать аутоиммунное воспаление как проявление аутоагрессии против своих же клеток и тканей организма.

Опасность развития жизнеугрожающих иоНЯ, особенности их возникновения и развития требуют от врача, проводящего иммуноонкологическое лечение, дополнительного внимания к больному, информирования больного о возможности развития подобных осложнений лечения в период и после окончания терапии.

В настоящее время несколькими профессиональными сообществами разработаны алгоритмы диагностики и лечения иоНЯ, которые дают поэтапные рекомендации по их выявлению и лечению. В этой главе будут освещены основные принципы управления иоНЯ.

5.1. Классификация иммуноопосредованных нежелательных явлений

В зависимости от частоты возникновения иоНЯ могут быть разделены следующим образом:

- очень частые (> 10–20 %):
 - со стороны кишечника (колит, диарея);
 - со стороны кожи (сыпь, зуд);
- частые (< 10–20 %):
 - со стороны печени (гепатит, повышение уровня ферментов печени АСТ и АЛТ);
 - со стороны эндокринной системы (гипофизит, тиреоидит, недостаточность надпочечников, несахарный диабет, сахарный диабет 1 типа);
 - со стороны дыхательной системы (пневмония);
- редкие (1–2 %):
 - нейротоксичность (периферическая сенсорная нейропатия, миастения, синдром Гийена-Барре);
 - гематологическая токсичность (анемия, тромбоцитопения);
 - сердечно-сосудистая (миокардиты, перикардиты, васкулиты);
 - офтальмологическая (блефариты, конъюнктивиты, увеиты);
 - почечная токсичность (нефриты);
 - нарушение функции поджелудочной железы (эндокринной и экзокринной);
 - синдром выброса цитокинов и др.

В приведенной ниже таблице 14 продемонстрированы определения и клиническая картина основных иоНЯ.

5.2. Обследование до начала иммунотерапии

ИоНЯ, развивающиеся на фоне терапии любой из групп иммуноонкологических препаратов, имеют схожие механизмы развития, что позволяет рассматривать лечение иоНЯ

Таблица 14. Определения и клиническая картина основных иммуноопосредованных нежелательных явлений

| иоНЯ | Определение | Симптоматика |
|---|--|---|
| Общие синдромы | | |
| Синдром выброса цитокинов | состояние, обусловленное системным выбросом большого числа провоспалительных цитокинов | лихорадка, гипотензия, тошнота, рвота, озноб, сыпь, одышка |
| Синдром повышенной проницаемости капилляров | синдром, обусловленный выходом жидкости во внесосудистое пространство | одышка, интерстициальный отек легких, периферические отеки, задержка жидкости (до олигоанурии), лихорадка, озноб, тошнота, рвота, диарея, гипоальбуминемия |
| Нарушение функции ЖКТ | | |
| Гепатит | аутоиммунное поражение печени | синдром цитолиза, включающий повышение АЛТ, АСТ, билирубина и др. ферментов печени, печеночную недостаточность. Может сопровождаться иктеричностью кожи и склер, тошнотой, рвотой, снижением аппетита, болями в правом подреберье, сонливостью, апатией, потемнением мочи, осветлением кала, кожным зудом, повышением температуры тела, повышением кровоточивости, появлением экхимозов и гематом |
| Гастроэнтероколит (рис. 10) | аутоиммунное поражение слизистой ЖКТ, чаще — дистальных отделов | диарея, боли в животе, нарушение водно-электролитного обмена. Возможна перфорация кишки с развитием кровотечения и перитонита |
| Поражение легких | | |
| Пневмонит | очаговая или диффузная инфильтрация легочной паренхимы | одышка, сухой кашель (вновь возникший или ухудшившийся), боль в грудной клетке, слабость |
| Поражение кожи | | |
| Экзантемы (рис. 11, 12) | высыпания на коже, зуд | розеолезная, пятнистая (реже — пятнисто-папулезная, уртикарная, петехиальная) сыпь преимущественно на туловище и конечностях |
| Синдром Лайелла | крайняя форма кожной токсичности — токсический эпидермальный некролиз | буллезные сливающиеся элементы, как правило: эритема, пурпура, контактная отслойка эпидермиса, мукозит, отслойка слизистых |
| Синдром Стивена-Джонса (рис. 13) | тяжелый пузырный кожно-слизистый синдром, вызывающий поражение как минимум 2 участков слизистой оболочки | эритематозные папулы, везикулы темного цвета, пурпура, чаще на лице и туловище. Отмечается также поражение слизистых, иногда — конъюнктивы |
| Поражение нервной системы | | |
| Нейропатия | воспаление и повреждение оболочек периферических нервов | парестезии, нарушения чувствительности, в тяжелых случаях — нарушение функции жизненно важных органов вплоть до остановки дыхания и сердечной деятельности |

Нарушение функции почек

| | | |
|------------|--------------------------------|--|
| Нефропатия | аутоиммунное повреждение почек | острая почечная недостаточность, повышение уровня креатинина в крови, нарушение водно-электролитного обмена, протеинурия |
|------------|--------------------------------|--|

Поражение органов эндокринной системы

| | | |
|---------------------------------|--|---|
| Аутоиммунный тиреоидит | аутоиммунное воспаление ткани щитовидной железы | признаки гипо- (чаще) или гипертиреоза |
| Гипофизит | аутоиммунное воспаление гипофиза | следствие недостаточности гипофизарных гормонов: головная боль, усталость, слабость, гипотензия, тошнота, сонливость, потеря либидо, эректильная дисфункция |
| Надпочечниковая недостаточность | аутоиммунное поражение надпочечников | слабость, быстрая утомляемость, тошнота, потеря веса, снижение аппетита, гипотензия, гипогликемия |
| Несахарный диабет | следствие аутоиммунного повреждения задней доли гипофиза, где в норме накапливается антидиуретический гормон/вазопрессин | повышенное потребление жидкости, усиленный диурез (не менее 4–5 л/сут), низкий удельный вес мочи |
| Сахарный диабет 1 типа | следствие аутоиммунного повреждения островкового аппарата поджелудочной железы | гипергликемия, сухость во рту, жажда, учащенное мочеиспускание, кожный зуд, возможно обнаружение глюкозы и кетоновых тел (ацетона) в моче |



Рис. 10. Колит 3 ст. при использовании ипилимумаба

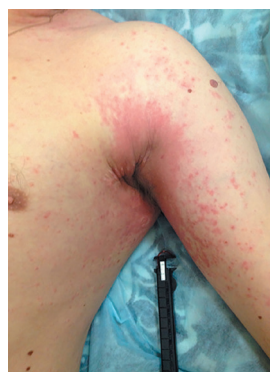


Рис. 11. Сыпь 3 ст. при использовании ипилимумаба



Рис. 12. Сыпь 3 ст. при применении пембролизумаба



Рис. 13. Синдром Стивенса-Джонса при применении дурвалумаба

в рамках одних рекомендаций. Многие симптомы могут появляться самостоятельно или в составе какого-либо синдрома, как правило, характеризующегося более тяжелым течением и разнообразием клинической картины.

Оценка степени тяжести иоНЯ проводится по общим критериям Национального института рака, версия 5.0 (NCI-CTCAE, V 5.0).

Определение риска иоНЯ должно быть проведено до начала иммунотерапии.

Во время терапии оценка клинических данных с целью выявления иоНЯ должна проводиться при каждом визите пациента, лабораторных данных – каждые 2–4 нед. в зависимости от риска развития того или иного иоНЯ. Детальную информацию о кратности обследования можно найти в клинических рекомендациях RUSSCO (<https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-48.pdf>).

Пациент должен быть предупрежден о необходимости сообщать лечащему врачу о возникновении любых новых симптомов в начале, в процессе и после окончания лечения.

В план обследования входят:

- сбор жалоб и анамнеза;
- физикальное обследование;
- клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой;
- биохимический анализ крови: общий белок, альбумин, амилаза, АСТ, АЛТ, билирубин общий, электролиты (калий, натрий, кальций), креатинин, глюкоза, липаза, мочевина, мочевая кислота, С-реактивный белок;
- эндокринологическое обследование: свТ3, свТ4, ТТГ, АТА, кортизол, глюкоза в плазме крови и моче;
- УЗИ щитовидной железы;
- общий анализ мочи;
- оценка состояния органов грудной клетки;
- ЭКГ;
- ФВЛЖ;
- ФВД;
- SpO₂.

По показаниям проводятся дополнительные обследования:

- для женщин детородного возраста – тест на беременность; уровень ФСГ и ЛГ (при сохраненном менструальном цикле отмечать его день при взятии крови);
- для мужчин – уровень тестостерона;
- билирубин прямой в сыворотке крови;
- при меланоме обязательным является определение уровня ЛДГ;
- консультация гастроэнтеролога и ЭГДС при наличии хронических патологических процессов в ЖКТ с минимальной активностью или неактивных.

Выявление хронического сопутствующего заболевания в активной фазе, острого инфекционного процесса является противопоказанием для начала лечения иммунологическими препаратами.

5.3. Общие принципы ведения иоНЯ

При лечении развившегося иоНЯ необходимо придерживаться нескольких общих принципов.

1. Ступенчатая терапия. При лечении всех иоНЯ используется ступенчатый подход. Начальная ступень выбирается, исходя из тяжести развившегося иоНЯ, переход на более высокие ступени осуществляется при неэффективности проводимой терапии. Понижение терапии на более низкую ступень не осуществляется, отмена лечения происходит постепенно и медленно при условии значительного улучшения симптомов иоНЯ. Обобщенная информация о ступенях терапии представлена в таблице 15.

Таблица 15. Ступени терапии иоНЯ

| Категория | 1 ступень | 2 ступень | 3 ступень | 4 ступень |
|---|----------------------------------|---|---|--|
| Показания к применению ступени | 1–2 ст. токсичности ³ | 2 ³ –3 ст. токсичности | 4 ст., неэффективность предшествующей терапии | неэффективность предшествующей терапии |
| Препарат (иммунотерапевтическое средство) | продолжение лечения | перерыв в лечении ^{1, 2} | отмена терапии | отмена терапии |
| Симптоматическая терапия | применяются | усиленная | усиленная | максимальная |
| Иммуносупрессивные средства | нет | ГКС (преднизолон 1 мг/кг/сут. внутрь или внутривенно) | ГКС (преднизолон 2 мг/кг/сут. внутривенно) | ГКС (преднизолон 4 мг/кг/сут. внутривенно) и/или ингибиторы цитокинов (ИЛ-6, TNF, например – инфликсимаб), цитостатики (циклофосфамид, микофенолата мофетил) |

Примечания

1 – при применении ИФН возможно продолжение терапии без редукции доз (вне зависимости от уровня дозы) при иоНЯ 2 ст., при повторных клинически значимых иоНЯ 2 ст. – редукция доз препаратов в соответствии с рекомендациями в примечании 2.

2 – при применении ИФН при иоНЯ 3 ст. после перерыва возможно продолжение с редукцией дозы препарата. Дозы редуцируются на 33 и 66% от исходных, при необходимости дальнейшей редукции – отмена лечения.

3 – клинически не значимые иоНЯ 2 ст.

2. Во время лечения иоНЯ могут использоваться любые ГКС в эквивалентных дозах. Коэффициенты пересчета представлены в таблице 16.

Таблица 16. Коэффициенты пересчета доз ГКС¹

| Пересчет в дозы по препарату | Эквивалентная доза, мг | Применяемый препарат | | | |
|------------------------------|------------------------|----------------------|------------------|--------------|---------------|
| | | Преднизолон | Метилпреднизолон | Дексаметазон | Гидрокортизон |
| Преднизолон | 5 | 1 | 1,25 | 6,6 | 0,25 |
| Метилпреднизолон | 4 | 0,8 | 1 | 5,3 | 5 |
| Дексаметазон | 0,75 | 0,15 | 0,1875 | 1 | 0,0375 |
| Гидрокортизон | 20 | 4 | 5 | 26,7 | 1 |

Примечание

1 – Для вычисления дозы препарата в строке необходимо умножить дозу препарата в столбце на коэффициент из таблицы

3. Для отдельных, наиболее частых иоНЯ, разработаны отдельные алгоритмы (см., например, рекомендации RUSSCO, <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-48.pdf>). При наличии таких алгоритмов им следует отдавать предпочтение при лечении соответствующих иоНЯ.

4. За исключением ИФН и блинатумомаба, дозы иммунотерапевтических средств не редуцируются в зависимости от развития иоНЯ. Терапия либо продолжается в прежних дозах, либо полностью отменяется (в случае выраженного иоНЯ или недостаточного контроля за иоНЯ).

5. При применении ГКС необходимо применение противоязвенной терапии (омепразол или другие ингибиторы протонной помпы) и препаратов калия (аспаркам или панангин внутрь по 1 табл. 3 раза в день или другие препараты в эквивалентных дозах).

6. Длительность терапии ГКС должна быть не менее 1 мес.

Возможны 2 варианта снижения дозы ГКС: быстрое и медленное снижение.

Быстрое снижение — это уменьшение дозы на 50 % каждые 3 дня до достижения дозы в 1 мг/кг, далее переход на медленное снижение дозы преднизолона. Данный вариант применим только при коротких курсах терапии. При таком варианте необходим строгий контроль самочувствия, контроль уровня кортизола, АКТГ, натрия и калия не реже 1 раза в нед. При возникновении рецидивов иоНЯ или признаков надпочечниковой недостаточности необходимо пользоваться только медленным вариантом снижения дозы ГКС.

Медленное снижение — это уменьшение дозы ГКС на 15–20 % в неделю либо ступенчато (например, по 10 мг 1 раз в нед.), либо постепенно плавно — например, по 2,5 мг 1 раз в 2 дня (по преднизолону).

Во всех случаях при пероральном приеме рекомендуется 40–50 % дозы ГКС принимать утром, 30–40 % днем, 20 % — вечером.

Применение самой иммуносупрессивной терапии не влияет на противоопухолевую эффективность лечения.

При длительном (более 3–4 нед.) применении высоких доз (>1 мг/кг) ГКС или других иммуносупрессивных препаратов возможно проведение профилактики инфекций антибиотиками широкого спектра действия (например, амоксиклав по 1000 мг 2 раза в день и цiproфлоксацин 500 мг 2 раза в день) и антимикотиками (флуконазол 200 мг ежедневно) на время применения преднизолона в дозе >30 мг/сут. Следует учитывать, что применение антибиотиков может снизить противоопухолевый эффект терапии.

7. Длительная терапия ГКС, проводимая для купирования иоНЯ, может приводить к появлению нежелательных ятрогенных осложнений (в частности, стероидного диабета как своеобразного эквивалента сахарного диабета 2 типа) и требует коррекции и наблюдения эндокринолога в течение всего времени и после окончания лечения.

8. При перерыве в лечении из-за иоНЯ возобновление терапии возможно только после купирования иоНЯ до 1 ст. или полного разрешения иоНЯ.

При возобновлении иммунотерапии на фоне лечения системными ГКС доза последних к моменту начала терапии должна составлять не более 10 мг/сут (по преднизолону). Увеличивать скорость снижения дозы ГКС для более быстрого начала терапии недопустимо.

Обобщенный алгоритм терапии иоНЯ представлен на рисунке 14.

Детальная информация по лечению отдельных иоНЯ, а также рекомендации по лечебному питанию для данной категории больных можно найти в рекомендациях RUSSCO (<https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-48.pdf>)

Важно отметить, что применение терапии ГКС не приводит к снижению эффективности терапии, поскольку эти препараты не влияют на специфически активированные клоны Т-лимфоцитов, обеспечивающих реализацию специфического противоопухолевого иммунного ответа, как это показано на рисунке 15.

Данные клинических исследований свидетельствуют о более высокой эффективности иммуноонкологических препаратов у больных с иоНЯ 3–4 ст., каждый из которых получал иммуносупрессивную терапию.

В настоящее время спектр иоНЯ достаточно хорошо изучен, разработаны четкие алгоритмы диагностики и лечения этих осложнений, показавших свою эффективность в клинической практике.

Информирование пациентов о симптомах и спектре иоНЯ является краеугольным камнем в их эффективном лечении, так как осведомленность пациентов, получающих иммуноонкологическое лечение, может приводить к своевременному распознаванию токсических эффектов и сообщению о данных событиях лечащему врачу-онкологу.

Для успешного контроля над иоНЯ необходимо тесное взаимодействие пациента с мультидисциплинарной командой врачей смежных специальностей. Именно такое взаимодействие обеспечивает своевременное и эффективное лечение нежелательных явлений. Важно подчеркнуть, что все случаи летальных исходов наблюдались именно тогда, когда подобное взаимодействие нарушалось или не было создано.

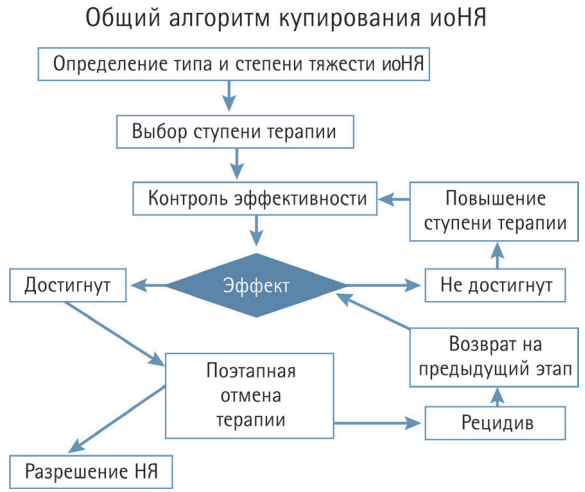


Рис. 14. Обобщенный алгоритм купирования иоНЯ

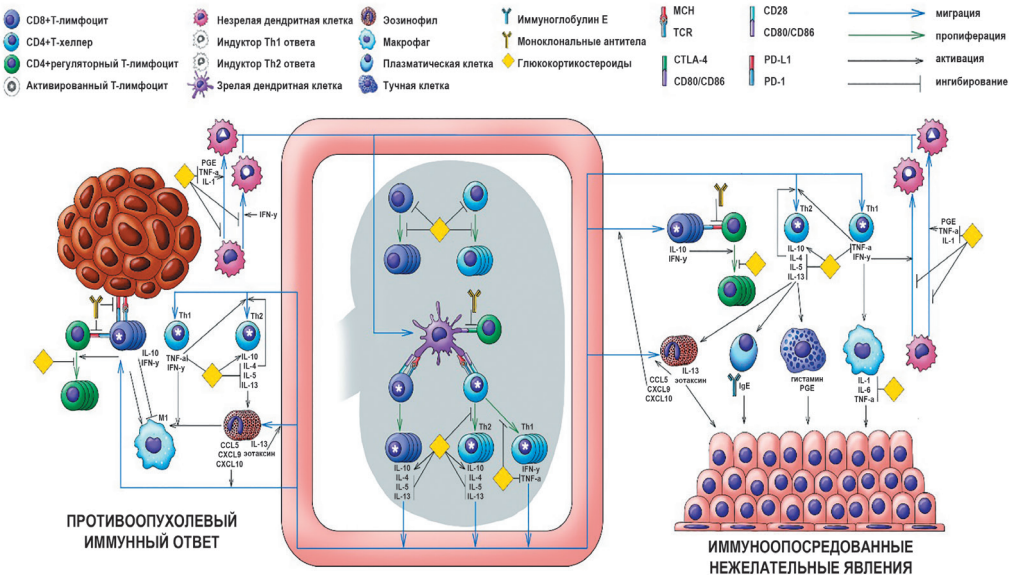


Рис. 15. Влияние применения глюкокортикоидов на противоопухолевый иммунный ответ

ГЛАВА 6. КОЖНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ СИСТЕМНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Известно, что более чем у 80% онкологических пациентов развиваются различные кожные реакции (кожная токсичность).

К настоящему моменту описано более 30 различных вариантов кожной токсичности.

6.1. Виды кожной токсичности

Наиболее часто встречаются папулопустулезная (акнеиформная) сыпь, ксероз кожи, ладонно-подошвенная кожная реакция, кожный зуд, пятнистопапулезные высыпания, различные изменения волос и ногтей, фотореакции, новообразования кожи и другие.

По характеру доминирующего патологического процесса проявления кожной токсичности подразделяют на воспалительные и пролиферативные заболевания.

Кожные токсичности могут появляться на разных сроках от начала противоопухолевой терапии и подразделяются на раннюю, отсроченную и позднюю. Кожные нежелательные явления могут быть также ассоциированы с некоторыми противоопухолевыми препаратами (таблица 17).

Таблица 17. Виды дерматологических реакций и сроки возникновения в зависимости от препаратов

| Дерматологическая реакция | Группа препаратов/препарат | Сроки развития после начала терапии |
|---|-----------------------------|-------------------------------------|
| Папулопустулезная (акнеподобная) сыпь | Ингибиторы EGFR | 2–3 нед. |
| Ксероз/трещины | Ингибиторы EGFR | ≥ 5 нед. |
| Изменения ногтей (паронихия) | Ингибиторы EGFR | ≥ 5 нед. |
| Изменение ногтей (онихолизис) | Химиопрепараты (доцетаксел) | ≥ 6 нед. |
| Изменения волос (трихомегалия, гипертрихоз) | Ингибиторы EGFR | ≥ 5 нед. |
| Алопеция | Химиопрепараты | 2–4 нед. |
| Ладонно-подошвенная кожная реакция | Ингибиторы EGFR | ≥ 2 нед. |
| Ладонно-подошвенный синдром | Химиопрепараты | ≥ 2 нед. |

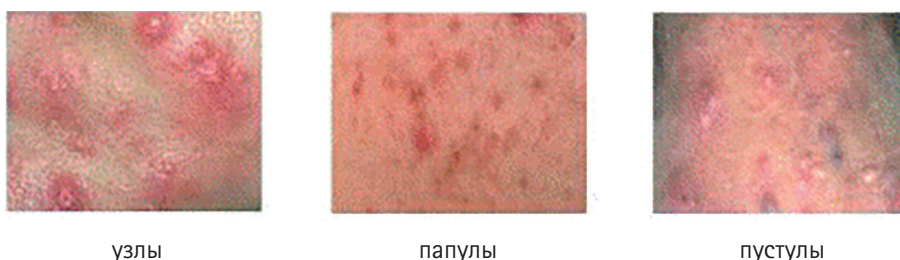
6.1.1. Папулопустулезная сыпь

По внешним признакам папулопустулезная сыпь сходна с проявлениями угревой болезни и обусловлена наличием высыпаний, сходных с высыпаниями при угревой болезни, но в своей основе имеет другие этиологические и патогенетические механизмы.

Клиническая картина

Клинические проявления сыпи: множественные мелкие папулезные и пустулезные высыпания ярко-красного цвета, преимущественно локализованные в себорейных областях.

Появляются в течение 1–2-х недель после начала терапии и сохраняются в течение нескольких месяцев. Характерна цикличность, дозозависимость. Локализуются в себорейных областях, характеризующихся большим количеством крупных и многодольчатых сальных желез (волосистая часть головы, кожа лица, центральные верхние участки груди и спины, подмышечные области, область промежности).



узлы

папулы

пустулы

Рис. 16. Элементы папулопустулезной сыпи

Клиническая картина папулопустулезной сыпи представлена на рисунке 16.

Лечение

При 1 степени тяжести применяют топические антибиотики (клиндамицин, метронидазол, эритромицин), а также антибактериальные мыла, пилинг и механическое отшелушивание.

При появлении сыпи 3–4 ст. следует прервать противоопухолевую терапию до стихания сыпи до 1–2 ст. Показана консультация дерматолога. Рекомендуется продолжить профилактическую терапию акнеподобной сыпи и назначить терапию местным антибактериальным средством и системными антибактериальными препаратами (доксциклин, предпочтительно в форме моногидрата). При среднетяжелом и тяжелом течении показаны также системные глюкокортикостероиды. Рассматривается назначение системных ретиноидов (изотретиноина) в низких дозах.

6.1.2. Пятнистопапuleзная сыпь

Наиболее часто пятнистопапuleзную сыпь вызывают следующие препараты: бортезомиб (19% случаев), леналидомид (30% вне зависимости от премедикации дексаметазоном) и пеметрексед (66% без дексаметазона и менее 20% с премедикацией дексаметазоном). Другие препараты, у которых описаны случаи пятнистопапuleзной сыпи: флударабин, гемцитабин и цитарабин.

Клиническая картина

Высыпания локализуются на коже туловища, конечностей и волосистой части головы. Пациентов может беспокоить зуд. Процесс носит распространенный характер, как правило, элементы располагаются симметрично. Высыпания могут быть представлены отечными пятнами, а также папулами и бляшками. Характерная особенность — обильное мелкопластинчатое шелушение на поверхности папул и бляшек.

Пример пятнистопапuleзной сыпи представлен на рисунке 17.

Лечение

В легких случаях обычно рекомендуется лечение местными кортикостероидами без редукции доз химиотерапии. После прекращения терапии сыпь исчезает в течение месяца.

6.1.3. Уртикарная сыпь (крапивница)

Данный вид сыпи встречается при использовании многих противоопухолевых препаратов, является одним из наиболее частых проявлений аллергической реакции.

Клиническая картина

Проявляется в виде интенсивно зудящих волдырей, может сопровождаться нарушением самочувствия, лихорадкой, расстройством пищеварения, головной болью, ар-

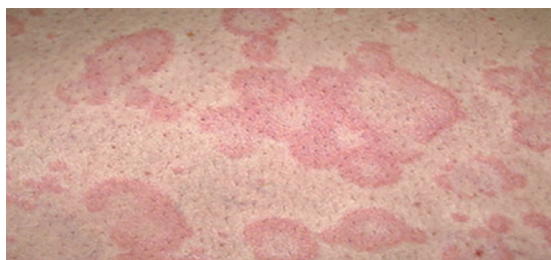


Рис. 17. Пятнистопапулезная сыпь

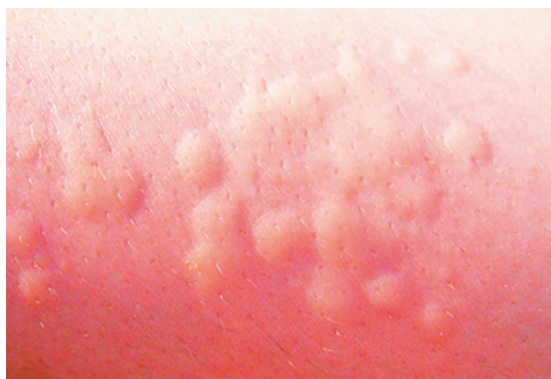


Рис. 18. Уртикарная сыпь

тралгией, иногда — ангионевротическим отеком, бронхоспазмом, анафилаксией. Пример данного вида сыпи представлен на рисунке 18.

Лечение

Медикаментозное лечение уртикарной сыпи включает в себя использование H1-антигистаминных препаратов 1-го поколения (гидроксизин) и 2-го поколения (цетиризин, лоратадин). У пациентов с выраженным ангионевротическим отеком или постоянными симптомами, несмотря на H1-антигистаминную терапию, возможно добавить краткий курс пероральных глюкокортикоидов (преднизолон (от 30 до 60 мг в день) у взрослых или преднизолон (от 0,5 до 1 мг/кг/день) у детей, с постепенным снижением дозы в течение пяти-семи дней.

6.1.4. Кожный зуд

Пациенты предъявляют жалобы на зуд различной степени выраженности. Иногда зуд бывает настолько интенсивным, что может вызывать нарушение сна и жизнедеятельности в целом.

Клиническая картина

При осмотре необходимо оценить состояние всей кожи и слизистых оболочек, а также первичные и вторичные элементы и их распределение. При наличии острого и хронического зуда можно обнаружить эксориации (ссадины, расчесы). Эксориации обычно имеют линейную форму, форму запятой или треугольника. Клинически они представляют собой либо белые полосы взрыленного рогового слоя, либо эрозии, покрытые геморрагическими корками, расположенные пунктирно, либо сплошные линейные эрозии, покрытые геморрагическими корками. Глубокие эпидермодермальные эксориации, образующиеся при скальпирующих и биопсирующих расчесах, оставляют рубчики.

При хроническом кожном зуде выявляют также дисхромиию, пигментацию, лихенификацию и отполированность ногтевых пластинок со свободного края. Важно помнить, что только в случаях, когда зуд является единственным симптомом, устанавливают диагноз «кожный зуд».

Лечение

Важно исключить эндогенные причины кожного зуда. Наружно рекомендуют средства, содержащие ментол, местные анестетики, агонисты каннабиоидных рецепторов (N-пальмитоилэтаноламин), цинк и камфору. При локализованном зуде могут быть назначены препараты, содержащие такролимус и пимекролимус. В области промежности, ягодиц, между пальцами рук и ног или вокруг пролежней и язв у больных зуд возникает из-за мацерации кожи. Необходимо убирать избыток влаги направленным потоком воздуха или хирургическим спиртом в этих зонах. Далее кожу защищают барьерным кремом или пастой оксида цинка.

Высокий уровень выброса гистамина в коже онкологических больных требует лечения антигистаминными препаратами. Обычно используются препараты 2-го и 3-го поколений, не вызывающие сонливости. Широко используются лоратадин, кестин, кларитин, зиртек, фенистил и другие.

Системные глюкокортикостероиды показаны лишь коротким курсом (не более 2-х недель) при мучительном кожном зуде.

При зуде на фоне таргетной терапии могут применяться противоэпилептические препараты (габапентин, прегабалин).

6.1.5. Ксероз кожи (сухость кожи)

Встречается почти у трети пациентов, получающих таргетную терапию. Ксероз кожи может развиваться в течение 1-3 месяцев после начала таргетной терапии. Объективно явление сухости кожи характеризуется нарушением водного и липидного обмена, функционирования потовых и сальных желез.

Клиническая картина

Проявляется шелушением на коже, а также ощущением дискомфорта в виде «стягивания и покалывания», тусклым оттенком и легко возникающим раздражением. Могут быть парестезии, кожный зуд.

Лечение

При развившемся симптомокомплексе сухой кожи рекомендуется ежедневное нанесение кремов, включающих содержащие 5-10% мочевины, керамиды, ниацинамид. Также применяют мягкие мыла: Липикар Синдет АП (Ля Рош Позе), Биодерма Атодерм и другие.

При появлении трещин показаны мази, содержащие дезинфицирующие компоненты (цинк, медь и др.), средства, ускоряющие регенерацию (мадекассонид, пантенол 5-9%) и уменьшающие выраженность воспаления (производные солодки, антиоксиданты и др.), а также антибактериальные средства (мупирицин, бацитрацин/неомицин, фузидиевая кислота, эритромицин и др.) в форме мази. При сухости роговицы применяют глазные капли Визин.

6.1.6. Ладонно-подошвенный синдром

Ладонно-подошвенный синдром (ладонно-подошвенная эритродизестезия, ЛПС) — токсическая реакция с проявлением на коже ладоней и подошв, возникающая в результате применения цитостатиков.

Также помимо ладонно-подошвенного синдрома выделяют ладонно-подошвенную кожную реакцию (ЛПКР). Это та же токсическая реакция с проявлением на коже ладоней и подошв, но она возникает в результате применения мультикиназных ингибиторов.

В таблице 18 представлены препараты, наиболее часто вызывающие ладонно-подошвенный синдром и ладонно-подошвенную кожную реакцию.

К препаратам, редко вызывающим ЛПС, относят: паклитаксел, метотрексат, циклофосфан, цисплатин, этопозид, винорелбин, иринотекан, эпирубицин.

Клиническая картина

Первые признаки появляются в большинстве случаев через 2-3 недели и представлены диз- и парестезиями (покалывание, онемение) кожи ладоней и подошв стоп. Затем в течение нескольких дней у пациентов развивается болезненная, симметричная эритема и отек кожи ладоней и подошв стоп. С повышением степени тяжести увеличивается боль.

Таблица 18. Препараты, часто вызывающие ЛПС и ЛПКР

| Препарат | Частота возникновения ЛПС/ ЛПКР |
|---|---------------------------------|
| Капецитабин | 56% |
| 5-фторурацил, длительные инфузии | 34% |
| Пегилированный липосомальный доксорубин | 27–40% |
| Цитарабин | 14–33% |
| Доцетаксел (100 мг/м ² 1 раз в 3 недели) | 6–58% |
| Регорафениб (ЛПКР) | 61% |
| Сорафениб (ЛПКР) | 34% |
| Акситиниб (ЛПКР) | 29% |
| Сунитиниб (ЛПКР) | 19–36% |
| Пазопаниб (ЛПКР) | 4,5% |
| Вемурафениб | 9% |
| Цетуксимаб + FOLFIRI | 56% |
| Афлиберцепт + FOLFIRI | 11% |

В зависимости от тяжести течения выделяют 4 степени процесса (классификация NCI-CTCAE v5.0):



Рис. 19. I степень тяжести ЛПС



Рис. 20. II степень ЛПС



Рис. 21. III степень ЛПС

I степень – безболезненные изменения кожи: умеренная эритема, отек или десквамация, не влияющие на повседневную деятельность. На рисунке 19 представлена 1 степень ЛПС.

II степень – болезненные изменения кожи: эритема, десквамация, отек, влияющие на повседневную физическую активность, но не ограничивающие ее; маленькие волдыри или изъязвления – представлена фотографией на рисунке 20.

III степень – тяжелые болезненные изменения кожи: волдыри, изъязвления, отеки, мешающие ходьбе или повседневной деятельности, пациент не может носить обычную одежду, происходит значимое ограничение в самообслуживании – представлена на рисунке 21.

Лечение и профилактика

Стандартного лечения ЛПС и ЛПКР не существует. Терапия кожных токсических реакций носит симптоматический характер. Раннее начало лечения и своевременная профилактика приводит к уменьшению выраженности симптомов.

Рекомендуемая терапия:

- ежедневно мыть ноги теплой водой (утром и вечером);
- 2–3 раза в день наносить на кожу ладоней и подошв эмоленты (emollient, эмоллиенты — увлажняющие средства для кожи) (за 3–5 дней до начала и во время противоопухолевой терапии): липикар бальзам АП+;
- применять кератолитические кремы с 10% раствором мочевины (лекарь, compeed, neutrogena и др.);
- носить только хлопчатобумажное белье и комфортную обувь, исключая чрезмерное сжатие стопы (обувь должна хорошо вентилироваться, быть с мягкими стельками);
- при принятии водных процедур использовать теплую воду, мягкое (жидкое мыло), промокать (не растирать!) кожу мягким полотенцем;
- ограничить или исключить занятия спортом, длительные пешие прогулки;
- ограничить активные виды деятельности с использованием пальцев рук (работа с клавиатурой на компьютере и др.);
- важно полноценное питание, следует употреблять продукты, богатые витаминами А и Е, цинком, калием, железом и омега-3-жирными кислотами;
- поддерживать адекватную гидратацию для предотвращения сухости кожи: 8–12 стаканов воды в день (если нет противопоказаний).

6.1.7. Ладонно-подошвенная кожная реакция (ЛПКР)

Ладонно-подошвенная кожная реакция (ЛПКР) — токсическая реакция с проявлением на коже ладоней и подошв, возникающая в результате применения мультикиназных ингибиторов.

Клиническая картина

ЛПКР характеризуется очаговыми повреждениями на ладонях или подошвах стоп, чаще всего в местах, подверженных давлению или трению. Первоначально эти поражения характеризуются появлением эритемы по периферии, с мозолистыми пузырями или без них, а затем прогрессируют до желтоватых гиперкератотических бляшек, как показано на рисунке 22.

Симптомы ЛПКР: покалывание, жжение, боль и увеличение чувствительности к повышенной температуре. Эти диз- и парестезии часто предшествуют возникновению ЛПКР и негативно влияют на ходьбу у 35% пациентов. Обычно это происходит в течение 2–6 недель терапии (данные варьируют от 3 до 56 дней).

У нескольких пациентов, получавших сорафениб или сунитиниб, было отмечено, что тяжелая ЛПКР высокой степени тяжести связана с более ранним началом сыпи ЛПКР и большим риском развития алопеции и стоматита.

Лечение и профилактика ЛПКР

Лечение и профилактика ЛПКР во многом схожи с лечением при ЛПС.

Необходимо корректировать дозу мультикиназных ингибиторов при развитии ЛПКР 2 и 3 степени тяжести:

- I степень не требует коррекции дозы;
- при II степени можно рассмотреть снижение дозы на 50%;

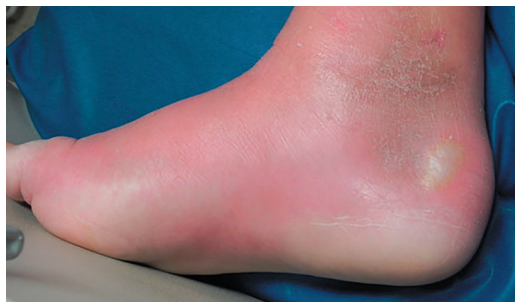


Рис. 22. ЛПКР на фоне сунитиниба



Рис. 23. Онихолизис

– при III степени лечение может быть прервано на 1 неделю и более и возобновлено с редуцированной дозой, когда степень ЛПКР снизится до $\leq I$.

6.1.8. Онихолизис

Цитотоксическими лекарственными средствами, наиболее часто связанными с онихолизисом, являются таксаны: паклитаксел и доцетаксел. Сравнительно реже вызывают онихолизис циклофосфамид, доксорубин, этопозид, фторурацил, гидроксимочевина, капецитабин, иксабепилон и комбинация блеомицина с винбластином.

Клиническая картина

Онихолизис сопровождается воспалением в ногтевом ложе, которое приводит к отслоению вышележащего ногтя. Пример онихолизиса представлен на рисунке 23.

Лечение и профилактика

Необходимо аккуратно подстригать ногти и бережно ухаживать за ними, пока не отрастет здоровый. Можно на весь период лечения защищать поврежденный ноготь одноразовым антибактериальным пластырем. Это нужно делать для того, чтобы под отслоенный ноготь не попала инфекция.

Нужно делать ежедневные ванночки для ногтей—с марганцовкой, содой, солью. Можно применять специальные растворы для лечения онихолизиса—5% раствор хризаробина в хлороформе или 1–2% раствор тинола. Затем используют антигрибковый крем, который в течение 2 недель накладывается на пораженный ноготь, после чего его большие участки легко спиливаются. Крем оставляют на ночь под пластырем до полного удаления пораженного ногтя.

После удаления рекомендуется втирать крем ежедневно в ногтевую лунку на протяжении 4 недель. Вместо крема можно использовать лак для ногтей с аналогичным составом. Лечение необходимо продолжать до отрастания здорового ногтя. Для местного лечения подходят местные препараты с противогрибковым действием: 1% крем бифоназол.

6.1.9. Паронихия

Паронихия—поражение околоногтевого валика воспалительного генеза. Возникает с 1–3 месяца от начала терапии и обычно разрешается после прекращения лечения.

Клиническая картина



Рис. 24, 25. Паронихия

Покраснение околоногтевых тканей и отек околоногтевого валика. Ноготь и окружность возле него болезненны, боль ощутима в покое, а при надавливании ощущается еще ярче. Нередко к воспалительным изменениям присоединяется инфекционный процесс, который сопровождается нагноением. На рисунках 24

и 25 представлены воспалительные изменения и инфекционные осложнения околоногтевой области при паронихии.

Лечение и профилактика

Рекомендуемые терапия и профилактика паронихии:

- исключить обрезной маникюр и искусственные ногти, носить свободную удобную обувь;
- избегать воздействия раздражителей и химических веществ;
- не парить ноги и руки в воде;
- пользоваться хлопчатобумажными перчатками, увлажняющими кремами и антисептическими растворами;
- раннее назначение местных антисептических растворов (хлоргексидин) или наружных препаратов с антибиотиками (мупируцин, бацитроцин/неомицин, фузидиевая кислота, эритромицин в форме мази) с антибиотиками для ежедневного использования;
- пероральные тетрациклины (доксциклин) могут уменьшить степень выраженности паронихий;
- нестероидные противовоспалительные препараты могут быть использованы в качестве симптоматической терапии;
- в случае суперинфекции — системные антибиотики по результатам бактериологического исследования;
- при паронихии 1-й степени показано проведение местной терапии;
- при паронихии 2-й степени (отек ногтевого валика или эритема с болью; ассоциируется с расслоением и отслойкой ногтевой пластины) показано проведение местной терапии, кроме того, может быть рекомендовано назначение пероральных лекарственных препаратов (антибиотики и противогрибковые препараты);
- при паронихии 3-й степени показано хирургическое вмешательство и/или назначение антибиотиков внутривенно.

6.1.10. Алопеция

Большинство химиотерапевтических средств вызывает выпадение волос у 20–30% больных. При лечении химиопрепаратами предугадать до начала химиотерапии, выпадут волосы или нет, очень сложно, за исключением тех случаев, когда препарат вызывает облысение у 100% больных. Частота и тяжесть алопеции в зависимости от конкретного препарата представлены в таблице 19.



Рис. 26. Частичная алопеция



Рис. 27. Тотальная алопеция

Таблица 19. Частота и тяжесть алопеции для отдельных химиотерапевтических средств и комбинаций

| Частота | Тяжелая | Умеренная | Незначительная |
|---------|---|--|---|
| Часто | Доксорубин (>40 мг/м ²) Эпирубин (>30 мг/м ²) Даунорубин Паклитаксел (каждые 3 недели) Доцетаксел Циклофосфамид (в/в >300 мг/м ²) Ифосфамид Этопозид (в/в) Иксабепилон Эрибулин Комбинация с 1 из следующих: доксорубин, доцетаксел, паклитаксел, этопозид | Мехлорэтамин Метотрексат Карбоплатин (AUC 5–6) Паклитаксел (еженедельный) | Блеомицин |
| Нечасто | Винкристин Винбластин Этопозид (перорально) | Оксалиплатин Циклофосфамид (перорально) | 5-фторурацил Капецитабин Гидроксимочевина Тиотепа Карбоплатин (еженедельный) Цисплатин |

Клиническая картина

Усиленное выпадение волос начинается спустя несколько дней или несколько недель после окончания первого курса химиотерапии. Пациент начинает замечать сильное выпадение волос при расчесывании или мытье головы. На рисунках 26, 27 показан пример частичной (24) и тотальной (25) алопеции.

Лечение и профилактика

С целью предупреждения выпадения волос можно использовать гипотермию (замораживание) волосистой части головы. Применяют специальный охлаждающий шлем, который надевают за 20–30 минут до начала химиотерапии и снимают через 40–60 минут после окончания введения препарата (рис. 28).



Рис. 28. Типичный шлем для охлаждения волосистой части головы, предупреждающий выпадение волос после цитостатической химиотерапии

Существуют методики, при которых время контакта волос со шлемом уменьшено втрое. К сожалению, эффективность данной процедуры не очень высокая, а возможность вызвать переохлаждение головы достаточно велика. Кроме того, этот метод не пригоден для тех противоопухолевых препаратов, введение которых продолжается более 30 минут. Неэффективен шлем для профилактики алопеции вследствие таргетной терапии.

Больным, у которых все-таки началось облысение, предлагается носить парик. Полное восстановление волосяного покрова наступает

обычно через 1–6 месяцев от момента полного выпадения волос. До 60% пациентов сообщают об изменении текстуры, толщины или цвета новых волос.

6.1.11. Фотодерматозы

Фотоаллергическая реакция — воспалительная реакция, развивающаяся в ответ на воздействие факультативных фотосенсибилизаторов. Вещества, повышающие чувствительность к УФО, как правило, непосредственно попадают на кожу.

Из химиотерапевтических средств фотоаллергическая реакция наиболее характерна для фторурацила. Факультативные фотосенсибилизаторы играют роль гаптенов, которые под действием ультрафиолета соединяются с белками и образуют полные аллергены. Механизм развития фотоаллергической реакции аналогичен таковому при аллергическом контактном дерматите и является проявлением IV типа аллергической реакции по Джелу и Кумбсу.

Клиническая картина

Пациентов беспокоит зуд. Характерна отечная эритема, микровезикулы, мокнутие. Границы высыпаний нечеткие, выходят за пределы непосредственного попадания на кожу солнечного света. Возможно также появление уртикарных высыпаний (солнечная крапивница) или отечных папул (солнечное пруриго). Пример фотосенсибилизации представлен на рисунках 29 и 30.

Лечение и профилактика

Как правило, при фотосенсибилизации назначают топические глюкокортикостероиды.

Профилактика фотодерматозов заключается в комплексной фотопротекции, а также в избегании контакта с фотосенсибилизаторами в сезон активной инсоляции (растения, духи, одеколоны и др.).

6.1.12. Гиперпигментация

Наиболее часто гиперпигментация встречается при использовании фторпиримидинов (фторурацил и капецитабин). Также гиперпигментация может возникать на фоне введения пегилированного липосомального доксорубина (ПЛД), гидроксимочевины, тиотепа, ифосфамида, доцетаксела, цисплатина, блеомицина и даунорубина.

Клиническая картина

Клинически проявляется появлением окрашенных шишек на кончиках пальцев, локтевых суставах или ладонях, вдоль используемых для инъекции вен. Обычно отмечается через 2–3 недели после химиотерапии или на 10–12-й неделе после начала курса лечения. Пример гиперпигментации представлен на рисунке 31.



Рис. 29, 30. Фотосенсибилизация



Рис. 31. Гиперпигментация

Лечение и профилактика

Специфического лечения не требует. После окончания курса противоопухолевой терапии гиперпигментация постепенно исчезнет.

Специфической профилактики не предусмотрено.

6.2. Общие принципы профилактики развития кожной токсичности

Учитывая высокий риск развития кожной токсичности на фоне противоопухолевой терапии, показан комплекс превентивных мероприятий еще до начала лечения, получивший название проактивной интервенции, или проактивного подхода. К общим принципам проактивного подхода относят следующие:

- использование мягких моющих средств;
- увлажнение кожи;
- исключение агрессивных процедур;
- фотопротекция;
- ношение просторной хлопчатобумажной одежды;
- ношение просторной и удобной обуви;
- ограничение использования кератолитиков, спиртовых растворов.

Такой подход позволяет минимизировать риск развития кожных токсичностей, связанных с нарушением барьерных свойств кожи, и улучшить качество жизни онкологических пациентов.

6.2.1. Базовый уход за кожей

Уход за кожей играет существенную роль в поддержании барьерных свойств кожи, как у здоровых лиц, так и у пациентов с различными дерматозами. Для специального ухода и коррекции патологических состояний кожи в дерматологии используются специальные средства дерматокосметики для «базового» ухода.

В большинстве стран такая продукция реализуется только через аптеки и по рецепту врача. Постоянное использование таких средств может способствовать коррекции имеющихся нарушений защитной функции кожи и ее регидратации.

Наиболее важной задачей в настоящее время является подбор современных детергентов, способных обеспечить оптимальную очистку кожи, с одной стороны, и не повреждающих липиды рогового слоя — с другой.

Вторым важным этапом ухода за кожей является ее адекватное увлажнение.

В настоящее время выделяют три группы веществ, оказывающих увлажняющее действие (хумектантов):

- вещества, обеспечивающие прямое увлажнение,
- вещества, образующие пленку,
- кератолитические средства.

Хумектанты позволяют ввести в глубину кожи воду, находящуюся в роговом слое. К современным хумектантам относят пирролидонкарболовую кислоту, мочевины (в концентрации до 10%) и молочную кислоту (в концентрации 5–10%), полиолы (глицерол, сорбитол, пропиленгликоль), макромолекулы (гликозоаминогликаны, коллаген, эластин) и липосомы.

Увлажнение кожи также достигается путем уменьшения трансэпидермальной потери воды. Это возможно при нанесении на поверхность рогового слоя пленки, состоящей из

липидов. К веществам, образующим пленку, относят субстанции, составляющие масляную фазу любой эмульсии (крема).

В качестве масляной фазы в настоящее время используют вазелин, парафин, пергидросквален, различные силиконы, натуральные масла, богатые полиненасыщенными жирными кислотами (рыбий жир, примула, виноградные косточки и др.), воск, ланолин, некоторые жирные спирты. Применение пленкообразующих веществ является самым старым способом увлажнения.

Использование различных кератолитических средств (салициловой кислоты, гидроксикислот, мочевины — в концентрации выше 10%, пропиленгликоля) является дополнительным способом увлажнения кожи. Как правило, указанные вещества применяют при гиперкератозе, сопровождающем ксероз кожи, в частности, при ихтиозе.

Как правило, увлажняющие средства добавляют в эмульсии типа «вода-в-масле», которые защищают сухие участки кожи от стягивания, предотвращают шелушение и повреждение. Адекватный состав эмульсий способствует смягчению кожи, поэтому такие средства называют еще эмолентами/эмоллиентами (от лат. *mollis* — мягкий, англ. — *emollient*). Средства для сухой кожи также могут содержать вещества, уменьшающие выраженность воспаления, нейтрализующие радикалы, стимулирующие регенерацию (так называемые «эмоленты плюс»).

Важной задачей производителей средств для базового ухода за кожей является создание средств, максимально соответствующих липидам кожи. Обычно в их состав активно включают увлажнители и пленкообразующие вещества, а также синтезированные молекулы, максимально соответствующие липидам кожи (церамиды, прецерамиды, холестерол, жирные кислоты и др.).

6.2.2. Фотопротекция

Фотопротекция — широкое понятие, подразумевающее комплекс мероприятий, направленных на уменьшение экспозиции УФО.

Фотопротекцию подразделяют на экзогенную и эндогенную. Эндогенные фотопротекторы — это вещества для приема внутрь, оказывающие вспомогательный эффект в результате противовоспалительного и антиоксидантного действия, уменьшения количества свободных радикалов, ускорения темпа регенераторных процессов. Таким действием обладают токоферол ацетат (витамин Е), аскорбиновая кислота, ретинол, селен, цинк, полифенолы, флавоноиды, процианидины и другие агенты.

Экзогенные фотопротекторы или солнцезащитные средства предназначены для непосредственного нанесения на поверхность кожи. Традиционно принято выделять солнцезащитные средства с преимущественной защитой от ультрафиолета В (УФВ, UVB), с преимущественной защитой от ультрафиолета А (УФА, UVA) и комбинированные.

Для оценки эффективности защиты от УФВ используют такой показатель, как солнцезащитный фактор (*sun protective factor* или SPF). SPF представляет собой отношение минимальной эритемной дозы, возникшей при облучении кожи с фотопротектором, к минимальной эритемной дозе без фотопротектора. Выражается в виде простых чисел и демонстрирует степень защиты от соответствующих лучей, где высокая степень защиты составляет 20–30, повышенная — 30–50 и ультразащита — 50+. Пациентам, получающим противоопухолевую терапию, показана повышенная степень защиты или ультразащита.

Важно отметить, что в настоящее время особое внимание уделяется также ношению одежды в солнечное время суток. Для оценки фотопротективного эффекта тканей стало

принято использовать специфический индекс, аналогичный SPF, который обозначают как UPF (UV protective factor). Было показано, что плотность ткани пропорциональна степени защиты от лучей. Доказано, что льняные ткани более эффективны в отношении фотозащиты, чем хлопчатобумажные, а окрашенные ткани обладают большим протективным эффектом по сравнению с белыми. Кроме того, нейлон, шерсть и полиэстер лучше защищают от ультрафиолетового облучения (УФО), чем хлопок. Достижениями последних лет является создание специальных тканей с высоким UPF (до 30–40), предназначенных для пошива одежды для детей, спортивной одежды и др.

6.3. Кожная токсичность, развивающаяся на фоне некоторых групп противоопухолевых препаратов

Наиболее часто побочные эффекты со стороны кожи возникают при применении противоопухолевых препаратов — ингибиторов EGFR, ингибиторов различных киназ, отдельных видов цитостатиков, а также при использовании моноклональных антител в лечении пациента.

6.3.1. Ингибиторы EGFR

Основные представители ингибиторов EGFR: панитумумаб, гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, вандетаниб, лапатиниб.

Самыми частыми побочными эффектами анти-EGFR-препаратов являются специфические реакции со стороны кожных покровов:

- папулопустулезная сыпь;
- паронихия с/без пиогенной гранулемой (-ы);
- нарушение роста волос: алопеция с/без рубцами(-ов), трихомегалия, скручивание и ломкость волос;
- ксероз: трещины рук и подошв стоп, вагинальная и перианальная сухость;
- более высокий риск тяжелого радиационного дерматита;
- светочувствительность (<1 % у пациентов, получавших сунитиниб);
- реакции анафилактической гиперчувствительности;
- мукозит;
- гиперпигментация;
- прочие: обострение псориаза (гефитиниб);
- случай болезни Гровера (цетуксимаб).

Коррекция дозы и лечение

При развитии кожной реакции (3-й или 4-й степени по шкале токсичности NCI-CTCAE) применение цетуксимаба необходимо прервать. Лечение может быть возобновлено после разрешения реакции до уровня, соответствующего 2-й степени. Если тяжелая кожная реакция возникла впервые, лечение можно возобновить в прежней дозе.

В случае повторного развития тяжелой кожной реакции цетуксимаб снова должен быть временно отменен. Лечение может быть возобновлено только в сниженной дозе (200 мг/м² — после 2-й реакции и 150 мг/м² — после 3-й реакции) после разрешения реакции до уровня, соответствующего 2-й степени.

Если тяжелая кожная реакция возникла в 4-й раз или не разрешилась до уровня, соответствующего 2-й степени, на фоне перерыва в лечении, дальнейшее применение цетуксимаба противопоказано.

Общий алгоритм лечения папулопустулезной сыпи, вызванной терапией ингибиторами EGFR, представлен в таблице 20.

Таблица 20. Лечение папулопустулезной сыпи, вызванной терапией ингибиторами EGFR

| Токсичность по классификации NCI-CTCAE v5.0 | Мероприятия |
|--|---|
| Степень 0 | Профилактика, включая солнцезащитный крем с SPF ≥ 15 , увлажняющие кремы, беседа о правильном уходе за кожей |
| Степень 1 | Продолжить терапию ингибиторами EGFR в прежних дозах. Гидрокортизоновый крем 0,1% и клиндамициновый гель 1%. Повторная оценка через 2 недели. |
| Степень 2 | Продолжить терапию ингибиторами EGFR в прежних дозах. Гидрокортизоновый крем 0,1% или алклометазоновый крем 0,05% на лицо и шею и Доксициклин ИЛИ миноциклин по 100 мг внутрь 2 раза в день. Повторная оценка через 2 недели. |
| Степень 3 или непереносимая 2 степень | Редукция дозы согласно инструкции. При подозрении на присоединение инфекции выполнить посев с кожи. Гидрокортизоновый крем 0,1% или алклометазоновый крем 0,05% на лицо и шею и Доксициклин ИЛИ миноциклин по 100 мг внутрь 2 раза в день и Преднизолон 0,5 мг/кг в течение 7 дней. Возможно добавление изотретиноина (20–30 мг в сутки). Повторная оценка через 2 недели. При сохраняющейся токсичности 3 степени и выше может потребоваться полная отмена ингибитора EGFR согласно инструкции. |

При возникновении на фоне папулопустулезной сыпи фурункулов показаны следующие мероприятия:

- консультация хирурга;
- системная антибактериальная терапия (доксициклин);
- наружная антибактериальная терапия (мупиरोцин, бацитроцин/неомицин, фузидиевая кислота, эритромицин в форме мази).

С целью профилактики рекомендуют бережный уход за кожей. Для очищения кожи показаны синдеты. Для увлажнения кожи рекомендуют эмоленды, обязательна фотопroteкция.

Общие мероприятия:

- регулярное использование солнцезащитных кремов широкого спектра (UVA/UVB) с SPF ≥ 15 с неорганическими ингредиентами (оксид цинка, диоксид титана);
- ограничение пребывания на солнце;
- избегание безрецептурных препаратов против угревой сыпи и средств по уходу за кожей на спиртовой основе;
- уменьшение частоты и продолжительности горячего душа;
- использование теплой воды для купания;
- избегание использования антибактериальных или парфюмированных мыл и моющих средств.

6.3.2. Ингибиторы киназ — малые молекулы

Основные представители ингибиторов киназ — малых молекул: иматиниб, сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, акситиниб, регорафениб, дабрафениб.

Кожные высыпания, связанные с ингибиторами киназ, имеют несколько проявлений.

Наиболее распространенная — папулезная экзантема. Хотя легкие случаи часто проходят самопроизвольно с течением времени, несмотря на продолжение приема препарата, более тяжелые кожные реакции требуют прекращения лечения на срок до двух недель с последующим повторным введением в более низкой суточной дозе с временным курсом пероральных кортикостероидов или без них.

Другие более тяжелые реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона (ССД), были связаны с более высокими начальными дозами препаратов. Сильные кожные высыпания, особенно ССД, обычно являются причиной отмены препарата.

Острая генерализованная пустулезная экзантема (ОГПЭ) и синдром Сладкого (острый фебрильный нейтрофильный дерматоз) были связаны с терапией иматинибом. Повреждения кожи в ОГПЭ обычно проходят в течение двух недель.

В проспективном исследовании из 54 пациентов, получавших иматиниб для лечения ХМЛ, у четырех развился псориаз.

У пациентов, получавших вемурафениб, описаны случаи развития плоскоклеточного рака кожи (риск у пациентов старше 60 лет > 30%), в т. ч. случаи, классифицированные как кератоакантома и смешанная кератоакантома. При развитии у пациента плоскоклеточной карциномы кожи рекомендуется продолжить лечение дабрафенибом без коррекции дозы.

Коррекция дозы

1 или 2 степень: продолжение лечения в прежней дозе и контроль в соответствии с клиническими показаниями.

2 степень (непереносимая) или 3 степень: перерыв в лечении до тех пор, пока степень тяжести нежелательных явлений не достигнет 0–1 степени. При возобновлении лечения рекомендовано снижение дозы на один уровень.

4 степень: отмена терапии или перерыв в лечении до тех пор, пока степень тяжести нежелательных явлений не достигнет 0–1 степени. При возобновлении лечения рекомендовано снижение дозы на один уровень.

Общие рекомендации при возникновении побочных эффектов со стороны кожи и ее придатков при применении ингибиторов киназ малых молекул можно найти в предыдущих главах (см. раздел 6.1. Виды кожной токсичности).

6.3.3. Моноклональные антитела

Основные представители моноклональных антител: ритуксимаб, ипилимумаб, атезолизумаб, пембролизумаб, трастузумаб, бевацизумаб, пертузумаб.

Терапевтические моноклональные антитела хорошо переносятся с дерматологической точки зрения, хотя инфузионные реакции могут включать в себя кожные проявления.

Общие проявления кожной токсичности при применении моноклональных антител: сыпь, кожный зуд, эритема, витилиго, крапивница, алопеция, ночная потливость, сухость кожи. Реже встречается токсический эпидермальный некролиз (включая побочные реакции с летальным исходом), лейкоцитокластический васкулит, эксфолиация кожи, экзема, изменение цвета волос.

Бевацизумаб может отрицательно влиять на заживление ран. Лечение бевацизумабом не следует начинать в течение не менее 28 дней после хирургического вмешательства

ства или до полного заживления операционной раны. При развитии во время лечения осложнений, связанных с заживлением раны, бевацизумаб необходимо временно отменить до полного заживления раны. Прием бевацизумаба также необходимо временно прекратить в случае проведения факультативного хирургического вмешательства.

При установке порт-системы в сочетании с введением бевацизумаба наблюдался высокий риск расхождения швов послеоперационной раны (малая хирургическая операция), поэтому интервал между имплантацией порт-системы и введением бевацизумаба рекомендуется сделать не менее 14 дней (Joseph P. Erinjeri, 2011).

Быстрое увеличение использования моноклональных антител в лечении онкологических, аутоиммунных и воспалительных заболеваний привело к резкому увеличению реакций гиперчувствительности.

Истоки анафилаксии до конца не изучены, обычно это связано с внутренними свойствами биотерапевтического препарата. Известно, что биотерапевтические препараты, как правило, являются сложными и включают множество вспомогательных веществ. Это помогает лекарственным препаратам соответствовать строгим требованиям, связанным со сроком хранения, стабилизацией, растворимостью, восстановлением после лиофилизации и склонностью белков к агрегации, особенно при высоких концентрациях, обычно используемых для уменьшения объема и времени введения моноклональных антител.

Примерно 70% всех моноклональных антител содержат вспомогательное вещество — Полисорбат-20 (PS-20) или Полисорбат-80 (PS-80). Полисорбатные (PS) поверхностно-активные вещества — это такие вспомогательные вещества, которые предотвращают агрегацию белков и связанную с этим потерю эффективности. Хотя полисорбаты эффективны в этой роли, они содержат эфирные связи (внутри полиоксиэтиленовых фрагментов) и ненасыщенные алкильные цепи, которые спонтанно самоокисляются в водных растворах с образованием иммуногенных и анафилактогенных химических соединений, включая гидро- и алкилпероксиды, эпоксидные кислоты. Анафилактогенные свойства Полисорбат-80 (PS-80) хорошо описаны в клинической литературе.

Еще в 1985 г. E. Masini et al. продемонстрировали вызванное полисорбатом высвобождение гистамина в периферических тканях и изолированных тучных клетках, а также гемодинамические ответы. В 1997 году M/ Bergh et al. сообщили, что воздействие на водных растворах PS-80 приводит к образованию формальдегида и ацетальдегида в количествах, которые могут вызвать аллергические реакции у некоторых людей.

Среди биотерапевтических средств гиперчувствительность и анафилаксия были зарегистрированы для ряда моноклональных антител — ритуксимаб, офатумумаб, обинутумаб, трастузумаб, цетуксимаб, тоцилизумаб, инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, абциксимаб, голимумаб — в состав которых входят полисорбатные поверхностно-активные вещества.

Симптомы анафилаксии проявляются в течение нескольких минут или часов, в среднем через 5–30 минут при внутривенном воздействии, поражая кожу, дыхательную систему, желудочно-кишечный тракт, сердце и сосудистую сеть, а также центральную нервную систему. Симптомы включают крапивницу, зуд, покраснение или отек (ангионевротический отек); отек языка, гортани и глотки; насморк и отек конъюнктивы. Возможные респираторные симптомы включают одышку, бронхиальный спазм и обструкцию верхних дыхательных путей, вызванную отеком. Спазм коронарной артерии может быть связан с падением артериального давления или шоком, что иногда приводит к последующему инфаркту миокарда, аритмии или остановке сердца. Лечение анафилаксии включает

в себя положение пациента на плоскости и введение антигистаминных препаратов, стероидов, внутривенных жидкостей и внутримышечного адреналина.

Для профилактики анафилаксии и реакций гиперчувствительности перед введением моноклональных антител рекомендуются всегда проводить премедикацию.

Например, при применении ритуксимаба за 30–60 минут до каждой процедуры назначают обезболивающее / жаропонижающее (парацетамол) и антигистаминное (дифен-гидрамин и др.) средство, а при повышенном риске аллергических реакций – кортикостероиды.

Для введения некоторых биотерапевтических средств, содержащих полисорбаты, в качестве вспомогательных веществ требуется использовать специальные фильтры с размером пор от 0,2 до 5 мкм с низкой степенью связывания белка. См. Приложение №2 «Список препаратов, требующих для введения фильтр с низкой степенью связывания белка, встроенный или присоединяемый к системе».

Коррекция дозы

Применение моноклональных антител следует прекратить при сыпи 3-й степени тяжести и отменить без восстановления при 4-й степени тяжести. При сыпи тяжелой степени назначается лечение ГК в дозе, эквивалентной 1–2 мг/кг/день метилпреднизолона. Моноклональные антитела следует назначать с осторожностью пациентам, у которых ранее отмечались тяжелые или жизнеугрожающие нежелательные кожные реакции при лечении иными иммуностимулирующими противоопухолевыми средствами.

6.3.4. Цитостатические препараты

Цитостатические препараты нарушают процессы роста, развития и механизмы деления всех клеток организма, включая злокачественные, тем самым инициируя гибель клетки. Применение цитостатиков в онкологии распространено очень широко.

В таблице 21 представлены наиболее распространенные цитостатики и виды их кожной токсичности.

Таблица 21. Виды кожной токсичности при использовании некоторых цитостатических препаратов

| Цитостатический препарат | Вид кожной токсичности |
|--------------------------|--|
| Липосомальный доксорубин | очень часто – тотальная алопеция, ЛПС, сыпь |
| Капецитабин | ЛПС, контактный дерматит, сухость кожи |
| 5-фторурацил | сухость и трещины кожи, редко ЛПС |
| Этопозид | тотальная алопеция (часто при внутривенном введении), сыпь, крапивница |
| Паклитаксел | редко зуд, сыпь и эксфолиация кожи |
| Цисплатин | сыпь, эритематозные высыпания |
| Карбоплатин | редко – алопеция |
| Доксорубин | тотальная алопеция |
| Блеомицин | дискератоз в области локтевых и коленных суставов |
| Эпирубин | алопеция, кожный зуд, гиперемия кожи, гиперпигментация кожи и ногтей, фотосенсибилизация, гиперчувствительность облученных участков кожи |
| Винкристин | редко – тотальная алопеция |
| Дакарбазин | онемение и гиперемия лица |
| Циклофосфамид | часто тотальная алопеция (внутривенно > 300 мг/м ²) и пигментация кожи |

В последние годы медицина достигла значительных успехов в области лечения онкологических заболеваний, однако существующие методики не позволяют защитить пациента от серьезных побочных эффектов терапии. Актуальным направлением онкологии является попытка уменьшения выраженности побочных эффектов и улучшение качества жизни пациентов, так как поддержание высокого качества жизни является одним из ключевых факторов процесса лечения и выздоровления.

ГЛАВА 7. НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СИСТЕМНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Многие современные цитостатики обладают различными видами токсичности, в том числе и нейротоксичностью, требующей модификации доз, отсрочки очередных циклов терапии и даже полного прекращения лечения.

Нейротоксичность считается одним из самых специфических системных осложнений практически любой противоопухолевой химиотерапии. Кроме того, после такого лечения значительно ухудшается качество жизни многих пациентов, поскольку нейротоксичность существенно ограничивает конкретные терапевтические возможности химиотерапии. Следствием чего является снижение дозы, нередко приходится полностью отменять необходимое лечение.

Возникновение неврологических осложнений (нейропатий) при проведении лекарственной противоопухолевой терапии связано с многокомпонентным повреждающим действием на нервную систему. Наиболее значимыми являются блокирование или снижение активности синтеза нейромедиаторов, нарушение аксонального транспорта.

Более агрессивное применение цитостатиков приводит к повреждению непосредственно осевых цилиндров (аксонов) или дендритов нейронов на разном удалении от тела нейрона.

При многочисленных механизмах повреждающего действия противоопухолевой медикаментозной терапии полинейропатии клинически проявляются достаточно стереотипными симптомами:

- двигательными нарушениями в виде вялых параличей и парезов со снижением мышечной силы, мышечной гипотонией, появлением гипо- или атрофий, снижением или выпадением глубоких рефлексов;
- нарушением чувствительности дистальных отделов рук и ног по типу «перчаток» и «носков».

Нередко имеется сочетание симптомов выпадения и симптомов раздражения: боли, парестезии, другие варианты искажения сенсорных симптомов.

Возможно возникновение вегетативно-трофических расстройств с изменением окраски кожи, появлением трофических нарушений, изменение регулирования потоотделения и структуры придатков кожи (волосяного покрова, сальных, потовых желез).

Симптомы вовлечения дебютируют в дистальных отделах, распределяются симметрично и по мере прогрессирования имеют восходящий тип развития.

7.1. Факторы риска развития периферической нейропатии

Частота и тяжесть полинейропатии после химиотерапии зависит от препарата, его разовой и суммарной дозы, наличия факторов риска.

К факторам риска развития периферической нейропатии относятся:

- 1) назначения нескольких препаратов (полихимиотерапия);
- 2) лечение нейротоксичными препаратами: винкаалкалоидами, производными платины, бортезомибом, хлорэтилпиперазином (проспидин), подофиллотоксинами (этопозид), прокарбазином (натулан), таксанами (паклитаксел, доцитаксел), 5-фторурацилом, капецитабином и др.;
- 3) наличие у пациентов сопутствующих заболеваний:

- наследственные и приобретенные нейропатии другой этиологии,
 - сахарный диабет,
 - гипо- или гипертиреоз,
 - декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы,
 - гепатиты различной этиологии,
 - печеночная/почечная недостаточность;
- 4) злоупотребление алкоголем;
 - 5) предшествующее лечение нейротоксичными препаратами;
 - 6) курение;
 - 7) негроидная раса;
 - 8) некоторые опухоли: множественная миелома, неходжкинские лимфомы;
 - 9) возраст старше 65 лет;
 - 10) женский пол;
 - 11) профессиональные вредности.

Риск поражения периферической нервной системы повышен при химиотерапии:

- 1) паклитакселом в разовой дозе ≥ 175 мг/м², кумулятивная доза ≥ 350 мг/м²;
- 2) доцетакселом ≥ 100 мг/м², кумулятивная доза ≥ 300 мг/м²;
- 3) цисплатином ≥ 200 мг/м², кумулятивная доза ≥ 400 мг/м²;
- 4) оксалиплатином ≥ 130 мг/м²;
- 5) стандартными дозами винкаалкалоидов и при использовании комбинации 2 и более нейротоксичных препаратов.

В группу риска развития токсических церебральных нарушений включают пациентов:

- 1) страдающих энцефалопатией различного генеза, особенно сочетающейся с артериальной гипертензией;
- 2) ранее получавших любые препараты, оказывающие токсическое воздействие на центральную нервную систему;
- 3) злоупотребляющих алкоголем;
- 4) пожилых.

Химиотерапия относительно противопоказана в первые 1–3 мес. (в зависимости от ситуации) после острого нарушения мозгового кровообращения.

Особенностью возникновения нейротоксичности является ее отсроченное возникновение после окончания курса лечения цитостатиками.

7.2. Виды полинейропатий после химиотерапии

Для нейропатии после химиотерапии характерна ранняя манифестация. В исключительных случаях наблюдается поражение конечностей, мышечная слабость и достаточно быстрая потеря всех глубоких рефлексов.

При этом характерно постепенное нарастание определенной симптоматики расстройства. Наблюдается ухудшение вибрационной, температурной и проприоцептивной чувствительности. Затем могут возникать и нарушения двигательных функций. Параллельно с развитием полинейропатии возможно развитие токсической миопатии.

7.2.1. Сроки развития нейротоксичности

По срокам развития нейротоксичность условно подразделяют на возникшую во время химиотерапии и проявившуюся после завершения лечения.

7.2.2. Цитотоксические нейропатии

В химиотерапевтической практике рассматривают следующие виды цитотоксических нейропатий.

Дистальная цитотоксическая нейропатия

Дистальная цитотоксическая нейропатия проявляется в симметричных нарушениях чувствительности и/или нарушениях двигательных функций у пациента.

Сенсорная цитотоксическая нейропатия

Сенсорная цитотоксическая нейропатия проявляется в ощущениях онемения, покалывания, холода или жжения в разных частях тела; также в дизестезии — нарушении чувствительности нервных волокон, вследствие чего при прикосновении к коже человек испытывает неприятные, а иногда аномальные и извращенные ощущения.

Например, холод может ощущаться теплом, простое прикосновение — как боль.

Возможно проявление данного вида полинейропатии только в качестве болевых ощущений.

Все вышеперечисленные признаки начинаются со стоп и кончиков пальцев ног, с кистей и кончиков пальцев рук. Постепенно данные ощущения распространяются на руки и ноги, поднимаясь к позвоночнику.

Моторная цитотоксическая нейропатия

Моторная цитотоксическая нейропатия проявляется в снижении силы мышц, уменьшении их тонуса и атрофии, произвольных мышечных движениях, снижении сухожильных рефлексов — ахиллова, коленного.

Данные симптомы начинают возникать в области стопы, кончиков пальцев рук и ног, кистей рук и постепенно распространяются к позвоночнику. Больные не могут совершать простые движения — стоять, передвигаться на пятках, разгибать кисти рук; возникают симптомы «свисающих» стоп или кистей.

Вегетативная/автономная цитотоксическая нейропатия

Вегетативная/автономная цитотоксическая нейропатия проявляется в нарушении ритма сердечной деятельности, изменении артериального давления, появлении головокружения, возникновении поносов или запоров, в сухости или потливости кожи, нарушениях слуха и потенции, в недержании мочи.

Центральная цитотоксическая нейропатия

Центральная цитотоксическая нейропатия встречается в редких случаях и проявляется в энцефалопатиях с судорожным синдромом (возможны мозжечковые расстройства), а также в нарушениях сознания — от появления сонливости до состояния комы. Могут возникать ощущения прохождения электрического заряда от шеи по рукам и по позвоночнику в ноги после того, как голова произвольно наклонилась вперед.

Следует отметить психовегетативные нарушения, поражения черепных нервов, различные эмоционально-аффективные расстройства и опасные астенические состояния. В такую группу риска следует причислить пациентов, страдающих диабетом, а также людей с приобретенными или наследственными нейропатиями.

Нейротоксичность может наблюдаться и при интратекальном введении химиопрепаратов (метотрексата, цитарабина, преднизолона) или после применения высоких доз некоторых препаратов, проникающих через гематоэнцефалический барьер. У больных могут возникать головная боль, тошнота, рвота, симптомы раздражения нервных корешков.

Весьма редкие осложнения при интратекальном введении — арахноидиты, параплегии, энцефалопатии. При интратекальном введении препаратов необходимо строго со-

блюдать правила предварительной эвакуации спинномозговой жидкости, концентрацию химиопрепарата в растворе, объем вводимого раствора, равный эвакуированному объему ликвора.

Преходящий характер реакций на интратекальное введение препаратов, как правило, не требует дополнительных корректирующих мероприятий.

7.3. Оценка степени тяжести проявлений нейротоксичности при использовании современных цитостатических препаратов

Нейротоксичность может быть разной степени тяжести, выраженность которой находится в прямой зависимости от кумулятивной дозы химиопрепарата и возникает обычно через несколько недель или месяцев после начала лечения (с уменьшением выраженности симптомов после отмены вызвавшего ее агента).

При первой степени нейротоксичности наблюдаются незначительные изменения, практически не влияющие на общую активность и качество жизни пациента, при этом вмешательства врача не требуется.

Для второй степени характерны умеренные изменения, представляющие собой ухудшение функций, которые не сильно влияют на ежедневную жизнедеятельность человека. Требуется коррекция без отмены химиотерапии.

При третьей степени нейротоксичности наблюдаются выраженные нарушения, когда требуется активное симптоматическое лечение и даже возможна отсрочка или отмена химиотерапии.

При четвертой степени нейротоксичности наблюдаются угрожающие жизни нарушения, требующие немедленной отмены химиотерапии.

Многие используемые препараты вызывают неврологические нарушения необратимого характера. Непосредственное развитие такой неврологической симптоматики после химиотерапии является следствием прямых повреждений нервной ткани конкретным нейротоксичным препаратом, либо только опосредованным развитием осложнений.

К этим осложнениям следует отнести инфекции при тяжелых формах миелодепрессии, метаболические нарушения, различные сопутствующие психосоматические и неврологические проявления.

В настоящее время наиболее распространены критерии токсичности NCI-CTCAE (см. таблицу 22).

Таблица 22. Критерии токсичности NCI-CTCAE

| Степень/вид | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|-------------|-----------------------|----------------------------|---|--|------------------------------------|
| Мозжечковая | нет | слабая дис- координация | тремор, асимметрия, невнятная речь, нистагм | локомоторная атаксия | некроз мозжечка |
| Запор | нет или без изменений | слабый | умеренный | сильный | паралитический илеус > 96 часов |
| Корковая | нет | легкая сонливость | умеренная сонливость | выраженная сонливость, путаница, дезориентация, галлюцинации | кома, припадки, токсический психоз |

| Степень/вид | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---------------------|-------------------------------|--|---|---|--|
| Головокружение | нет | слабое | умеренное | сильное (включая обморок) | — |
| Экстрапирамидная | нет | небольшой тремор | умеренный тремор | мышечные спазмы, глазодвигательный криз, выраженный тремор | — |
| Головная боль | нет | слабая | умеренная или сильная преходящая | постоянная сильная | — |
| Изменение слуха | нет | только при аудиометрии | шум в ушах, снижение слуха, не требующее лечения или слухового аппарата | потеря слуха, корректируемая с помощью аппарата | некорректируемые изменения слуха или глухота |
| Бессонница | нет | слабая | умеренная | сильная | — |
| Настроение | без изменения | легкая обеспокоенность или депрессия | умеренная обеспокоенность или депрессия | сильная обеспокоенность или депрессия | мания самоубийства |
| Нарушение моторики | отсутствует или без изменения | субъективная слабость | легкая объективная слабость без значительного влияния на функционирование | объективная слабость со значительным влиянием на функционирование | паралич |
| Невралгическая боль | нет | не требует лечения | контролируется ненаркотическими препаратами | контролируется наркотиками | неконтролируемая боль |
| Изменения личности | нет | неразрушительные для пациента и семьи | разрушительные для пациента и семьи | опасные для других и для себя | психоз |
| Сенсорные | отсутствуют или без изменений | слабые парестезии, потеря глубоких рефлексов | слабая или умеренная потеря чувствительности, умеренные парестезии | потеря чувствительности или парестезии, нарушающие функцию | — |
| Нарушение зрения | отсутствует или без изменения | затрудненное зрение | — | симптоматическая или субтотальная потеря зрения | слепота |
| Другие | нет | слабые | умеренные | сильные | угрожающие жизни |

7.4. Нейротоксичность основных цитостатических препаратов

К числу наиболее нейротоксичных противоопухолевых средств относят препараты платины, таксаны, а также винкаалкалоиды, особенно винкристин. Степень проявления нейротоксичности того или иного препарата, как правило, напрямую связана с дозировкой лекарства. Неврологические нарушения возникают при достижении определенной

кумулятивной дозы, характерной в отдельности для каждого химиотерапевтического препарата. Ниже представлена характеристика основных цитостатических препаратов, обладающих нейротоксичностью.

7.4.1. Комплексные соединения платины

Такие препараты нарушают синтез ДНК путем образования внутри- и межнитевых сшивок ДНК, а также связывания с клеточными мембранами.

Обладают широким спектром действия. Для препаратов платины характерны такие побочные явления, как тошнота и рвота, угнетение миелопоэза, нефро- и нейротоксичность.

Основными представителями данной группы препаратов являются цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин.

Проявления нейротоксичности цисплатина

Производные платины тропны к дорзальным нервным ганглиям и чувствительным нервам. Цисплатин снижает вольтаж активированных кальциевых и натриевых каналов спинных ганглиев. Гистологическое исследование при нейропатии, вызванной цисплатином, выявило потерю аксонов и атрофию дорзальных корешков. При длительном воздействии цисплатина возникает глиальное замещение задних канатиков спинного мозга.

Нейротоксичность считается дозolimитирующим осложнением цисплатина.

Парестезии и потеря чувствительности могут развиваться при достижении кумулятивной дозы 200 мг/м². Чаще всего полинейропатия возникает при достижении дозы 400 мг/м².

Цисплатин — препарат с широким спектром нейротоксичности, частота которой непосредственно зависит от его разовой и кумулятивной дозы, а также одновременного или предшествующего использования других нейротоксичных препаратов. При высоких дозах частота нейротоксичности возрастает практически до 100%.

Осложнения развиваются примерно через месяц после введения.

Проявления нейротоксичности: периферическая нейропатия, судороги, лейкоэнцефалопатия (в т.ч. синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии); потеря вкуса, вегетативная нейропатия.

Симптомы выпадения: снижение вибрационной и тактильной чувствительности, утрата сухожильных рефлексов, сенсорная атаксия.

Симптомы раздражения: парестезии. Интенсивность — от покалывания до нейропатической боли. При тяжелом поражении: мышечные подергивания. Повреждаются задние канатики спинного мозга, возникает ощущение прохождения тока по спине и вниз по конечностям, при наклоне головы (синдром Лермитта).

Нейротоксичность может манифестировать как периферическая нейропатия, вегетативная нейропатия, судорожный синдром, энцефалопатия, преходящая корковая слепота, ретробульбарный неврит и ретинальные повреждения.

Наиболее часто развивается периферическая полинейропатия в виде дистальных симметричных парестезий, снижение вибрационной и проприоцептивной чувствительности при относительной сохранности тактильной и температурной. Потеря проприоцептивной чувствительности может приводить к сенситивной атаксии. Первыми чаще страдают стопы.

Одним из ранних признаков токсичности является снижение ахилловых рефлексов и в последующем — снижение и выпадение сухожильных рефлексов в более проксимальных отделах. Двигательная функция обычно не нарушается, но может развиваться легкая слабость, мышечные судороги.

Также может развиваться острая энцефалопатия с нарушением сознания, судорожными припадками, ретинопатией, корковой слепотой, гемианопсией, нарушением речи в виде дизартрии и афазии, краниальной нейропатией, гемипарезом и гемигипестезией.

Частота достаточно грозного осложнения составляет до 2,7%, кумулятивная доза цисплатина 200–700 мг/м². Как правило, данные нарушения носят транзиторный характер и в большинстве случаев исчезают в течение недели.

Поздняя токсичность цисплатина может проявиться транзиторными ишемическими атаками или церебральными инфарктами и синдромом Рейно.

Комбинация с такими препаратами, как винкристин, эпопозид, блеомицин, паклитаксел, доцетаксел, ифосфамид может усилить как периферическую, так и центральную нейротоксичность.

Проявления нейротоксичности карбоплатина

Нейротоксичность карбоплатина проявляется в виде периферической нейропатии (парестезии, снижение глубоких сухожильных рефлексов, что более вероятно для пациентов старше 65 лет), головная боль, головокружение, менингизм, депрессия, бессонница.

Нейротоксичность является ограничивающим дозу побочным явлением. Часто симптомы сенсорной нейропатии провоцируются холодом. Длительность этих симптомов, которые обычно купируются в промежутке между курсами, увеличивается в зависимости от суммарной дозы карбоплатина.

Функциональные нарушения, которые выражаются трудностью выполнения точных движений, являются возможными последствиями сенсорного повреждения. Клиническая картина сходна с клинической картиной цисплатина, однако все симптомы проходят легче.

Токсические эффекты карбоплатина начинаются с кумулятивной дозы 400 мг/м².

Проявления нейротоксичности оксалиплатина

Нейротоксичность оксалиплатина: периферическая сенсорная нейропатия, нарушения чувствительности, головная боль, астения, головокружение, депрессия, бессонница, нечасто — повышенная нервозность; редко — дизартрия, судороги.

Возникает хроническая и острая нейропатия. Хроническая нейропатия протекает как у цисплатина, но легче. Эффекты редуцируют через 3–4 мес. после прекращения лечения.

Нейротоксичность является дозозимитирующим фактором. При кумулятивной дозе 850 мг/м² риск развития нарушений 15%, при дозе 1200 мг/м² — более 50%.

Острая полинейропатия возникает через 30–60 мин после введения оксалиплатина, проходит через несколько дней. Частота развития — 80–85%.

Проявляется дистальной парестезией, усиливающейся на холоде. Поражаются черепные нервы, в основном, языкоглоточный, что приводит к нарушениям ларингофарингеальной зоны. Возникает ощущение затруднения вдоха и глотания, изменяется голос. Также наблюдаются такие явления, как спазм мышц челюсти, дизестезия языка, дизартрия и ощущение давления в грудной клетке. Обычно эти симптомы быстро купируются как без применения медикаментозной терапии, так и при введении антигистаминных и бронхолитических средств.

Увеличение продолжительности инфузии при последующих циклах терапии оксалиплатином позволяет уменьшить частоту этих симптомов.

Продолжительность этих симптомов, которые обычно купируются в промежутке между курсами, увеличивается в зависимости от суммарной дозы оксалиплатина. После прекращения лечения в большинстве случаев степень тяжести неврологических симптомов

уменьшается или они полностью купируются. У 3% больных через 3 года после окончания лечения наблюдаются или устойчивые локальные парестезии умеренной интенсивности (2,3%), или парестезии, влияющие на функциональную активность (0,5%).

7.4.2. Винкаалкалоиды

Винкаалкалоиды связываются с внутриклеточным тубулином. Нарушается полимеризация тубулина. Тубулин-мономер повышает осмотическое давление. Возникает отек нерва. Тубулин принимает участие в транспорте везикул и митохондрий по нерву. Нарушение формирования тубулиновых филаментов приводит к нарушению быстрого аксонального транспорта. Чем длиннее аксон, тем более он чувствителен к нарушениям аксонального транспорта. В связи с этим характерна дистальная нейропатия.

Под воздействием винкаалкалоидов снижается амплитуда потенциала действия.

При морфологическом исследовании обнаруживается аксональная дегенерация и демиелинизация.

Первые симптомы: дистальные парестезии. Затем снижается выраженность сухожильных рефлексов. Снижается сила разгибателей пальцев и кисти. Иногда возникает мононейропатия бедренного или малоберцового нерва. Развиваются расстройства черепных нервов: сенсоневральная тугоухость, парез голосовых связок, паралич лицевого нерва, офтальмоплегия. Возникает автономная нейропатия: запоры, которые могут приводить к мегаколону, атония мочевого пузыря, ортостатическая гипотензия, нарушение сердечного ритма, импотенция.

Основными средствами этой группы являются винбластин, винкристин, винорельбин.

Проявления нейротоксичности винорельбина

Нейротоксичность винорельбина характеризуется снижением или выпадением глубоких сухожильных рефлексов, парестезиями, гиперестезиями, слабостью в нижних конечностях, болью в челюстях, головной болью.

Ингибируя полимеризацию тубулина, винорельбин препятствует образованию митотического веретена, что приводит к остановке клеточного деления в метафазе. Данный механизм лежит в основе нейротоксичности: блок полимеризации тубулина ведет к спирализации аксональных микротрубочек и нарушению проводимости нервного волокна. Клиническим проявлением данного процесса является развитие нейропатии различной выраженности.

Исследования препарата винорельбин показали, что он оказывает меньший повреждающий эффект на нервные клетки, так как имеет большую тропность к митотическим микротрубочкам, чем к аксональным. Данное свойство увеличивает терапевтический индекс препарата.

Нейротоксичность винорельбина проявляется периферической нейропатией и запором. Признаки токсичности чаще возникают после пятого введения (25–30 мг/м²) и носят сначала обратимый характер, но по мере продолжения лечения они могут стать постоянными и нарастающими по тяжести выраженности.

Проявления нейротоксичности винкристина

Нейротоксичный эффект винкристина: часто — периферическая сенсомоторная нейропатия: парестезия, потеря глубоких сухожильных рефлексов, отвисание стоп, мышечная слабость, атаксия, паралич; невралгии, в том числе боли в челюстях, глотке, околоушных железах, спине, костях, мышцах и мужских половых железах; нарушение функций черепно-мозговых нервов: охриплость голоса, парез голосовых связок, птоз, нейропатия

зрительного нерва и др. нейропатии; преходящая корковая слепота, нистагм, диплопия, атрофия зрительного нерва. Иногда — судороги с повышением артериального давления, головная боль, головокружение, депрессия, ажитация, повышенная сонливость, спутанность сознания, психозы, галлюцинации, нарушение сна, снижение слуха.

Нейротоксичность является ограничивающим дозу фактором.

Проявления нейротоксичности винбластина

Проявления нейротоксичности винбластина: головная боль, головокружение, поражение VIII пары черепно-мозговых нервов, депрессия, парестезия, снижение глубоких сухожильных рефлексов, периферический неврит, судороги.

7.4.3. Таксаны

Таксаны стабилизируют тубулин в состоянии полимера. Появляется много ригидных дефектных микрофиламентов, которые не участвуют в аксональном транспорте. Повышается проницаемость мембраны к ионам. Снижается потенциал покоя. Все это ведет к спонтанной деполяризации. Этим объясняются ранние симптомы раздражения.

Основными средствами этой группы являются паклитаксел и доцетаксел.

Проявления нейротоксичности паклитаксела

Главное проявление нейротоксичности паклитаксела — парестезии. Редко наблюдаются судорожные припадки типа *grand mal*, нарушения зрения, атаксия, энцефалопатия, вегетативная нейропатия, проявляющаяся паралитической непроходимостью кишечника и ортостатической гипотонией.

Механизм нейротоксичности обусловлен действием на микротрубочки нейронов и шванновские клетки, что приводит к аксональной дегенерации и демиелинизации.

Ранние симптомы: дизестезии и парестезии, боли в дистальных отделах рук и ног, нарушается письмо, возникают сложности в застегивании одежды. Возникает сенсорная атаксия. Нарушается вибрационная и тактильная чувствительность. Снижаются сухожильные рефлексы.

Ранние симптомы развиваются через 24–72 часа после введения паклитаксела в дозе 100–200 мг/м². Позже возникает дистальная мышечная слабость.

В большинстве случаев нейротоксичность проявляется синдромом полинейропатии различной степени тяжести. Его частота непосредственно связана с разовой и кумулятивной дозой препарата и может достигать 100%. Это симметричные, преимущественно сенсорные расстройства (обычно онемения) в дистальных отделах конечностей. Как правило, на первом месте стоит поражение ног.

В процессе химиотерапии парестезии могут распространяться одновременно на дистальные отделы верхних и нижних конечностей. Встречаются жгучие боли в подошвах и стопах (чаще при разовой дозе 220 мг/м²). Регресс нарушений чувствительности наблюдается после завершения химиотерапии. Нейросенсорная дисфункция обычно сопровождается снижением или выпадением сухожильных рефлексов, особенно ахилловых, которое сохраняется и после регресса чувствительных расстройств. Восстановление сухожильных рефлексов происходит, как правило, в течение 6–12 месяцев после окончания химиотерапии.

Редко встречаются преходящие двигательные и вегетативные нарушения, краниальная нейропатия.

Острые нарушения функции ЦНС также встречаются редко и включают генерализованные эпилептические припадки, атаксию, энцефалопатию в виде преходящей спутанности сознания, афазии.

У больных, получавших большие дозы паклитаксела (250 мг/м^2 и более), описаны случаи зрительных расстройств в виде преходящих мерцающих скотом.

Пациенты, получающие паклитаксел в комбинации с другими нейротоксичными цитостатиками, например, с цисплатином, более склонны к развитию нейротоксичности. Риск осложнений также повышается у больных с сахарным диабетом, злоупотребляющих алкоголем и ранее леченных винкаалкалоидными препаратами и цисплатином. Такие пациенты предрасположены к быстрому развитию сенсорных расстройств и появлению двигательных и вегетативных нарушений. Уже до начала лечения паклитакселом у них могут быть проявления полинейропатии, которые обычно не являются противопоказанием для химиотерапии. В этих случаях необходимо правильно оценить соотношение потенциального риска развития тяжелой нейротоксичности и эффективности препарата.

Проявления нейротоксичности доцетаксела

Проявления нейротоксичности доцетаксела: периферическая нейропатия в виде легко или умеренно выраженных парестезии, гиперестезии, дизестезии или боли, включая жжение. Двигательные нарушения характеризуются слабостью. В случае возникновения этих симптомов необходима коррекция дозы. Если симптомы сохраняются, то лечение следует прекратить. Очень редко отмечается развитие судорог и преходящей потери сознания.

Механизм нейротоксичности доцетаксела схож с паклитакселом. Основным проявлением нейротоксичности доцетаксела также является синдром полинейропатии, тяжесть которого носит дозозависимый характер.

Разовая доза развития нейротоксичности, как правило, составляет 100 мг/м^2 , кумулятивная — $300\text{--}400 \text{ мг/м}^2$.

В основном возникает аксональная нейропатия, затрагивающая крупные, хорошо миелинизированные волокна, чаще сенсорные. При использовании высоких доз доцетаксела при морфологическом исследовании обнаруживается аксональная дегенерация и демиелинизация.

Признаки моторной нейропатии наблюдаются редко. Факторы риска развития токсичности доцетаксела аналогичны таковым для паклитаксела. Характерный для доцетаксела синдром задержки жидкости усугубляет проявления периферической нейропатии.

Из признаков центральной нейротоксичности можно выделить астенический синдром, тяжесть которого у $10\text{--}20\%$ больных достигает II–III степени.

Следует избегать контакта паклитаксела с оборудованием или устройствами из пластифицированного поливинилхлорида (ПВХ) из-за риска воздействия на пациента пластификаторов, которые могут вымываться из пакетов или наборов для инфузий из ПВХ. Растворы паклитаксела следует разбавлять и хранить в стеклянных или полипропиленовых флаконах или подходящих пластиковых пакетах (полипропиленовых или полиолефиновых) и вводить через наборы для введения с полиэтиленовым покрытием, которые включают встроенный фильтр с микропористой мембраной не более $0,22 \text{ мкм}$.¹

7.4.4. Ингибиторы топоизомеразы I

Ингибиторы топоизомеразы I являются полусинтетическими производными алкалоида камптотецина, выделенного из стеблей кустарника *Camptotheca acuminata*. Ингибиторы действуют преимущественно в S-фазе клеточного цикла. Стабилизируют комплекс

¹ Eric Rowinsky, MD. The Taxanes. Holland-Frei Cancer Medicine. 6th edition

топоизомеразы I с ДНК, что препятствует процессу репликации. Обладает антихолинэстеразной активностью.

Основными средствами этой группы являются иринотекан и топотекан.

Проявления нейротоксичности иринотекана

Нейротоксичность иринотекана проявляется в виде непроизвольных мышечных подергиваний или судорог, парестезий, астении, нарушения походки, спутанности сознания, головной боли.

Основное проявление нейротоксичности — острый холинэргический синдром, развивающийся в первые сутки после введения иринотекана. Основные проявления данного синдрома: диарея, возникающая в течение 8 ч после введения иринотекана, боль в животе, конъюнктивит, ринит, снижение АД, брадикардия, вазодилатация, усиленная перистальтика кишечника, усиленное потоотделение, озноб, недомогание, головокружение, расстройство зрения, миоз, слезотечение, слюнотечение — наблюдаются у 9% пациентов, получавших иринотекан в монотерапии; в составе комбинированной химиотерапии — только у 1,4% пациентов. Все эти симптомы исчезали после введения атропина. Это периферическая (сегментарная) вегетативная нейротоксичность, обусловленная способностью иринотекана ингибировать фермент антихолинэстеразу и активировать тем самым парасимпатическую иннервацию.

Кроме того, при лечении иринотеканом встречаются единичные случаи токсической полинейропатии легкой степени и психовегетативные проявления.

Проявления нейротоксичности топотекана

Нейротоксическое действие топотекана проявляется слабо. В рандомизированном исследовании третьей фазы монотерапия топотеканом в сравнении с монотерапией паклитакселом проявляется меньшей частотой парестезий (0,9% у топотекана и 29% у паклитаксела), нейропатии (0,9% у топотекана и 15,8% у паклитаксела), миалгии (3,6% у топотекана и 28% у паклитаксела), артралгии (6,4% у топотекана и 33,5% у паклитаксела).

Монотерапия топотеканом подходит ко второй линии рака яичников для пациентов с сохранными показателями крови и фоновой нейропатией, например, при сахарном диабете.

7.4.5. Ингибиторы топоизомеразы II

Ингибиторы топоизомеразы II — полусинтетические производные подофиллотоксина. Они стабилизируют комплекс ДНК и топоизомеразы II во время образования репликативной вилки. Нарушают процесс расплетения ДНК. Действуют преимущественно в S- и G2-фазах клеточного цикла.

Основным средством этой группы является этопозид.

Проявления нейротоксичности этопозиды

Нейротоксическое действие этопозиды — редкое явление. В инструкции сообщается о возникновении периферической нейротоксичности в 1–2% случаев. Также указана возможность возникновения слепоты коркового генеза, затруднений при ходьбе и слабости. Однако в нескольких исследованиях, изучавших монотерапию этопозидом при метастатическом раке яичника и саркоме Капоши, об этих явлениях не сообщалось. Возможно, сообщения о нейротоксических побочных эффектах связаны с влиянием других препаратов, например, цисплатина, которые назначаются совместно с этопозидом в составе полихимиотерапии.

При назначении этопозида следует учитывать клиренс креатинина и показатели печени. Требуется снижение дозы на 25% при CrCl 10–50 мл/мин, снижение дозы на 50% при CrCl < 10 мл/мин, снижение дозы на 50% при повышении билирубина до 1,5–3 мг/дл и АСТ 60–180 мг/дл. Необходима полная отмена препарата при повышении билирубина более 3 мг/дл и АСТ более 180 мг/дл. Дополнительно стоит учитывать концентрацию сывороточного альбумина. Альбумин связывает этопозид в крови. При снижении альбумина уровень свободного этопозида повышается, это приводит к усилению побочных явлений.

7.4.6. Фторпиримидины

Механизм действия фторпиримидинов включает ингибирование тимидилатсинтазы и нарушение обмена веществ ДНК и РНК путем включения метаболитов лекарственных средств.

Основными средствами этой группы являются 5-фторурацил, тегафур, капецитабин и гемцитабин.

Проявления нейротоксичности 5-фторурацила

Нейротоксическое действие 5-фторурацила: нистагм, головная боль, вертиго, транзиторный обратимый церебральный синдром (атаксия, спутанность сознания, экстрапирамидальные двигательные и кортикальные расстройства), сонливость, эйфория, ретробульбарный неврит; очень редко: лейкоэнцефалопатия с такими симптомами как атаксия, нарушение речи, нарушение ориентации, миастения, афазия, судороги, кома (после применения фторурацила в высоких дозах или у пациентов с недостаточностью дигидропиримидиндегидрогеназы), инфаркт головного мозга (при комбинированной терапии с митомицином или цисплатином).

Частота нейротоксичности мала и составляет 5–10%. В основном это острая мозжечковая дисфункция (атаксия, нистагм, дисметрия, дизартрия). Наблюдается и диффузное поражение головного мозга в виде энцефалопатии, проявляющейся головной болью, нарушением сознания, дезориентацией, летаргией, судорогами, экстрапирамидными расстройствами, дефектами познавательной деятельности. Встречаются глазодвигательные нарушения (парезы III и IV черепных нервов).

Периферическая нейропатия встречается так же редко и может смешиваться с ладонно-подошвенным синдромом, который является проявлением кожной токсичности.

Нейротоксические эффекты цитостатика обычно дозо- и режимозависимы и обратимы при отмене или редукции дозы. Нейротоксичность препарата 5-фторурацила может быть потенцирована назначением альфа-интерферона, лейковорина, цисплатина, фолиевой кислоты. При сочетании с антигельминтным препаратом левомизол может развиваться воспалительная мультифокальная лейкоэнцефалопатия, ошибочно расцениваемая как мозговые метастазы.

Следует помнить, что длительные режимы 5-фторурацила (от 24 и более часов) требуют постановки PICC-катетера или порт-системы, а также применения инфузионных помп для безопасной и эффективной химиотерапии.

Проявления нейротоксичности тегафура

Нейротоксичность тегафура: головокружение, спутанность сознания, сонливость, атаксия, эйфория. Тегафур может вызвать головную боль, эмоциональные нарушения, в частности, тревогу и депрессию.

Проявления нейротоксичности капецитабина

Нейротоксичность капецитабина возникает более чем у 2% больных — утомляемость, головная боль, парестезии, слабость, астения, головокружение, нарушение вкуса, пери-

ферическая нейропатия, бессонница, сонливость, усиление слезоотделения, конъюнктивит, раздражение глаз; менее чем у 2 % — спутанность сознания, энцефалопатия, мозжечковая симптоматика (атаксия, дизартрия, нарушение равновесия и координации).

Проявления нейротоксичности гемцитабина

Нейротоксичность часто проявляется в виде головной боли, сонливости, бессонницы, парестезии.

Нейропатия I–II степени выявляется лишь у 3% больных. Осложнения со стороны ЦНС проявляются легкой или умеренной утомляемостью (10–15%) и слабостью, которые наблюдаются при уровне разовых доз препарата около 1200 мг/м².

Отмечены единичные транзиторные нарушения сознания с развитием преходящих церебральных симптомов и психовегетативных расстройств.

7.4.7. Алкилирующие цитостатики

Цитотоксическое действие алкилирующих соединений обусловлено, в первую очередь, алкилированием структурных элементов ДНК (пуринов, пиримидинов) и РНК (в меньшей степени), в результате чего нарушается стабильность, вязкость, целостность нитей ДНК и РНК, жизнедеятельность клеток, блокируется участие различных групп в метаболических реакциях, нарушается митотическое деление и репликация клеток. Клетки при воздействии алкилирующих соединений останавливаются в G1-фазе и не входят в S-фазу. Высокой чувствительностью к этим веществам обладают ядра клеток гиперплазированных (опухолевых) тканей и лимфоидной ткани.

Основными средствами этой группы являются ифосфамид, циклофосфамид, бусульфан и кармустин.

Проявления нейротоксичности алкилирующих цитостатиков

Ифосфамид: часто — дезориентация, спутанность сознания, галлюцинации, повышенная утомляемость, ажитация, энцефалопатия; менее часто — головокружение; редко — судорожные припадки, кома, периферическая полинейропатия.

Циклофосфамид: астения, головокружение, головная боль, спутанность сознания, нарушение зрения.

Бусульфан: головокружение, слабость, усталость, катаракта.

Кармустин: головокружение, слабость, усталость, катаракта.

7.4.8. Таргетные препараты

Значительным достижением противоопухолевой химиотерапии последнего десятилетия является образование нового класса цитостатиков — таргетных, молекулярноориентированных препаратов.

К ним относят препараты, действующие на определенные внутриклеточные молекулярные мишени, имеющие ключевое значение для жизнедеятельности опухолевой клетки.

В настоящее время выделяют множество отдельных классов таргетных препаратов.

Ниже представлена характеристика основных групп таргетных препаратов, наиболее распространенных в клинической практике.

Проявления нейротоксичности таргетных препаратов

EGFR ингибиторы (цетуксимаб, панитумумаб): нейротоксичность не характерна. Редко пациенты могут предъявлять жалобы на головную боль, головокружение.

VEGF ингибиторы (бевацизумаб): нейротоксичность проявляется головной болью, головокружением, но также возможны ишемия сосудов головного мозга, нарушение зрительной функции, извращение вкуса.

ALK-ингибиторы (кризотиниб, церитиниб, алектиниб, лорлатиниб): проявления нейротоксичности — нейропатия [ощущение жжения, невралгия, периферическая нейропатия (в т.ч. моторная, сенсорная нейропатия и мотосенсорная нейропатия), дизестезия, ощущение ползания мурашек по телу, нарушение походки, гипотензия, неврит, парестезия, гипестезия, гиперестезия, сенсорное расстройство, моторное расстройство, паралич малоберцового нерва, полинейропатия], головокружение, нарушения равновесия, постуральное головокружение, предобморочное состояние, дисгевзия, головная боль, бессонница.

Анти-CD20 (ритуксимаб): среди проявлений нейротоксичности часто встречаются головокружение, головная боль, парестезии, гипестезии, мигрень, очень редко — нейропатия черепно-мозговых нервов в сочетании с периферической нейропатией или без нее (выраженное снижение остроты зрения, слуха, поражение других органов чувств, паралич лицевого нерва), что происходит в различные периоды терапии — вплоть до нескольких месяцев после завершения курса лечения ритуксимабом.

Анти-CD30 (брентуксимаб ведотин): среди проявлений нейротоксичности встречается периферическая нейропатия, преимущественно сенсорная, редко — периферическая моторная нейропатия. Нейропатия, вызванная брентуксимаба ведотином, является кумулятивной. Необходим мониторинг пациентов с симптомами нейропатии, такими, как гипестезия, гиперестезия, парестезия, дискомфорт, ощущение жжения, нейропатическая боль или слабость. У пациентов с развивающейся или ухудшающейся периферической нейропатией может потребоваться изменение дозы или отмена брентуксимаба ведотина.

HER-2-ингибиторы (трастузумаб, пертузумаб): среди проявлений нейротоксичности очень часто встречается периферическая нейропатия, головокружение; часто — головокружение, нарушение вкусовых ощущений (дисгевзия), нарушения памяти.

При развитии периферической нейропатии 3 и 4 степени тяжести терапию HER-2-ингибиторами следует прервать до разрешения симптомов до уровня ≤ 2 степени.

7.5. Профилактика и лечение проявлений нейротоксичности цитостатических препаратов

До начала химиотерапии, включающей нейротоксичные препараты, врач должен провести с пациентом разъяснительную беседу и информировать его о возможной нейротоксичности. Пациент должен знать, что ему не нужно опасаться таких осложнений и считать их прогрессированием опухоли. Необходимо подчеркнуть, что практически все симптомы нейротоксичности в той или иной степени обратимы. Больным с токсической периферической полинейропатией и их родственникам следует дать практические советы, помогающие защитить руки и ноги, в которых есть онемение.

7.5.1. Профилактика проявлений нейротоксичности цитостатических препаратов

Предотвращение ожогов:

- определять температуру воды;
- использовать толстые резиновые перчатки для мытья посуды и других действий с горячей водой; при возможности приобрести посудомоечную машину;
- установить в доме краны и смесители с автоматической регуляцией температуры воды — термостатами;
- при приготовлении пищи всегда пользоваться ручками-держателями и прихватками для кастрюль и сковород.

Предотвращение падений:

- в ванной комнате, душевой и туалете положить специальные резиновые коврики, которые препятствуют скольжению;
- убрать все провода, ковры и все то, что может послужить причиной для падения (если больной споткнется об эти предметы);
- свести к минимуму самостоятельные перемещения по улицам вне дома (для тяжелобольных);
- приобрести и носить специальную ортопедическую обувь;
- в зимнее время передвигаться только по очищенным от снега и льда дорожкам;
- в ночное время включать ночные светильники по маршруту передвижения из спальни в туалет, ванную комнату или на кухню.

С целью облегчения самообслуживания рекомендуется:

- приобрести обувь и одежду на липучках, потому что завязывание шнурков и застегивание пуговиц являются сложными действиями для больных с полинейропатией;
- носить хлопковые или шерстяные носки.

С целью профилактики усиления симптомов полинейропатии после химиотерапии:

- необходимо прекратить курить;
- запрещено принимать алкоголь;
- при наличии сахарного диабета нужно постоянно наблюдать за уровнем сахара в крови;
- употреблять прописанные врачом нейротропные витамины, к которым относятся нейротрофические препараты, витамины группы В, комбилипен, комбилипен табс; препараты альфалипоевой кислоты, тиоктовая кислота.

Для профилактики нейротоксических эффектов цитостатиков в настоящее время разрабатывают протекторы, обеспечивающие избирательную защиту здоровой ткани без уменьшения противоопухолевого действия препарата. Это амифостин, глютаминовая кислота, нимодипин, адренкортикотропный гормон (АКТГ), нейротрофины, инсулиноподобный фактор роста-1, фактор роста нерва и др., использующиеся преимущественно в качестве протекторов периферической нервной системы при химиотерапии цисплатином, паклитакселом и винкаалкалоидами.

Для профилактики острой нейротоксичности оксалиплатина предложен карбамазепин (100–600 мг в течение 5 дней до инфузии оксалиплатина и 2 дня после нее или до момента исчезновения парестезий или дизестезий), соли кальция и магния (1 г глюконата кальция и 1 г сульфата магния внутривенно до и после введения оксалиплатина).

Для уменьшения частоты и интенсивности токсических церебральных симптомов пациентам старшей возрастной группы, страдающим энцефалопатией различного генеза, особенно в сочетании с артериальной гипертензией, на фоне химиотерапии рационально проводить профилактическое лечение препаратами, улучшающими метаболические процессы в головном мозге и повышающими его устойчивость к токсическим воздействиям [гамма-аминомасляная кислота (аминалон) с глютаминовой кислотой, пирацетам, холина альфосцерат, винпоцетин, пентоксифиллин, ницерголин и др.]. По показаниям к ним целесообразно добавлять психотропные и другие средства.

7.5.2. Лечение нарушений периферической нервной системы

Считается, что клинические проявления полинейропатии I степени до начала лечения не являются противопоказанием для назначения химиотерапии.

Общепринятых схем лечения проявлений нейротоксичности в настоящее время нет, терапия, как правило, эмпирическая. Согласно канонам, принятым в химиотерапии, лечебные мероприятия, направленные на коррекцию токсичности, начинают проводить при достижении II (умеренной) степени тяжести. Однако, как показывает практика, в тех случаях, когда симптомы нейротоксичности ухудшают качество жизни пациентов, лечение следует начинать уже при I (легкой) степени.

Лечение нарушений периферической нервной системы при I степени токсичности

Выпадение сухожильных рефлексов не требует корригирующей терапии. Больным с парестезиями, не ухудшающими качества жизни, следует носить удобную свободную обувь, держать кисти и стопы в тепле, делать контрастные ванночки, массаж кистей и стоп. Чувство жжения нередко облегчают ванночки с прохладной водой и холодные примочки. В течение 1–2 месяцев больные могут принимать таблетированные препараты, улучшающие микроциркуляцию в дистальных отделах конечностей и активирующие нейрометаболические процессы:

- 1) сосудистые препараты:
 - пентоксифиллин 0,1 г 3 раза в день,
 - винпоцетин 0,1 г 3 раза в день,
 - ницерголин по 0,01 г 3 раза в день и др.;
- 2) ноотропные и улучшающие тканевой обмен препараты:
 - пирацетам 0,8 г утром и 0,4 г днем,
 - глутаминовая кислота 1 г 3 раза в день и др.,
 - тиоктовая кислота 600 мг 1 раз в день;
- 3) блокаторы кальциевых каналов:
 - нимодипин 60 мг 3–4 раза в день.

Лечение нарушений периферической нервной системы при II степени токсичности

При умеренных парестезиях, сочетающихся с объективными расстройствами чувствительности, нарушающими функцию, рекомендуют внутримышечные введения сосудистых и ноотропных препаратов с последующим переходом на таблетированные формы в течение 1–3 месяцев:

- ницерголина 4 мг внутримышечно (12 введений),
- пирацетама 20% — 5 мл внутримышечно (10–15 введений) и др.,
- а также витаминов группы В, в том числе комбилипена, 2 мл внутримышечно (10–15 введений), комбилипен табс, нейромультивита 1 т. 1–3 раза в день и др.

При присоединении объективных двигательных нарушений в рамках II степени нейротоксичности требуется включение в терапию антихолинэстеразных препаратов и витаминов:

- прозерин 0,05% — 1 мл подкожно 1–2 раза в день (10–20 введений),
- амбенония хлорид 5 мг 2–3 раза в день в течение 2–3 недель,
- витамины группы В внутримышечно, в том числе комбилипен (10–15 введений), комбилипен табс и др.

Лечение нарушений периферической нервной системы при III–IV степени токсичности

При развитии симптомов, нарушающих функцию и ежедневную активность больного, показана детоксикационная терапия плазмозамещающими растворами, сосудистыми, ноотропными препаратами:

- 10% раствор декстрана 400 мл в/в, капельно (5–7 капельниц),
- пентоксифиллин 5 мл и винпоцетин 2 мл в/в, капельно (7–10 капельниц),

- пирацетам 20% — 10 мл в/в (15–20 введений), в дальнейшем назначают соответствующие таблетированные формы в течение 2–3 мес.

Показаны также вспомогательные препараты, стимулирующие метаболические процессы: аденозина фосфат 0,02–0,04 г внутримышечно, 2–4 нед. При токсичности, вызванной цисплатином, могут быть эффективны комплексоны: димеркапрол (унитиол) 5% 5–10 мл внутримышечно (10 введений).

При парезах назначают антихолинэстеразные средства и витамины:

- ипидакрин 1,5% — 1 мл в/м № 10,
- амбенония хлорид 5 мг 2–3 раза в день в течение 3–4 недель,
- галантамин 1% — 1 мл 2 раза в день и др.,
- витамины В₁, В₆, В₁₂, комбилипен 2 мл в/м (10–15 введений), комбилипен табс и др.

При болях показано применение ненаркотических анальгетиков и психотропных средств, дозы и длительность приема которых зависят от состояния больного.

В настоящее время для купирования нейропатических болей рекомендуется прием препарата габапентин.

Режим дозирования: внутрь, проглатывая целиком, независимо от приема пищи и обильно запивая жидкостью. Если необходимо снизить дозу, отменить препарат или заменить его на альтернативное средство, это следует делать постепенно в течение минимум одной недели.

Начальная суточная доза составляет 900 мг, разделенная на три приема. При необходимости дозу постепенно увеличивают до максимальной — 3600 мг/сут. Лечение можно начинать сразу с дозы 900 мг/сут (300 мг 3 раза в сут.) или в течение первых 3-х дней дозу можно увеличивать постепенно до 900 мг в сут. по следующей схеме:

- 1-й день: 300 мг 1 раз в сут.;
- 2-й день: 300 мг 2 раза в сут.;
- 3-й день: 300 мг 3 раза в сут.

При проведении терапии, направленной на коррекцию неврологических проявлений периферической токсичности, необходимо учитывать, что регресс симптоматики наблюдается, как правило, после завершения химиотерапии. Так как больные солидными злокачественными опухолями наряду с химиотерапией нередко получают и другое сопутствующее лечение, целесообразно ограничить назначение препаратов, направленных на коррекцию проявлений нейротоксичности, необходимым минимумом.

7.5.3. Лечение нарушений центральной нервной системы

Эмпирическое лечение токсических церебральных нарушений необходимо начинать уже при I степени тяжести. При достижении II степени следует решать вопрос о редукции дозы цитостатического препарата, прерывании или в некоторых случаях прекращении химиотерапии. Нейротоксичность III–IV степени требует прекращения химиотерапии.

Лечение токсических церебральных нарушений I степени тяжести

Лечение токсических церебральных нарушений I степени тяжести включает прием таблетированных средств в течение 1–2 мес:

ноотропных препаратов:

- холина альфосцерат (глиатилин) 400 мг 2–3 раза в день,
- пирацетам (ноотропил) по 0,8 г утром и днем,
- аминалон (гаммалон) по 0,15–1,25 г 3 раза в день,
- семакс 1% 2–3 капли интраназально 3–4 раза в день и др.,

сосудистых препаратов:

- пентоксифиллин (пентоксиллин, агапурин) 0,1 г 3 раза в день,
- винпоцетин 0,1 г 3 раза,
- ницерголин 0,01 г 3 раза,
- инстенон 1–2 г 3 раза и др.

Используют также средства, улучшающие тканевой обмен (глутаминовую кислоту 1 г 3 раза в день и др.) и блокаторы кальциевых каналов (нимодипин 60 мг 3–4 раза).

По показаниям назначают:

психотропные препараты:

транквилизаторы:

- оксазепам 5–10 мг 1–3 раза в день,
- алпразолам 0,25–0,5 мг 1–3 раза,

антидепрессанты:

- amitриптилин 12,5–25 мг 1–2 раза,
- флуоксетин 20 мг и др.

противосудорожные препараты,

гипотензивные препараты,

мочегонные препараты, а также β-блокаторы.

Лечение токсических церебральных нарушений II степени тяжести

При токсических церебральных нарушениях II степени тяжести целесообразны внутримышечные введения пирацетама (ноотропила) 20% — 5 мл (10–15 введений), далее таблетки по 0,8 г утром и днем, ницерголина (ницерголина) 4 мг (12 введений), далее таблетки по 10 мг 3 раза. По показаниям применяют противосудорожные и психотропные препараты, описанные выше (транквилизаторы, антидепрессанты и др.), гипотензивные средства, β-блокаторы, дофаминовые препараты, витамины и др. В редких случаях при необходимости проводят детоксикацию.

Лечение токсических церебральных нарушений III–IV степени тяжести

Развитие токсических церебральных нарушений III–IV степени тяжести требует активной инфузионной детоксикационной терапии:

- 10% раствор декстрана 400 мл внутривенно,
- альбумин 10% — 200 мл внутривенно,
- глюкоза 5% — 500 мл внутривенно,
- полиглюкин 200 мл внутривенно и др. с применением форсированного диуреза или гемодиализа (по показаниям).

В ряде случаев назначают короткие курсы:

кортикостероидов:

- метилпреднизолон до 30 мг/кг массы тела в сутки внутривенно или внутримышечно,
- дексаметазон 8–24 мг/сут внутривенно или внутримышечно и др.;

антиоксидантов и антигипоксантов:

- токоферол 30% — 6–8 мл/сут внутривенно,
- цитохром С 0,25% — 4–8 мл/сут внутривенно,
- актовегин (солкосерил) 200–800 мг/сут внутривенно и др.;

препаратов, снижающих энергетические потребности мозга:

- диазепам 0,5% — 2–4 мл/сут внутривенно или внутримышечно,
- галоперидол 0,5% — 1–2 мл/сут внутривенно или внутримышечно и др.;

курсовые инфузии препаратов (10–15 инфузий), улучшающих метаболические процессы мозга:

- церебролизин 5–20 мл/сутки внутривенно,
- пирацетам (ноотропил) 20% – 10–20 мл/сут внутривенно и др.);

сосудистые средства:

- пентоксифиллин 5 мл,
- винпоцетин 2 мл внутривенно, капельно на 200 мл 5% раствора глюкозы или физиологического раствора 2 раза в сутки (5–10 капельниц),
- аминофиллин 2,4% – 10 мл внутривенно,
- никотиновая кислота 1% – 1 мл 2 раза в сутки, внутривенно (3–7 введений) с последующим переходом на соответствующие таблетированные формы в течение 1–3 мес.

Желательна комбинированная терапия препаратами ноотропного и сосудистого действия. По показаниям назначают противосудорожные и психотропные препараты (транквилизаторы, антидепрессанты и др.), гипотензивные средства, β-блокаторы, дофаминовые препараты, витамины и др.).

При своевременно начатой корригирующей терапии церебральные симптомы токсичности цитостатиков, как правило, обратимы.

Рекомендованное лечение представляет собой лишь общую схему, подразумевающую вариабельность в зависимости от характера и тяжести нейротоксичности и соматического статуса пациента. Так как больные злокачественными солидными опухолями наряду с химиотерапией нередко получают другое сопутствующее лечение, целесообразно ограничить назначение препаратов, направленных на коррекцию проявлений нейротоксичности, необходимым минимумом.

ГЛАВА 8. ПОСТРЕЗЕКЦИОННЫЕ СИНДРОМЫ ЖЕЛУДКА

Поздние осложнения после резекции желудка получили название постгастрорезекционных синдромов или болезни оперированного желудка (БОЖ).

Практически после каждой операции на желудке и двенадцатиперстной кишке можно обнаружить функциональные и органические расстройства, с которыми сталкивается в своей работе врач-гастроэнтеролог. Клинически значимые нарушения отмечают в среднем у 30–35% больных, перенесших резекцию желудка, и у 15–34% — ваготомию.

Патологические синдромы, развивающиеся после операций на желудке — это особый вид осложнений, связанных с перестройкой пищеварения вследствие операции. Различные оперативные вмешательства на желудке вносят свойственные типу операции изменения в анатомические и функциональные взаимоотношения между органами пищеварительного тракта.

В результате недостаточности процессов адаптации и компенсации после операции происходят изменения в деятельности пищеварительной системы и развиваются различные расстройства функций пищеварительной и других систем организма человека.

При анализе патогенеза послеоперационных патологических синдромов необходимо учитывать следующие физиологические данные:

1. Желудок является резервуаром, в котором пища, принятая в течение нескольких минут, длительное время подвергается двум главным процессам: измельчению и перемешиванию, выполняемым мышечными слоями и секрецией соляной кислоты и пепсиногена для химической обработки пищи, которая отвечает за денатурацию белков, всасывание железа, а также, обладая бактерицидными свойствами, обеззараживает пищу. Кроме того, желудок вырабатывает внутренний фактор Кастла, являющийся обязательным кофактором для всасывания витамина В₁₂. В G-клетках антрального отдела желудка образуется гастрин — пептид, стимулирующий секрецию кислоты.

2. В двенадцатиперстной кишке осуществляется дальнейшее переваривание пищи под влиянием панкреатического сока и желчи, подготовка химуса к внутриполостному, пристеночному перевариванию и всасыванию. Значение pH химуса становится близким к нейтральному (pH 6,0), осмолярность химуса уравнивается с осмолярностью плазмы.

3. Благодаря процессам, происходящим в желудке и двенадцатиперстной кишке, нижележащие отделы кишечника предохраняются от повреждающего воздействия механических, химических и осмотических факторов принятой пищи.

4. Первые 100 см тонкой кишки являются важной зоной избирательного и максимального всасывания. Здесь осуществляется всасывание продуктов гидролиза углеводов (100%), жиров (90–95%), белков (80–90%), водо- и жирорастворимых витаминов. В двенадцатиперстной кишке всасывается кальций, магний, железо.

5. Желудок и двенадцатиперстная кишка — главное звено гормональной системы желудочно-кишечного тракта за счет APUD-системы.

Развитие постгастрорезекционных синдромов связано с тремя основными причинами:

1. Вследствие дистальной обширной резекции желудка удаляется антральный отдел — основной источник гастрина и большая часть кислотопродуцирующей зоны желудка.

2. У перенесших резекцию желудка больных принятая пища вследствие утраты резервуарной функции желудка и исключения желудочного пищеварения быстро попадает

в тонкую кишку без необходимой предварительной обработки. В результате может возникнуть демпинг-реакция и последующие дефекты в переваривании и всасывании.

3. Вследствие резекции желудка по способу Бильрот-II часть важного проксимального отдела тонкой кишки — двенадцатиперстная кишка — остается в стороне от продвигающегося по кишечнику химуса. В результате двенадцатиперстная кишка не принимает должного участия в нейрогуморальной регуляции процессов пищеварения и всасывания. Чем обширнее резекция желудка, тем больше риск возникновения постгастрорезекционных расстройств. После резекций желудка, завершенных наложением гастроеюнального анастомоза, постгастрорезекционные синдромы наблюдаются чаще, чем после резекций желудка с гастродуоденальным анастомозом.

8.1. Факторы, приводящие к развитию постгастрорезекционных синдромов

Факторы, приводящие к развитию постгастрорезекционных синдромов, подразделяются на органические и функциональные.

1. Органические причины развития постгастрорезекционных синдромов:

- При операции гастроэнтероанастомоза создан острый угол между коленом приводящей петли и линией гастроэнтеростомоза. В результате кишка перегибается, и пища в основном поступает в приводящую петлю.
- Ущемление приводящей петли в щелях брыжейки тонкого и толстого кишечника.
- Заворот и ротация длинной приводящей петли.
- Инвагинация приводящей петли в межкишечное соустье, в гастроэнтеростомоз.
- Сдавление приводящей петли образовавшимися спайками.
- Артериомезентериальная компрессия приводящей петли в дистальном отделе двенадцатиперстной кишки.
- Сдавление приводящей петли опухолью.
- Захват в линию швов большого объема кишечной стенки во время операции.

2. Функциональные причины развития постгастрорезекционных синдромов:

- Снижение тонуса и моторики двенадцатиперстной кишки (дуоденостаз).

8.2. Классификация БОЖ

Наиболее полная классификация БОЖ включает:

1. Постгастрорезекционные заболевания

1. Функциональные расстройства:

- демпинг-синдром;
- гипогликемический синдром;
- постгастрорезекционная астения;
- синдром малого желудка;
- синдром приводящей петли (функционального генеза);
- пищевая (нутритивная) аллергия;
- гастроэзофагеальный и еюно- или дуоденогастральный рефлюксы;
- постаготомическая диарея.

2. Органические поражения:

- рецидив язвы, в том числе пептической, и язвы на почве синдрома Золлингера-Эллисона;

- желудочно-кишечный свищ;
- синдром приводящей петли (механического генеза);
- анастомозит;
- рубцовые деформации и сужения анастомоза;
- рак культи желудка;
- пептический дистальный эзофагит, пищевод Барретта;
- постгастрорезекционные сопутствующие заболевания (панкреатит).

3. Смешанные расстройства, главным образом в сочетании с демпинг-синдромом.

II. Постваготомические: рецидив язвы, диарея, нарушения функции кардиальной части желудка с развитием ГЭРБ и пептического эзофагита, нарушение эвакуаторной функции — гастростаз или демпинг-синдром, щелочной рефлюкс-гастрит, желчнокаменная болезнь, панкреатит.

8.2.1. Демпинг-синдром

Среди патологических синдромов после резекции желудка наиболее частым является демпинг-синдром. В последнее время большинство авторов понимают под этим комплекс сосудистых и нейровегетативных и кишечных расстройств, возникающий после приема пищи у больных, перенесших резекцию желудка.

Стремительное поступление пищевых масс в кишечник, кроме неадекватных механических и температурных влияний, вызывает резко выраженный гиперосмотический эффект. Вследствие этого в просвет кишки из сосудистого русла поступают жидкость и электролиты, что приводит к снижению объема циркулирующей плазмы (ОЦП) и вазомоторным проявлениям (расширение сосудов периферического русла).

В результате расширения тонкой кишки и раздражения ее слизистой оболочки в кровь из ее проксимальных отделов выбрасывается серотонин.

Во время атаки демпинга в плазме крови обнаружены различные биологически активные вещества — кинины, субстанция P, вазоактивный интестинальный пептид, нейротензин, энтероглокагон. Они провоцируют возникновение ряда общих и гастроинтестинальных расстройств. Стремительный пассаж химуса по тонкой кишке с неадекватными осмотическими и рефлекторными влияниями провоцирует нарушения гуморальной регуляции за счет изменения внутрисекреторной функции поджелудочной железы (инсулин, глюкагон), активацию симпатико-адреналовой системы.

В клинической картине демпинг-синдрома доминирующими являются приступы резкой слабости с сосудистыми и нейровегетативными расстройствами. Обычно они возникают через 15–20 минут после еды, особенно легкоусваиваемых углеводов (сладких, молочных блюд, хлеба, мучных продуктов, супов, сладких фруктов, соков).

Тяжесть приступов колеблется от кратковременной общей слабости до пароксизмов полного физического бессилия. Длительность их может быть от 20–25 минут до нескольких часов и находится в прямой зависимости от тяжести заболевания. Демпинг-синдром чаще встречается у пациентов, прооперированных по методу Бильрот-II.

Анализ характера жалоб позволяет разграничивать пять их категорий.

1. Сосудистые и нейровегетативные: приступы слабости, сердцебиение, побледнение или чувство жара с покраснением лица, дрожание пальцев и кисти, головокружение, потемнение в глазах, холодный пот, неприятное ощущение в верхней части туловища, чувство прилива, жара, гиперемия лица. Эти жалобы непосредственно связаны с приемом пищи и наблюдаются исключительно во время демпинг-приступа.

2. Диспептические и абдоминального дискомфорта: отсутствие аппетита, тошнота, урчание в животе, жидкий неустойчивый стул, запоры. Данная категория жалоб связана с нарушением моторно-эвакуаторной деятельности ЖКТ и расстройствами внешнесекреторной функции поджелудочной железы.

3. Жалобы, связанные с недостаточным пищеварением и нарушениями метаболического порядка: исхудание, анемия, общее ослабление организма, понижение трудоспособности, физическое бессилие.

4. Различные болевые ощущения, обусловленные чаще всего воспалительным процессом в гепатопанкреатодуоденальной системе, дуоденостазом и спаечным процессом в брюшной полости. Для демпинг-синдрома в чистом виде болевой синдром не характерен.

5. Психоневрологические нарушения и астенизация личности: раздражительность, плаксивость, бессонница, головные боли, неуравновешенность, фиксационная неврас-тения.

Демпинг-синдром характеризуется длительным и торпидным течением. Как правило, приступы возникают у больных в первый же год после операции с расширением ассортимента потребляемых продуктов. Если в первые 2–3 года после операции основными проявлениями болезни являются приступы слабости, возникающие после приема пищи, то с течением времени к клинической картине демпинг-синдрома присоединяются жалобы, связанные с физической и нервно-психической астенизацией личности.

В далеко зашедших случаях приступы не носят такого яркого характера, как в первые годы заболевания. У таких больных теперь на первый план выступают истощение, общая физическая слабость, снижение или потеря трудоспособности, импотенция, различные невротические расстройства. Все эти нарушения укладываются в образование «постгастрорезекционной астении». На основании жалоб, клинической картины, состояния питания и степени потери трудоспособности оценивается тяжесть демпинг-синдрома.

Стратификация демпинг-синдрома

Демпинг-синдром 1 степени — это легкая форма заболевания, характеризующаяся слабо выраженными клиническими и непродолжительными по времени (10–15 минут) приступами слабости или недомогания после приема легкоусваиваемых углеводов (сладких, молочных блюд, хлеба, мучных продуктов, супов, сладких фруктов, соков). При соблюдении диеты и режима питания больные чувствуют себя хорошо и трудоспособны. Дефицит массы тела до 3–5 килограммов, но питание удовлетворительное. При исследовании сахарной кривой гипергликемический коэффициент не превышает 1,5–1,6. Пульс во время демпинг-синдрома учащается на 10 ударов в минуту, систолическое давление снижается на 5 мм рт. ст. Эвакуация бария из желудка совершается в течение 15–20 минут, а пищевого завтрака — в течение 60–70 мин. Время нахождения контрастного вещества в тонком кишечнике длится не менее 5 часов.

Демпинг-синдром 2 степени характеризуется клиническими проявлениями средней тяжести. Приступы могут проявляться после приема любой пищи и длиться 30–40 минут, по своей яркости они имеют более выраженный характер. Стул неустойчивый. Трудоспособность снижена. Дефицит массы тела составляет 8–10 кг. Гипергликемический коэффициент доходит до 1,6–1,7. Пульс во время приступа учащается на 10–15 ударов, артериальное давление снижается на 5–10 мм рт. ст. Культия желудка опорожняется от бария в течение 10–15 минут, от пищевого завтрака — за 30–40 минут. Время нахождения бария в тонком кишечнике не более 3–3,5 часов.

Демпинг-синдром 3 степени — тяжелая форма заболевания. Расстройства возникают после каждого приема пищи и продолжаются 1,5–2 часа. Больные во время приступа вынуждены лежать, т.к. при попытке встать наступает обморок. Боязнь приема пищи и резкие нарушения в процессе пищеварения и усвоения пищи приводят больных к истощению. Изнуряющий понос. Трудоспособность значительно снижена, больные имеют инвалидность 2 группы. Дефицит массы тела до 13–15 кг. Гипергликемический коэффициент 2,0–2,5. Во время приступа заболевания пульс учащается на 15–20 ударов, систолическое давление снижается на 10–15 мм рт. ст. Эвакуация бария из культи желудка совершается в течение 5–7 минут, пищевого завтрака — за 12–15 минут. Время нахождения бария в тонком кишечнике не более 2–2,5 часов.

Демпинг-синдром 4 степени также относится к тяжелой форме заболевания. У этой категории больных к вышеописанным проявлениям присоединяются еще дистрофические изменения внутренних органов, значительное истощение, доходящее до кахексии, гипопроотеинемия, безбелковые отеки, анемия. Больные совершенно нетрудоспособны, нередко нуждаются в постороннем уходе. Ряд авторов объединяют 3 и 4 степени в одну — тяжелую степень. Данную градацию следует понимать условно, т.к. при определении степени тяжести заболевания часто приходится принимать во внимание наличие других патологических синдромов, функциональное состояние поджелудочной железы и печени, степень компенсации процессов пищеварения и данные копрологических исследований, картину крови. Диагностика демпинг-синдрома при наличии характерной симптоматики не вызывает затруднений. Быстрая эвакуация бариевой взвеси («сброс») из культи желудка и ускоренный пассаж по тонкой кишке, характерная гликемическая кривая после углеводной нагрузки подтверждают диагноз.

Основные принципы лечебного питания при демпинг-синдроме

1. Частое дробное питание небольшими порциями (5–7 раз в день, каждые 2–2,5 часа); принимать пищу следует медленно, тщательно разжевывать пищу.

2. Ограничение продуктов и блюд, наиболее часто вызывающих демпинг-синдром: легкоусвояемых углеводов (сладких, молочных блюд, хлеба, сдобных и мучных продуктов, супов, сладких фруктов, соков), очень горячих и очень холодных блюд, жидких, протертых молочных каш, картофельного пюре.

3. Недопустимость приема жидкости вместе с остальными блюдами, т.е. чай, молоко, 3-е блюдо (компот, вода) в обед и кефир вечером следует употреблять через 20–30 минут после основного приема пищи. Количество жидкости за один прием не должно превышать 1 стакана.

4. По возможности ложиться на 10–15 мин после еды в горизонтальное положение на левый бок, особенно после обеда.

5. На несколько первых месяцев после операций исключить все молочные и кисломолочные продукты с целью снижения нагрузки на тонкую кишку лактозой (молочным сахаром), так как ферментативная активность тонкой кишки вследствие дезадаптации пищеварения в первые 3–4 месяца снижается, что вызывает плохое усвоение таких продуктов.

6. Пища должна содержать достаточное количество пектина (запеченные яблоки, абрикос, свекла, слива, тыква, морковь).

7. Принцип приема пищи: в начале приема пищи употребляется белок (яичный белок, сыр, мясо, рыба), а затем присоединяются углеводы (крупы, овощи, супы). Запрещено употребление углеводов натошак и с отсутствием белка в блюде.

В первые 3 месяца целесообразно использование диеты Р (полупротертый вариант).

Целевое назначение

Уменьшение послеоперационных воспалительных явлений в желудочно-кишечном тракте, усиление процессов послеоперационного заживления тканей, предотвращение развития осложнений и неблагоприятного течения заболевания.

Общая характеристика

Физиологически полноценная диета с высоким содержанием белка, нормальным содержанием сложных углеводов, нормальным содержанием жира, с ограничением механических и химических раздражителей слизистой оболочки и рецепторного аппарата желудочно-кишечного тракта, с максимальным ограничением азотистых экстрактивных веществ (особенно пуринов), тугоплавких жиров, продуктов расщепления жира, получающихся при жарении (альдегиды, акролеины), с исключением сильных стимуляторов желчеотделения и секреции поджелудочной железы и кишечных желез, с исключением продуктов и блюд, вызывающих демпинг-синдром (сладких, жидких молочных каш, например, манной, сладкого молока, сладкого чая, горячего жирного супа и др.). Диета с малым содержанием поваренной соли.

При выраженном демпинг-синдроме рекомендуется раздельный прием жидкой и твердой части рациона: жидкость употреблять через 30 минут после приема плотной пищи, во время обеда сначала надо съесть второе блюдо, а затем — первое. Употреблять пищу лежа в постели. Режим питания дробный — 5–6 раз в день.

Кулинарная обработка

Все блюда готовят в вареном виде или на пару, полупротертые. Третьи блюда в обед несладкие (без сахара). Температура пищи: горячие блюда — не выше 55–65 °С, холодные — не ниже 15 °С.

Рекомендуемые продукты и блюда:

— хлебные изделия — пшеничный хлеб вчерашней выпечки, сухарики из пшеничного хлеба, печенье несдобное малосладкое; хлеб разрешается не ранее, чем через 1 месяц после операции;

— супы — на овощных, крупяных отварах, исключая белокочанную капусту и пшено;

— мясные и рыбные блюда — различные блюда из нежирного мяса (говядина, курица, индейка, кролик, телятина) с удалением сухожилий, нежирной рыбы (треска, судак, сазан, щука, навага, лещ, серебристый хек, карп) в рубленом виде (пюре, суфле, кнели, фрикадельки, рулеты, котлеты); эти изделия отвариваются, или приготавливаются на пару, или запекаются (с предварительным отвариванием);

— яйца и яичные изделия — яйцо всмятку, не более 1 яйца в день, омлет паровой белковый;

— молоко и молочные продукты — молоко и его продукты исключаются; кефир включается через 2 месяца после операции; сметана — только как приправа; творог не кислый свежеприготовленный протертый не чаще 2-х раз в неделю;

— овощи и зелень — овощи отварные протертые; капуста только цветная, отварная, с маслом, кабачки и тыква тушеные; морковное, свекольное, картофельное пюре;

— фрукты, ягоды, сладости — натуральные фрукты и ягоды, свежие и сухие в виде несладких протертых компотов, киселей, желе, муссов; яблоки печеные без сахара; не разрешаются фрукты и ягоды с грубой клетчаткой (груша, айва); можно давать компоты без сахара; сахар, мед, варенье резко ограничивают;

— крупяные и макаронные изделия — несладкие вязкие каши, пудинги, запеканки из риса, геркулеса; манная крупа исключается; макаронные изделия только в виде лапши или вермишели;

— жиры — масло сливочное, подсолнечное рафинированное; не жарить, а добавлять в блюда в натуральном виде;

— закуски — сыр неострый (Маасдам, Гауда, Олтермани) тертый, икра паюсная или зернистая, в небольшом количестве, студень из вываренных ножек и отварного мяса на желатине (без экстрактивных веществ);

— соусы — на овощном отваре, сметанные соусы на сливочном масле; мука для соусов не пассеруется с маслом;

— напитки и соки — несладкие фруктовые, ягодные и овощные (кроме виноградного, цитрусового) соки, разбавленные, не концентрированные; отвар из плодов шиповника, некрепкий чай, цикорий.

Запрещаются: жареные блюда, изделия из сдобного и горячего теста, мозги, печенка, почки, легкие. Мясные, рыбные, грибные супы, щи, борщи. Соления, копчения, маринады; острые и соленые блюда, острые приправы, мясные, рыбные и другие закусочные консервы, копченая колбаса; продукты, богатые холестерином (жирные сорта мяса, курицы, сало, желток куриного яйца, сливки, коровье молоко повышенной жирности, сметана и др.); холодные и газированные напитки, шоколад, какао, мороженое; алкоголь во всех видах; капуста белокочанная, бобовые, шпинат, щавель, грибы, редис, брюква, лук, чеснок, пряности. Продукты, богатые органическими кислотами: кислые сорта ягод и фруктов — клюква, крыжовник, красная и черная смородина, красная вишня, лимоны, кислые сорта яблок.

Примерное меню протертого варианта диеты № Р:

— 1-й завтрак: омлет белковый паровой; каша гречневая, без сахара; чай;

— 2-й завтрак: биточки мясные; яблоко печеное, без сахара;

— обед: суп перловый протертый, с морковью; котлеты мясные паровые с морковным пюре, компот из сухофруктов протертый (без сахара);

— полдник: творожный пудинг без сахара;

— ужин: рыба отварная с картофельным пюре или рулет мясной паровой, чай.

В дальнейшем переходят на непротертый вариант диеты, при этом оставляя ту же кратность приема пищи. Через 1–1,5 года при отсутствии симптоматики пациент может переходить на общий стол, но с соблюдением принципов дробности питания и ограничения продуктов и блюд, провоцирующих демпинг-синдром.

8.2.2. Гипогликемический синдром

Гипогликемический синдром (ГС) известен также как поздний демпинг-синдром и является, по существу, его продолжением. ГС встречается у 5–10% больных.

Считается, что в результате ускоренного опорожнения культи желудка в тощую кишку попадает сразу большое количество готовых к всасыванию углеводов. В крови быстро и резко повышается уровень сахара, гипергликемия вызывает ответную реакцию системы гуморальной регуляции с избыточным выделением инсулина.

Увеличение количества инсулина приводит к падению концентрации сахара и развитию гипогликемии. Диагностика ГС основывается на характерной клинической картине. Синдром проявляется мучительным чувством голода, спастической болью в эпигастрии, слабостью, усиленным потоотделением, чувством жара, сердцебиением, головокруже-

нием, потемнением в глазах, дрожанием всего тела, иногда потерей сознания. Приступ возникает через 2–3 ч после еды и длится от нескольких минут до 1,5–2 ч. Гликемическая кривая после нагрузки глюкозой у большинства больных отличается быстрым и крутым подъемом и столь же резким падением концентрации сахара в крови ниже исходного уровня.

ГС часто сочетается с демпинг-синдромом, но может наблюдаться и изолированно.

Принципы лечебного питания при ГС

На высоте приступа — назначение легко усваиваемых углеводов в небольших количествах. С целью профилактики синдрома — частое, дробное питание (шестиразовое). Если гипогликемия носит отчетливый реактивный характер после предшествующей ей гипергликемии, необходимо ограничить углеводы до 150–200 г и полностью исключить легко всасываемые углеводы.

В дальнейшем постепенное увеличение количества углеводов до 200–350 г. В амбулаторных условиях рекомендуется диета, состоящая из 200–300 г хлеба, до 20–40 г сахара, не более 30–40 г крупы. Исключаются сладкие, сдобные блюда и продукты из теста. Разрешаются мясо, овощи, фрукты, зелень, кисломолочные продукты.

Частота приема пищи — не менее 5 раз в день.

8.2.3. Синдром приводящей петли

После резекции желудка по Бильрот-II у ряда оперированных пациентов развивается синдром приводящей петли (СПП).

Развитие данного синдрома происходит по двум основным причинам:

- 1) нарушен (замедлен) пассаж дуоденального содержимого (приводящей петли) в отводящую петлю;
- 2) эвакуация желудочного содержимого происходит активнее в приводящую петлю, нежели в отводящую.

По литературным данным, синдром приводящей петли встречается в объеме от 5,5 до 42% больных, перенесших резекцию желудка по Бильрот-II.

Клинически он проявляется тошнотой, горечью во рту, нарастающим чувством тяжести в правой подложечной области, больше справа, отрыжкой. Указанные симптомы равномерно нарастают, в особенности после приема молока и жирной пищи, потом возникает обильная рвота с примесью желчи и без нее, после которой наступает существенное облегчение.

В тяжелых вариантах рвота носит изнуряющий характер, нарушается переваривание и усвоение пищи, в кале содержится существенное количество непереваженного жира и мышечных волокон, больные равномерно теряют в весе и слабеют.

Классификация синдрома приводящей петли

Классификация СПП:

I. ПО ЭТИОПАТОГЕНЕЗУ — СПП органического генеза (95% причин СПП):

А. Патологическая извитость (кинг-кинг) и ангуляция приводящей петли (ПП);

Б. Формирование внутренних грыж:

Б1 — впередиободочной,

Б2 — позадиободочной;

В. Ущемление ПП в окне мезоколон, стеноз ПП, инвагинация ПП;

Г. Заворот, узлообразование ПП;

Д. Спайкообразование в области ПП — СПП функционального генеза:

1. Спастическая-гипертоническая дискинезия.

2. Гипотоническая дискинезия, атония Б1-Б2.

II. ПО ТЕЧЕНИЮ:

- хронический СПП,
- острый СПП.

Различают острый и хронический синдром приводящей петли.

Острая непроходимость 12-перстной кишки и приводящей петли являются сравнительно редким осложнением после резекции желудка. Острая непроходимость возникает в первые дни после операции и практически постоянно вызывается механическими причинами: ущемлением позади брыжейки кишечной петли, анастомозированной с желудком, перекрутом приводящей петли, спайками, инвагинацией отводящей петли в приводящую, дефектами техники операции и т.д. Однако описаны случаи развития острого СПП через годы после операции (что необходимо помнить!).

Острая непроходимость 12-перстной кишки постоянно протекает тяжело. Схваткообразные боли появляются в эпигастрии традиционно после еды. К болям присоединяется рвота желудочным содержимым и постоянно без примеси желчи, т.к. при остром СПП не происходит декомпрессии приводящей петли, что приводит к нарушению внутристеночной микроциркуляции с последующим некрозом.

Общее состояние быстро ухудшается, развивается клиническая картина, напоминающая шок. Живот напряженный и болезненный. При пальпации в эпигастральной области определяется опухолевидное образование. В крови и моче возрастает количество диастазы. Последним обстоятельством разъясняется ошибочный диагноз панкреатита, усугубляемого у этих больных в послеоперационном периоде.

Равномерно развивается некроз приводящей петли и перитонит. Время от времени наблюдается желтуха, вызванная затруднением эвакуации желчи из желчных путей. Исцеление острой непроходимости приводящей петли обязано быть постоянно оперативным, ибо без своевременно выполненной операции осложнение неизбежно заканчивается летальным исходом. Срочное оперативное вмешательство может заключаться в освобождении ущемленной петли кишки, наложении энтероанастомоза, резекции омертвевшего участка кишки, пересечении сдавливающих странгуляций и т.д.

Чаще встречается хроническая форма непроходимости 12-перстной кишки и приводящей петли.

Причинами ее могут быть как механические, так и функциональные нарушения проходимости кишечника.

К механическим факторам относятся:

- 1) очень длинная приводящая петля без брауновского соустья;
- 2) очень маленькая приводящая петля, которая в итоге дополнительного фиксирования к малой кривизне может сформировать перегиб кишки;
- 3) горизонтальное размещение линий желудочно-кишечного анастомоза, благодаря чему часть пищи поступает в приводящую петлю, а далее в 12-перстную кишку, вызывая в ней дуоденостаз; так как сила сокращений культи желудка больше, чем 12-перстной кишки, то поступившая пища может задержаться там более либо менее длительно;
- 4) выпадение слизистой оболочки приводящей петли в желудок либо в отводящую петлю;
- 5) ротация приводящей петли вокруг собственной продольной оси;
- 6) рубцы, спайки, опухоли либо язвенный стеноз приводящей либо отводящей петель;
- 7) антиперистальтическое размещение кишки для анастомоза.

Функциональный синдром приводящей петли может быть вызван:

- 1) спазмами приводящей и отводящей петель либо сфинктеров 12-перстной кишки;
- 2) нарушением нервной регуляции 12-перстной и тощей кишки в итоге перерезки нервных веток во время операции;
- 3) имевшимся дооперационным дуоденостазом.

По тяжести клинической картины можно выделить 4 степени тяжести СПП.

К 1-й степени синдрома относят больных, у которых есть легкие расстройства типа срыгиваний, рвоты желчью 1–2 раза в месяц, чаще связанные с приемом молока. Диспептические нарушения и болевые чувства практически не беспокоят больных, общее состояние удовлетворительное, трудоспособность не нарушена.

2-я степень синдрома характеризуется средней тяжестью проявления заболевания. Рвота с желчью возникает 2–3 раза в неделю, количество рвотных масс достигает 200–300 мл. Возникновению рвоты предшествует появление чувства полноты в правом подреберье и эпигастрии после еды, в особенности после жидкой пищи и молока. Рвота приносит облегчение. У данной категории больных имеет место понижение трудоспособности, утрата в весе.

К 3-й степени синдрома относятся случаи, когда рвота возникает практически раз в день, размер рвотных масс достигает 400–500 мл и более. После еды появляются распирающие боли в правом подреберье и подложечной области. Для облегчения состояния больные без помощи других вызывают рвоту. Типично истощение, существенное понижение трудоспособности.

4-я степень заболевания характеризуется, не считая вышеуказанных признаков, резкими расстройствами питания и обмена веществ (безбелковые отеки, резкое истощение, гипопроотеинемия, малокровие), а также значительными дистрофическими конфигурациями со стороны паренхиматозных органов. Рентгенологическое исследование больных с синдромом приводящей петли с помощью BaSO_4 показало, что он вызван в большей степени не рефлюксом в приводящую петлю, а застоем дуоденального содержимого по разным функциональным и механическим причинам.

Консервативное лечение СПП малоэффективно, может применяться лишь при его легкой степени и сводится к щадящей диете, противовоспалительной терапии, повторным промываниям желудка. Устраняют гипопроотеинемия и анемию. Назначают переливание крови и плазмы, спазмолитические средства и витамины.

Существует несколько видов оперативных вмешательств при СПП.

1. Более частой операцией является реконструктивная гастроэнтероанастомозопластика, которая наряду с синдромом приводящей петли излечивает демпинг-синдром, в сочетании с которым он частенько встречается.

2. Реконструктивный Y-образный анастомоз по Ру.
3. Дуоденоэнтероанастомоз.
4. Энтероэнтероанастомоз по Брауну.
5. Резекция 12-перстной кишки.
6. Подшивание приводящей петли к малой кривизне желудка.
7. Перевод резекции желудка по Бильрот-II в Бильрот-I.
8. Подшивание приводящей и отводящей петель к задней париетальной брюшине.

Питание при синдроме приводящей петли

В основе патогенеза синдрома приводящей петли лежит нарушение эвакуации содержимого из приводящей петли вследствие ее перегибов, образования спаек, нарушения моторной функции из-за изменения нормальных анатомических взаимоотношений.

Синдром приводящей петли обычно развивается в течение первого года после операции. Он проявляется сильными болями в эпигастрии и правом подреберье, рвотой желчью после еды. В промежутках между приемами пищи больные испытывают чувство тяжести в верхней части живота в результате заброса кишечного содержимого обратно в желудок, накопления жидкости и пищи в приводящей петле и в культе желудка.

Тактика восстановительного лечения и диетического питания при синдроме приводящей петли такая же, как и при демпинг-синдроме.

8.2.4. Пептическая язва анастомоза и тощей кишки

Предпосылкой появления пептической язвы после резекции желудка является наличие свободной соляной кислоты в желудочном соке, которая становится патогенетическим фактором в развитии язвы на соустье либо анастомозированной петле.

Источником соляной кислоты могут быть оставленные в итоге экономной резекции желудочные железы тела и дна, продуцирующие соляную кислоту и пепсин.

На втором месте стоит технически неправильно выполненная операция, когда оставляется пилорический отдел желудка совместно со слизистой оболочкой, которая выделяет гормон гастрин, являющийся мощным возбудителем кислотопродуцирующих желудочных желез.

Третьей предпосылкой появления свободной соляной кислоты является синдром Золлингера-Эллисона, для которого характерна триада: пептическая язва после резекции желудка (даже субтотальной), высокая желудочная секреция, наличие опухоли поджелудочной железы из островковой ткани. Гастрэктомия является на сегодняшний день операцией выбора при синдроме Золлингера-Эллисона, т. к. оставление даже небольшой части желудка приводит к рецидиву пептической язвы.

Причиной образования пептической язвы анастомоза может быть резекция желудка, при которой накладывается брауновское соустье, либо анастомоз по Ру. При обеих этих модификациях щелочное содержимое 12-перстной кишки не орошает желудочно-кишечное соустье, а переходит по межкишечному соустью в отводящую петлю.

Подавляющая большая часть язв анастомоза и тощей кишки появляются через 6–12 месяцев после операции. Пептические язвы чаще склонны к пенетрации и кровотечению, чем первичные язвы желудка и 12-перстной кишки.

Клинические проявления пептической язвы

Жалобы при пептической язве имеют ряд особенностей, отличающих их от жалоб при заболеваниях гепатопанкреатодуоденальной области воспалительного характера. Если при хроническом панкреатите, холецистопанкреатите боль практически постоянно связана с приемом пищи, то для пептической язвы типично то, что боль успокаивается либо совсем проходит после приема пищи.

Прием острой и кислой пищи увеличивает болевой синдром. Интенсивность боли при пептической язве, в особенности при ее пенетрации, существенно выше, чем при язвенной болезни.

Локализация боли при пептической язве также имеет свои особенности. Если для язвы 12-перстной кишки типично наличие боли в эпигастриальной области, правее от срединной линии, то при пептической язве боль локализована в подложечной области, слева от срединной линии и несколько ближе к пупку, то есть соответствует проекции желудочно-кишечного анастомоза.

При пенетрации язвы в поджелудочную железу либо брыжейку кишки боль иррадирует в спину. Болевой синдром при пептической язве не носит сезонный характер, как при язвен-

ной болезни. При пальпации живота определяется болезненность в эпигастральной области, больше слева. При наличии воспалительного инфильтрата либо пенетрации язвы в переднюю брюшную стенку пальпируется плотное болезненное опухолевидное образование. Остальных характерных для пептической язвы данных физикального обследования не отмечается.

Пептическую язву гастроэнтероанастомоза рентгенологически диагностировать тяжело, так как спаечный процесс, рубцовые карманы маскируют язвенную нишу. Для диагностики пептической язвы удачно используют фиброгастроскопию.

Характерна локализация пептических язв. В подавляющем большинстве случаев они размещаются на отводящей петле либо в зоне анастомоза, совсем редко в приводящей петле. Это подтверждает роль кислотно-пептического фактора в возникновении этих язв, так как разъедающему действию подвергается только анастомозированная часть узкой кишки и в особенности ее отводящая часть.

Пептические язвы, по сравнению с язвами желудка, имеют огромную склонность к пенетрации. Это может быть пенетрация в брыжейку поперечноободочной либо тощей кишки, в поджелудочную железу, в переднюю брюшную стенку. Пептические язвы могут рубцово деформировать отводящую петлю, что является органической предпосылкой синдрома приводящей петли.

Питание при пептических язвах анастомоза и гастрите культи желудка

В механизмах развития пептических язв анастомоза и гастрита культи желудка первостепенное значение придается агрессивному действию желудочного сока и развитию хеликобактерной инфекции. Кроме того, имеет значение забрасывание дуоденального и кишечного содержимого в желудок, слабая перистальтическая функция культи желудка и быстрое опорожнение ее после еды.

Клиника пептической язвы анастомоза сходна с проявлениями язвенной болезни, но симптомы заболевания обычно более интенсивны, периоды обострения более длительны, чем при язве, по поводу которой была произведена операция. Характерны снижение аппетита, потеря массы тела.

Больных следует перевести на протертый вариант диеты № 1Р с повышенным количеством белка. Протертая диета назначается до стихания обострения (иногда на достаточно длительный срок — до 2–3 месяцев). В дальнейшем больным может быть рекомендован непротертый вариант диеты № 1Р.

8.2.5. Дуоденогастральный, еюногастральный и гастроэзофагеальный рефлюксы

Дуоденогастральный или еюногастральный рефлюкс возникает из-за разрушения клапанного аппарата привратника. Дуоденогастральный или еюногастральный рефлюкс приводит к развитию гастрита, энтеролизации слизистой оболочки желудка, повышает риск развития рака культи желудка.

Гастроэзофагеальный рефлюкс возникает из-за нарушения функции нижнего пищеводного сфинктера. Гастроэзофагеальный рефлюкс приводит к развитию эзофагита, осложняется развитием пищевода нижнего кровотока.

8.2.6. Синдром малого желудка

Синдром малого желудка или синдром культи желудка

Ряд симптомов, наблюдающихся после приема пищи у пациента, перенесшего резекцию желудка, связан с так называемым синдромом малого желудка. Синдром малого желудка возникает вследствие уменьшения объема желудка после резекции, а также при рубцевании сформированного желудочно-кишечного соустья.

В отдаленные сроки после операции этот синдром наблюдается в 3,5% случаев. Синдром малого желудка характеризуется ощущениями полноты, тяжести и распирающей в подложечной области, возникающими сразу же после еды и продолжающимися в течение 1 часа, быстрой насыщаемостью и невозможностью съесть за раз сколько-нибудь значительное количество пищи. Иногда при этом возникают тупые боли в подложечной области, отрыжка, тошнота.

По существу, синдром малого желудка связан с уменьшением резервуарной функции желудка после его резекции, ваготомии или обеих операций. Состояние развивается чаще после удаления более 80% объема желудка. Симптомы обычно проявляются мягко, но приводят, как правило, к потере веса, нарушению питания и анемии. Однако помимо этого обстоятельства определенную роль играют и гастритические изменения, развивающиеся в культе желудка, отек и воспалительная инфильтрация ее слизистой оболочки, изменения тонуса культи. Поэтому термин «синдром малого желудка» не отражает в достаточной мере все факторы, имеющие значение в его формировании. Термин «синдром культи желудка» более полно отражает не только выпадение резервуарной функции желудка, но и поражения культи иного характера (гастритические, двигательные).

Клинически выделить синдром культи желудка в изолированную клиническую картину возможно далеко не всегда.

Лечение

Лечение синдрома малого желудка или синдрома культи желудка, главным образом, диетическое. Основой может явиться диета № 1 по М. И. Певзнеру с коррективами: прием не более 2 блюд за один раз и не более стакана жидкости за один раз, шестикратный прием пищи. Диета содержит до 300–350 г углеводов, 100–120 г белков (если нет симптомов пищевой аллергии), повышенное количество витаминов. Особенное внимание придается железу, витамину В₁₂. Обязательный их мониторинг по анализам крови не позже трех месяцев после операции.

Пребывание на этой диете длится не менее 2–3-х месяцев. В дальнейшем разрешают непротертую пищу, мягкие овощи и фрукты, постепенный переход на рациональный стол.

Рекомендуется применение панкреатических энзимов на каждый прием пищи с обязательным контролем за состоянием стула для правильной коррекции количества единиц ферментов.

Оперативное лечение показано пациентам с тяжелыми симптомами, резистентным к диете и медикаментозному лечению. Хирургическое вмешательство состоит в создании резервуара из дубликатуры тонкой кишки, выполняемого в различных вариантах. Наиболее распространены операции «TannerRoux-19 pouch» или «Hunt-Lawrence». И хотя благоприятный результат может быть получен в 50% случаев, значительное число осложнений в виде стаза, дилатации, язвообразования в петле или резервуаре диктуют строгие показания и понимания операции, как «меры отчаяния».

Профилактика пострезекционных расстройств сводится к своевременному переходу от медикаментозной терапии к хирургическому лечению до развития тяжелых осложнений, применению оптимальных патогенетически обоснованных методов операции (ваготомии с органосберегающими операциями, а при показаниях к резекции — первичное выполнение Y-образного желудочно-кишечного анастомоза). Такая тактика позволяет сохранить высокое качество жизни большинства оперированных больных в отдаленные сроки после хирургического лечения.

8.2.7. Постгастрорезекционная (агастральная) астения

Удаление желудка приводит к быстрому его опорожнению от пищи и нарушению фазы желудочного пищеварения. Это приводит к нарушению обмена веществ и вторичной патологии кишечника, поскольку в тонкую кишку поступает химически и механически неподготовленная пища. Нарушается обмен витаминов. Возникает анемия (железо- и В₁₂-дефицитная).

Клинические проявления астенического синдрома

Астенический синдром является поздним послеоперационным осложнением резекции желудка.

Частота его появления находится в прямой зависимости от уровня резекции желудка. Большое значение в патогенезе этого состояния имеет нарушение секреторной и моторной функций культи резецированного желудка, изменение секреции желчи и панкреатического сока. В патогенезе определенное значение имеет быстрый пассаж по тощей кишке, нарушение всасывания железа и витаминов.

Для больных характерны быстрая утомляемость, общее недомогание, похудание, признаки гиповитаминоза, склонность к гипотензии и обморочным состояниям, нервно-психические нарушения. Общая слабость усиливается чаще всего после еды, особенно богатой углеводами. Наблюдаются различные диспептические явления: пониженный аппетит, отрыжка, срыгивание горькой жидкостью, ощущение тяжести в подложечной области. Характерным симптомом является расстройство кишечной деятельности, выражающееся в появлении (особенно после молочной и жирной пищи) громких кишечных шумов и поноса.

Питание при астеническом синдроме

Диетические рекомендации больному с агастральной астенией заключаются в назначении высокобелковой диеты № 1Р. Из рациона исключаются непереносимые больным продукты, также рацион обогащается специализированными белкововитаминными продуктами, смесями для энтерального питания и высококалорийными диетическими продуктами.

8.3. Метаболические постгастрорезекционные нарушения

Метаболические нарушения развиваются чаще после обширной резекции желудка, которая существенно изменяет функциональный синергизм органов пищеварительной системы. В патогенезе этих нарушений, по-видимому, существенную роль играет не только удаление значительной части органа, но и выключение пассажа пищи через двенадцатиперстную кишку (если резекция выполнена по способу Бильрот-II).

Метаболические нарушения могут сопровождать другие постгастрорезекционные синдромы, как бы вплетаясь в их клиническую картину, или иногда имеют самостоятельное значение.

Среди многих причин метаболических нарушений можно отметить снижение объема пищи, непереносимость отдельных продуктов, нарушение абсорбции жира и белка, усвоения витаминов и минеральных веществ.

8.4. Методы лечения постгастрорезекционных нарушений

8.4.1. Медикаментозные методы лечения

Медикаментозные методы лечения при демпинг-синдроме

Наряду с диетой в терапии больных демпингом целесообразно использовать медикаментозные средства.

С целью нормализации моторно-эвакуаторной функции верхних отделов пищеварительного тракта рекомендуется назначать:

— при преобладании гастро- и дуоденостаза:

сульпирид внутримышечно по 2 мл 2 раза в день, для пролонгированной терапии — внутрь по 50 мг 2–3 раза в день до еды,

метоклопрамид (церукал) внутримышечно по 2 мл 2 раза в день, для пролонгированного лечения — мотилиум 10 мг или ганатон 50 мг внутрь 3 раза в день;

— при спастических дискинезиях, гипермоторных расстройствах:

тримебутин 300 мг по 1–2 табл. 3 раза в сут., спазмолитики (дротаверин, мебеверин) и М-холиноблокаторы — гиосцина бутилбромид (бускопан) по 2 табл. 3 раза в день.

В случаях резистентности применяется соматостатин (сандостатин 50–100 мкг 2 раза в день подкожно).

Для коррекции процессов пищеварения и всасывания применяют пищеварительные ферменты: креон (1–2 драже 3–4 раза в день), дозой в зависимости от состояния стула и наличия диспепсии. Назначают один из перечисленных препаратов перед едой на длительный срок.

С целью устранения избыточного микробного роста в верхних отделах пищеварительного тракта используют антибактериальные средства.

Показана комплексная витаминотерапия [витамины В₁ (тиамин), В₂ (рибофлавин), В₆ (пиридоксин), В₁₂ (цианокобаламин), В₁₅ (пангамовая кислота)], особенно при тяжелом демпинге в стадии нарушенного всасывания и развивающейся дистрофии.

Медикаментозные методы лечения при синдроме приводящей петли

Чувство жжения в эпигастрии с утренними рвотами, содержащими желчь, могут поддаваться лечению прокинетическими препаратами, такими, как метоклопрамид (церукал), или домперидон (мотилиум), по 10 мг 3 раза в день, или алюминийсодержащими антацидами (маалокс, фосфалюгель по 10–20 мл «по требованию»).

Также может улучшать состояние больных антибактериальная терапия.

Медикаментозные методы лечения при рецидивных пептических язвах

При рецидиве язвы необходима длительная адекватная медикаментозная терапия. Используются ингибиторы протонной помпы омепразол, эзомепразол, рабепразол и другие лекарственные средства по схемам, рекомендуемым для больных с обострением язвенной болезни.

Медикаментозные методы лечения при дуоденогастральном, еюногастральном и гастроэзофагеальном рефлюксах

Консервативное лечение включает использование: ингибиторов протонной помпы (омепразол, рабепразол, эзомепразол).

8.4.2. Хирургические методы лечения

Хирургические методы лечения при демпинг-синдроме

Тяжелый демпинг-синдром, по мнению большинства специалистов, является показанием к хирургическому лечению. Основной смысл реконструктивных операций состоит в замедлении опорожнения оперированного желудка. Наиболее распространенной операцией является реконструктивная гастроэюнодуоденопластика (интерпозиция между культи желудка и двенадцатиперстной кишкой тонкокишечного сегмента).

Хирургические методы лечения при синдроме приводящей петли

Выраженная рвота желчью, не купирующаяся медикаментозными средствами, является показанием для хирургической ревизии.

С целью хирургической коррекции используют следующие операции:

- наложение гастроэнтероанастомоза по Ру;
- реконструкция гастроеюнального анастомоза в гастродуоденальный;
- формирование анастомоза Брауна.

Хирургические методы лечения при рецидивных пептических язвах

В случае неэффективности медикаментозной терапии и развитии осложнений (кровотечение из язвы, перфорация, пенетрация) показана операция. Выбор метода операции зависит от течения заболевания и причин ее развития (резекция желудка, удаление оставленного участка антрального отдела желудка, ваготомию).

Хирургические методы лечения при дуоденогастральном, еюногастральном и гастроэзофагеальном рефлюксах

К хирургическим методам лечения, используемым при данных нарушениях, относят: резекцию желудка по Ру, интерпозицию изоперистальтически расположенного тонкокишечного трансплантата между культей желудка и культей двенадцатиперстной кишки, стволовую ваготомию.

ГЛАВА 9. СИНДРОМ КОРОТКОЙ КИШКИ

Синдром короткой кишки (СКК) — симптомокомплекс, который наблюдается после операций, производимых у пациентов с болезнью Крона, заворотом и опухолями кишечника, радиационным энтеритом, тромбозом и эмболией мезентериальных сосудов, множественными кишечными свищами и др.

В ходе этих хирургических вмешательств резецируется значительная часть тонкой кишки (75% или более), что приводит к появлению диареи и возникновению синдрома мальабсорбции.

Проявлениями синдрома короткой кишки также являются: стеаторея, снижение массы тела, дегидратация. Развивается хроническая поливитаминовая недостаточность, характеризующаяся нарастающей слабостью, парестезиями, дерматитами.

Обследование пациентов с помощью лабораторных и инструментальных методов производится для выявления осложнений синдрома и оценки эффективности лечения.

Лечение заключается в возмещении потерь электролитов и воды; применении антацидных, антисекреторных препаратов, витаминотерапии.

В некоторых случаях производятся пластические операции на оставшемся сегменте тонкой кишки или выполняется трансплантация тонкой кишки.

9.1. Этиология и патогенез

В начале XX века хирургическая резекция тонкой кишки производилась в основном по поводу тонкокишечной непроходимости. В период с 50-х по 60-е годы наиболее частыми причинами таких операций стали тромбоз и эмболия мезентериальных сосудов. В дальнейшем резекция тонкой кишки выполнялась пациентам с ожирением. Однако от такого метода лечения вскоре отказались из-за развития серьезных осложнений в послеоперационном периоде. В 90-е годы резекция тонкой кишки, приводившая к возникновению синдрома короткой кишки, в 50–60% случаев производилась пациентам с болезнью Крона.

В настоящее время причинами резекции тонкой кишки являются: мезентериальная ишемия (29,7%), злокачественные опухоли кишечника (16,2%), радиационный энтерит (12,2%), болезнь Крона (5,4%). У детей основными показаниями для выполнения таких операций служат: некротизирующий энтероколит, атрезия тонкой кишки, кишечная инвагинация.

9.2. Особенности строения и функции тонкой кишки

Длина тонкой кишки варьирует от 275 до 850 см, у женщин она короче, чем у мужчин. В физиологических условиях у здоровых лиц общая площадь активно функционирующей абсорбционной и секретирующей поверхности слизистой оболочки тонкой кишки колоссальна и соизмерима с площадью корта для большого тенниса (500 м²), а площадь слизистой оболочки толстой кишки примерно соответствует площади поверхности стола для настольного тенниса (4 м²). Значительное снижение функции кишечника вследствие резекции ведет к развитию специфического синдрома короткой кишки и кишечной недостаточности. Объем кишечного сока — 3–8 л/сут.

Одна из основных функций тонкой кишки — всасывание различных пищевых ингредиентов и жидкости: у взрослого человека за сутки всасывается 8–10 л воды.

Тонкая кишка участвует в иммунных процессах: в эпителии слизистой оболочки лимфоциты составляют 20% всех клеток; в тонком кишечнике вырабатывается IgA.

Микрофлора тонкой кишки представлена грамположительными микроорганизмами (стрептококками, лактобациллами). Плотность их заселения невысока, так как существует система, отделяющая внутреннюю среду организма от содержимого кишечника: гликокаликс энтероцитов, секреторный IgA, лимфоциты и макрофаги подслизистого слоя кишки, бактерицидные компоненты желудочного и кишечного соков (лизоцим, лактоферрин, муцин), желчные кислоты, биотрансформирующие микробные эндотоксины.

Переваривание и всасывание пищевых ингредиентов начинается в двенадцатиперстной кишке и заканчивается в пределах первых 100–150 см тощей кишки. В двенадцатиперстной кишке осуществляется всасывание железа; в тощей — жира, углеводов, белков, витаминов. Подвздошная кишка является единственным местом всасывания витамина B₁₂ и солей желчных кислот.

9.3. Клинические проявления синдрома короткой кишки

Для синдрома короткой кишки характерны следующие клинические проявления:

- диарея;
- стеаторея;
- потеря массы тела вплоть до истощения;
- дегидратация;
- боли в животе;
- метеоризм;
- отеки;
- хроническая поливитаминная недостаточность, проявляющаяся нарастающей слабостью, парестезиями, сонливостью, дерматитами.

9.4. Осложнения синдрома короткой кишки

К осложнениям синдрома короткой кишки относятся холелитиаз, нефролитиаз, остеопороз, нарушения всасывания лекарственных препаратов, синдром избыточного бактериального роста

9.4.1. Холелитиаз

В связи с истощением запасов желчных кислот (снижена концентрация желчных солей в желчи в результате резекции подвздошной кишки и нарушено всасывание солей желчных кислот), а также на фоне длительного парентерального питания возможно возникновение холестаза и развитие холелитиаза.

У пациентов с синдромом короткой кишки риск образования холестериновых желчных камней повышен в 2–3 раза (возникают у 45% больных). В большинстве случаев камни в желчном пузыре формируются при наличии тонкого кишечника длиной менее 120 см и в условиях отсутствия илеоцекального клапана.

9.4.2. Нефролитиаз

В норме попавшие в организм оксалаты связываются в просвете кишки кальцием, образуя нерастворимый комплекс, выводимый с калом.

У пациентов с синдромом короткой кишки в толстой кишке кальций связывается с жирными кислотами. Развивается гипероксалурия. На фоне хронической дегидратации указанные нарушения приводят к образованию оксалатных камней в почках у 25% больных.

9.4.3. Остеопороз

Мандибулярный остеопороз развивается у 47% больных с синдромом короткой кишки, преимущественно у женщин. У 34% пациентов обнаруживается остеопороз костей предплечья и выявляются компрессионные переломы позвонков.

9.4.4. Нарушения всасывания лекарственных препаратов

У пациентов с синдромом короткой кишки нарушено всасывание дигоксина, сандиммуна и других лекарственных препаратов.

9.4.5. Синдром избыточного бактериального роста

Синдром избыточного бактериального роста часто протекает бессимптомно, однако значительно ухудшает процессы всасывания и моторики в оставшейся части тонкой кишки. Тонкая кишка заселяется микроорганизмами, количественно и качественно сходными с микрофлорой толстого кишечника.

Факторами риска возникновения синдрома избыточного бактериального роста являются: отсутствие илеоцекального клапана и длина оставшейся тонкой кишки менее 0,6 м у детей и менее 1,5 м у взрослых.

Кроме того, к синдрому избыточного бактериального роста у пациентов с синдромом короткой кишки может приводить бесконтрольное применение антибиотиков, усиливающих рост D-лактатпродуцирующих грамположительных анаэробов.

9.5. Состояние пациентов в послеоперационном периоде

Резекция тонкой кишки приводит к диарее, нарушениям всасывания пищевых ингредиентов и развитию дефицита витаминов и микроэлементов.

Состояние пациента после резекции части тонкой кишки зависит от:

- степени и места резекции;
- наличия или отсутствия илеоцекального клапана;
- функции оставшейся части тонкой кишки, желудка, поджелудочной железы и печени.

Кроме того, степень выраженности синдрома мальабсорбции после резекции тонкой кишки зависит от вида операции, которая может заканчиваться: формированием еюностомы, илеостомией, формированием энтероанастомоза с толстой кишкой.

Синдром короткой кишки в особенности тяжело протекает у пациентов, перенесших резекцию с сохранением менее 2 м тонкой кишки.

Исходя из объема резекции можно выделить три основных типа клинико-анатомических изменений:

1. Резекция тонкой кишки при сохранении хотя бы части подвздошной кишки, илеоцекального клапана и толстой кишки. Такие пациенты в меньшей степени подвержены тяжелым расстройствам пищеварения и редко нуждаются в длительном искусственном питании.

2. Резекция тонкой кишки с наложением тощекишечно-толстокишечного анастомоза. Больные с тощекишечно-толстокишечным анастомозом первое время после операции чувствуют себя удовлетворительно, хотя отмечают признаки стеатореи. В последующие месяцы постепенно проявляется трофологическая недостаточность. Однако со временем возможна функциональная адаптация со снижением потребности в пищевых веществах. Употребление объемов пищи, обычных для здоровых людей, сопровождается появлением диареи. При сохранении менее 50 см тонкой кишки может возникнуть необходимость в поддерживающем парентеральном питании.

3. Резекция тонкой кишки и колэктомия с наложением тощекишечной стомы (еюностомы). Для этого варианта характерна диарея с развитием дегидратации, электролитных расстройств (гипомагниемия, гипокальциемия, гипонатриемия) и трофологической недостаточности уже в ближайшее время после операции. Диарея нарастает после приема пищи или жидкости. Со временем не отмечается сколько-нибудь значимой физиологической адаптации кишечника. При еюностоме часто необходим постоянный прием изотонических растворов натрия и глюкозы внутрь, прием антидиарейных препаратов, в ряде случаев — парентеральное питание и введение плазмозаменителей.

Прогностически благоприятным является синдром короткой кишки у пациентов с еюноанастомозом при наличии илеоцекального клапана и полной сохранности толстой кишки.

Больные с еюностомой теряют много воды и электролитов. Илеоцекальный клапан замедляет прохождение химуса по кишечнику, предупреждает бактериальную колонизацию тонкой кишки, улучшает всасывание жидкостей и электролитов, повышает абсорбционную способность оставшегося участка тощей кишки приблизительно в 2 раза. При сохранной толстой кишке не нарушается всасывание углеводов и жиров.

9.6. Адаптация тонкой кишки

В остром периоде после операции теряются преимущественно жидкость (до 6 л/сут) и электролиты. Адаптационные изменения в кишечнике ведут к усилению процесса всасывания нутриентов и жидкости.

В тонкой кишке происходит структурная перестройка:

- гиперплазия клеток ворсинок (максимальна через 4 недели) и углубление крипт;
- увеличение толщины слизистой оболочки;
- ускорение миграции энтероцитов из крипт на ворсинки, увеличение общей популяции пролиферирующих и стволовых клеток.

Степень пострезекционной адаптации тонкой кишки определяется длиной оставшегося сегмента. Потеря более 50% тонкой кишки приводит к существенному ограничению его адаптационных возможностей.

На процесс пострезекционной адаптации влияют гуморальные факторы (факторы роста, интерлейкины), а также характер питания в послеоперационном периоде (парентеральное питание стимулирует адаптационные механизмы).

К повышению числа энтероцитов после резекции приводит назначение гормона роста, глютамина или диеты, содержащей пищевые волокна. Добавление в пищу жирных кислот с короткой цепью также стимулирует раннюю адаптацию тонкой кишки и значительно увеличивает всасывание аминокислот. Через 3 месяца после операции улучшает абсорбция жирных кислот с длинной цепью.

Адаптация после резекции тонкой кишки обычно наступает к концу второго года. В некоторых случаях даже после обширной резекции тонкой кишки больные остаются в компенсированной стадии. Это возможно при сохранности не менее 20 см тощей и терминального отдела подвздошной кишок (общая длина оставшейся части тонкого кишечника должна быть не менее 100 см). Адаптационные возможности тонкой кишки после операции у детей выше, так как сохраненный сегмент кишечника будет увеличиваться по мере роста ребенка.

Клиническая оценка при синдроме короткого кишечника заключается, прежде всего, в характеристике трофологического статуса и водно-электролитного обмена, включающего анализ крови на содержание натрия, магния и кальция.

Трофологическая недостаточность проявляется в снижении массы тела более чем на 10%, показателя индекса массы тела (ИМТ) $<18,5 \text{ кг/м}^2$, окружности мышц плеча $<19 \text{ см}$ у женщин и $<22 \text{ см}$ у мужчин.

При еюностоме крайне важное значение имеет оценка степени гидратации, содержания натрия и магния в крови, контроль массы тела и объема выделений через еюностому. Признаки дегидратации и дефицита натрия — как правило, жажда и артериальная гипотензия, вплоть до развития преренальной анурии. Для выраженного дефицита натрия характерно снижение его концентрации в моче $<10 \text{ ммоль/л}$.

Для долгосрочного прогноза и выбора тактики лечения необходимо уточнить длину сохранившегося участка кишечника от дуоденоюанальной связки, что возможно во время хирургического вмешательства или при рентгенографии с контрастом.

9.7. Лечение синдрома короткой кишки

Цели лечения синдрома короткой кишки:

- устранение синдрома мальабсорбции,
- нормализация массы тела больного,
- лечение осложнений.

9.7.1. Этапность лечения синдрома короткой кишки

Терапия синдрома короткой кишки проводится в три этапа:

- лечение в раннем послеоперационном периоде;
- лечение в периоде адаптации кишечника;
- длительное лечение.

Лечение в раннем послеоперационном периоде

В раннем послеоперационном периоде лечение синдрома короткой кишки заключается в возмещении потерь электролитов и воды, применении антацидных, антисекреторных и замедляющих моторику средств, организации парентерального питания.

Лечение в периоде адаптации кишечника

В некоторых случаях больным необходимо продолжать парентеральное питание и получать антисекреторные препараты для предотвращения рецидивов диареи и профилактики истощения.

Длительное лечение

Длительное лечение пациентов с тяжелыми формами синдрома короткой кишки заключается в полном или дополнительном парентеральном питании (в том числе и в домашних условиях). Показатели 4-летней выживаемости у пациентов, получающих парен-

теральное питание, составляют 70%. Однако смерть может наступить в результате развития печеночной недостаточности, сепсиса и тромбоза катетеризированной вены.

9.7.2. Методы лечения синдрома короткой кишки

Парентеральное питание

Необходимость в пожизненном парентеральном питании отмечается в 40–50% случаев. Длительное дополнительное парентеральное питание рекомендуется больным с оставшейся тощей кишкой длиной менее 100 см. Показатели 4-летней выживаемости у пациентов, получающих парентеральное питание, составляют 70%.

Длительное (до 1,5 лет) парентеральное питание может предупреждать развитие синдрома избыточного бактериального роста.

При проведении парентерального питания могут возникать осложнения. Так, возможно проникновение венозного катетера из подключичной в непарную вену. Смерть может наступить в результате развития печеночной недостаточности, сепсиса и тромбоза катетеризированной вены. У 45% пациентов обнаруживается холелитиаз.

Медикаментозные методы лечения

Антисекреторные препараты

Эти препараты уменьшают кишечную секрецию и замедляют моторику тонкой кишки.

С этой целью применяется октреотид (сандостатин) п/к: в начале лечения доза препарата составляет 50 мкг 2 р/сут, а затем может быть повышена до 500 мкг 2 р/сут. У детей препарат применяется в дозе 1–10 мкг/кг/сут внутривенно или п/к (не более 1500 мкг/сут).

Антидиарейные препараты

Пациентам назначается лоперамид (имодиум, лопедиум) внутрь по 1 таблетке после каждого диарейного стула, но не более 6 табл./сут (с целью замедления транзита содержимого по кишечнику).

Антацидная терапия

У пациентов с синдромом короткой кишки наблюдается гиперсекреция соляной кислоты. Антацидная терапия снижает риск образования пептических язв. Антациды вводятся через назогастральный зонд или принимаются перорально.

С этой целью применяются ингибиторы протонной помпы и ингибиторы гистаминовых H₂-рецепторов.

Препараты холеретического действия (усиливающие секрецию желчи)

Урсодезоксихолевая кислота оказывает холеретический эффект. Применяется внутрь: у взрослых в дозе 250–300 мг 2 раза/сут; у детей — 8–10 мг/кг/сут 2 раза/сут (не более 300 мг/сут).

С этой же целью назначается фенобарбитал внутрь: у взрослых в дозе 90–180 мг/сут 4 раза/сут (не более 400 мг/сут); у детей — в дозе 3–8 мг/кг 2–4 раза/сут.

Коррекция поливитаминовой недостаточности

Назначение витаминов и микроэлементов зависит от того, какая часть кишечника резецирована. Поэтому пациентам, у которых удалена подвздошная кишка, назначается витамин B₁₂ (цианокобаламин) в инъекциях по 1000 мкг каждые 3 мес.

Лечение синдрома избыточного бактериального роста

У пациентов с этим осложнением в кишечнике усилен рост D-лактатпродуцирующих грамположительных анаэробов. Развивается лактатный ацидоз. Лечение заключается в ограничении углеводов и введении невсасываемых антибиотиков для снижения образования D-молочной кислоты путем элиминации бактерий в толстой кишке.

С этой целью может применяться рифаксимин (альфа нормикс) в дозе 1200 мг в сутки. Эта доза обеспечивает 60%-ный уровень деконтаминации. Может назначаться метронидазол (трихопол) внутрь: у взрослых в дозе 250 мг 2 раза/сут; у детей — 15 мг/кг/сут 2 раза/сут. Возможно применение и других антибиотиков: тетрациклина (тетрациклина гидрохлорид), амоксициллина / клавулановой кислоты (аугментина); клиндамицина (далацин); цефалексина.

Лечебное питание после операций на кишечнике

Правильная диетотерапия после операций на кишечнике способствует снижению частоты осложнений и более быстрому выздоровлению больного.

Традиционные подходы к лечебному питанию больных, перенесших операции на тонкой и толстой кишке, основанные только на принципах сбалансированного питания, не приводят к восстановлению всего объема физиологических функций. Целесообразно подходить к реабилитации больных после резекции кишечника с позиций теории адекватного питания, сформулированной академиком А. М. Уголевым.

Необходимо обеспечивать не только элементное восстановление содержания нутриентов в организме, но и максимально восстановить полостное и мембранное пищеварение, всасывание в кишечнике, а также восстановить нормальный микробиоценоз. Только при соблюдении этих условий возможна нормализация работы всего пищеварительного тракта.

Принципы питания больных, перенесших операции на кишечнике

Лечебное питание должно обеспечить щажение кишечника, а также других отделов желудочно-кишечного тракта.

Лечебное питание должно способствовать нормализации обмена веществ и восстановлению организма.

Лечебное питание должно повысить сопротивляемость организма при явлениях воспаления и интоксикации.

Лечебное питание должно способствовать заживлению операционной раны.

При отсутствии осложнений желателен более ранний перевод больных на физиологически полноценное питание с широким продуктовым набором.

Этапность диетотерапии после операций на кишечнике

В непосредственно послеоперационном периоде необходимо наладить парентеральное питание больного. В первую очередь это касается введения энергетических субстратов. Объем и состав парентерального питания определяют индивидуально в зависимости от потребности больного.

Стабилизация состояния больного и контролируемая диарея служат показаниями к переходу на питание с использованием желудочно-кишечного тракта. Обычно это происходит через 3–4 дня после операции. В то же время при обширных резекциях тонкой кишки некоторые специалисты рекомендуют начинать энтеральное питание через 2–4 недели после операции.

В большинстве клинических случаев назначают стандартные смеси для энтерального питания, однако при резекциях тонкой кишки целесообразно применение деполимеризированных нутриентов (полуэлементных диет).

Комбинированное парентерально-энтеральное питание в комплексной реабилитации больных после оперативных вмешательств на кишечнике позволяет сократить сроки и повысить эффективность восстановительного лечения, значительно снизить частоту осложнений и неблагоприятных исходов послеоперационного процесса.

При положительной динамике состояния больного рекомендован переход на естественное питание. Однако, следует помнить, что необоснованно ранний перевод больных на естественное питание после операций на кишечнике существенно ухудшает течение восстановительного периода, стимулирует развитие синдрома энтеральной недостаточности, нарушает естественные механизмы полостного и мембранного пищеварения.

После искусственного питания больным назначается диета № 0а. Однако данная диета характеризуется крайне низкой питательной ценностью (750–800 ккал), и организм больных испытывает нутриционный голод в течение всего времени ее использования. В результате этого существенно тормозятся тканевые восстановительные механизмы, создаются условия для формирования неблагоприятного течения заболевания. Поэтому диетическое лечение с использованием диеты № 0а требует одновременного параллельного проведения парентерального питания больных.

При хорошей переносимости диеты № 0а и отсутствии диареи спустя 2–3 дня больных следует переводить на диету № 1а. Ее назначают на 2–4 дня после диеты № 0а. Однако если существуют возможности проводить парентеральное питание (трансфузии белково-энергетических смесей) и при наличии хотя бы минимально выраженной диареи назначение диеты № 1а следует отложить на несколько дней.

При хорошей переносимости диеты № 1а больного переводят на диету № 1б.

Обычно к 14–15 дням после проведения операции на кишечнике рекомендовано назначение основной диеты № 1. При этом длительное время пациенту следует придерживаться протертого варианта диеты даже после перевода на амбулаторное лечение.

Через 3–4 недели после выписки больного из стационара требуется постепенный переход на непротертый вариант диеты № 1. Постепенность перехода с одного варианта диеты на другой предполагает каждодневное сокращение количества протертых блюд. Хорошая переносимость вводимых блюд является свидетельством нормализации секреторной и моторно-эвакуаторной функций системы пищеварения и позволяет продолжить расширение диеты.

При положительной динамике через 5–6 недель больной переводится на диету № 15.

При плохой переносимости молока больными после операций на кишечнике следует надолго (иногда навсегда) исключить потребление молока. Лактозные перегрузки при наличии ферментативной недостаточности способны усугубить секреторные расстройства кишечника. Таким образом, при развитии послеоперационной лактозной недостаточности в диете больных следует максимально и надолго ограничить цельное молоко. К потреблению молочнокислых продуктов это относится в меньшей степени. Замена молочных продуктов может быть с успехом проведена за счет соевых продуктов. Соевые белки являются очень важным источником дополнительного обеспечения организма высокопластичным белком.

9.7.3. Питание при синдроме короткой кишки

Состояние, которое развивается после резекции тонкой кишки и характеризуется диареей, стеатореей, мальабсорбцией нутриентов, принято называть синдромом короткой (или укороченной) кишки.

При удалении менее 50% тонкой кишки синдром короткой кишки протекает субклинически, но больший объем резекции приводит к нарастающей диарее, стеаторее, дефициту железа и фолиевой кислоты.

У больных с благоприятным течением послеоперационного периода при достаточно быстром восстановлении функций кишечника следует осуществлять постепенный, но обоснованно быстрый переход на полное естественное питание. Однако после осуществления обширных резекций кишечника переход от полного парентерального к естественному питанию должен проходить достаточно длительный этап частичного парентерального питания, растянутый подчас на несколько месяцев. Длительность переходного периода определяется сугубо индивидуально. В ряде случаев при обширных резекциях тонкой кишки пациент должен пожизненно получать полное или частичное парентеральное питание.

Введение новых продуктов в рационы лечебного питания должно строго зависеть от индивидуальной переносимости больных. Белково-энергетический дефицит рассматриваемых диет по отношению к физиологическим потребностям организма должен покрываться парентеральными средствами питания. Последовательность применения стандартных диет приведены выше.

При подборе диеты следует отдавать предпочтение включению триглицеридов со средней и короткой длиной цепи, способных всасываться как в тонкой, так и в толстой кишке. Углеводы в диете таких пациентов должны быть представлены преимущественно полисахаридами (в составе киселей, каш и супов из гречневой, овсяной, перловой, пшеничной, кукурузной круп, картофельного пюре, заварного несладкого и нежирного крема). Прием большого количества моно- и олигосахаридов несет риск лактатацидоза в результате гиперпродукции молочной кислоты тонкокишечными лактобациллами и микрофлорой толстой кишки при рН кала выше 6,5.

После перехода на полное естественное питание больным с короткой кишкой рекомендуется диета с повышенным содержанием белка, углеводов и умеренным количеством жира. Диета должна быть дополнена триглицеридами со средней длиной углеродной цепи, поливитаминами в жидких формах, витамином В₁₂ (внутримышечно 1 мг каждые 2–4 нед), фолиевой кислоты (внутримышечно по 15 мг в неделю), витамином К (внутримышечно по 10 мг в неделю), препаратами железа (парентерально, а затем и перорально).

При сохраненной толстой кишке существенные нарушения водно-электролитного баланса наблюдаются редко. В случае снижения содержания натрия в течение дня рекомендуется принимать внутрь изотонический глюкозо-солевой раствор в количестве, определяемом степенью дегидратации (обычная физиологическая потребность составляет около 30 мл/кг массы).

В большинстве случаев бывает необходимым поддерживающее лечение витамином В₁₂, препаратами селена. У некоторых больных возникает необходимость возмещения дефицита цинка, эссенциальных жирных кислот, жирорастворимых витаминов А, Е, D, К.

Необходим динамический лабораторный контроль уровня оксалатов в моче. При появлении первых признаков гипероксалурии необходимо ограничить прием продуктов, содержащих повышенное количество оксалатов (щавель, шпинат, петрушка, картофель, шоколад).

Через 1–2 года после операции могут наблюдаться различные клинические варианты течения заболевания. В зависимости от состояния пациента назначается лечебное питание.

Возможны следующие индивидуальные сценарии диетотерапии больных:

- естественное нормальное или близкое к нормальному питание;

- естественное питание с использованием индивидуально подобранных специализированных продуктов, содержащих деполимеризированные (короткоцепочечные) нутриенты (белки, жиры и углеводы);
- естественное питание с частичной парентеральной поддержкой;
- полное парентеральное питание.

9.7.4. Тактика ведения больных с синдромом короткой кишки

Пациент с синдромом короткой кишки должен находиться под наблюдением терапевтов, хирургов, врачей интенсивной терапии, гастроэнтерологов, диетологов, психологов в течение всей жизни.

Если больной получает парентеральное питание, то важно контролировать следующие биохимические показатели крови:

- калий, натрий, кальций, магний, фосфаты, альбумин (2 раза в неделю);
- креатинин, триглицериды, холестерин (1 раз неделю);
- фолиевая кислота, витамин В₁₂, цинк, железо, медь, селен (1 раз в месяц).

Важно регулярно оценивать массу тела пациента с целью коррекции диеты.

Если у больного образовались камни в желчном пузыре, то проводится холецистэктомия.

9.8. Прогноз

Показатели однолетней выживаемости при синдроме короткой кишки составляют 80–90%; 4-летней – 60%.

Прогноз у пациентов с синдромом короткой кишки зависит от ряда факторов:

- длина оставшегося сегмента тонкой кишки;
- степень снижения массы тела;
- увеличение соотношения массы тела и длины оставшегося сегмента тонкой кишки;
- наличие или отсутствие илеоцекального клапана;
- сохранность толстой кишки;
- развитие осложнений (инфекции, тромбозы).

Кроме того, прогноз зависит от того, находится ли больной на парентеральном питании. Краткосрочный прогноз в таких случаях благоприятный. Показатели 4-летней выживаемости у пациентов, получающих парентеральное питание, составляют 70%. Однако смерть может наступить в результате развития печеночной недостаточности.

Факторами, способствующими переходу больного на пероральный прием пищи, являются: прием глутамина, диета с высоким содержанием углеводов.

Реконструктивные операции на оставшейся части тонкого кишечника (удлинение, иссечение рубцов) способствуют улучшению состояния примерно у 80% пациентов.

Может выполняться трансплантация тонкого кишечника. Однако при этом показатели смертности в раннем послеоперационном периоде составляют 30%.

ГЛАВА 10. ПРОФИЛАКТИКА И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Одним из важных симптомов наличия или развития опухоли является снижение массы тела, слабость, снижение физической активности вследствие развития белково-энергетической (нутритивной, питательной) недостаточности. Степень ее выраженности по разным источникам колеблется от 8 до 84% в зависимости от локализации опухоли и стадии процесса.

Раковая кахексия подозревается у онкологических больных при потере массы тела более 5% за 6 месяцев, особенно если она ассоциируется с потерей мышечной ткани. При этом достаточно часто поступившие в стационар для лечения онкологические больные имеют потерю массы тела более 10%.

Необходимо отметить, что раковая кахексия усугубляется или развивается при проведении комбинированного лечения. Это так называемая «ятрогенная кахексия». Во время лечения потеря массы тела > 10% может возникать у 45% больных. Около 75% онкологических пациентов имеют клинику белково-энергетической недостаточности при постановке диагноза. Известно, что потеря массы тела около 5% существенно нарушает процесс лечения и повышает летальность. От 20 до 40% онкобольных погибают от последствий питательной недостаточности.

Нутритивная поддержка — это процесс обеспечения полноценного питания больных с использованием специальных средств, максимально сбалансированных в количественном и качественном соотношении. Нутритивная поддержка необходима онкологическим больным не только для поддержания метаболических резервов организма, но и для повышения его устойчивости к проводимому лечению (хирургическому вмешательству, полихимиотерапии, радиотерапии).

Моно- и полихимиотерапия может приводить к развитию анорексии вследствие изменения вкуса и обоняния, появлению металлического привкуса, дисфагии, язв на слизистой губ, языка, ротовой полости и пищевода, появления тошноты, рвоты, а также развитию запоров или паралитического илеуса. Мукозиты чаще развиваются при химиотерапии следующими препаратами: метотрексат, 5-ФУ, актиномицин Д, адриамицин, блеомицин, винбластин и др.

Выраженную тошноту и рвоту вызывают производные нитрозомочевины, цисплатин, дакарбазин, DTIC. Наиболее часто эзофагиты возникают при химиотерапии с применением актиномицина Д, винбластина, прокарбазина и комбинации циклофосфамида с винкристином и актиномицином Д.

Адриамицин, самостоятельно и в комбинации с лучевой терапией, может способствовать развитию пищеводных стенозов. Флюорацил, актиномицин Д и адриамицин могут вызывать повреждение слизистой в различных отделах пищеварительного тракта. Актиномицин Д и адриамицин могут способствовать развитию и рецидивированию воспаления слизистой желудочно-кишечного тракта.

Лечение метотрексатом, алкилирующими агентами, тиогуананином, гидрооксимочевойной может также вызывать мальабсорбцию. Антагонисты фолиевой кислоты могут вызывать изменения слизистой тонкой кишки, сходные по клинике со спру, с уменьшением числа митозов в эпителиальных клетках и абсорбции ксилоты и других нутриентов.

Назначение флуорацила ведет к дефициту дипептидаз, а назначение метотрексата в дозе 2–5 мг/кг ингибирует митоз в клетках слизистой тонкой кишки.

Полихимиотерапия может приводить к развитию неопластической энтеропатии, которая характеризуется мальабсорбцией со стремительным развитием чувства «быстрого насыщения» и гипоальбуминемии.

Лучевая терапия при локализации процесса в области головы и шеи нередко сопровождается повреждением микроворсинок вкусового поля или его поверхности, в результате чего пациенты чувствуют изменение вкуса и обоняния.

Мукозиты и поражение слизистой могут развиваться на 2 или 3 неделе. Применение лучевой терапии при опухолевом поражении органов грудной клетки может вести к развитию дисфагии, которая сохраняется в течение длительного времени и после завершения лучевой терапии.

Лучевая терапия при опухолях, локализующихся в области живота и малого таза, может способствовать развитию двух типов нутриционных нарушений:

- а) уменьшению приема натуральных продуктов вследствие анорексии, тошноты и рвоты;
- б) развитию хронического лучевого энтерита (с клиникой синдрома короткой кишки).

Необходимо помнить, что у 70–80% пациентов лучевое воздействие на органы брюшной полости клинически сопровождается развитием мальабсорбции глюкозы, жиров, электролитов и протеинов. Морфологические изменения слизистой тонкой кишки проявляются уменьшением числа митозов и высоты микроворсинок, причем у 1/3 больных развивается острый энтерит, переходящий в латентный.

Основными целями нутритивной поддержки у онкологических больных являются:

- поддержание оптимальной массы тела,
- предотвращение или коррекция дефицита макро- и микронутриентов,
- повышение переносимости противоопухолевой терапии,
- снижение выраженности побочных эффектов радио- и химиотерапии,
- повышение уровня качества жизни.

Одним из важных симптомов наличия или развития опухоли является снижение массы тела, слабость, снижение физической активности вследствие развития БЭН. Степень ее выраженности по разным источникам колеблется от 8 до 84% в зависимости от локализации опухоли и стадии процесса. Развитие синдрома анорексии-кахексии онкологических больных (САКОБ) может происходить у пациентов со злокачественными опухолями при потере массы тела более 5% за 6 месяцев, особенно если она ассоциируется с потерей мышечной ткани. Необходимо отметить, что САКОБ усугубляется или развивается при проведении комбинированного лечения. Это — так называемая «ятрогенная кахексия». Во время лечения потеря массы тела > 10% может возникать у 45% больных. Около 75% онкологических пациентов имеют клинику белково-энергетической недостаточности при постановке диагноза. Известно, что потеря массы тела около 5% существенно нарушает процесс лечения и повышает летальность. От 20 до 40% онкобольных погибают от последствий БЭН.

10.1. Скрининг нутритивного статуса и диагностика БЭН

Скрининг нутритивного статуса следует проводить всем пациентам перед средним и обширным оперативными вмешательствами. Для скрининга может быть использована шкала MST (ESMO 2008) или шкала MUST.

Первым этапом профилактики развития БЭН в онкологии является скрининг недостаточности питания, который должен проводиться на протяжении всего времени лечения

онкологического пациента. Своевременное выявление пациентов из группы нутритивного риска позволяет защитить их от прогрессирующей потери массы тела и развития рефрактерной кахексии. Для первичного скрининга наиболее удобно использовать хорошо зарекомендовавшие себя шкалы. Согласно рекомендациям ESMO 2008 года, можно использовать следующую скрининговую систему:

Шкала MST (British Association of Parenteral and Enteral Nutrition)

- А) Отметили ли Вы (самопроизвольное, спонтанное) снижение массы тела за последнее время?
- ✓ Нет – 0 баллов
 - ✓ Да – 2 балла
- Б) Если ДА, то на сколько?
- ✓ 1–5 кг – 1 балл
 - ✓ 6–10 кг – 2 балла
 - ✓ 11–15 кг – 3 балла
 - ✓ Более 15 кг – 4 балла
 - ✓ Неизвестно – 2 балла
- В) Снижен ли у Вас аппетит и, как следствие, объем питания?
- ✓ Нет – 0 баллов
 - ✓ Да – 1 балл
- Г) ОЦЕНКА:
- ✓ > 2 баллов – показана нутритивная поддержка
 - ✓ 0–2 баллов – не показана нутритивная поддержка, проводится мониторинг

В том случае, если по скрининговой шкале пациент набирает количество баллов, подтверждающее наличие риска развития нутритивной недостаточности, у него определяют степень выраженности нутритивной недостаточности на основе биохимических маркёров (общий белок, альбумин, трансферрина сыворотки крови), и абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови (в тыс. на 1 мкл).

Таблица 23. Основные маркеры недостаточности питания

| Показатели | Норма | Легкая | Средняя | Тяжелая |
|---|-----------|-----------|-----------|---------|
| Индекс массы тела: | | | | |
| 18–25 лет | 23,0–18,5 | 18,5–17,0 | 16,9–15,0 | <15,0 |
| старше 25 лет | 26,0–19,0 | 19,0–17,5 | 17,5–15,5 | <15,5 |
| Альбумин плазмы крови, г/л | > 35 | 35–30 | 30–25 | < 25 |
| Лимфоциты в периферич. крови, тыс. на 1 мкл | >1800 | 1800–1500 | 1500–800 | < 800 |
| Сывороточный трансферрин, г/л | > 2,5 | 2,0–1,8 | 1,8–2,5 | <1,25 |
| Общий белок, г/л | > 60 | 55–59 | 54–50 | < 50 |
| Дефицит массы тела в % от ИМТ | <10 | 11–10 | 21–30 | > 30 |

Данная тактика позволяет определить степень белково-энергетической недостаточности и в дальнейшем мониторировать маркёры нутритивного статуса на фоне проводимой нутритивной поддержки.

10.2. Определение потребностей пациента в нутриентах

В большинстве случаев потребности пациента в энергии и белке определяются эмпирически: потребность в энергии — 25–30 ккал/кг, а потребность в белке — 1,2–1,5 г/кг/сутки. Влияние нутритивного статуса пациента на частоту послеоперационных осложнений и смертность хорошо документировано как в ретроспективных, так и в проспективных исследованиях. Средняя потребность в энергии и белке у стабильного хирургического больного может быть оценена в 25–30 ккал/кг и 1,2–1,5 г/кг идеальной массы тела. Два системных анализа показали, что для госпитализированных пациентов в целом и для тех, кто подвергается хирургическому вмешательству при онкопатологии, в частности, БЭН является независимым фактором риска возникновения осложнений, а также напрямую связано с увеличением смертности, продолжительностью пребывания в больнице и затратами на лечение. В настоящее время не получено достаточно убедительных доказательств необходимости введения повышенных доз витаминов. Большинство рекомендаций (ASPEN, ESPEN, BPEN и др.) по витаминотерапии указывают на необходимость введения среднесуточных (т.е. нормальных) количеств всех витаминов и микроэлементов. Использование современных адаптированных энтеральных смесей позволяет ввести пациенту именно среднесуточные количества микронутриентов.

10.3. Методы нутритивной поддержки

У пациентов с нутритивной недостаточностью любой степени или высоким риском ее развития для увеличения объема поступления в организм макро- и микронутриентов следует включать в рацион питания специализированные энтеральные пероральные диеты (ЭПД) — после оперативного вмешательства, а также на фоне проведения химио- или радиотерапии.

В тех случаях, когда пациенты не могут удовлетворить свои потребности в питании стандартным больничным питанием или обогащением диеты, следует как можно скорее начать прием специализированных энтеральных пероральных диет.

Важным условием применения ЭПД является отсутствие выраженной дисфагии, а также каких-либо механических препятствий в пищеводе или желудке. Пероральное питание с помощью ЭПД не является инвазивным и не имеет таких побочных эффектов, которые могут возникнуть при использовании назогастральных (еюнальных) зондов.

Клиническая эффективность ЭПД у онкологических пациентов доказана целым рядом исследований. Так, в 2016 году были опубликованы данные мета-анализа, в который были включены 28 рандомизированных контролируемых исследований у пациентов с новообразованиями ЖКТ, легких, области голова/шея, печени. Результаты данного мета-анализа показали, что рациональное применение ЭПД достоверно улучшает показатели нутритивного статуса, стабилизирует массу тела, улучшает качество жизни пациентов. В 40% работ было получено снижение длительности госпитализации, в 65% — улучшение показателей иммунного и воспалительного ответа.

Пероральное использование энтеральных смесей заключается в использовании гиперкалорической энтеральной смеси в тех ситуациях, когда зонд пациенту не нужен и сохранена (или восстановлена) возможность самостоятельного питания через рот, однако потребности в белковых и энергетических субстратах высокие.

Дополнительное пероральное питание — это вид лечебного питания, предполагающий самостоятельное потребление пациентом специализированных смесей с целью оптими-

зации пищевой ценности суточного рациона. Для обозначения данного вида НП в нашей стране используется термин «сипинговое питание», или «сипинг» (от англ. sip feeding), который предполагает самостоятельное пероральное потребление пациентом специализированных смесей с целью повышения белково-энергетической ценности суточного рациона. Смеси для данного вида НП не являются лекарственными препаратами, не требуют рецепта для назначения и поэтому могут распространяться в аптечных сетях.

Базовой для начала энтерального перорального питания является полисубстратная гиперкалорическая (1,5 ккал/мл) энтеральная диета (Нутрикомп Дринк или аналоги). Энтеральные пероральные диеты могут быть сладкими (ваниль, шоколад, банан и т.п.) или несладкими (вкус овощного или куриного супа), что достаточно важно у пациентов с нарушениями вкусового восприятия. Также ЭПД могут быть стандартными и специализированными — Файбер, Диабет, Ренал, Гепат, Иммуно.

Показания к назначению ЭПД, обогащенных пищевыми волокнами — тип Файбер:

- сниженное количество пищевых волокон в рационе питания,
- длительная антибактериальная терапия (особенно цефтриаксон и аминогликозиды),
- диарея или запор на фоне лечения основного заболевания.

Показания к назначению ЭПД для пациентов сахарным диабетом — тип Диабет:

- сахарный диабет 1 и 2 типа.

Показания к назначению ЭПД для пациентов с печеночной недостаточностью — тип Гепат:

- энтеральное питание пациентов при наличии печеночной энцефалопатии,
- питание пациентов после трансплантации печени.

Показания к назначению ЭПД для пациентов с почечной недостаточностью — тип Ренал:

- энтеральное питание пациентов с ОПН или ХПН, получающих заместительную почечную терапию (гемодиализ или перитонеальный диализ).

Показания к назначению ЭПД, обогащенных фармаконутриентами — глутамином, аргинином, омега-3-жирными кислотами, антиоксидантами — тип Иммуно:

- радикальные оперативные вмешательства на органах ЖКТ и области голова/шея, осложненные системной воспалительной реакцией.

Раннее энтеральное питание является ключевым методом НП в связи с целым рядом важнейших преимуществ. При развитии тяжелых мукозитов на фоне радиотерапии, а также при обструктивных опухолях области голова/шея и грудной клетки следует проводить энтеральное питание через назогастральный зонд. При длительности энтерального зондового питания более 3–4 недель и отсутствии перспективы удаления зонда в течение ближайших 7–10 суток следует выполнить гастростомию. Методом выбора является чрескожная эндоскопическая гастростомия.

Пример

Энтеральная полисубстратная смесь (Нутрикомп Стандарт, Файбер, Иммуноный) 1500–2000 мл в сутки капельно или малыми порциями в назогастральный или назоинтестинальный зонд. Длительность курса определяется длительностью расстройств самостоятельного питания через рот.

Парентеральное питание (ПП) проводится в следующих случаях:

- при частичной обструкции отделов ЖКТ доброкачественной или злокачественной опухолью, не позволяющей проводить энтеральное питание,
- пациентам с моторно-эвакуаторными нарушениями после операций по поводу рака желудка,
- при длительной (более 3–5 суток) кишечной недостаточности,



Рис. 32. «Нутрифлекс». Двух- и трехкомпонентные контейнеры

- парентеральное питание рекомендуют пациентам с тяжелыми мукозитами или тяжелым радиационным энтеритом,
- при проведении радиотерапии, особенно областей голова-шея, грудная клетка и ЖКТ,
- при развитии ассоциированной с антибиотиками или иммуносупрессивной диарее.

ПП имеет преимущества при следующих обстоятельствах: у пациентов с БЭН, у которых ЭП не является адекватным и плохо переносится, а также у пациентов с послеоперационными осложнениями, нарушающими функцию желудочно-кишечного тракта, которые не могут получать адекватные количества орального/энтерального питания в течение по крайней мере 7 дней.

Для проведения парентерального питания предпочтительно использовать системы «всё в одном». Частота инфекций кровотока при применении систем «всё в одном» значительно ниже по сравнению с флаконной методикой (рис. 32).

Использование двух- и трехкомпонентных контейнеров для парентерального питания, где уже подобраны необходимые количества и метаболически верные соотношения аминокислот, глюкозы, липидов и электролитов, имеет целый ряд принципиальных преимуществ перед использованием изолированной инфузии нутриентов:

- высокая технологичность, удобство и простота применения,
- одновременное и безопасное введение всех необходимых нутриентов, оптимально сбалансированный состав,
- снижение риска инфекционных осложнений, возможность добавлять необходимые микронутриенты (витамины, микроэлементы).

Стандартизация парентерального питания позволяет также снизить долю осложнений, связанных с проведением парентерального питания, и сократить затраты на его обеспечение. По мнению экспертов, контейнеры «всё в одном» следует применять в 80% случаев, и только 20% пациентов требуется индивидуальный подбор питательной смеси, часть из которого можно удовлетворить за счет комбинации с системами «два в одном».

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Основные сердечно-сосудистые осложнения системного лекарственного противоопухолевого лечения.
2. Дисфункция миокарда, индуцированная системным опухолевым лечением, определение.
3. Противоопухолевые препараты, вызывающие дисфункцию миокарда и сердечную недостаточность.
4. Факторы риска кардиоваскулярной токсичности.
5. Базовая оценка функции сердца перед началом системного лекарственного противоопухолевого лечения.
6. Основные принципы мониторинга кардиоваскулярной токсичности в процессе проведения системной противоопухолевой терапии.
7. Лечебная тактика при развитии дисфункции миокарда.
8. Профилактика дисфункции миокарда.
9. Ишемическая болезнь сердца, индуцированная системным опухолевым лечением. Определение и факторы риска.
10. Противоопухолевые препараты, вызывающие ишемическую болезнь сердца.
11. Лечебная тактика при развитии ишемии миокарда.
12. Лечебная тактика при развитии острого коронарного синдрома.
13. Классификация аритмий в зависимости от их потенциальной опасности и прогноза.
14. Лечебная тактика при удлинении интервала QT.
15. Артериальная гипертензия. Факторы риска, диагностика.
16. Противоопухолевые препараты, вызывающие артериальную гипертензию.
17. Лечебная тактика при развитии артериальной гипертензии.
18. ИКТ-ассоциированный миокардит. Факторы риска, диагностика.
19. Классификация ИКТ-ассоциированного миокардита в зависимости от степени тяжести.
20. Лекарственная нефротоксичность. Виды и факторы риска.
21. Характер нефропатии в зависимости от локализации повреждения.
22. Оценка функции почек с помощью расчетных методов (MDRD и CKD-EPI).
23. Основные группы противоопухолевых препаратов, обладающих нефротоксичностью.
24. Острое почечное повреждение. Определение и критерии диагностики.
25. Классификация по степеням тяжести (KDIGO) острого почечного повреждения.
26. Хроническая болезнь почек. Критерии диагностики.
27. Стадии хронической болезни почек по уровню СКФ.
28. Лабораторно-инструментальные методы диагностики лекарственной нефропатии.
29. Венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения. Определение и факторы риска.
30. Факторы риска венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений при онкохирургических операциях.
31. Факторы риска венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у больных, получающих лекарственную и другую противоопухолевую терапию.
32. Факторы риска геморрагических осложнений у онкологических больных.

33. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений при онкохирургических операциях.
34. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у онкологических больных, получающих лекарственную и другую противоопухолевую терапию.
35. Механические методы профилактики и лечения ВТЭО.
36. Показания для имплантации кавафилтра онкологическим больным.
37. Показания для использования прямых пероральных антикоагулянтов с целью первичной профилактики тромбозов у амбулаторных пациентов.
38. Иммуноопосредованные нежелательные явления. Определение и механизм развития.
39. Определения и клинические симптомы основных иммуноопосредованных нежелательных явлений.
40. План обследования пациента до начала иммунотерапии.
41. Иммуноопосредованная кожная токсичность. Определение, факторы риска, классификации по степеням тяжести и тактика лечения.
42. Иммуноопосредованные нежелательные явления со стороны печени. Определение, факторы риска, классификации по степеням тяжести и тактика лечения.
43. Иммуноопосредованные нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта. Определение, факторы риска, классификации по степеням тяжести и тактика лечения.
44. Иммуноопосредованные нежелательные явления со стороны легких. Определение, факторы риска, классификации по степеням тяжести и тактика лечения.
45. Иммуноопосредованные нежелательные явления со стороны эндокринной системы. Определение, факторы риска, классификации по степеням тяжести и тактика лечения.
46. Редкие иммуноопосредованные нежелательные явления.
47. Виды кожной токсичности.
48. Пятнистопапулезная сыпь. Общая характеристика и лечение.
49. Уртикарная сыпь. Общая характеристика и лечение.
50. Кожный зуд. Общая характеристика и лечение.
51. Ксероз кожи и гиперкератоз. Общая характеристика и лечение.
52. Ладонно-подошвенный синдром и ладонно-подошвенная реакция. Этиология, клинические симптомы, диагностика, классификация по степеням тяжести, лечение.
53. Онихолизис и паронихия. Общая характеристика, лечение.
54. Алопеция. Этиология, виды, профилактика, прогноз.
55. Эритема. Общая характеристика и лечение.
56. Фотодерматозы и гиперпигментация. Общая характеристика и лечение.
57. Общие принципы профилактики развития кожных токсичностей. Фотопротекция, определение, виды.
58. Кожная токсичность, развивающаяся на фоне приема ингибиторов EGFR. Виды, классификация по степеням тяжести, лечение и профилактика.
59. Кожная токсичность, возникающая при применении ингибиторов киназ — малых молекул. Виды, классификация по степеням тяжести, лечение и профилактика.

60. Кожная токсичность, развивающаяся при применении моноклональных антител. Виды, классификация по степеням тяжести, лечение и профилактика.
61. Нейротоксичность противоопухолевых препаратов. Определение и механизм развития.
62. Факторы риска развития периферической нейропатии.
63. Режимы химиотерапии, повышающие риск развития периферической нейропатии.
64. Факторы риска развития токсических церебральных нарушений.
65. Виды цитотоксических нейропатий.
66. Классификация степеней тяжести нейротоксичности при применении цитостатических препаратов.
67. Лечение и профилактика нейротоксичности цитостатических препаратов.
68. Лечение нарушений периферической нервной системы.
69. Лечение нарушений центральной нервной системы.
70. Нейротоксичность иммуноонкологических препаратов.
71. Пострезекционные синдромы желудка.
72. Демпинг-синдром. Стратификация демпинг-синдрома.
73. Основные принципы лечебного питания при демпинг-синдроме.
74. Гипогликемический синдром. Этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение.
75. Синдром приводящей петли. Этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение.
76. Питание при синдроме приводящей петли.
77. Пептическая язва анастомоза и тощей кишки. Этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение.
78. Дуоденогастральный, еюногастральный и гастроэзофагеальный рефлюксы. Этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение.
79. Синдром малого желудка. Этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение.
80. Постгастрорезекционная (агастральная) астения. Этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение.
81. Метаболические постгастрорезекционные нарушения. Этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение.
82. Медикаментозные методы лечения пострезекционных синдромов желудка.
83. Хирургические методы лечения пострезекционных синдромов желудка.
84. Синдром короткой кишки. Определение, этиология и патогенез.
85. Клиника и осложнения синдрома короткой кишки.
86. Методы лечения синдрома короткой кишки.
87. Медикаментозные методы лечения синдрома короткой кишки.
88. Принципы питания больных, перенесших операции на кишечнике. Этапность диетотерапии после операций на кишечнике.
89. Питание при синдроме короткой кишки.
90. Тактика ведения больных с синдромом короткой кишки. Прогноз у пациентов с синдромом короткой кишки.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Инструкция: выберите один или несколько правильных ответов

1. Кумулятивная доза доксорубицина не должна превышать

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|-----------------------|---|
| а | 900 мг/м ² | |
| б | 400 мг/м ² | |
| в | 550 мг/м ² | + |
| г | 700 мг/м ² | |

2. С целью оценки базовой функции сердца используется

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---|---|
| а | электрокардиография | + |
| б | фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) | + |
| в | оценка уровня биомаркёров | + |

3. Под дисфункцией миокарда на фоне системного противоопухолевого лечения понимается

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--|---|
| а | снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) не менее чем на 10% от исходной | |
| б | снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) не менее чем на 10% от исходной, а в абсолютных цифрах ниже 50% | + |
| в | снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) не менее чем на 15% от исходной | |
| г | снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) в абсолютных цифрах ниже 60% | |

4. К кардиопротективным препаратам относятся

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--|---|
| а | ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента | + |
| б | блокаторы рецепторов ангиотензина II | + |
| в | бета-адреноблокаторы | + |

5. Наибольший риск возникновения различных форм ишемической болезни сердца имеется у больных, получающих

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------|---|
| а | фторпиримидины | + |
| б | трастузумаб | |
| в | циклофосфамид | |
| г | антрациклины | |

6. Маркёром ранней субклинической дисфункции миокарда является

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--|---|
| а | относительное процентное снижение GLS >15% от исходной величины | + |
| б | снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) в абсолютных цифрах ниже 50% | |
| в | относительное процентное снижение GLS >20% от исходной величины | |
| г | снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) не менее чем на 10% от исходной | |

7. Снижение ФВЛЖ должно быть подтверждено повторно через

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------|---|
| а | 2–3 месяца | |
| б | месяц | |
| в | 2–3 недели | + |
| г | 6 месяцев | |

8. К сердечно-сосудистым осложнениям терапии ингибиторами иммунных контрольных точек относятся

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|----------------------------|---|
| а | дисфункция миокарда | |
| б | артериальная гипертензия | |
| в | нарушения сердечного ритма | |
| г | миокардит | + |

9. Повышенная частота возникновения артериальной гипертензии наблюдается у больных, получающих

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---------------------------------------|---|
| а | ингибиторы VEGF | + |
| б | алкилирующие агенты | |
| в | препараты платины | |
| г | ингибиторы иммунных контрольных точек | |

10. Лечение следует на время прервать, если в ходе лечения отмечается удлинение интервала QTc

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------|---|
| а | > 500 мс | + |
| б | > 450 мс | |
| в | > 400 мс | |
| г | > 550 мс | |

11. Уровень СКФ С2 стадии ХБП

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------|---|
| а | 60–89 | + |
| б | 15–29 | |
| в | 30–44 | |
| г | < 15 | |

12. Под острым повреждением почек следует понимать

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---|---|
| а | увеличение креатинина сыворотки крови до 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) в течение 48 час | + |
| б | увеличение креатинина сыворотки крови более, чем в 1,5 раза от известного или предполагаемого в течение последних 7 дней исходного значения | + |
| в | диурез менее 0,5 мл/кг/час в течение 6 час | + |

13. Наличие ХБП устанавливается даже при отсутствии маркёров почечного повреждения

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--|---|
| а | при СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м ² | + |
| б | при СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м ² | |
| в | при СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м ² | |
| г | при СКФ ниже 45 мл/мин/1,73 м ² | |

14. Факторами риска развития повреждения почек при проведении химиотерапевтического лечения являются

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|-----------------------------------|---|
| а | онкогематологические заболевания | + |
| б | возраст старше 65 лет | + |
| в | наличие хронической болезни почек | + |

15. Диагностика острого повреждения почек согласно критериям KDIGO основана на изменениях

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---|---|
| а | уровня сывороточного креатинина и диуреза | + |
| б | скорости клубочковой фильтрации | |
| в | уровня сывороточной мочевины и диуреза | |

16. Уровень СКФ С3а стадии ХБП

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------|---|
| а | 60–89 | |
| б | 45–59 | + |
| в | 30–44 | |
| г | < 15 | |

17. Группы противоопухолевых препаратов, наиболее часто обладающих нефротоксичностью

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---|---|
| а | препараты платины | + |
| б | ингибиторы контрольных точек иммунитета | |
| в | антрациклины | |
| г | таксаны | |

18. Критерием снижения функции почек является уровень СКФ

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------------------------|---|
| а | ниже 80 мл/мин/1,73 м ² | |
| б | ниже 60 мл/мин/1,73 м ² | |
| в | ниже 90 мл/мин/1,73 м ² | + |
| г | ниже 70 мл/мин/1,73 м ² | |

19. Использование расчетных методов СКФ некорректно

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--------------------------------------|---|
| а | у пациентов с ампутацией конечностей | + |
| б | при быстром снижении функции почек | |
| в | при ИМТ менее 16 кг/м ² | |

20. Уровень СКФ С36 стадии ХБП

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------|---|
| а | 60–89 | |
| б | 45–59 | |
| в | 30–44 | + |
| г | < 15 | |

21. Факторы, способствующие возникновению тромбоза

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|-------------------------------|---|
| а | состояние гиперкоагуляции | + |
| б | повреждение сосудистой стенки | + |
| в | венозный стаз | + |

22. Риск ВТЭО повышен при

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---|---|
| а | больших ортопедических онкологических операциях | + |
| б | оперативных вмешательствах в области костей таза и нижних конечностей | + |
| в | тяжелых послеоперационных осложнениях, нуждающихся в длительной интенсивной терапии и постельном режиме | + |

23. ВТЭО повышается при использовании

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|----------------------------|---|
| а | антиангиогенных препаратов | + |
| б | стимуляторов эритропоэза | + |
| в | гормонотерапии | + |

24. К прямым пероральным антикоагулянтам относятся

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------|---|
| а | ривороксабан | + |
| б | апиксабан | + |
| в | дабигатран | + |

25. У больных с высоким риском ВТЭО целесообразно продление медикаментозной профилактики до

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|----------------------------|---|
| а | 7–10 суток после операции | |
| б | 28–35 суток после операции | + |
| в | 6–14 суток после операции | |
| г | 4–7 суток после операции | |

26. Медикаментозная профилактика ВТЭО при умеренном риске должна продолжаться

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|----------------------------|---|
| а | 7–10 суток после операции | + |
| б | 28–35 суток после операции | |
| в | 2–3 суток после операции | |
| г | 10–14 суток после операции | |

27. Риск геморрагических осложнений имеется у онкологических больных при

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--|---|
| а | опухолях, локализованных в области головы и шеи с высоким уровнем кровоснабжения | + |
| б | оперативных вмешательствах в области костей таза и нижних конечностей | |
| в | операциях среднего объема с локорегионарной лимфаденэктомией (типа радикальной резекции или мастэктомии) | |
| г | злокачественных опухолях желудка и поджелудочной железы | |

28. Возможно существенное увеличение МНО при сочетании АВК с

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|----------------------------------|---|
| а | 5-фторурацилом или капецитабином | + |
| б | лейковорином | |
| в | тамоксифеном или капецитабином | |

29. При использовании гепарина необходим лабораторный контроль

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|-----------------------|---|
| а | МНО | |
| б | АЧТВ | + |
| в | фибриногена | |
| г | агрегации тромбоцитов | |

30. Показания для имплантации кавафилтра онкологическим больным

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--|---|
| а | рецидивирующая ТЭЛА, несмотря на применение терапевтических доз антикоагулянтов | + |
| б | распространение тромбоза до уровня впадения печёночных вен и выше | |
| в | двусторонний подвздошно-бедренный венозный тромбоз у больных с окклюзией верхней полой вены или с воспалительными процессами в области шеи, когда нет доступа для выполнения вмешательства | |
| г | септический тромбоз и эмболия, когда единственно возможной профилактической мерой является перевязка вен | |

31. Блокатором лиганда-1 белка программируемой гибели PD-L1 является

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------|---|
| а | пембролизумаб | |
| б | атезолизумаб | + |
| в | ипилимумаб | |
| г | ниволумаб | |

32. Очень частое иммуноопосредованное нежелательное явление

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---|---|
| а | почечная токсичность и нейротоксичность | |
| б | кардиотоксичность | |
| в | токсичность со стороны кишечника и кожи | + |
| г | гепатотоксичность | |

33. Блокатор рецептора программируемой клеточной гибели PD-1

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------|---|
| а | ниволумаб | + |
| б | тремелимуаб | |
| в | дурвалумаб | |
| г | атезолизумаб | |

34. Блокатор антитела к антигену цитотоксических Т-лимфоцитов CTLA4

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------|---|
| а | ниволумаб | |
| б | пембролизумаб | |
| в | ипилимумаб | + |
| г | атезолизумаб | |

35. 1-й степенью повышения АЛТ и АСТ является повышение

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|----------------------|---|
| а | 3 × ВГН | + |
| б | 3 × ВГН – 5 × ВГН | |
| в | 5 × ВГН – 20,0 × ВГН | |
| г | >20 × ВГН | |

36. Постоянная отмена иммунотерапии требуется при развитии иммуноопосредованной нежелательной реакции со стороны печени, ЖКТ или дыхательной системы

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------|---|
| а | при 1 степени | |
| б | при 2 степени | |
| в | при 3–4 степенях | + |

37. К терапии иммуноопосредованных нежелательных реакций 3–4 ст. со стороны печени относится

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---|---|
| а | инфузионная терапия >1 л/сут. | + |
| б | назначение ГКС в дозе 2 мг/кг в сутки в/в | + |
| в | оральная гидратация >2 л/сут | + |

38. Развитие синдрома Стивенса–Джонсона (ССД) или токсического эпидермального некролиза относятся к проявлениям иммуноопосредованной нежелательной реакции

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------|---|
| а | 1 степени | |
| б | 2 степени | |
| в | 3 степени | |
| г | 4 степени | + |

39. При отсутствии улучшения в течение 72 ч при 3 или 4 ст. ионЯ со стороны печени используются

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--|---|
| а | ГКС в дозе 4 мг/кг в сутки или микофенолата мофетил в дозе 1000 мг 2 раза в день | + |
| б | ГКС в дозе 2 мг/кг в сутки или микофенолата мофетил в дозе 1000 мг 2 раза в день | |
| в | инфликсимаб в дозе 5 мг/кг | |
| г | такролимус 0,1–0,15 мг/кг в день | |

40. Постоянная отмена иммунотерапии требуется при развитии иммуноопосредованной нежелательной реакции со стороны кожи при

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--|---|
| а | 3–4 ст. иоНЯ | |
| б | отсутствии улучшения в течение 48 ч при 3 или 4 ст. | |
| в | сохранении иоНЯ со стороны кожи ≥ 2 ст. > 12 нед. | + |

41. Ингибиторы EGFR могут вызывать

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---|---|
| а | папулопустулезная (акнеподобная) сыпь | + |
| б | изменения ногтей (паронихия) | + |
| в | изменения волос (трихомегалия, гипертрихоз) | + |

42. Наиболее часто ладонно-подошвенный синдром вызывает

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------|---|
| а | циклофосфамид | |
| б | цисплатин | |
| в | метотрексат | |
| г | регорафениб | + |

43. Цитотоксические лекарственные средства, наиболее часто связанные с онихолизисом

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------|---|
| а | таксаны | + |
| б | антрациклины | |
| в | хлорэтиламины | |
| г | винкаалкалоиды | |

44. Тяжелую алопецию вызывает

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------|---|
| а | доксорубин | + |
| б | метотрексат | |
| в | блеомицин | |
| г | 5-фторурацил | |

45. Из химиотерапевтических средств фотоаллергическая реакция наиболее характерна для

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------|---|
| а | доцетаксела | |
| б | винбластин | |
| в | 5-фторурацил | + |
| г | гемцитабин | |

46. К эндогенным фотопротекторам относятся

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------|---|
| а | витамин Е | + |
| б | ретинол | + |
| в | селен | + |

47. При возникновении кожной токсичности 1–2 степени необходимо

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--|---|
| а | отменить терапию | + |
| б | прервать лечение | |
| в | продолжить лечение в прежней дозе и контроль | |
| г | снизить дозу | |

48. Наиболее частыми дерматологическими реакциями, связанными с ингибиторами киназ, являются

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|----------------------|---|
| а | папулезная экзантема | + |
| б | гиперкератоз | |
| в | сухость кожи | |
| г | кожный зуд | |

49. При возникновении на фоне папулопустулезной сыпи фурункулов показаны следующие мероприятия

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|-------------------------------------|---|
| а | консультация хирурга | + |
| б | системная антибактериальная терапия | + |
| в | наружная антибактериальная терапия | + |

50. При сыпи тяжелой степени назначается лечение ГКС в дозе, эквивалентной 1–2 мг/кг/день метилпреднизолона

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|-----------------------------------|---|
| а | 1–2 мг/кг/день метилпреднизолона | + |
| б | 2–4 мг/кг/день метилпреднизолона | |
| в | 4–8 мг/кг/день метилпреднизолона | |
| г | 8–12 мг/кг/день метилпреднизолона | |

51. Наиболее часто периферическая нейропатия возникает при применении

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------|---|
| а | панитумумаба | |
| б | винбластин | |
| в | винкристина | + |
| г | доцетаксел | |

52. Основными проявлениями холинергического синдрома являются

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--|---|
| а | тахикардия, тахипноэ, покраснение лица, приступы удушья, ринит | |
| б | запоры, гипотензия, брадикардия, брадипноэ | |
| в | диарея, гипотензия, брадикардия, ринит, конъюнктивит | + |
| г | тахикардия, тахипноэ, диарея, повышенная потливость | |

53. Холинергический синдром возникает при применении

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------|---|
| а | винкристина | |
| б | иринотекан | + |
| в | 5-фторурацил | |
| г | оксалиплатин | |

54. Симптомы холинергического синдрома купируются введением

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------|---|
| а | атропин | + |
| б | прозерин | |
| в | лидокаин | |
| г | винорельбин | |

55. Для купирования нейропатических болей применяется препарат

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------|---|
| а | морфин | |
| б | габапентин | + |
| в | фентанил | |
| г | таргин | |

56. Препарат, используемый для профилактики острой нейротоксичности оксалиплатина

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|-------------------|---|
| а | тиамин | |
| б | карбамазепин | + |
| в | тиоктовая кислота | |
| г | цианкобаламин | |

57. Лечение токсических церебральных нарушений необходимо начинать

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--|---|
| а | при 1 степени тяжести | |
| б | при 1 степени тяжести, если имеются клинические симптомы | + |
| в | при 2 степени тяжести | |
| г | при 3 степени тяжести | |

58. При возникновении неврологических иоНЯ необходимо

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--|---|
| а | прервать иммунотерапию, назначить симптоматическое лечение | |
| б | прервать иммунотерапию, ввести глюкокортикостероиды | + |
| в | продолжить иммунотерапию, снизив дозы, назначить ноотропы | |
| г | прервать иммунотерапию, ввести цитостатики (циклофосфамид и др.) | |

59. Противопоказаниями для назначения химиотерапии не являются

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--|---|
| а | выраженные церебральные нарушения | |
| б | клинические проявления полинейропатии I степени до начала лечения | |
| в | клинические проявления полинейропатии II степени до начала лечения | + |
| г | экстрапирамидные нарушения | |

60. Лечение периферических нейропатий 3–4 степеней включает

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--|---|
| а | применение витаминов группы В, симптоматическое лечение | |
| б | сосудистые препараты, ноотропы, блокаторы кальциевых каналов | + |
| в | глюкокортикостероиды, препараты, улучшающие тканевый обмен | |
| г | плазмозамещающие препараты, детоксикационная терапия, ноотропы | |

61. Внутренний фактор Кастла, вырабатываемый в желудке, является обязательным кофактором для всасывания

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--------------------------|---|
| а | витамина В ₁ | |
| б | витамина В ₁₂ | + |
| в | витамина В ₂ | |
| г | витамина В ₆ | |

62. К органическим причинам развития пострезекционных синдромов относятся

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---|---|
| а | сдавление приводящей петли образовавшимися спайками | + |
| б | сдавление приводящей петли опухолью | + |
| в | захват в линию швов большого объема кишечной стенки во время операции | + |

63. К функциональным причинам развития пострезекционных синдромов относятся

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---|---|
| а | снижение тонуса и моторики двенадцатиперстной кишки (дуоденостаз) | + |
| б | сдавление приводящей петли опухолью | |
| в | инвагинация приводящей петли в межкишечное соустье, в гастроэнтероанастомоз | |

64. Функциональными расстройствами при пострезекционной болезни являются

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---|---|
| а | демпинг-синдром | + |
| б | постгастрорезекционные сопутствующие заболевания (панкреатит) | |
| в | анастомозит | |

65. Органическими расстройствами при пострезекционной болезни являются

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--|---|
| а | рубцовые деформации и сужения анастомоза | + |
| б | желудочно-кишечный свищ | + |
| в | рак культи желудка | + |

66. Среди патологических синдромов после резекции желудка наиболее частым является

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---|---|
| а | демпинг-синдром | + |
| б | гастроэзофагеальный и еюно- или дуоденогастральный рефлюксы | |
| в | гипогликемический синдром | |
| г | пищевая (нутритивная) аллергия | |

67. Демпинг-синдром характеризуется развитием

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--|---|
| а | приступов слабости или недомогания после приема легкоусваиваемых углеводов | + |
| б | отсутствия аппетита, тошноты, урчания в животе, жидкого неустойчивого стула, запоров | + |
| в | исхудания, анемии, общего ослабления организма | + |

68. При гипогликемическом синдроме исключаются продукты и блюда

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--|---|
| а | кисломолочные продукты | |
| б | сладкие, сдобные блюда и продукты из теста | + |
| в | мясные блюда | |
| г | овощи и фрукты | |

69. При гипогликемии реактивного характера после предшествующей ей гипергликемии необходимо ограничить углеводы до

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------|---|
| а | 70–90 г | |
| б | 100–120 г | |
| в | 150–200 г | + |
| г | 200–350 г | |

70. Наиболее часто вызывают демпинг-синдром продукты и блюда

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--|---|
| а | легкоусваиваемые углеводы (сладкие, сдобные и мучные продукты) | + |
| б | очень горячие и очень холодные блюда | + |
| в | жидкие, протертые молочные каши | + |

71. Синдром приводящей петли проявляется

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---|---|
| а | приступами слабости или недомогания после приема легкоусваиваемых углеводов | |
| б | сильными болями в эпигастрии и правом подреберье, рвотой желчью после еды | + |
| в | уменьшением болевого синдрома после приема пищи | |

72. Для синдрома Золлингера–Эллисона характерно

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---|---|
| а | пептическая язва после резекции желудка | + |
| б | высокая желудочная секреция | + |
| в | наличие опухоли поджелудочной железы из островковой ткани | + |

73. Пептические язвы, по сравнению с язвами желудка, характеризуются

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--|---|
| а | чаще склонны к пенетрации, кровотечению | + |
| б | боль практически постоянно связана с приемом пищи | |
| в | наличие боли в эпигастральной области, правее от срединной линии | |
| г | болевым синдромом носит сезонный характер | |

74. Наиболее часто пептические язвы локализуются в области

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---|---|
| а | в приводящей петле | |
| б | на отводящей петле либо в зоне анастомоза | + |
| в | в зоне анастомоза | |

75. При обострении пептических язв анастомоза и гастрите культи желудка назначается

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--------------------------------|---|
| а | протертый вариант диеты № 1Р | + |
| б | диета № 1а | |
| в | диета № 1б | |
| г | непротертый вариант диеты № 1Р | |

76. Дуоденогастральный рефлюкс приводит к

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--|---|
| а | энтеролизации слизистой оболочки желудка | + |
| б | повышению риска развития рака культи желудка | + |
| в | развитию гастрита | + |

77. Постгастрорезекционные синдромы чаще развиваются при резекции желудка по типу

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------|---|
| а | Бильрот-I | |
| б | Бильрот-II | + |
| в | по Ру | |

78. С целью хирургической коррекции синдрома приводящей петли используют следующие операции

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---|---|
| а | наложение гастроэнтероанастомоза по Ру | + |
| б | реконструкция гастроюнального анастомоза в гастродуоденальный | + |
| в | формирования анастомоза Брауна | + |

79. При дуоденогастральном, юногастральном и гастроэзофагеальном рефлюксах консервативное лечение включает назначение

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--|---|
| а | ингибиторов протонной помпы (омепразол, рабепразол, эзомепразол) | + |
| б | прокинетиических препаратов | |
| в | пищеварительных ферментов | |
| г | спазмолитиков | |

80. При демпинг-синдроме назначаются

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|-----------------------------|---|
| а | прокинетиические препараты | + |
| б | комплексная витаминотерапия | + |
| в | пищеварительные ферменты | + |

81. В настоящее время наиболее частой причиной резекции тонкой кишки у взрослых является

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------------------|---|
| а | мезентериальная ишемия | + |
| б | кишечная инвагинация | |
| в | тонкокишечная непроходимость | |

82. Проявлениями синдрома короткой кишки являются

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---------------------------------------|---|
| а | диарея и стеаторея | + |
| б | потеря массы тела вплоть до истощения | + |
| в | дегидратация | + |

83. Витамин В₁₂ и соли желчных кислот всасываются в

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--------------------------|---|
| а | двенадцатиперстной кишке | |
| б | тощей кишке | |
| в | подвздошной кишке | + |
| г | ободочной кишке | |

84. В двенадцатиперстной кишке осуществляется всасывание

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--------------------------|---|
| а | железа | + |
| б | витамина В ₁₂ | |
| в | углеводов | |
| г | жиров | |

85. Жиры, углеводы, белки, витамины всасываются в

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--------------------------|---|
| а | двенадцатиперстной кишке | |
| б | тощей кишке | + |
| в | подвздошной кишке | |

86. К осложнениям синдрома короткой кишки относятся

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------|---|
| а | нефролитиаз | + |
| б | холелитиаз | + |
| в | остеопороз | + |

87. Факторами риска возникновения синдрома избыточного бактериального роста являются

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--|---|
| а | длина оставшейся тонкой кишки менее 2,0 м у взрослых | |
| б | длина оставшейся тонкой кишки менее 2,5 м у взрослых | |
| в | длина оставшейся тонкой кишки менее 1,5 м у взрослых | + |
| г | длина оставшейся тонкой кишки менее 3,5 м у взрослых | |

88. В тонкой кишке вырабатывается

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------|---|
| а | IgA | + |
| б | IgG | |
| в | IgM | |
| г | IgD | |

89. У взрослого человека в тонкой кишке за сутки всасывается

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------|---|
| а | 5–7 л воды | |
| б | 8–10 л воды | + |
| в | 2–4 л воды | |
| г | 11–13 л воды | |

90. Микрофлора тонкой кишки представлена, в основном

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|-------------------------------------|---|
| а | грамположительными микроорганизмами | + |
| б | грамотрицательными микроорганизмами | |
| в | анаэробными микроорганизмами | |

91. В меньшей степени подвержены тяжелым расстройствам пищеварения пациенты, перенесшие резекцию тонкой кишки

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--|---|
| а | с наложением тощекишечно-толстокишечного анастомоза | |
| б | при сохранении части подвздошной кишки, илеоцекального клапана и толстой кишки | + |
| в | колэктомия с наложением тощекишечной стомы (еюностомы) | |

92. Илеоцекальный клапан

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--|---|
| а | замедляет прохождение химуса по кишечнику | + |
| б | предупреждает бактериальную колонизацию тонкой кишки | + |
| в | улучшает всасывание жидкостей и электролитов | + |

93. Трофологическая недостаточность проявляется

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--|---|
| а | в снижении массы тела более чем на 15%, показателя индекса массы тела (ИМТ) $<16,0 \text{ кг/м}^2$ | |
| б | в снижении массы тела более чем на 5%, показателя индекса массы тела (ИМТ) $<20,5 \text{ кг/м}^2$ | |
| в | в снижении массы тела более чем на 10%, показателя индекса массы тела (ИМТ) $<18,5 \text{ кг/м}^2$ | + |
| г | в снижении массы тела более чем на 20%, показателя индекса массы тела (ИМТ) $<18,5 \text{ кг/м}^2$ | |

94. Окружность мышц плеча у женщин при трофологической недостаточности

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------|---|
| а | $<19 \text{ см}$ | + |
| б | $<20 \text{ см}$ | |
| в | $<21 \text{ см}$ | |
| г | $<22 \text{ см}$ | |

95. Окружность мышц плеча у мужчин при трофологической недостаточности

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------|---|
| а | $<19 \text{ см}$ | + |
| б | $<20 \text{ см}$ | |
| в | $<21 \text{ см}$ | |
| г | $<22 \text{ см}$ | |

96. Длительное дополнительное парентеральное питание рекомендуется больным

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---|---|
| а | с оставшейся тощей кишкой длиной менее 100 см | + |
| б | с оставшейся тощей кишкой длиной менее 120 см | |
| в | с оставшейся тощей кишкой длиной менее 150 см | |
| г | с оставшейся тощей кишкой длиной менее 160 см | |

97. Пациентам с синдромом короткой кишки рекомендуется

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--|---|
| а | высокоуглеводная, обезжиренная и низкооксалатная диета | + |
| б | низкоуглеводная, обезжиренная и низкооксалатная диета | |
| в | высокобелковая, обезжиренная и низкооксалатная диета | |
| г | низкоуглеводная и обезжиренная диета | |

98. При синдроме короткой кишки используются

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---------------------------|---|
| а | антисекреторные препараты | + |
| б | антациды | + |
| в | холеретики | + |

99. Лечение синдрома избыточного бактериального роста

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---|---|
| а | рифаксимин | + |
| б | метронидазол | + |
| в | тетрациклин, клиндамицин, амоксициллин/клавулановая кислота, цефалексин | + |

100. Пациентам с высокой еюнотомой требуется

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|-------------------------------|---|
| а | более 100 ммоль натрия в день | |
| б | более 200 ммоль натрия в день | + |
| в | более 300 ммоль натрия в день | |
| г | более 400 ммоль натрия в день | |

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. СПИСОК ПРЕПАРАТОВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ ФЛЕБИТЫ (РН, ОСМОЛЯРНОСТЬ)

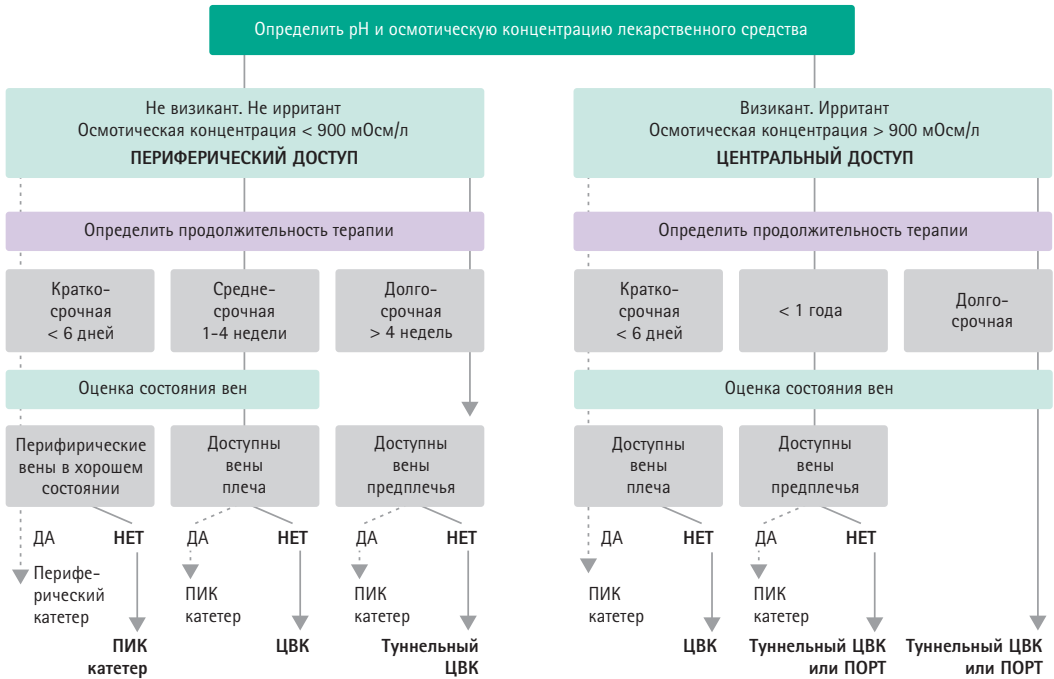
| Лекарственный препарат, МНН | Растворитель | рН | мОсмоль/л |
|--------------------------------|------------------------------------|-------------|-----------|
| Ацикловир | 0,9% раствор NaCl 5 мг/мл | 10,5–11,6 | 316 |
| Амикацин | 0,9% раствор NaCl 5 мг/мл | 3,5–5,5 | 349 |
| Аминофиллин | 0,9% раствор NaCl 5 мг/мл | 8,6–9 | 327 |
| Амиодарон | 5% раствор декстрозы 2 мг/мл | 4,1 | |
| Амфотерицин В | 5% раствор декстрозы 0,1 мг/мл | 5,7 | 256 |
| Амфотерицин В Abelcet | 5% раствор декстрозы 1–2 мг/мл | 5,5–6 | ~280 |
| Амфотерицин В AmBisome | 5% раствор декстрозы 1–2 мг/мл | 5–6 | ~280 |
| Амфотерицин В Amphotec | 5% раствор декстрозы 0,2–0,8 мг/мл | 5–6 | ~280 |
| Ампициллин-Сульбактам | 0,9% раствор NaCl 100 мл | 9 (8–10) | ~400 |
| Ампициллин 1 & 2 г | 0,9% раствор NaCl 100 мл | 9 (8–10) | 328–372 |
| Амрилон | 0,9% раствор NaCl 2,5 мг/мл | 3,2–4 | ~300 |
| Азитромицин 500 мг | 0,9% раствор NaCl 2 мг/мл | 6,4–6,8 | ~280 |
| Азтреонам 1 г | стерильная вода 10 мл | 6 (4,5–7,5) | |
| Азтреонам 1–2 г | 0,9% раствор NaCl 100 мл | 6 (4,5–7,5) | 315–352 |
| Азтреонам 1–2 г Frozen | декстроза 50 мл | 5,0–5,6 | 270–330 |
| Блеомицин | 0,9% раствор NaCl 3 ед/мл | 4,5–6 | ~300 |
| Карбоплатин | 5% раствор декстрозы 0,2–2 мг/мл | 5–7 | ~250 |
| Кармустин | 5% раствор декстрозы 250–500 мл | 5,6–6 | |
| Каспофунгин | 0,9% раствор NaCl 0,28–0,35 мг/мл | 6,6 | |
| Цефамандол 1 г | стерильная вода 10 мл | 6–8,5 | 466 |
| Цефамандол 1 г | 0,9% раствор NaCl 100 мл | 7 (6–8,5) | 314 |
| Цефазолин 1–2 г | стерильная вода 10 мл | 4,5–7 | 293 |
| Цефазолин 1–2 г | 0,9% раствор NaCl 100 мл | 4,5–7 | 317–351 |
| Цефазолин 1 г замороженный | декстроза 50 мл | 5,4–6,4 | 270–330 |
| Цефазолин 500 мг замороженный | декстроза 50 мл | 5,4–6,4 | 270–330 |
| Цефепим 1–2 г | 0,9% раствор NaCl 100 мл | 4–6 | 307 |
| Цефметазол 2 г | 0,9% раствор NaCl 100 мл | 4,2–6,2 | 317 |
| Цефоперазон 1 г | стерильная вода 10 мл | 5 (4,5–6,5) | 290 |
| Цефоперазон 1 г | 0,9% раствор NaCl 100 мл | 5 (4,5–6,5) | 307 |
| Цефоперазон 1г замороженный | декстроза 50 мл | 5,3–5,8 | 276–324 |
| Цефоперазон 2 г замороженный | декстроза 50 мл | 5,3–5,8 | 276–324 |
| Цефотаксим 1–2 г | 0,9% раствор NaCl 100 мл | 5–7,5 | 344–351 |
| Цефотаксим 1 г | стерильная вода 10 мл | 5–7,5 | 357 |
| Цефотаксим 1–2 г замороженный | декстроза 50 мл | 6,2–6,8 | 270–330 |
| Цефотетан 1 г | 0,9% раствор NaCl 100 мл | 4,5–6,5 | ~380 |
| Цефотетан 2 г | 0,9% раствор NaCl 100 мл | 4,5–6,5 | ~420 |
| Цефотетан 1–2 г замороженный | декстроза 50 мл | 5,0–6,4 | 270–330 |
| Цефотетан 1 г | стерильная вода 10 мл | 4,5–6,5 | 400 |
| Цефокситин 1–2 г | 0,9% раствор NaCl 100 мл | 4,2–8 | 319–355 |
| Цефокситин 1 г | стерильная вода 10 мл | 4,2–8 | 390 |
| Цефокситин 1–2 г замороженный | декстроза 50 мл | 5,9–6,6 | 270–330 |
| Цефтазидим 1 г | стерильная вода 10 мл | 5,5–8 | 240 |
| Цефтазидим 1 г замороженный | декстроза 50 мл | 5,4–6,0 | 270–330 |
| Цефтазидим 1–2 г | 0,9% раствор NaCl 100 мл | 5,5–8 | 330 |
| Цефтазидим 2 г | стерильная вода 20 мл | 5,5–8 | 240 |
| Цефтазидим 2 г замороженный | декстроза 50 мл | 5,4–6,0 | 270–330 |
| Цефтизоксим 1 г | стерильная вода 10 мл | 5,5–8 | 350 |
| Цефтизоксим 1 г | 0,9% раствор NaCl 100 мл | 6–8 | 320 |
| Цефтизоксим 1–2 г замороженный | декстроза 50 мл | 6,7–8,0 | 270–330 |

| Лекарственный препарат, МНН | Растворитель | pH | мОсмоль/л |
|---|--|---------------|-----------|
| Цефтриаксон 1–2 г | 0,9% раствор NaCl 100 мл | 6,6–6,7 | 350 |
| Цефтриаксон 1 г | стерильная вода 10 мл | 6,6–6,7 | 423 |
| Цефтриаксон 1–2 г замороженный | декстроза 50 мл | 6,2–6,9 | 270–330 |
| Цефуросим 0,75–1,5 г | 0,9% раствор NaCl 100 мл | 6–8,5 | ~300 |
| Цефуросим 1,5 г замороженный | декстроза 50 мл | 5,2–5,8 | 270–330 |
| Цефуросим 1 г | стерильная вода 10 мл | 6–8,5 | 357 |
| Цефуросим 750 мг замороженный | декстроза 50мл | 5,2–5,8 | 270–330 |
| Хлорамфеникол 1 г | стерильная вода 10 мл | 6,4–7 | 344 |
| Хлорамфеникол 1 г | 0,9% раствор NaCl 100 мл | 6,4–7 | 330 |
| Цидофовир | 0,9% раствор NaCl 100 мл | 7,4 | ~300 |
| Циметидин | 0,9% раствор NaCl 50 мл | 3,8–6 | 314 |
| Ципрофлоксацин 200 мг | 5% раствор декстрозы 100 мл | 3,3–4,6 | 285 |
| Ципрофлоксацин 400 мг | 5% раствор декстрозы 200 мл | 3,3–4,6 | 285 |
| Цисплатин | 0,9% раствор NaCl 0,05–2 мг/мл | 3,5–6 | ~300 |
| Кладрибин | 0,9% раствор NaCl 500 мл | 5,7–8 | ~300 |
| Клиндамицин 600 мг | 0,9% раствор NaCl 100 мл | 6,3 (5,5–7) | 294 |
| Клиндамицин 900 мг | 0,9% раствор NaCl 100 мл | 6,3 (5,5–7) | 294 |
| Циклофосамид | 0,9% раствор NaCl 250 мл | 6,9 (3–7,5) | ~300 |
| Цитарабин | 0,9% раствор NaCl 100 мг/мл | 5 (4–6) | ~300 |
| Дакарбазин | стерильная вода 10 мг/мл | 3–4 | 109 |
| Дакарбазин | 0,9% раствор NaCl 250 мл | 3–4 | ~300 |
| Даклизумаб 5 мг/мл | 0,9% раствор NaCl 50 мл | 6,9 | ~300 |
| Дактиномицин | стерильная вода 0,5 мг/мл | 5,5–7 | 189 |
| Дактиномицин | 0,9% раствор NaCl или 5% раствор декстрозы 50 мл | 5,5–7 | ~300 |
| Даунорубин гидрохлорид | 0,9% раствор NaCl 15 мл | 4,5–6,5 | ~300 |
| Даунорубин гидрохлорид | 0,9% раствор NaCl 100 мл | 4,5–6,5 | ~300 |
| Дефероксамин | стерильная вода 250 мг/мл | 4–6 | |
| Дефероксамин | 0,9% раствор NaCl 5 мг/мл | 3,5–5,5 | |
| Декстроза 10% | не требуется | 4,0 (3–6,5) | 505 |
| Декстроза 5% | не требуется | 4,0 (3–6,5) | 252 |
| Декстроза 5% натрия хлорид 0,45% | не требуется | 4,0 (3–6,5) | 406 |
| Декстроза 5% натрия хлорид 0,45%+KCl 20 экв | не требуется | 4,0 (3–6,5) | 447 |
| Декстроза 5% натрия хлорид 0,45%+KCl 40 экв | не требуется | 4,0 (3–6,5) | 487 |
| Декстроза 5% натрия хлорид 0,9% | не требуется | 4,0 (3–6,5) | 560 |
| Добутамин гидрохлорид | 0,9% раствор NaCl 4 мг/мл | 3,5 (2,5–5,5) | 280 |
| Доцетаксел | 0,9% раствор NaCl 0,3–0,9 мг/мл | | |
| Доласетрон | стерильная вода 20 мг/мл | 3,2–3,8 | 285 |
| Допамин гидрохлорид | 5% раствор декстрозы | 3,3(2,5–4,5) | 277 |
| Доксорубин | стерильная вода 2 мг/мл | 2,5–4,5 | 280 |
| Доксорубин | 0,9% раствор NaCl 2 мг/мл | 3,8–6,5 | |
| Доксорубин гидрохлорид липосомальный | 5% раствор декстрозы 250 мл | 6,5 | |
| Доксициклин 100 мг – 200 мг | 0,9% раствор NaCl 1 мг/мл | 1,8–3,3 | 310 |
| Эналаприлат | 5% раствор декстрозы 50 мл | 6,5–7,5 | |
| Эпирубицин – Ellence | стерильная вода 2 мг/мл | 3,0 | |
| Эпирубицин – Фарморубицин | стерильная вода 2 мг/мл | 4–5,5 | |
| Эритромицин 500 мг | 0,9% раствор NaCl 100 мл | 7(6,5–7,7) | 291 |
| Эритромицин 1 г | 0,9% раствор NaCl 250 мл | 7(6,5–7,7) | 290 |
| Этопозид | 0,9% раствор NaCl 0,2–0,4 мг/мл | 3–4 | |
| Этопозид фосфат | 0,9% раствор NaCl 10 мг/мл | 3–4 | ~290 |
| Фамотидин | 0,9% раствор NaCl 50 мл | 5–5,6 | 290 |
| Флоксуридин | 0,9% раствор NaCl 10 мг/мл | 4–5,5 | 355 |

| Лекарственный препарат, МНН | Растворитель | pH | мОсмоль/л |
|--|-------------------------------------|-------------|-----------|
| Флуконазол 100 мг | 0,9% раствор NaCl 50 мл | 4–8 | 315 |
| Флуконазол 200 мг | 0,9% раствор NaCl 100 мл | 4–8 | 315 |
| Флударабин | 0,9% раствор NaCl 100 мл | 7,2–8,2 | 352 |
| Фторурацил | стерильная вода 50 мг/мл | 9,2 | 650 |
| Фоскарнет | стерильная вода 24 мг/мл | 7,4 | 271 |
| Фосфенитоин | 0,9% раствор NaCl 1,5–25 PE/мл | 8,6–9 | |
| Ганцикловир < 500 мг | 0,9% раствор NaCl 100 мл | 11,0 | 320 |
| Гатифлоксацин | 5% раствор декстрозы 10 мг/мл | 3,5–5,5 | |
| Гемцитабин | 0,9% раствор NaCl 40 мг/мл | 2,7–3,3 | |
| Гемцитабин 100–250 мг | 0,9% раствор NaCl 100 мл | 3–5,5 | 280–290 |
| Гранисетрон | стерильная вода 1 мг/мл | 4,7–7,3 | 290 |
| Гемин для инъекций | стерильная вода 7 мг/мл | 8–9,5 | ~300 |
| Гепарин натрия | 0,9% раствор NaCl 1000 ед/мл | 5–8 | 283–384 |
| Гепарин натрия (Премикс D5) | 25,000 ед. /250 мл | 5,5 (5–6) | 298 |
| Гепарин натрия (Премикс 0,9% раствор NaCl) | 25,000 ед. /250 мл | 7 (6–8) | 322 |
| Гидрокортизон | стерильная вода 50 мг/мл | 7–8 | 360 |
| Гидроморфон | стерильная вода 10 мг/мл | 4–5,5 | ~333 |
| Идарубицин | 1 мг/мл | 3,5 | |
| Ифосфамид | 0,9% раствор NaCl 0,6–20 мг/мл | 6 | |
| Имиглюцераза | 0,9% раствор NaCl 20 ед/мл | 6,1 | |
| Имипенем/Циластатин | 0,9% раствор NaCl 5 мг/мл | 6,5–7,5 | 310 |
| Инфликсимаб | 0,9% раствор NaCl 0,4–4 мг/мл | 7,2 | ~300 |
| Иммуноглобулины внутривенные | от 3% до 12% | 4–7,2 | ~300 |
| Иринотекан | 5% раствор декстрозы 0,12–1,1 мг/мл | 3–3,8 | |
| Железа декстран внутривенный | 0,9% раствор NaCl 50 мг/мл | 5,2–6,5 | 2000 |
| Железа декстран внутривенный | 0,9% раствор NaCl 0,1 мг/мл | 5,2–6,5 | |
| Итраконазол | 0,9% раствор NaCl 3,3 мг/мл | 4,8 | |
| Лейковорин | стерильная вода 10 мг/мл | 8,1 | 274 |
| Левифлоксацин 250 мг | 5% раствор декстрозы 50 мл | 3,8–5,8 | ~250 |
| Левифлоксацин 500 мг | 5% раствор декстрозы 100 мл | 3,8–5,8 | ~250 |
| Линезолид | декстроза 2 мг/мл | 4,8 | 290 |
| Меперидин | стерильная вода 50 мг/мл | 3,5–6 | 302 |
| Меропенем | 0,9% раствор NaCl 5 мг/мл | 7,3–8,3 | ~300 |
| Метициллин 1 г | стерильная вода 10 мл | 7,6 (6–8,5) | 510 |
| Метициллин 2–3 г | 100 мл 0,9% раствор NaCl | 7,6 (6–8,5) | 371–415 |
| Метотрексат | стерильная вода 25 мг/мл | 8,5 | ~300 |
| Метилпреднизолон 500 мг | 5% раствор декстрозы 100 мл | 7–8 | 301 |
| Метилпреднизолон 1 г | 5% раствор декстрозы 250 мл | 7–8 | 319 |
| Метоклопрамид | стерильная вода 5 мг/мл | 4,5–6,5 | 280 |
| Метоклопрамид | 0,9% раствор NaCl 1,25 мг/мл | 4,4 | 285 |
| Метронидазол | 0,9% раствор NaCl 5 мг/мл | 5–7 | 310 |
| Милринон | 5% раствор декстрозы 200 мкг/мл | 3,2–4 | |
| Миноциклин | 0,9% раствор NaCl 0,1–0,2 мг/мл | 2–2,8 | ~300 |
| Митомицин | стерильная вода 0,5 мг/мл | 6–8 | 9 |
| Митоксантрон | 0,9% раствор NaCl 0,2 мг/мл | 3–4,5 | ~300 |
| Морфина сульфат | 0,9% раствор NaCl 10 мг/мл | 4 (2,5–6,0) | 295 |
| Нафциллин 1–3 г | 0,9% раствор NaCl 100 мл | 6–8,5 | 361–398 |
| Нафциллин 1–2 г замороженный | декстроза 50 мл | 6,7–7,2 | 276–324 |
| Никардипин | 0,9% раствор NaCl 0,1 мг/мл | 3,5 | ~300 |
| Октреотид | стерильная вода 0,5 мг/мл | 3,9–4,5 | 279 |
| Офлоксацин | 5% раствор декстрозы 4 мг/мл | 3,8–5,8 | 252 |
| Ондансетрон | 5% раствор декстрозы 32 мг/50мл | 3,3–4 | 270 |

| Лекарственный препарат, МНН | Растворитель | pH | мОсмоль/л |
|---|--|---------------|-----------|
| Оксациллин 1 г | стерильная вода 10 мл | 6–8,5 | 398 |
| Оксациллин 1–2 г | 0,9% раствор NaCl 100 мл | 6–8,5 | 321–356 |
| Оксациллин 1–2 г замороженный | декстроза 50 мл | 6,8–7,2 | 270–324 |
| Паклитаксел | 5% раствор декстрозы 0,3–1,2 мг/мл | 4,4–6,5 | |
| Памидронат | 0,9% раствор NaCl 0,09 мг/мл | 6–7,4 | ~300 |
| Пантопразол 40 мг | 0,9% раствор NaCl 100 мл | 9,0–10,0 | 295 |
| Парентеральное питание | аминокислоты – декстроза – жировые эмульсии | 5,5 | > 600 |
| Парентеральное питание | аминокислоты – декстроза | 5,3–6,3 | > 800 |
| Пенициллин GK 1–3 МЕ замороженный | декстроза 50 мл | 6,8–7,2 | 276–324 |
| Пенициллин GK или Na | 0,9% раствор NaCl 50 ед/мл | 7 (6–8,5) | 420 |
| Пентамидин IVPB | 5% раствор декстрозы < 3мг/мл | 4–4,4 | 455 |
| Фенитоин | 0,9% раствор NaCl 5 мг/мл | 12 | 312 |
| Пиперациллин | Стерильная вода для инъекций 163 мг/мл | 5,5–7,5 | 439 |
| Пиперациллин | 0,9% раствор NaCl 40 мг/мл | 5,5–7,5 | 404 |
| Пиперациллин/Тазобактам 2,25–4,5 г замороженный | Декстроза 50 мл | 6,2–6,7 | 270–330 |
| Пиперациллин/Тазобактам 3,375 г | 0,9% раствор NaCl 100 мл | 5,1–5,4 | 445 |
| Пликамицин | 0,9% раствор NaCl 1000 мл | 7,0 | ~300 |
| Премикс хлорида калия | 0,4 мэкв/мл | 5,0 | 800 |
| Премикс хлорида калия | 0,3 мэкв/мл | 5,0 | 600 |
| Премикс хлорида калия | 0,2 мэкв/мл | 5,0 | 400 |
| Премикс хлорида калия | 0,1 мэкв/мл | 5,0 | 200 |
| Хинупристин-Дальфопристин | 5% раствор декстрозы 2мг/мл | 4,5–5 | |
| Ранитидин 50 мг | 0,9% раствор NaCl 50 мл | 6,7–7,3 | 302 |
| Рифампицин < 600 мг | 5% раствор декстрозы 100 мл | 7,8–8,8 | |
| Ритуксимаб | 0,9% раствор NaCl или 5% раствор декстрозы 1–4 мг/мл | 6,5 | |
| Сарграмостим | 0,9% раствор NaCl 10 мкг/мл | 7,1–7,7 | ~300 |
| Хлорид натрия 0,45% | не требуется | 5,0 (4,5–7,0) | 154 |
| Хлорид натрия 0,9% | не требуется | 5,0 (4,5–7,0) | 308 |
| Стрептозоцин | 5% раствор декстрозы 100 мг/мл | 3,5–4,5 | |
| Сульфаметоксазол /Триметоприм 80ࣘ400/5 мл | 5% раствор декстрозы 100 мл | 10 | 541 |
| Тенипозид | 0,9% раствор NaCl 0,4 мг/мл | 5 (4–6,5) | |
| Тиотепа | 0,9% раствор NaCl 1 мг/мл | 5,5–7,5 | 269 |
| Тикарциллин 3 г | 0,9% раствор NaCl 100 мл | 6–8 | 442 |
| Тикарциллин / клавуланат 3,1 г | Вода для инъекций 86 мг/мл | 6–8 | 573 |
| Тикарциллин / клавуланат 3,1 г | 0,9% раствор NaCl 100 мл | 5,5–7,5 | 450 |
| Тикарциллин / клавуланат 3,1 г замороженный | Декстроза 50 мл | 6,8–7,2 | 265–305 |
| Тобрамицин 100–250 мг | 0,9% раствор NaCl 100 мл | 3–6,5 | 290 |
| Топотекан | 5% раствор декстрозы 50 мл | 2,5–3,5 | |
| Трастузумаб | 0,9% раствор NaCl 250 мл | 6 | ~300 |
| Триметрексат | 5% раствор декстрозы @ 0,25–2 мг/мл | 3,5–5,5 | |
| Ванкомицин 1,5 г | 0,9% раствор NaCl 250 мл | 2,5–4,5 | ~300 |
| Ванкомицин 1–1,25 г | 0,9% раствор NaCl 250 мл | 2,5–4,5 | 290 |
| Ванкомицин 500 мг | 0,9% раствор NaCl 100 мл | 2,5–4,5 | 291 |
| Ванкомицин 1 г замороженный | Декстроза 200 мл | 3,5–4,3 | 266–302 |
| Ванкомицин 500 мг замороженный | Декстроза 100 мл | 3,5–4,3 | 266–302 |
| Винбластин | 0,9% раствор NaCl 1 мг/мл | 3,5–5 | 278 |
| Винкристин | Вода для инъекций 1 мг/мл | 3,5–5,5 | 610 |
| Виндезин | 0,9% раствор NaCl 1 мг/мл | 4,2–4,5 | |
| Винорелбин | 5% раствор декстрозы @ 1,5–3 мг/мл | 3,5 | |
| Зидовудин | 5% раствор декстрозы @ 4 мг/мл | 5,5 | ~260 |

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. АЛГОРИТМ ВЫБОРА УСТРОЙСТВА ВЕНОЗНОГО ДОСТУПА



ПРИЛОЖЕНИЕ 3. СПИСОК ПРЕПАРАТОВ, ТРЕБУЮЩИХ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ ФИЛЬТР С НИЗКОЙ СТЕПЕНЬЮ СВЯЗЫВАНИЯ БЕЛКА, ВСТРОЕННЫЙ ИЛИ ПРИСОЕДИНЯЕМЫЙ К СИСТЕМЕ

| МНН | Из инструкции к препарату (ГРЛС) |
|----------------------|---|
| Панитумумаб | фильтр 0,2 или 0,22 мкм с низкой степенью связывания белка |
| Пембролизумаб | фильтр от 0,2 до 5 мкм, с низкой степенью связывания белка |
| Цетуксимаб | фильтр 0,2 или 0,22 мкм с низкой степенью связывания белка |
| Ниволумаб | фильтр 0,2–1,2 мкм с низкой способностью связывания белка |
| Ипилимумаб | фильтр 0,2–1,2 мкм с низкой способностью связывания белка |
| Афлиберцепт | фильтр 0,2 мкм |
| Офатумумаб | фильтр 0,2 мкм |
| Трастузумаб эмтанзин | инфузионные системы с встроенным фильтром 0,2–0,22 мкм |
| Темсиролимус | фильтр 0,2–5 мкм, без ПВХ*/ДЭГФ** |
| Даратумумаб | фильтр 0,2 или 0,22 мкм с низкой степенью связывания белка |
| Ибритумумаб | фильтр 0,2 или 0,22 мкм с низкой степенью связывания белка |
| Рамуцирумаб | фильтр 0,2 или 0,22 мкм с низкой степенью связывания белка |
| Дурвалумаб | фильтр 0,2 или 0,22 мкм с низкой степенью связывания белка |
| Элотузумаб | инфузионные системы с встроенным фильтром 0,2–1,2 мкм |
| Блинатумомаб | Инфузионные флаконы/пакеты, линии без ДЭГФ и ЭВА***, фильтр 0,2 мкм, с низкой степенью связывания белка |

* ПВХ – поливинилхлорид

** ДЭГФ – диэтилгексилфталат

*** ЭВА – этилвинилацетат

ПРИЛОЖЕНИЕ 4. ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА. ВАЖНЫЕ И ПОЛЕЗНЫЕ СОВЕТЫ

Если у Вас снижен аппетит или есть отвращение к пище

1. Принимайте пищу часто и малыми порциями (каждые 1–2 часа).
2. Включайте в рацион пищу с высоким содержанием калорий и белка (фарши и бульоны — мясо, птица, рыба; сметана, йогурты, сливки, мед, шоколад, печенье, молотые орехи и т.д.).
3. Избегайте продуктов питания с низким содержанием калорий и белка (сублиматы и т.п.).
4. Не совмещайте прием пищи с питьем любых напитков (кроме снимающих ощущение сухости во рту), чтобы избежать чувства быстрого насыщения.
5. Старайтесь совмещать прием(ы) пищи с периодами наилучшего самочувствия в течение дня. Когда аппетит снижен или нет желания есть — используйте питательные смеси (например, Нутрикомп Дринк и др.).
6. Попробуйте разные питательные смеси в виде напитков для подбора оптимальной для себя. Добавляйте сок лимона (1/2 дольки) в разные продукты — это поможет вам снять неприятные вкусовые ощущения.
7. Стимулируйте аппетит легкими физическими упражнениями (прогулка), столовым вином (если это не противопоказано).
8. Приправляйте пищу калорически ценными продуктами (масло, сливки, мед, сахар и т.п.).
9. Если вы принимаете какие-либо лекарственные препараты в таблетках, то запивайте эти таблетки не водой, а питательными смесями.
10. Старайтесь разнообразить свой рацион новыми рецептами, уделяйте внимание сервировке блюд и стола.
11. Экспериментируйте с новыми рецептурами, легкими специями, блюдами разной консистенции — подбирайте для себя оптимальные.
12. Избегайте резких запахов. Проветривайте помещение, где готовится пища. Не смешивайте на одной тарелке горячие и холодные блюда. Старайтесь принимать пищу вне кухни, где она готовится.

Как справиться с нарушением вкусовых ощущений

1. Старайтесь не использовать металлическую посуду для приема пищи.
2. Замените в своем рационе птицу, рыбу, яйца и сыр — свежим мясом.
3. Приправляйте мясо сладкими маринадами и соусами.
4. Старайтесь есть охлажденные мясные продукты.
5. Не применяйте излишне сладких или горьких приправ.
6. Если вы испытываете отвращение к мясной пище, то замещайте ее молочными коктейлями, мороженым, сыром и другими продуктами с высоким содержанием белка.
7. Прополаскивайте полость рта перед едой.
8. Для стимуляции пищеварения пейте напитки с добавлением лимонного сока.

Отвращение к пище пройдет или уменьшится, если:

1. Вы проходите курс радиотерапии или химиотерапии, то пробуйте новые блюда или продукты, когда вы себя лучше /хорошо чувствуете (суббота/воскресенье).

2. Перед введением препарата для химиотерапии завтракайте пораньше, за несколько часов до начала процедуры.
3. Старайтесь не испытывать новые вкусовые ощущения, если у вас сильные боли.

Как уменьшить сухость во рту или трудности при глотании (дисфагию)

1. Ешьте мягкую и влажную пищу.
2. Готовьте пищу в миксере.
3. Добавляйте в блюда сметану, сливки, масла, подливы.
4. Избегайте грубой, раздражающей пищи.
5. Избегайте горячих или холодных блюд.
6. Избегайте продукты, которые могут прилипнуть к слизистой полости рта или к твердому небу.
7. Ешьте маленькими кусочками и тщательно пережевывайте.

Рекомендуемые продукты с высоким содержанием белка:

Каждая порция содержит 10 г белка

Хлеб — 120 г.

Мука или манка — 80 г.

Молоко — 300 г.

Сметана — 500 г.

Брынза — 30 г.

Яйцо — 2 шт.

Мясо — 50 г.

Рыба — 50 г.

Шоколад — 150 г.

Горох — 150 г.

Картофель — 400 г.

Фасоль — 50 г.

Творог — 100 г.

Орехи — 50 г.

Сыр — 60 г.

Икра — 2 ч. ложки.

Грибы сухие — 30 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ 5. ПРИМЕРЫ РЕЦЕПТУР ПО ПРИГОТОВЛЕНИЮ ОБОГАЩЕННЫХ БЛЮД С ПОМОЩЬЮ ЭНТЕРАЛЬНЫХ ДИЕТ

Примеры рецептов по приготовлению обогащенных блюд с помощью энтеральных диет

Каша кукурузная

- Кукурузная крупа 60 г.
- Нутрикомп Дринк 100 мл.
- Вода 50 мл.
- Сахар-песок 5 г.
- Масло сливочное 5 г.

Примечание: Нутрикомп Ренал нужно добавить в уже готовую теплую кашу и тщательно перемешать.

Черничный коктейль

- Черника 100 г.
- Нутрикомп Дринк 100 мл.

Можно сочетать с йогуртом или мороженым.

Напиток персиковый

- 75 г персиков (консервированных).
- Нутрикомп Дринк 200 мл.
- 0, 5 ч.л. корицы.

Смешать в миксере.

Клубничный микс

- 150 г клубники.
- 15 г сахара.
- 1 ст. л лимонного сока.
- 1 ч. л сметаны.
- 150 мл Нутрикомп Стандарт или Нутрикомп Энергия Файбер.

Вымойте клубнику и порежьте. Пропустите сахар с клубникой через сито в миску (смешайте в миксере), затем добавьте лимонный сок, сметану и Нутрикомп. Энергично перемешайте повторно. Подавайте коктейль в стакане.

Этот рецепт можно изменить, используя следующие виды фруктов и ягод: абрикосы, чернику, малину, киви, бананы, груши, персики. Фрукты, которые не подходят для приготовления коктейлей с Нутрикомп: кислая вишня, смородина, виноград, крыжовник.

Банановый коктейль

- 200 г бананов.
- 80 мл сливок (30%).
- 150 г йогурта (3,5%).
- ½ ч. л. корицы.
- сок 2 лимонов.
- 200 мл Нутрикомп Стандарт или Нутрикомп Энергия Файбер.

Смешайте в миксере. Добавьте 200 мл Нутрикомп Стандарт или Нутрикомп Энергия Файбер и подсластите по вкусу, добавив сахар и украсив клубникой.

Морковный крем-суп

- 200 мл воды.
- 200 г вымытой моркови.
- 10 г оливкового масла.
- 1 ч. л. порошка овощного бульона.
- 200 мл Нутрикомп Стандарт или Нутрикомп Энергия Файбер.
- 1 ч. л. сметаны.
- Соль и перец.

Нарежьте морковь тонкими кружочками и немного протушите в масле. Растворите овощной бульон в 200 мл воды, залейте морковь и варите в течение 12 минут.

Слегка остудите, затем протрите вареную морковь до пюреобразного состояния. Добавьте Нутрикомп и сметану и перемешайте еще раз. Приправьте солью и перцем. Подавайте суп с мелко нарезанной петрушкой.

Картофельное пюре

- 250 г картофеля.
- 50 мл Нутрикомп Стандарт или Нутрикомп Энергия Файбер.
- 1 ч. л. сливочного масла.

Отварите картофель и сразу же пропустите через пресс для приготовления пюре. Добавьте сливочное масло и Нутрикомп к картофельному пюре, энергично перемешайте, приправьте солью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бесова Н. С., Борисова Т. Н., Ларионова В. Б., Лейдерман И. Н., Обухова О. А., Попова Т. С., Салтанов А. И., Сельчук В. Ю., Снеговой А. В., Ткачев С. И., Тюляндин С. А., Шестопалов А. И. Клинические рекомендации по нутритивной поддержке при химиотерапии и/или лучевой терапии. Утверждено на Заседании правления Ассоциации онкологов России, Москва, 2014, с.13. <http://oncology-association.ru/docs/recomend/may2015/29vz-rek.pdf>
2. Блеомицин (Bleomycinum) — описание вещества, инструкция, применение, противопоказания и формула. [Electronic resource]. URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_254.htm (accessed: 22.08.2019)
3. Бурнашева Е. В., Шатохин Ю. В., Снежко И. В., Мацуга А. А. Поражение почек при противоопухолевой терапии // Нефрология.— 2018.— Т. 22, № 5.— С. 17-24
4. Бусульфан (Busulfanum) — описание вещества, инструкция, применение, противопоказания и формула. [Electronic resource]. URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_964.htm (accessed: 22.08.2019)
5. Венозный доступ. Методические Руководства МЗ РФ.— 2019.— МР 105 — Р. 5—6, Р. 73
6. Дакарбазин (Dacarbazinum) — описание вещества, инструкция, применение, противопоказания и формула. [Electronic resource]. URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_680.htm (accessed: 22.08.2019)
7. Дактиномицин (Dactinomycinum) — описание вещества, инструкция, применение, противопоказания и формула. [Electronic resource]. URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2.htm (accessed: 22.08.2019)
8. Жуков Н. В. Практическое пособие по сопроводительной терапии в онкологии.— М.: Литтерра, 2008.— 44 с.
9. Жулев Н. М., Осетров Б. А., Жулев С. Н., Лалаян Т. В. Невропатии: руководство для врачей.— СПб.: Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, 2005.— 416 с.
10. Зелбораф® (Zelboraf) — инструкция по применению, состав, аналоги препарата, дозировки, побочные действия [Electronic resource]. URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_63861.htm (accessed: 17.08.2019)
11. Иринотекан (Irinotecanum) — описание вещества, инструкция, применение, противопоказания и формула. [Electronic resource]. URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2203.htm (accessed: 22.08.2019)
12. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острого почечного повреждения.— Москва, 2014 г. [Electronic resource]. URL: http://www.nonr.ru/?page_id=3115. (accessed: 02.08.2019)
13. Кселода® (Xeloda®) — инструкция по применению, состав, аналоги препарата, дозировки, побочные действия [Electronic resource]. URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_12346.htm (accessed: 18.08.2019)
14. Луфт В. М. Руководство по клиническому питанию: руководство / В. М. Луфт, В. С. Афончиков, А. В. Дмитриев, Ю. В. Ерпулева и др.— С.-Пб.; 2016.— С. 112
15. Метотрексат (Methotrexatum) — описание вещества, инструкция, применение, противопоказания и формула. [Electronic resource]. URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_955.htm (accessed: 22.08.2019)
16. Национальный стандарт Российской Федерации, клинические рекомендации (протоколы лечения). Профилактика тромбозно-эмболических синдромов.— 2016.— 74 с.
17. Нефрология: национальное руководство / под ред. Н. А. Мухина.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.— 720 с.

18. Ниволумаб (Nivolumabum) — описание вещества, инструкция, применение, противопоказания и формула. [Electronic resource]. URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6773.htm (accessed: 18.08.2019)
19. Оценка эффективности различных вариантов нутритивной поддержки у больных с колоректальным раком в раннем послеоперационном периоде / О. А. Мальков, В. И. Куракин, А. О. Гирш и др. // Сибирский медицинский журнал.— 2012.— Т. 109, № 2.— С. 30–33
20. Паклитаксел (Paclitaxelum) — описание вещества, инструкция, применение, противопоказания и формула. [Electronic resource]. URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1714.htm (accessed: 22.08.2019)
21. Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии.— 2018 г. [Electronic resource]. URL: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/> (accessed: 20.07.2019)
22. Прокарбазин (Procarbazine) — описание вещества, инструкция, применение, противопоказания и формула. [Electronic resource]. URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1008.htm (accessed: 22.08.2019)
23. Проценко С. А., Антимоник Н. Ю., Берштейн Л. М., Новик А. В. и др. Практические рекомендации по коррекции иммуноопосредованных нежелательных явлений // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO.— 2017.— Т. 7, № 3.— С. 592–620
24. Проценко С. А., Антимоник Н. Ю., Берштейн Л. М., Новик А. В., Носов Д. А., Петенко Н. Н. и др. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO.— 2018.— Т. 8, № 3.— С. 636–665
25. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмболических осложнений // Флебология.— 2015.— № 4.— Вып. 2
26. Российские клинические рекомендации по профилактике и лечению венозных тромбозмболических осложнений у онкологических больных.— 2011.— 28 с.
27. Российское общество клинической онкологии. Злокачественные опухоли—2019.— Vol. 9—Р. 655–667, Р. 678–684
28. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / под ред. Н. И. Переводчиковой, В. А. Горбуновой.— 4-е изд.— М.: Практическая медицина, 2018.— 686 с.
29. Салтанов А. И., Лейдерман И. Н., Снеговой А. В. Искусственное питание в поддерживающей терапии онкологических больных, МИА, 2012, 408 с.
30. Салтанов А. И., Сельчук В. И., Снеговой А. В. Основы нутритивной поддержки в онкологической клинике (руководство для врачей). М.: МЕДпресс-информ, 2009. 240 с.
31. Смирнов А. В. Дислипотеидемии и проблемы нефропротекции // Нефрология.— 2002.— Т. 6, № 2.— С. 8–14
32. Смирнов А. В., Добронравов В. А., Каюков И. Г. Проблема модификации классификации хронической болезни почек // Нефрология.— 2010.— Т. 15, № 2.— С. 7–15
33. Смирнов А. В., Есаян А. М., Каюков И. Г. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений // Нефрология.— 2002.— Т. 6, № 4.— С. 11–17
34. Смирнов А. В., Шилов Е. М., Добронравов В. А., Каюков И. Г., Бобкова И. Н., Швецов М. Ю., Цыгин А. Н., Шутов А. М., Национальные рекомендации «Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению» // Нефрология.— 2012.— Т. 16, № 1.— С. 10–12
35. Фаучи Э., Браунвальд Ю., Иссельбахер К., Уилсон Дж., Мартин Дж., Каспер Д., Хаузер С., Лонго Д.— Пер. с англ. / Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. В 7 т.— Книга 7 // М.: Практика, 2005.— 446 с.

36. Харкевич Г.Ю., Орлова К.В. Иммуноопосредованные нежелательные явления ингибиторов блокаторов иммунного ответа // Практическая онкология.— 2016:— Т. 17, № 2.— С. 110–118
37. Холодова Н.Б., Сотников В.М., Добровольская Н.Ю., Панкратова Ю.А. Особенности клинических проявлений и лечения полинейропатии, развившейся после химиотерапии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.— 2013.— Т. 113, № 5.— С. 20–24
38. Шилов Е.М. [и др.]. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия: методическое руководство для врачей.— М., 2012.— С. 75
39. Эндоксан® (Endoxan®)— инструкция по применению, состав, аналоги препарата, дозировки, побочные действия [Electronic resource]. URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_3690.htm (accessed: 22.08.2019)
40. Энтеральное и парентеральное питание: национальное руководство [Текст] / под ред. А.И. Салтанова, Т.С. Поповой.— М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014.— 814 с.
41. Эпирубицин-Эбеве (Epirubicin-Ebewe)— инструкция по применению, состав, аналоги препарата, дозировки, побочные действия [Electronic resource]. URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_29551.htm (accessed: 22.08.2019)
42. Эрбитукс® (Eribitux®)— инструкция по применению, состав, аналоги препарата, дозировки, побочные действия [Electronic resource]. URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_36892.htm (accessed: 17.08.2019)
43. Этопозид (Aetoposidum)— описание вещества, инструкция, применение, противопоказания и формула. [Electronic resource]. URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_277.htm (accessed: 22.08.2019)
44. Addington J., Freimer M. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an update on the current understanding // F1000 Research. —2016.— № 5 (F1000 Faculty Rev).— С. 1466
45. Alimonti A. et al. Nail disorders in a woman treated with ixabepilone for metastatic breast cancer // Anticancer Res.— 2005.— Vol. 25, № 5.— P. 3531–3532
46. Alley E., Green R., Schuchter L. Cutaneous toxicities of cancer therapy // Curr. Opin. Oncol.— 2002.— Vol. 14, № 2.— P. 212–216
47. Autier J. et al. Prospective study of the cutaneous adverse effects of sorafenib, a novel multikinase inhibitor // Arch. Dermatol.— 2008.— Vol. 144, № 7.— P. 886–892
48. Balagula Y. et al. Clinical presentation and management of dermatological toxicities of epidermal growth factor receptor inhibitors // Int. J. Dermatol.— 2011.— Vol. 50, № 2.— P. 129–146
49. Balagula Y., Rosen S.T., Lacouture M.E. The emergence of supportive oncodermatology: The study of dermatologic adverse events to cancer therapies // J. Am. Acad. Dermatol.— 2011.— Vol. 65, № 3.— P. 624–635
50. Batchelor D. Hair and cancer chemotherapy: consequences and nursing care a literature study // Eur. J. Cancer Care (Engl).— 2001.— Vol. 10, № 3.— P. 147–163
51. Bergh M., et al. Contact Allergenic Activity of Tween 80 Before and After Air Exposure // Contact Dermat.— 1997.— Vol. 37 № 1. P. 9–18
52. Bertrand A., Kostine M., Barnetche T. et al. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and metaanalysis // BMC Medicine.— 2015.— Vol. 13.— P. 211–224
53. Blum J.L. et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer // J. Clin. Oncol.— 1999.— Vol. 17, № 2.— P. 485–493
54. Bolognia J.L., Cooper D.L., Glusac E.J. Toxic erythema of chemotherapy: A useful clinical term // J. Am. Acad. Dermatol.— 2008.— Vol. 59, № 3.— P. 524–529

55. Bonamichi-Santos R., Castells M. Diagnoses and Management of Drug Hypersensitivity and Anaphylaxis in Cancer and Chronic Inflammatory Diseases: Reactions to Taxanes and Monoclonal Antibodies//Clin. Rev. Allergy Immunol.— 2016
56. Bozzetti F., Gavazzi C., Miceli R., Rossi N., Mariani L., Cozzaglio L., et al. Perioperative total parenteral nutrition in malnourished , gastrointestinal cancer patients: a randomized, clinical trial. J Parenteral Enteral Nutr 2000; 24:7–14
57. Bozzetti F., Gianotti L., Braga M., Di Carlo V., Mariani L. Postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: the joint role of the nutritional status and the nutritional support. Clin Nutr 2007;26:698–709
58. Brown S.G. et al. Anaphylaxis: Diagnosis and Management//Med. J. Australia.— 2006.— Vol. 185 № 5. P. 283–289
59. Burden S.T., Hill J., Shaffer J.L., Campbell M., Todd C. An unblinded randomised controlled trial of preoperative oral supplements in colorectal cancer patients. J Hum Nutr Diet 2011; 24:441e8
60. Busam K.J. et al. Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the anti-epidermal growth factor receptor antibody C225//Br. J. Dermatol.— 2001.—Vol. 144, № 6.— P. 1169–1176
61. Cederholm T., Bosaeus I., Barazzoni R., Bauer J., Van Gossum A., Klek S., et al Diagnostic criteria for malnutrition — an ESPEN consensus statement. Clin Nutr 2015; 34:335:40
62. Chapman P.B. et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation//N. Engl. J. Med.— 2011.—Vol. 364, № 26.— P. 2507–2516
63. Chen P., Chen F., Zhou B. Systematic review and meta-analysis of prevalence of dermatological toxicities associated with vemurafenib treatment in patients with melanoma//Clin. Exp. Dermatol.— 2019.—Vol. 44, № 3.— P. 243–251
64. Choi J.N. Chemotherapy-induced iatrogenic injury of skin: new drugs and new concepts//Clin. Dermatol.— 2011.—Vol. 29, № 6.— P. 587–601
65. Chon S.Y. et al. Chemotherapy-induced alopecia//J. Am. Acad. Dermatol.— 2012.—Vol. 67, № 1.— P. 37–47
66. Dasari S., Tchounwou P.B. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action//European journal of pharmacology.— 2014.— № 740.— P. 364–378
67. Davies M., Duffield E.A. Safety of checkpoint inhibitors for cancer treatment: strategies for patient monitoring and management of immunemediated adverse events// Immunotargets Ther.— 2017.—Vol. 24, № 6.— P. 51–71
68. Dawn L. Hershman et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary//J. Clin. Oncol.— 2014.— № 18.— P. 1941–1967
69. Degen A. et al. The hand-foot-syndrome associated with medical tumor therapy— classification and management//J. Dtsch. Dermatol. Ges.— 2010.—Vol. 8, № 9.— P. 652–661
70. Dizon D.S., Krilov L., Cohen E., Gangadhar T., Ganz P.A., Hensing T.A., Hunger S., Krishnamurthi S.S., Lassman A.B., Markham M.J., Mayer E., Neuss M., Pal S.K., Richardson L.C., Schilsky R., Schwartz G.K., Spriggs D.R., Villalona-Calero M.A., Villani G., Masters G. et al. Clinical Cancer Advances 2016: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology//J. Clin. Oncol.— 2016—Vol. 34, № 9.— P. 987–1011
71. Draelos Z.D. Active agents in common skin care products//Plast. Reconstr. Surg.— 2010.—Vol. 125, № 2.— P. 719–724
72. Dueland S. et al. Epidermal growth factor receptor inhibition induces trichomegaly// Acta Oncol.— 2003.—Vol. 42, № 4.— P. 345–346

73. Eggermont A. M., Chiarion-Sileni V., Grob J. J., et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. // *Lancet Oncol.*—2015.— № 16.— P. 522–530
74. Eljack N. D. et al. Mechanisms of cell uptake and toxicity of the anticancer drug cisplatin // *Metal-omics: integrated biometal science.*—2014.— № 6.— P. 2126–2133
75. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-surgical oncology. F. Bozzetti a, J. Arends b, K. Lundholm c, A. Micklewright d, G. Zurcher e, M. Muscaritoli. *Clinical Nutrition* 28 (2009) 445–454.
60. Fischer A. et al. The risk of hand-foot skin reaction to axitinib, a novel VEGF inhibitor: a systematic review of literature and meta-analysis // *Invest New Drugs.*—2013.— Vol. 31, № 3.— P. 787–797
61. Fleischer A. B., Boguniewicz M. An approach to pruritus in atopic dermatitis: a critical systematic review of the tacrolimus ointment literature // *J. Drugs Dermatol.*—2010.— Vol. 9, № 5.— P. 488–498
62. Hanna N. et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy // *J. Clin. Oncol.*—2004.— Vol. 22, № 9.— P. 1589–1597
63. Hidetaka Suzuki et al. The effect of duloxetine on chemo-therapy-induced peripheral neuropathy in advanced pancreatic cancer patients receiving gemcitabine plus nabpaclitaxel treatment. // *J. Clin. Oncol.*—2017.— № 35.— P. 453–453
64. Hofmann L., Forschner A., Loquai C., Goldinger S. M., et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy // *Eur. J. Cancer.*—2016— № 60.— P. 190–209
65. Hsiao L.-T. et al. Stevens-Johnson syndrome after treatment with STI571: a case report // *Br. J. Haematol.*—2002.— Vol. 117, № 3.— P. 620–622
66. Hu J. C. et al. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management // *J. Am. Acad. Dermatol.*—2007.— Vol. 56, № 2.— P. 317–326
67. Gerber P. A. et al. Management of EGFR-inhibitor associated rash: a retrospective study in 49 patients // *Eur. J. Med. Res.*—2012.— Vol. 17.— P. 4
68. Gerecitano J. et al. Drug-induced cutaneous vasculitis in patients with non-Hodgkin lymphoma treated with the novel proteasome inhibitor bortezomib: a possible surrogate marker of response? // *Br. J. Haematol.*—2006.— Vol. 134, № 4.— P. 391–398
69. Gao Q. Phan, James C. Yang, Richard M. Sherry et al. Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma // *PNAS.*—2003.— № 100 — P. 8372–8377
70. Gressett S. M., Stanford B. L., Hardwicke F. Management of hand-foot syndrome induced by capecitabine // *J. Oncol. Pharm. Pract.*—2006.— Vol. 12, № 3.— P. 131–141
71. Gutzmer R. et al. Management of cutaneous side effects of EGFR inhibitors: recommendations from a German expert panel for the primary treating physician // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*—2011.— Vol. 9, № 3.— P. 195–203
71. Jann Arends, Patrick Bachmann, Vickie Baracos et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition* 2017 Feb;36(1):11–48. doi: 0.1016/j.clnu.2016.07.015. Epub 2016 Aug 6
72. Kahler K. C., Hauschild A. Treatment and side effect management of CTLA-4 antibody therapy in metastatic melanoma // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*—2011.— Vol. 9.— P. 277–286
73. Kama N. A., Coskun T., Yuksek Y. N., Yazgan A. Factors affecting post-operative mortality in malignant biliary tract obstruction. *Hepatogastroenterology* 1999;46:103–7

74. Karagianni V.T. Nutritional Status and Nutritional Support Before and After Pancreatectomy for Pancreatic Cancer and Chronic Pancreatitis//V.T. Karagianni, A. E. Papalois, J. K. Triantafyllidis// *Indian Journal of Surgical Oncology*.— 2012.— №3(4).— P. 348–359
75. Kaska M., Grosmanova T., Havel E., Hyspler R., Petrova Z., Brtko M., et al. The impact and safety of preoperative oral or intravenous carbohydrate administration versus fasting in colorectal surgery e a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr* 2010; 122:23:30
76. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury// *Kidney Int. (suppl.)*.— 2012.— Vol. 2.— P. 1–138
77. Kim R.J. et al. Skin toxicity associated with pegylated liposomal doxorubicin (40 mg/m²) in the treatment of gynecologic cancers// *Gynecol. Oncol.*— 2005.— Vol. 97, № 2.— P. 374–378
78. Kleckner I. R. et al. Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial// *Supportive Care in Cancer*.— 2018.— № 26.— P. 1019–1028
79. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.-J., Harjola V.-P. and etc. ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS).— 2019.— P. 61
80. Kouwenhoven T.A., van de Kerkhof P. C. M., Kamsteeg M. Use of oral antidepressants in patients with chronic pruritus: A systematic review// *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2017.— Vol. 77, № 6.— P. 1068–1073
81. Koval K.J., Maurer S. G., Su E. T., Aharonoff G. B., Zuckerman J.D. The effects of nutritional status on outcome after hip fracture. *J Orthop Trauma* 1999; 13:164–9
82. Lacouture M. E. et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities// *Support Care Cancer*.— 2011.— Vol. 19, № 8.— P. 1079–1095
83. Lacouture M. E. et al. Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib// *Oncologist*.— 2008.— Vol. 13, № 9.— P. 1001–1011
84. Launay-Vacher V., Spano JP., Janus N., et al. Renal insufficiency and anticancer drugs in elderly cancer patients: a subgroup analysis of the IRMA study// *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*— 2009.— Vol. 70.— P. 124–133
85. Läubli H., Balmelli C., Bossard M., Pfister O., Glatz K., Zippelius A. Acute heart failure due to autoimmune myocarditis under pembrolizumab treatment for metastatic melanoma// *J. Immunother. Cancer*.— 2015.— № 3 — P. 11–11
86. Lee M.-W. et al. Cutaneous side effects in non-small cell lung cancer patients treated with Iressa (ZD1839), an inhibitor of epi-dermal growth factor// *Acta Derm. Venereol.*— 2004.— Vol. 84, № 1.— P. 23–26
87. Lee W. J. et al. Cutaneous adverse effects in patients treated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib// *Br. J. Dermatol.*— 2009.— Vol. 161, № 5.— P. 1045–1051
88. Lee J. K., Vadas P. Anaphylaxis: Mechanisms and Management// *Clin. Exp. Allergy* — 2011.— P. 923–938
89. Lin, R. An analysis of the effectiveness of specific guide-lines for the management of ipilimumab-mediated diarrhea/colitis: prevention of gastrointestinal perforation and/or colectomy [abstract] / R. Lin [et al.]// *J. Clin. Oncol.*— 2008.— Vol. 26, Suppl., abstract 9063
90. Liu D. et al. Sweet's syndrome with CML cell infiltration of the skin in a patient with chronic-phase CML while taking Imatinib Mesylate// *Leuk. Res.*— 2004.— Vol. 28, Suppl 1.— P. 61–63

91. Lodén M. The clinical benefit of moisturizers // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*— 2005.— Vol. 19, № 6.— P. 672–688
92. Lotem M. et al. Skin toxic effects of polyethylene glycol-coated liposomal doxorubicin // *Arch. Dermatol.*— 2000.— Vol. 136, № 12.— P. 1475–1480
93. Maggio E. Biosimilars, Oxidative Damage, and Unwanted Immunogenicity // *A Review. BioProcess Int.*— 2013
94. Mangili G. et al. Prevention strategies in palmar-plantar erythrodysesthesia onset: the role of regional cooling // *Gynecol. On-col.*— 2008.— Vol. 108, № 2.— P. 332–335
95. Masini E. et al. Histamine-Releasing Properties of Polysorbate 80 In Vitro and In Vivo: Correlation with Its Hypotensive Action in the Dog // *Inflammation research.*— 1985.— Vol. 16 № 6. P. 470–477
96. Mark A.P. Onco-Nephrology: Renal Toxicities of Chemo-therapeutic Agents // *CJASN.*— 2012.— № 7.— P. 1713–1721
97. Martschick A. et al. The pathogenetic mechanism of an-thracycline-induced palmar- plantar erythrodysesthesia // *Anticancer Res.*— 2009.— Vol. 29, № 6.— P. 2307–2313
98. Matsuda K.M. et al. Gabapentin and pregabalin for the treatment of chronic pruritus // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2016.— Vol. 75, № 3.— P. 619–625
99. Masters J.C., Nickens D.J., Xuan D., Shazer R.L., & Amantea M. Clinical toxicity of antibody drug conjugates: a meta-analysis of payloads // *Investigational New Drugs.*— 2017.— № 36.— P. 121–135
100. McGarvey E.L. et al. Psychological sequelae and alopecia among women with cancer // *Cancer Pract.*— 2001.— Vol. 9, № 6.— P. 283–289
101. McLellan B. et al. Regorafenib-associated hand-foot skin reaction: practical advice on diagnosis, prevention, and management // *Ann. Oncol.*— 2015.— Vol. 26, № 10.— P. 2017–2026
102. Melosky B. et al. Management of skin rash during EGFR-targeted monoclonal antibody treatment for gastrointestinal malignancies: Canadian recommendations // *Curr. Oncol.*— 2009.— Vol. 16, № 1.— P. 16–26
103. Meta-analysis Group In Cancer et al. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.*— 1998.— Vol. 16, № 1.— P. 301–308
104. Metz M., Ständer S. Chronic pruritus—pathogenesis, clinical aspects and treatment // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*— 2010.— Vol. 24, № 11.— P. 1249–1260
105. Meyer L., Meyer F., Dralle H., Ernst M., Lippert H., Gastinger I., East German Study Group for Quality Control in Operative Medicine and Regional Development in Surgery. Insufficiency risk of esophagojejunal anastomosis after total abdominal gastrectomy for gastric carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 2005;390:510–6
106. Miller K.K., Gorcey L., McLellan B. N. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: a review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2014.— Vol. 71, № 4.— P. 787–794
107. Milojkovic D. et al. Dose-limiting dermatological toxicity secondary to imatinib mesylate (STI571) in chronic myeloid leukemia // *Leukemia.*— 2003.— Vol. 17, № 7.— P. 1414–1416
108. Mitchell H., Rosner I., Mark A.P. Acute kidney injury in the patient with cancer // *Kidney Res Clin Pract.*— 2019.— № 38.— P. 295–308
109. Molpus K.L. et al. The effect of regional cooling on toxicity associated with intravenous infusion of pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian carcinoma // *Gynecol. Oncol.*— 2004.— Vol. 93, № 2.— P. 513–516

110. Nagore E., Insa A., Sanmartín O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management//*Am. J. Clin. Dermatol.*—2000.—Vol. 1, № 4.—P. 225–234
111. Nangia J. et al. Effect of a Scalp Cooling Device on Alopecia in Women Undergoing Chemotherapy for Breast Cancer: The SCALP Randomized Clinical Trial//*JAMA.*—2017.—Vol. 317, № 6.—P. 596–605
112. Nardone B. et al. Risk of rash associated with lenalidomide in cancer patients: a systematic review of the literature and meta-analysis//*Clin Lymphoma Myeloma Leuk.*—2013.—Vol. 13, № 4.—P. 424–429
113. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Management of Immunotherapy—Related Toxicities (Immune Checkpoint Inhibitor—Related Toxicities)//Version 2.2018
114. Papoiu A. D. P., Yosipovitch G. Topical capsaicin. The fire of a «hot» medicine is reignited//*Expert. Opin. Pharmacother.*—2010.—Vol. 11, № 8.—P. 1359–1371
115. Park S. B. et al. Long-term neuropathy after oxaliplatin treatment: challenging the dictum of reversibility//*Supportive Care in Cancer.*—2011.—№16.—P. 708–716
116. Payne A. S., James W. D., Weiss R. B. Dermatologic toxicity of chemotherapeutic agents//*Semin. Oncol.*—2006.—Vol. 33, № 1.—P. 86–97
117. Peripheral nerve disorders: Handbook of clinical neurology / Под ред. Gérard Said, Christian Krarup.—3rd ed.—Oxford, United Kingdom: Elsevier Science Ltd.—2014.—P. 1008
118. Phan N. Q. et al. Antipruritic treatment with systemic μ -opioid receptor antagonists: a review//*J. Am. Acad. Dermatol.*—2010.—Vol. 63, № 4.—P. 680–688
119. Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual 2019 / Edward Chu, DeVita Jr., Vincent T.—Sudbury, United States: Jones and Bartlett Publishers, Inc.—2019.—P. 694
120. Pinto C. et al. Management of skin toxicity associated with cetuximab treatment in combination with chemotherapy or radiotherapy//*Oncologist.*—2011.—Vol. 16, № 2.—P. 228–238
121. Reutova E. V., Laktionov K. P., Breder V. V., Sarantseva K. A. Okruzhnova M. A. et al. Immune-mediated adverse events associated with immune checkpoint inhibitors therapy//*Malignant Tumours*—2016.—Vol. 4.—P. 68–76
122. Robert C., Ribas A., Wolchok J. D. et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomized dose-comparison cohort of a phase III trial. *Lancet.*—2014.—Vol. 384.—P. 1109–1117
123. Robert C., Thomas L., Bondarenko I. et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma//*N. Engl. J. Med.*—2011.—Vol. 364, № 26.—P. 2517–2526
124. Robinson M. R., Chan C. C., Yang J. C., Rubin B. I., Gracia G. J., Sen H. N., Csaky K. G., Rosenberg S. A. Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma: a new cause of uveitis//*Immunother.*—2004.—№ 27.—P. 478–479
125. Roujeau J. C. et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases//*Arch. Dermatol.*—1991.—Vol. 127, № 9.—P. 1333–1338
126. Rugo H. S. et al. Association Between Use of a Scalp Cooling Device and Alopecia After Chemotherapy for Breast Cancer//*JAMA.*—2017.—Vol. 317, № 6.—P. 606–614
127. Rule S. A. J. Managing cutaneous reactions to imatinib therapy//*Blood.*—2002.—Vol. 100, № 9.—P. 3434–3434
128. Rule S. A. J., O'Brien S. G., Crossman L. C. Managing cutaneous reactions to imatinib therapy//*Blood.*—2002.—Vol. 100, № 9.—P. 3434–3435

129. Sally M. Amos, Connie P.M. Duong, Jennifer A. West-wood, David S. Ritchie, Richard P. Junghans, Phillip K. Darcy and Michael H. Kershaw. Autoimmunity associated with immunotherapy of cancer//*Blood*.— 2011.— № 118.— P. 499–509
130. Safirstein R.L., Schrier R.W. Renal diseases induced by antineoplastic agents, *Diseases of the Kidney and Urinary Tract*.— Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams and Wilkins— 2007 — P. 1068–1081
131. Scotté F. et al. Matched case-control phase 2 study to evaluate the use of a frozen sock to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the foot//*Cancer*.— 2008.— Vol. 112, № 7.— P. 1625–1631
132. Scotté F. et al. Multicenter study of a frozen glove to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the hand//*J. Clin. Oncol.*— 2005.— Vol. 23, № 19.— P. 4424–4429
133. Schwarz M. et al. Imatinib-induced acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) in two patients with chronic myeloid leukemia//*Eur. J. Haematol.*— 2002.— Vol. 69, № 4.— P. 254–256
134. Shuttleworth D. et al. Relief of experimentally induced pruritus with a novel eutectic mixture of local anaesthetic agents//*Br. J. Dermatol.*— 1988.— Vol. 119, № 4.— P. 535–540
135. Simons FE. Anaphylaxis: Recent Advances in Assessment and Treatment//*J. Allergy Clin. Immunol*— 2009.— Vol. 24 № 4. P. 625–636
136. Simons F.E. World Allergy Organization Survey on Global Availability of Essentials for the Assessment and Management of Anaphylaxis By Allergy-Immunology Specialists in Health Care Settings//*Ann. Allergy Asth. Immunol.*— 2010.— Vol. 104 № 5 P. 405–412
137. Ständer S. et al. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch//*Acta Derm. Venereol.*— 2007.— Vol. 87, № 4.— P. 291–294
138. Susser W.S., Whitaker-Worth D.L., Grant-Kels J.M. Muco-cutaneous reactions to chemotherapy//*J. Am. Acad. Dermatol.*— 1999.— Vol. 40, № 3.— P. 367–398
139. Tanyi J.L. et al. Predisposing risk factors for palmar-plantar erythrodysesthesia when using liposomal doxorubicin to treat recurrent ovarian cancer//*Gynecol. Oncol.*— 2009.— Vol. 114, № 2.— P. 219–224
140. Thatcher N. et al. Expert consensus on the management of erlotinib-associated cutaneous toxicity in the u.k//*Oncologist*.— 2009.— Vol. 14, № 8.— P. 840–847
141. Terazawa T. et al. Phase II study of cetuximab with irinotecan for KRAS wild-type colorectal cancer in Japanese patients//*Asia Pac. J. Clin. Oncol.*— 2017.— Vol. 13, № 2.— P. 132–137
142. Thomas S. Lin, Kathleen A. Donohue, John C. Byrd, Margaret S. Lucas, Eva E. Hoke, Elizabeth M. Bengtson, Kanti R. Rai, James N. Atkins, Brian K. Link, and Richard A. Larson. Consolidation Therapy With Subcutaneous Alemtuzumab After Fludarabine and Rituximab Induction Therapy for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of CALGB 10101//*J. Clin. Oncol.*— 2010.— № 28.— P. 4500–4506
143. Thomas W., Samama C-M., Greinacher A., Hunt B.J., for the Subcommittee on Perioperative and Critical Care. The utility of visco-elastic methods in the prevention and treatment of bleeding and hospital-associated venous thromboembolism in perioperative care: guidance from the SSC of the ISTH//*J. Thromb. Haemost.*— 2018.— № 16.— P. 2336–40
144. Tischler B. et al. Dermatologic events from EGFR inhibitors: the issue of the missing patient voice//*Support. Care Cancer*.— 2017.— Vol. 25, № 2.— P. 651–660
145. Thödtmann R. et al. A phase II trial of pemetrexed in patients with metastatic renal cancer//*Invest. New. Drugs*.— 2003.— Vol. 21, № 3.— P. 353–358

146. Usuki A. et al. Tegafur-induced photosensitivity--evaluation of provocation by UVB irradiation//*Int. J. Dermatol.*—1997.—Vol. 36, № 8.—P. 604–606
147. Valeyrie L. et al. Adverse cutaneous reactions to imatinib (STI571) in Philadelphia chromosome-positive leukemias: a prospective study of 54 patients//*J. Am. Acad. Dermatol.*—2003.—Vol. 48, № 2. P. 201–206
148. Van Bokhorst-de van der Schueren M. A., Van Leeuwen P. A., Sauerwein H. P., Kuik D. J., Snow G. B., Quak J. J. Assessment of malnutrition parameters in head and neck cancer and their relation to postoperative complications. *Head Neck* 1997; 19:419–25
149. Van Cutsem E. et al. Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen//*JCO.*—2012.—Vol. 30, № 28.—P. 3499–3506
150. Verstappen C. C. et al. Dose-related vincristine-induced peripheral neuropathy with unexpected off-therapy worsening//*Neurology.*—2005.—№ 64.—P. 1076–1077
151. Verstappen C. C. et al. Neurotoxic complications of chemotherapy in patients with cancer: clinical signs and optimal management//*Drugs.*—2003.—№ 63.—P. 1549–1563
152. Villadolid J., Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immunerelated toxicities//*Transl. Lung Cancer Res.*—2015.—Vol. 4, №. 5.—P. 560–575
153. Vineet Chopra et al. The Michigan Appropriateness Guide for Intravenous Catheters (MAGIC): Results From a Multispecialty Panel Using the RAND/UCLA Appropriateness Method//*Annals of Internal Medicine.*—2015.—Vol. 163 № 6.—P. 1–40
154. Weber J.S., Dummer R., de Pril V. et al. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab//*Cancer.*—2013.—Vol. 119.—P. 1675–1682
155. Weber J.S., Hodi F.S., Wolchok J.D., Topalian S.L., Schadendorf D., Larkin J., et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma//*J. Clin. Oncol.*—2017.—№ 35.—785–792
156. Weber J.S., Kahler K. C., Hauschild A. Management of immunerelated adverse events and kinetics of response with ipilimumab//*J. Clin. Oncol.*—2012.—№ 30.—P. 2691–2697
157. Weber J.S., Postow M., Lao C.D., Schadendorf D. Management of Adverse Events Following Treatment With Anti-Programmed Death-1 Agents//*Oncologist.*—2016.—№ 21.—P. 1230–1240
158. Webster-Gandy J. D., How C., Harrold K. Palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE): a literature review with commentary on experience in a cancer centre//*Eur. J. Oncol. Nurs.*—2007.—Vol. 11, № 3.—P. 238–246
159. Wolf S. L. et al. Placebo-controlled trial to determine the effectiveness of a urea/lactic acid-based topical keratolytic agent for prevention of capecitabine-induced hand-foot syndrome: North Central Cancer Treatment Group Study N05C5//*J. Clin. Oncol.*—2010.—Vol. 28, № 35.—P. 5182–5187
160. Wolchok J., ASCO 2013//*J. Clin. Oncol.*—2013.—Vol. 31, (suppl; abstr 9012)
161. Yeager C. E., Olsen E. A. Treatment of chemotherapy-induced alopecia//*Dermatol. Ther.*—2011.—Vol. 24, № 4.—P. 432–442
162. Yun S. J., Kim S.-J. Hair loss pattern due to chemotherapy-induced anagen effluvium: a cross-sectional observation//*Dermatology (Basel).*—2007.—Vol. 215, № 1.—P. 36–40
163. Zhu X., Wu Y., Qiu Y., Jiang C., Ding Y. Comparative analysis of the efficacy and complications of nasojejunal and jejunostomy on patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *J Parenter Enter- al Nutr* 2014; 38:996–1002

Учебное пособие

КАСПАРОВ Б. С., РОГАЧЕВ М. В., БЕЛЯЕВ А. М., КОЗЯВИН Н. А., МЕЛЬНИК Л. И.,
СЕМИГЛАЗОВА Т. Ю., НИКИФОРОВ В. С., БЕРНАЦКИЙ А. С., ПОЛТОРАЦКИЙ А. Н.,
МОЛЧАНОВА К. А., ГЕТМАН О. М., СИДОРОВ Р. А., ПРОЦЕНКО С. А., НОВИК А. В.,
АНОХИНА Е. М., СЕМЕНОВА А. И., БЕРШТЕЙН Л. М., ТЕЛЕТАЕВА Г. М., ЛАТИПОВА Д. Х.,
ОГАНЕСЯН А. П., БАЛДУЕВА И. А., ТКАЧЕНКО Е. В., КОНДРАТЬЕВ С. В.,
ШАРАШЕНИДЗЕ С. М., ЖУК И. Н., АБДУКЕРИМОВА А. Б., РЯЗАНКИНА А. А.,
ЛЕЙДЕРМАН И. Н., СЫТОВ А. В.

АМБУЛАТОРНАЯ ОНКОЛОГИЯ. ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ (ЧАСТЬ II)

Выпускающий редактор *Думцева Ю. В.*
Дизайн макета и обложка *Домогацкая В. Ю.*
Компьютерная верстка *Шестакова Е. В.*

Подписано в печать 14.09.20. Формат 165х245 мм. Бумага мелованная.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 13,98. Тираж 999 экз.

Отпечатано в типографии «НП-Принт»,
Санкт-Петербург, Ораниенбаумская ул., д. 27

BMR-C-700347

