

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)
Отдел учебно-методической работы

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России)
Кафедра онкологии

Северо-Западная ассоциация онкологов

Северо-Западная ассоциация парентерального и энтерального питания

**Семиглазова Т. Ю., Филатова Л. В., Семенова А. И.,
Латипова Д. Х., Телетаева Г. М., Жабина А. С.,
Проценко С. А., Клюге В. А., Семиглазов В. В.,
Семилетова Ю. В., Криворотько П. В., Палтуев Р. М.,
Ульрих Е. А., Семиглазов В. Ф., Рогачев М. В.,
Урманчеева А. Ф., Глущенко В. А., Луфт В. М.,
Беляев А. М.**

Сопроводительная и поддерживающая терапия в лечении больных злокачественными опухолями

*Учебно-методическое пособие для обучающихся
в системе высшего и дополнительного
профессионального образования*

Санкт-Петербург
2017

УДК: 616-006.04-08.75(07)

ББК: 55.6я7

Семиглазова Т. Ю., Филатова Л. В., Семенова А. И., Латипова Д. Х., Телетаева Г. М., Жабина А. С., Проценко С. А., Клюге В. А., Семиглазов В. В., Семилетова Ю. В., Криворотько П. В., Палтуев Р. М., Ульрих Е. А., Семиглазов В. Ф., Рогачев М. В., Урманчеева А. Ф., Глущенко В. А., Луфт В. М., Беляев А. М. Сопроводительная и поддерживающая терапия в лечении больных злокачественными опухолями: учебно-методическое пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. – СПб.: НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова, 2017. – 104 с.

Рецензент: доктор медицинских наук, профессор Тришкин Владислав Андреевич – профессор кафедры онкологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Сопроводительная терапия – это комплекс лечебных мероприятий, позволяющий предотвратить или уменьшить количество осложнений, вызываемых цитостатической терапией. Качество и продолжительность жизни больных зависят от полноценности проведенной сопроводительной терапии, которая осуществляется в обязательном порядке параллельно с химиотерапией.

В учебно-методическом пособии подробно описаны основные компоненты комплекса сопроводительной терапии, включающей терапию остеомодифицирующими агентами, обоснована необходимость медикаментозной профилактики наиболее частых осложнений химиотерапии: тошноты и рвоты, нутритивной недостаточности, нейтропении и анемии.

Учебно-методическое пособие предназначено для обучающихся в системе высшего образования (аспиранты, ординаторы, интерны, студенты) и дополнительного профессионального образования (слушатели циклов повышения квалификации и профессиональной переподготовки).

Утверждено

в качестве учебно-методического пособия
Ученым советом ФГБУ «НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
протокол № 02 от « 14 » марта 2017 г.

©Семиглазова Т.Ю. Коллектив авторов, 2017

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений.....	4
Введение	6
Общая характеристика занятия	7
Диагностика, профилактика и лечение тошноты и рвоты у онкологических больных.....	8
Диагностика, профилактика и лечение анемии у онкологических больных	14
Диагностика, профилактика и лечение фебрильной нейтропении у онкологических больных	34
Диагностика, профилактика и лечение нутритивной недостаточности у онкологических больных.....	45
Диагностика, профилактика и лечение костных метастазов у онкологических больных	62
Заключение	71
Контрольные вопросы	72
Тестовые задания	76
Список рекомендуемой литературы.....	103

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВГН	– верхняя граница нормы
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГТ	– гемотрансфузия
ДН	– дыхательная недостаточность
ЖКМ	– железа карбоксимальтозат
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ЗК	– золедроновая кислота
ИК	– ибандроновая кислота
ИМТ	– индекс массы тела
ИТ	– интенсивная терапия
КО	– костные осложнения
КСФ	– колониестимулирующие факторы
КТ	– компьютерная томография
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ОМА	– остеомодифицирующие агенты
ОНЧ	– остеонекроз челюсти
ПН	– почечная недостаточность
ППП	– полное парентеральное питание
ПЭТ	– позитронно-эмиссионная томография
РИ	– ретикулоцитарный индекс
РМЖ	– рак молочной железы
РМТ	– рекомендуемая масса тела
СН	– сердечная недостаточность
ФН	– фебрильная нейтропения
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ЧЭГ	– чрескожная эндоскопическая гастростомия
ЭМ	– эритроцитарная масса
ЭП	– энтеральное питание
ЭКГ	– электрокардиография
ЭСП	– эритропозз-стимулирующий препарат
СТСАЕ	– Common Terminology Criteria for Adverse Events (Общие критерии терминологии для обозначения нежелательных явлений)
EMA	– Европейское агентство по лекарствам
ESMO	– Европейское общество химиотерапевтов
ESPEN	– The European Society for Clinical Nutrition and

Metabolism (Европейское общество специалистов в области детских гастроэнтерологии, гепатологии и питания)

FDA – Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов)

fl – фемтолитр

Hb – гемоглобин

Ht – гематокрит

LCT – Long-Chain Triglycerides

MASSC – Multinational Association of Supportive Care in Cancer (Международной Ассоциации по поддерживающей терапии)

MCHC – Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (Средняя концентрация гемоглобина в эритроците)

MCT – Middle-Chain Triglycerides (среднецепочечные жирные кислоты)

MCV – Mean Corpuscular Volume (Средний объем эритроцита)

MR-CNS – метициллинрезистентные коагулазонегативные стафилококки

MRSA – метициллинрезистентные стафилококки

NCCN – National Comprehensive Cancer Network (Национальная комплексная онкологическая сеть)

NRI – Nutritional Risk Index

NRS 2002 – Nutritional Risk Screening 2002

pg – пикограмм

PGE – простагландин E

RANK-лиганд – Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand – мембранный белок, цитокин семейства факторов некроза опухоли

SGA – Subjective Global Assessment

SRE – skeletal-related events (события, связанные с костной системой)

TSAT – Transferrin Saturation (коэффициент насыщения сывороточного трансферрина железом)

ВВЕДЕНИЕ

За последние годы, благодаря усилению эффективности химиотерапевтического лечения, лучевой терапии, успехам в хирургии и сопроводительной терапии, был достигнут значительный прогресс в лечении онкологических заболеваний.

Проведение системного лекарственного лечения, помимо ожидаемого терапевтического эффекта, практически всегда сопровождается развитием побочных реакций со стороны различных органов и систем организма. В токсическом спектре противоопухолевой терапии преобладают осложнения, связанные с поражением интенсивно пролиферирующих клеток, к которым относятся клетки органов кроветворения, слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, волосяных фолликулов.

Различные виды токсичности возникают с различной частотой: наиболее часто встречаются гастроинтестинальная (до 90 %) и гематологическая (85-90 %) токсичность, несколько реже (40-50 %) выявляются гепато-, нефро- и кардиоваскулярная токсичность.

Поражение нервно-мышечной и респираторной (дыхательной) систем отмечается у 20-25 % пациентов.

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

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАНЯТИЯ

Изучение темы «Сопроводительная и поддерживающая терапия в лечении больных злокачественными опухолями» проводится в рамках специальности (раздела) «Онкология» на аудиторных занятиях и при самостоятельной работе обучающихся в системе высшего (аспиранты, ординаторы, интерны, студенты) и дополнительного профессионального образования (слушатели циклов повышения квалификации и профессиональной переподготовки).

Цель занятия

Изучение принципов проведения сопроводительной терапии при проведении системной противоопухолевой терапии для повышения эффективности и оптимизации лечения пациентов.

Форма проведения занятия

Самостоятельная курация больных обучающимися с индивидуальной консультацией преподавателя; клинический разбор больных; участие куратора в разработке плана лечения.

План занятия

1. Диагностика, профилактика и лечение тошноты и рвоты у онкологических больных.
2. Диагностика, профилактика и лечение нутритивной недостаточности у онкологических больных.
3. Диагностика, профилактика и лечение анемии у онкологических больных.
4. Диагностика, профилактика и лечение фебрильной нейтропении у онкологических больных.
5. Диагностика, профилактика и лечение костных метастазов у онкологических больных.

ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТОШНОТЫ И РВОТЫ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Большинство пациентов относят тошноту и рвоту к наиболее тягостным проявлениям токсичности противоопухолевого лечения, которое значительно ухудшает качество жизни и негативно влияет на повседневную активность многих пациентов.

Основными причинами развития тошноты и рвоты являются:

- 1) эметогенная системная лекарственная терапия;
- 2) полная или частичная кишечная непроходимость;
- 3) метастатическое поражение головного мозга;
- 4) электролитные нарушения: гиперкальциемия, гипонатриемия, гипергликемия;
- 5) обезболивающая терапия препаратами опиоя;
- 6) почечная недостаточность (уремия);
- 7) парез стенки желудка, вызванный ростом опухоли или химиотерапией (винкристин);
- 8) психологический фактор (страх, ожидание развития тошноты и рвоты).

В зависимости от времени возникновения симптомов тошноты и рвоты в рамках цикла химиотерапии выделяют несколько видов:

- острая, которая развивается в течение первых суток после начала химиотерапии; наиболее часто она возникает в первые 1-2 часа после введения цитостатиков;
- отсроченная, для которой характерно развитие в течение последующих 2-6 суток; чаще всего отсроченное развитие регистрируется при назначении препаратов платины (цисплатин или карбоплатин), антрациклиновых антибиотиков и циклофосфида.
- преждевременная (или психогенная), возникающая в пределах нескольких часов до введения цитостатиков, как правило, у больных, ранее подвергавшихся высокоэметогенной химиотерапии.

Эметогенный потенциал противоопухолевых препаратов

По частоте и степени выраженности тошноты и рвоты у больных, получающих тот или иной цитостатик в монорежиме без проти-

ворвотной терапии, все химиотерапевтические препараты разделены на 4 группы эметогенного риска (таблица 1):

- высокоэметогенные цитостатики вызывают более чем в 90 % развитие тошноты и рвоты;
- умеренноэметогенные, с частотой развития рвоты и рвоты в 30-90 % случаев;
- слабоэметогенные: частота развития тошноты и рвоты при их применении составляет 10-30 %;
- минимальным эметогенным риском обладают препараты, при применении которых частота тошноты и рвоты не превышает 10 %.

Таблица 1

Эметогенный потенциал противоопухолевых препаратов
(в монорежиме)

Высокая	Умеренная	Низкая	Минимальная
Рвота у 90 % больных и более	Рвота у 30-90 % больных	Рвота у 10-30 % больных	Рвота менее чем у 10 % больных
Цисплатин Циклофосфамид \geq 1,5 г/м ² Дакарбазин Кармустин Дактиномицин Прокарбазин Схема АС (доксо/эпирубицин + циклофосфамид и т.д.	Циклофосфамид < 1,5 г/м ² Доксорубицин Эпирубицин Оксалиплатин Карбоплатин Иринотекан Ифосфамид Цитарабин >1 г/м ² Даунорубицин Идарубицин Темозоломид Иматиниб и т.д.	Доцетаксел Паклитаксел Этопозид 5-фторурацил Гемцитабин Метотрексат Митоминин Митоксантрон Топотекан Цитарабин Бортезомиб Трастузумаб Паметрексед Цетуксимаб Капецитабин Сунитиниб и т.д.	Блеомицин Бусульфан Флударабин Винбластин Винкристин Винорельбин Бевацизумаб Ритуксимаб Гефитиниб Сорафениб и т.д.

К основным нейротрансмиттерам, участвующим в патогенезе тошноты и рвоты, относятся серотонин, допамин, гистамин, субстанция Р, вазопрессин, ацетилхолин, простагландины, энкефалин.

Индукторами развития тошноты и рвоты могут быть как один, так и несколько медиаторов одновременно. Поэтому представляется очевидным, что адекватная противорвотная терапия должна предпо-

лагать одновременное применение нескольких препаратов, блокирующих активность большинства нейротрансмиттеров.

Профилактика и лечение:

- 1) определить эметогенный потенциал планируемого режима химиотерапии;
- 2) назначить профилактическую терапию;
- 3) назначить лечение в случае развития тошноты и рвоты на фоне профилактической терапии;
- 4) внести корректирующие изменения в профилактическую терапию тошноты и рвоты на последующем цикле химиотерапии.

Современные принципы адекватной противорвотной терапии включают:

1. Противорвотная терапия должна обеспечивать профилактику развития, достижение полного контроля над тошнотой и рвотой наряду с максимальным удобством в применении как для больных, так и для медицинского персонала.

2. Выбор антиэметика должен основываться, прежде всего, на эметогенном потенциале цитостатика, а также на характеристиках конкретного больного (индивидуализация лечения).

3. Обязательное проведение противорвотной терапии с первого цикла химиотерапии.

4. Применение наиболее эффективных стандартных противорвотных комбинаций.

5. Соблюдение адекватной продолжительности противорвотной терапии.

В настоящее время доступно большое количество противорвотных средств.

Современный режим противорвотной терапии представляет комбинацию препаратов 3 основных групп: антагонист NK1-рецепторов, антагонист 5-HT₃-рецепторов и кортикостероидов (дексаметазон).

Добавление бензодиазепинов и блокаторов H₂-рецепторов гистамина проводится по показаниям на усмотрение лечащего врача.

В таблице 2 представлен алгоритм противорвотной терапии при проведении высокоэметогенной химиотерапии.

Таблица 2

Алгоритм противорвотной терапии при проведении высокоэметогенной химиотерапии

Группа	Препарат	День 1	День 2	День 3	День 4
Антагонист NK1-рецепторов	Апрепитант или	125 мг внутрь 1 раз в день за 60 мин до химиотерапии	80 мг внутрь 1 раз утром	80 мг внутрь 1 раз утром	–
	Фосапрепитант	150 мг в/в, капельно, в течение 30 минут	–	–	–
Глюкокортикоид	Дексаметазон	12 мг внутрь или в/в 1 раз в день за 30-60 мин до химиотерапии	8 мг внутрь 1 раз	8 мг внутрь 1 или 2* раза в день	8 мг внутрь 1 или 2* раза в день
Антагонисты 5-HT ₃ -рецепторов	Ондансетрон Гранисетрон Трописетрон Палонсетрон**	8-16 мг внутрь или 8 мг в/в за 30-60 мин до химиотерапии 2 мг внутрь или 1-3 мг в/в за 30-60 мин до химиотерапии 5 мг внутрь или в/в за 30-60 мин до химиотерапии 0,5 мг внутрь или 0,25 мг в/в за 30-60 мин до химиотерапии			
±Бензодиазепины	Лоразепам	0,5-2 мг в/в или внутрь каждые 4-6 часов			
± H ₂ -блокаторы или ингибиторы протонной помпы.					

*При использовании фосапрепитанта доза дексаметазона в 3-4-5 дни составляют 8 мг внутрь 2 раза в день.

**При использовании палонсетрона доза дексаметазона может быть уменьшена до 8 мг в день 1 профилактики и не используется в день 2 и день 3.

Алгоритм противорвотной терапии при проведении среднеэметогенной химиотерапии представлен в таблице 3.

Таблица 3

Алгоритм противорвотной терапии при проведении среднеэметогенной химиотерапии

Группа	Препарат	День 1	День 2	День 3
Антагонист NK1-рецепторов	Апрепитант или	125 мг внутрь 1 раз в день за 60 мин до химиотерапии	80 мг внутрь 1 раз утром	80 мг внутрь 1 раз утром
	Фосапрепитант	150 мг в/в, капельно, в течение 30 минут	–	–
Глюкокортикоид	Дексаметазон	8-12 мг внутрь или в/в 1 раз в день за 30-60 мин до химиотерапии	8 мг внутрь 1 раз	8 мг внутрь 1 раз в день
Антагонистов 5-НТЗ-рецепторов	Ондансетрон	8-16 мг внутрь или 8 мг в/в за 30-60 мин до химиотерапии		
	Гранисетрон	2 мг внутрь или 1 мг в/в за 30-60 мин до химиотерапии		
	Трописетрон	5 мг внутрь или в/в за 30-60 мин до химиотерапии		
	Палонсетрон*	0,5 мг внутрь или 0,25 мг в/в за 30-60 мин до химиотерапии		
±Бензодиазепины	Лоразепам	0,5-2 мг в/в или внутрь каждые 4-6 часов		
± Н2-блокаторы или ингибиторы протонной помпы				

*При использовании палонсетрона доза дексаметазона может быть уменьшена до 8 мг в день 1 профилактики и не используется в день 2 и день 3.

При использовании препаратов, обладающих низким эметогенным потенциалом, противорвотная терапия должна включать:

- дексаметазон 8 мг внутрь или в/в; или
- 5-НТЗ-блокатор внутрь, в свечах или в/в однократно за 30-40 мин до химиотерапии; или
- прохлорпиразин 10 мг внутрь или в/в (максимально 40 мг/сутки); или
- метоклопрамид 10-40 мг внутрь или в/в каждые 4-6 часов.

Для цитостатиков с минимальной эметогенной активностью общепринятых профилактических мероприятий не существует. Только в случае развития тошноты и рвоты в течение первых суток от начала химиотерапии рекомендуется проведение противорвотной терапии, используемой для препаратов с низким эметогенным потенциалом.

Преждевременные тошнота и рвота имеют совсем иные механизмы, чем острая и отсроченная, поэтому использование стандартной противорвотной терапии в этой ситуации будет неэффективным.

К факторам риска её развития относятся молодой возраст, психоэмоциональная лабильность, женский пол. Провоцирующими факторами могут быть резкие запахи, вид окружающих предметов, напоминающих о проводимом лечении.

Особое внимание необходимо уделять профилактике тошноты и рвоты. Учитывая психогенный характер этого осложнения, целесообразно применение седативных средств (диазепам 5 мг или лоразепам 1-2 мг каждые 6-12 ч) и психологической терапии (релаксация, гипноз, аудиотерапия), направленной на коррекцию психоэмоционального статуса пациента.

В последние годы достигнут значительный прогресс в прогнозировании эметогенности различных противоопухолевых препаратов и их комбинаций, а также в профилактике развития тошноты и рвоты. Рациональная противорвотная терапия должна быть неотъемлемой частью проводимого противоопухолевого лечения.

ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Анемия – это патологическое состояние организма, обусловленное снижением уровня гемоглобина ниже физиологической нормы (< 12 г/дл). Анемия встречается более чем у $\frac{1}{3}$ больных злокачественными опухолями.

В соответствии с критериями Национального института рака (США) выделяют легкую (1-я степень, уровень гемоглобина от 10 до 12 г/дл), среднетяжелую (2-я степень, уровень гемоглобина от 8 до 10 г/дл), тяжелую (3-я степень, уровень гемоглобина ниже 8 г/дл), угрожающую жизни (4-я степень, уровень гемоглобина < 6,5 г/дл) анемию.

Анемия играет существенную роль в снижении качества жизни и выживаемости больных со злокачественными опухолями. Гипоксия опухолевой ткани, развивающаяся при анемии, может ассоциироваться с резистентностью к химиотерапии и лучевой терапии и стимуляцией генетических мутаций и ангиогенеза, которые затрудняют контроль опухолевого роста.

Хроническая анемия присутствует у половины больных с солидными новообразованиями. Частота развития анемии во время проведения химио- или лучевой терапии достигает 75 %. Чаще всего анемия встречается при раке легкого и гинекологических опухолях (65-70 %) и возрастает с числом полученных курсов лечения.

Анемия может присутствовать при миелодиспластических синдромах (6-8 %), всех типах лейкозов (острых и хронических, лимфоидных и миелоидных), множественной миеломе и лимфомах (до 7,6 % на момент диагностики). Она также может быть следствием химиотерапии по поводу неопластического процесса, возникать после трансплантации аутологичных или аллогенных стволовых клеток.

У онкологических больных анемия имеет сложное происхождение и может быть обусловлена различными причинами, включая дефицит железа (хроническая кровопотеря, например, при колоректальном раке; недостаточное поступление железа при нарушении питания, связанном с отсутствием аппетита или тошнотой/рвотой; снижение всасывания железа при анемии хронических заболеваний), подавление эритропоэза (инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками, например, при гемобластозах; подавление эритропоэза под

действием различных цитокинов), гемолиз. Важную роль в развитии анемии играют химиотерапия и лучевая терапия, которые оказывают прямое подавляющее действие на кроветворение.

Градация анемии по СТСАЕ 4,0

1. 1 степень (легкая) – уровень гемоглобина от нормальных значений до 10 г/дл).
2. 2 степень (среднетяжелая) – уровень гемоглобина от 10 до 8 г/дл.
3. 3 степень (тяжелая) – уровень гемоглобина от 8 до 6,5 г/дл.
4. 4 степень – угрожающая жизни.
5. 5 степень – смерть.

Анемия при злокачественных опухолях является результатом сложных патофизиологических и патохимических процессов, центральная роль в которых отводится синтезируемому в печени универсальному гуморальному регулятору метаболизма железа – пептиду гепсидину. В норме гепсидин обладает ярко выраженными антибактериальными свойствами и является пептидом каскада реакций ответа острой фазы, однако, гепсидин является отрицательным регулятором захвата железа в тонкой кишке и блокирует железо в макрофагах.

Гиперпродукция интерлейкина-6, которая возникает при злокачественном процессе, способствует повышенному синтезу гепсидина.

Циркулируя в плазме, гепсидин взаимодействует с транспортным белком ферропортином, подавляет всасывание железа в кишечнике, высвобождение его и макрофагов из депо, что приводит к дефициту железа в костном мозге и развитию анемии. При том, что количество железа в организме может быть достаточным и даже повышенным, возникает так называемый функциональный дефицит железа.

Существует абсолютный и функциональный дефицит железа. При функциональном дефиците железа отмечается нормальный или высокий уровень ферритина в сыворотке (< 800 нг/мл), насыщение трансферрина < 20 %, увеличение пропорции гипохромных эритроцитов и ретикулоцитов, низкий уровень среднего объема эритроцитов (MCV < 80 fl), низкое содержание гемоглобина в эритроците

(МСН < 27 pg). Чаще возникает после стимуляции эритропоэза эритропоэтинами.

Абсолютный дефицит железа может развиваться в результате недостаточного поступления с пищей и недостаточной его абсорбции в желудочно-кишечном тракте, а также повышенной потребности организма при ряде клинических ситуаций (хирургическое вмешательство, желудочно-кишечное кровотечение и др.) Развитию железодефицитной анемии предшествуют стадии простого дефицита железа и железодефицитного эритропоэза. Простой дефицит железа характеризуется сниженной концентрацией ферритина в сыворотке (< 30 нг/мл) и железа в костном мозге при нормальном уровне гемоглобина.

Железодефицитный эритропоэз развивается при дефиците железа, доступного для включения в протопорфириновую группу гемоглобина.

Отмечается снижение уровня гемоглобина, низкий уровень железа в сыворотке, увеличение свободного протопорфирина в эритроцитах, повышение общей железосвязывающей способности сыворотки, низкое насыщение трансферрина (< 15 %). Железодефицитная анемия характеризуется снижением запасов железа, низким уровнем железа в сыворотке, повышением общей железосвязывающей способности сыворотки, очень низким уровнем насыщения трансферрина железом и снижением уровня гемоглобина.

На основании преобладающего механизма развития синдрома, кроме железодефицитной анемии существуют также следующие группы анемий: сидероахрестические (железонасыщенные), железоперераспределительные, В₁₂-дефицитные и фолиеводефицитные, гемолитические, анемии при костномозговой недостаточности, анемии при уменьшении объема циркулирующей крови и анемии со смешанным механизмом развития.

Существует классификация, которая зависит от среднего объема эритроцитов (MCV). Выделяют следующие типы анемии: микроцитарная (< 80 fl), макроцитарная (> 100 fl), нормоцитарная (80-100 fl).

Основными причинами микроцитарной анемии являются дефицит железа и анемия хронических заболеваний.

Макроцитарная анемия (в большинстве случаев мегалобластная) обусловлена дефицитом витамина В₁₂ или фолиевой кислоты.

Нормоцитарная анемия развивается при кровопотере, гемолизе, недостаточности костного мозга, хронических заболеваниях и почечной недостаточности.

Диагностика

В первую очередь необходимо подробно опросить и осмотреть пациента. При сборе анамнеза необходимо обратить внимание на жалобы, наличие наследственных заболеваний крови, длительность симптомов, наличие предшествующей лекарственной терапии (вид, количество курсов, токсичность).

При осмотре – обратить внимание на состояние кожи, волос, ногтей, склер, видимых слизистых оболочек, основных функциональных показателей (артериальное давление, частоту пульса, частоту дыхания, температуру тела).

Необходимо оценить показатели обмена железа – содержание сывороточного ферритина с поправкой на содержание С-реактивного белка (повышение ферритина как белка острой фазы при воспалении), насыщение трансферрина железом, содержание фолатов крови и витамина В₁₂ (таблица 4).

Таблица 4
Критерии абсолютного и функционального дефицита железа

Показатели	Норма	Дефицит железа	
		абсолютный	функциональный
Ферритин сыворотки, нг/мл	Муж. – 30-300 Жен. – 30-100	< 30	> 30
Степень насыщения трансферрина, %	20-45	< 15	> 20
Гемоглобин, г/дл	≥ 12	< 12	≥ 12

Также при обследовании крови определяется число ретикулоцитов и при необходимости выполняется исследование костного мозга. С целью дифференциальной диагностики рассчитывают ретикулоцитарный индекс по формуле:

$$РИ = \text{число ретикулоцитов (\%)} \times Ht / 45 \%,$$

где Ht – гематокрит, 45 % – нормальное значение гематокрита.

В норме ретикулоцитарный индекс составляет 1,0-2,0. Низкое значение индекса свидетельствует о снижении образования эритроцитов, которое может быть следствием дефицита железа, витамина В₁₂ или фолиевой кислоты, аплазии костного мозга или дисфункции костного мозга, в том числе связанной с химиотерапией. Высокий ретикулоцитарный индекс соответствует нормальному или повышенному образованию эритроцитов в костном мозге, которое характерно для кровопотери или гемолитической анемии.

Для исключения гемолиза, кроме пробы Кумбса, необходимо определение панели свертываемости крови, уровня гаптоглобина. Пробу Кумбса также следует выполнять у больных хроническим лимфолейкозом, неходжкинскими лимфомами и у больных с аутоиммунным заболеванием в анамнезе. Выполнение эндоскопического исследования и пробы на скрытую кровь в кале позволяет исключить скрытое кровотечение.

Клиренс креатинина является одним из основных критериев оценки почечной недостаточности, определение которого (менее 60 мл/мин) позволяет оценить поражение почек со снижением уровня эритропоэтина крови.

Предиктивным фактором терапии больных миелодисплазией является определение эндогенного эритропоэтина.

Для диагностики сидероахрестических (железонасыщенных) анемий необходимо выполнение биопсии костного мозга с определением наличия сидеробластов.

Клиническая картина анемии складывается из нескольких синдромов.

У всех больных отмечаются проявления гипоксии: нарастающая слабость, быстрая утомляемость, шум в ушах, потемнение перед глазами при изменении положения тела, головные боли, головокружение, обморочные состояния и сердцебиение при незначительных физических нагрузках, психические явления, бледность кожи и слизистых оболочек, одутловатость лица, трофические нарушения, выпадение волос, усиленное разрушение зубов, сухость кожи, сглаженность сосочков языка; в отдельных случаях – затруднения при глотании (симптом Россоломо-Бехтерева) сухой и твердой пищи; малиновая окраска языка, атрофические изменения слизистой оболочки глотки и пищевода, спастическое сужение верхней части пищевода,

ломкость, образование продольной или поперечной исчерченности ногтей, койлонихия.

При дефиците железа к указанной выше картине присоединяются симптомы тканевого дефицита данного элемента: извращение вкуса – *pica clototica*, свидетельствующее о нарушении периферической вкусовой чувствительности.

Нередко больные жалуются на мышечную слабость, отмечают ложные позывы на мочеиспускание, неспособность удержать мочу (у детей бывает ночное недержание).

Гипоксия и тканевый дефицит железа приводит к расстройствам сердечно-сосудистой и нервной системы, желудочно-кишечного тракта, печени.

Для дефицита витамина В₁₂ характерны желтоватый цвет кожных покровов, диффузная пятнистая коричневая пигментация, анорексия, при выраженном дефиците возможно повышение температуры тела.

У половины больных отмечаются явления глоссита – «лакированный язык» – язык лишается сосочков, становится гладким, блестящим. Иногда поражаются слизистые оболочки щек.

Возможно развитие диареи.

Характерно развитие фуникулярного миелоза – поражения проводящих путей задних канатиков спинного мозга. Возможно также развитие церебральных нарушений, симптомов полинейропатии.

Проявления и выраженность анемического синдрома определяет не только уровень гемоглобина крови, но и скорость снижения его концентрации.

Медленно развивающаяся анемия у молодого человека долго остается клинически незаметной, до значительного или резкого уменьшения концентрации гемоглобина. Для пожилого больного с сопутствующими заболеваниями даже незначительное, но быстрое снижение уровня гемоглобина может иметь тяжелые последствия: ухудшение течения ишемической болезни сердца, неврологические, психотические расстройства и т. д.

Анемия при хронической сердечной недостаточности сама по себе является фактором, ухудшающим выживаемость.

Снижение уровня гемоглобина ниже 8 г/дл у пациента, страдающего ишемической болезнью сердца, достоверно повышает вероятность эпизода коронарной недостаточности.

Лечение

Условно в лечении анемии можно выделить 2 подхода: патогенетический и симптоматический.

К патогенетическому варианту можно отнести устранение причин анемии, в т. ч. эффективное противоопухолевое лечение, коррекцию дефицита кофакторов гемопоэза (железо, фолиевая кислота, витамин В₁₂) и алиментарных нарушений.

Отдельно следует рассматривать необходимость устранения абсолютного или относительного дефицита эндогенного эритропоэтина – прямого стимулятора эритропоэза, вырабатываемого в основном в почках.

Пример симптоматического лечения – трансфузия эритроцитарной массы, восполняющая количественный дефицит эритроцитов.

Гемотрансфузии

При значительном снижении гемоглобина (менее 80 г/л) пациентам показано проведение гемотрансфузий. Последние позволяют быстро поднять уровень гемоглобина, однако обладают кратковременным эффектом. Переливание эритроцитарной массы сопровождается риском развития целого ряда нежелательных явлений.

Назначение эритропоэтинов

Применение эритропоэтинов без препаратов железа эффективно в 50-70 %, снижает потребность в гемотрансфузиях. Комбинирование с препаратами железа обладает большими побочными действиями при аналогичной эффективности.

Препараты железа, пероральные и внутривенные

При абсолютном дефиците начинают с применения препаратов железа. При функциональном дефиците железа их сочетают со стимуляторами эритропоэза. При уровне ферритина > 800 мг/мл и насыщении трансферрина – 20 % препараты железа не вводятся.

Гемотрансфузии

Основное преимущество трансфузии аллогенной эритроцитной массы перед другими методами лечения анемии – быстрое увеличение уровня гемоглобина и гематокрита.

Введение одной единицы эритроцитной массы (300 мл) вызывает увеличение уровня гемоглобина в среднем на 1 г/дл или гематокрита на 3 %.

При необходимости гемотрансфузии нельзя ориентироваться только на определенный пороговый уровень гемоглобина.

Американские эксперты (National Comprehensive Cancer Network) в рекомендациях 2016 г. предлагают выделять 3 категории онкологических пациентов с анемией:

– бессимптомная анемия, не сопровождающаяся серьезными сопутствующими заболеваниями – трансфузия эритроцитной массы не требуется, однако пациенты должны оставаться под наблюдением;

– бессимптомная анемия, сочетающаяся с серьезными сопутствующими заболеваниями (застойная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, хронические заболевания легких, цереброваскулярная болезнь) или ассоциирующаяся с высоким риском (прогрессирующее снижение уровня гемоглобина после интенсивной химиотерапии или лучевой терапии) – решение о гемотрансфузии принимают индивидуально с учетом степени снижения уровня гемоглобина, тяжести сопутствующих заболеваний, риска дальнейшего нарастания анемии или нарушения гемодинамики и т.п.; цель терапии – увеличение уровня гемоглобина до 7-9 г/дл;

– анемия, сопровождающаяся клиническими симптомами (стойкая тахикардия, одышка, боль в груди, головокружение, обмороки, выраженная утомляемость), которые ограничивают трудоспособность или повседневную активность – следует проводить трансфузию эритроцитной массы. Гемотрансфузии проводятся для купирования симптомов и коррекции уровня гемоглобина в пределах 8- 10 г/дл.

Выраженность клинических проявлений анемии зависит от скорости и степени снижения уровня гемоглобина, длительности анемии, а также других факторов, оказывающих влияние на потребность тканей в кислороде.

Если анемия развивается остро, то симптомы ее обычно более тяжелые, в то время как при постепенном снижении уровня гемоглобина физиологические механизмы (увеличение сердечного выброса и коронарного кровотока, изменения вязкости крови, повышение экстракции кислорода) могут компенсировать ухудшение способности крови к переносу кислорода. Даже при отсутствии клинических симптомов и сопутствующих заболеваний гемотрансфузии после химиотерапии могут быть показаны при прогрессировании снижения уровня гемоглобина.

Трансфузии эритроцитной массы могут вызывать различные осложнения, которые разделяют на следующие группы:

- острые иммунные (гемолитические, фебрильные негемолитические, аллергические и гемотрансфузионное острое поражение легких);
- острые неиммунные (бактериальные и вирусные инфекции, циркуляторная перегрузка, физический и/или химический гемолиз, эмболия, цитратная интоксикация, гиперкальциемия);
- отсроченные иммунные (гемолитические, болезнь «трансплантат против хозяина», посттрансфузионная пурпура) и неиммунные (гемосидероз).

В частности, L. M. Williamson с соавторами (1999) провели анализ 366 случаев серьезных нежелательных реакций и смертельных исходов в Великобритании и Ирландии, связанных с гемотрансфузиями, и установили, что в 52 % случаев переливались несовместимые компоненты крови, в 15 % – отмечались острые, а в 14 % – отсроченные трансфузионные реакции, в 8 % – острая легочная недостаточность, в 6 % – посттрансфузионная пурпура, в 3 % – инфекции, передаваемые при ГТ, в 2 % – реакции «трансплантат против хозяина». Кроме того, следует отметить, что при проведении гемотрансфузий достаточно часто возникают застойная сердечная недостаточность, аллоиммунизация, перегрузка железом, перегрузка объемом, нарушение гомеостаза.

Существует риск инфекционных осложнений и развития таких заболеваний, как вирусные гепатиты, ВИЧ и др.

А. Khorana с соавторами (2008) показали, что гемотрансфузии значительно увеличивают риски смерти и тромбозных осложнений.

Таким образом, переливание крови быстро повышает концентрацию гемоглобина, но не воздействует на основную причину анемии и не подходит для терапии хронической анемии у онкологических больных.

ВОЗ рекомендует максимально регламентировать заместительные гемотрансфузии и использовать альтернативные методики коррекции гемоглобина.

Согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25.11.2002 № 363 «Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови, «показанием к переливанию переносчиков газов крови при острой анемии вследствие массивной кровопотери является потеря 25-30 % объема циркулирующей крови, сопровождающаяся снижением уровня гемоглобина ниже 70-80 г/л и гематокрита ниже 25 % и возникновением циркуляторных нарушений».

В первые часы острая кровопотеря обычно не сопровождается падением концентрации гемоглобина.

Снижение объема циркулирующей крови проявляется бледностью кожи, слизистых, особенно конъюнктив, запустением вен, появлением одышки и тахикардии. Об одышке можно судить по учащению мышц шеи, крыльев носа в акте вдоха. В этих случаях целью трансфузионной терапии является быстрое восстановление внутрисосудистого объема для обеспечения нормальной перфузии органов, что в данный момент более важно, чем увеличение числа циркулирующих эритроцитов.

Необходимо немедленное введение солевых растворов, коллоидных плазмозаменителей или альбумина, плазмы свежезамороженной с последующим подключением переливания переносчиков газов крови.

Согласно действующему приказу еще более строгими являются показания к назначению переливания переносчиков газов крови при хронической анемии.

Для подобных пациентов со сниженным количеством циркулирующего гемоглобина важнейшим является ликвидация причины, вызвавшей анемию, а не восстановление уровня гемоглобина с помощью трансфузий эритроцитсодержащих гемотрансфузионных сред.

У этих больных наблюдается развитие компенсаторных механизмов: увеличение сердечного выброса, сдвиг вправо кривой диссоциации оксигемоглобина, вследствие чего увеличивается отдача кислорода в тканях, уменьшение физической активности, увеличение частоты дыхания.

В результате до некоторой степени нивелируются клинические проявления уменьшенного количества эритроцитов и гемоглобина в циркуляции.

Трансфузии переносчиков газов крови назначаются только для коррекции важнейших симптомов, обусловленных анемией и не поддающихся основной патогенетической терапии. Кроме того, поскольку доказано, что введение донорских эритроцитов может подавлять собственный эритропоэз реципиента, переливание переносчиков газов крови при хронической анемии должно расцениваться как «последний рубеж» терапии.

Эритропоэтины

Стимуляторы эритропоэза являются альтернативным методом лечения анемии, связанной с химиотерапией, и анемии хронических заболеваний, которые включают в себя эритропоэтины-альфа и -бета и длительно действующие препараты, в том числе дарбэпоэтин-альфа и метоксиполиэтиленгликольэпоэтин-бета (активатор рецепторов эритропоэтина длительного действия).

С 1993 г. эффективность этих препаратов в онкологической практике изучалась более чем в 80 контролируемых исследованиях, а также многочисленных мета-анализах. J. Vohlius с соавторами (2006) провели систематизированный обзор и метаанализ 57 рандомизированных клинических исследований, в которых сравнивали эффективность препаратов эритропоэтина в сочетании с трансфузиями эритроцитарной массы или только гемотрансфузий в профилактике и лечении анемии у 9353 онкологических больных.

Лечение эритропоэтином или дарбэпоэтином-альфа привело к значительному снижению относительного риска трансфузии эритро-

цитной массы на 36 % и улучшению гематологического ответа. Однако, в тех же исследованиях были установлены возможные нежелательные эффекты подобных препаратов, в частности увеличение риска тромбоемболических осложнений.

Злокачественные опухоли, как таковые, наряду с химиотерапией ассоциируются с более высоким риском развития венозного тромбоза и легочной эмболии.

Дополнительными факторами риска у онкологических больных могут быть оперативное вмешательство, гормональная терапия, ограничение двигательной активности, тромбофилии и др. Лечение эритропоезином или дарбэпоезином привело к увеличению риска тромбоемболических осложнений у больных с опухолями в 1,67 раза.

Сходные данные приводят и другие авторы (увеличение риска в 1,48-1,69 раза).

В этой связи перед началом лечения стимуляторами эритропоза пациентов следует информировать о риске тромбоемболических осложнений, а во время терапии необходимо тщательно контролировать их возможные клинические проявления. Особую осторожность следует соблюдать при одновременном лечении тромбогенными химиотерапевтическими препаратами, а также у больных с дополнительными факторами риска тромбообразования.

Эффективность ацетилсалициловой кислоты или антикоагулянтов в профилактике тромбоемболических осложнений при лечении стимуляторами эритропоза не установлена.

Влияние эритропоезинов на выживаемость онкологических больных является спорным и сложным вопросом.

В 2007 г. администрация США по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA) на основании результатов нескольких рандомизированных исследований рекомендовала внести в инструкцию по применению эритропоетина-альфа и дарбэпоетина-альфа предостережение о том, что лечение стимуляторами эритропоза ассоциируется со снижением общей выживаемости и/или локального контроля опухоли у пациентов с распространенным раком молочной железы, шейки матки, опухолями головы и шеи, лимфомами и мелкоклеточным раком легких. В 3 из 8 исследований эффективность стимуляторов эритропоза изучалась у пациентов, получавших химиотерапию, во всех исследованиях целевой уровень гемоглобина превышал 12 г/дл.

Необходимо отметить, что у пациентов с хронической болезнью почек, которая остается основным показанием к лечению стимуляторами эритропоэза, более высокие целевые уровни гемоглобина при применении подобных препаратов также ассоциировались с ухудшением исходов.

Увеличение риска смерти при лечении стимуляторами эритропоэза у онкологических больных было подтверждено в нескольких метаанализах более 50 рандомизированных контролируемых исследований. Относительный риск смерти составлял от 1,10 до 1,17, т.е. увеличился на 10-17 %.

В то же время Н. Ludwig с соавторами (2009) и J. Glaspy с соавторами (2010) не подтвердили неблагоприятное влияние стимуляторов эритропоэза на выживаемость больных или прогрессирование опухолей.

Эксперты FDA считают возможным применение стимуляторов эритропоэза только для лечения анемии, вызванной химиотерапией. После завершения курса химиотерапии эти препараты следует отменить.

Стимуляторы эритропоэза могут усиливать опухолевый рост, поэтому их нецелесообразно назначать в тех случаях, когда ожидаемым результатом первичной и адъювантной химиотерапии является излечение.

Однако препараты эритропоэтина могут применяться у пациентов, которым проводится паллиативная химиотерапия.

Сходной позиции придерживаются и эксперты Европейского агентства по лекарствам (EMA):

- Назначение эритропоэтинов показано для лечения симптомной анемии, индуцированной химиотерапией у взрослых пациентов, страдающих немиелоидными злокачественными опухолями, с целью предупреждения гемотрансфузий, связанных с ними осложнений и возможности улучшения качества жизни за счет повышения уровня гемоглобина.

- Назначение стимуляторов эритропоэза показано больным, получающим химиотерапию, при уровне гемоглобина менее 10 г/дл в

целях повышения его концентрации до уровня не более 12 г/дл или предупреждения дальнейшего его снижения.

- Больным, получающим химиотерапию, уровень гемоглобина которых составляет 10-12 г/дл, эритропоэтины могут быть назначены при наличии симптомов анемии или для предупреждения дальнейшего снижения концентрации гемоглобина. Однако это выходит за рамки инструкций по использованию эритропоэтинов.

- Пациентам, не получающим химиотерапию, стимуляторы эритропоэза не показаны ввиду возможного повышения риска смерти.

- Больным, получающим лечение с целью излечения, эритропоэтины должны назначаться с осторожностью.

Рекомендации по применению эритропоэтинов

1. При повышении концентрации гемоглобина на 1 г/дл по сравнению с исходной после 4 недель применения эритропоэтинов, вводимая доза может быть оставлена такой же или редуцирована на 25-50 %.

2. При повышении концентрации гемоглобина менее чем на 1 г/дл по сравнению с исходной после 4 недель применения эритропоэтинов, вводимая доза должна быть увеличена. Если после 4 недель применения эритропоэтинов уровень гемоглобина повышается не менее чем на 1 г/дл, вводимая доза может быть оставлена такой же или редуцирована на 25-50 %.

3. В случае эффективного лечения эритропоэтинами их применение должно быть прекращено через 4 недели после прекращения химиотерапии.

4. При повышении концентрации гемоглобина менее чем на 1 г/дл по сравнению с исходным уровнем, после 8-9 недель применения терапия с применением эритропоэтинов считается неэффективной и должна быть прекращена.

5. Если прирост гемоглобина превышает 2 г/дл за 4 недели или уровень гемоглобина превышает 12 г/дл, вводимая доза должна быть редуцирована на 25-50 %.

6. Если уровень гемоглобина превысил 13 г/дл, введение эритропоэтинов необходимо прекратить, дождаться снижения уровня гемоглобина ниже 12 г/дл, после чего следует возобновить введение эритропоэтинов в дозе, сниженной на 25 % по сравнению с предыдущей.

7. Концентрация гемоглобина не должна превышать 12 г/дл на фоне лечения эритропозтинов.

Особенности применения эритропозтинов в лечении онкологических больных представлены в таблице 5.

Таблица 5

Дозы и модификация доз препаратов эритропозтинов
у онкологических больных

	Эритропозтин-альфа*	Эритропозтин-бета*	Дарбепозтин-альфа*
Начальная доза	150 МЕ/кг × 3 раз/нед 40 000 МЕ × 1 раз/нед	30 000 МЕ × 1 раз/нед	2,25 мкг/кг × 1 раз/нед, 500 мкг × 1 раз/нед
Снижение дозы при достижении целевого уровня гемоглобина**	25-50 % дозы	25-50 % дозы	25-50 % дозы
Остановка в назначении	Гемоглобин более 13 г/дл, остановка до менее 12 г/дл	Гемоглобин более 13 г/дл, остановка до менее 12 г/дл	Гемоглобин более 13 г/дл, остановка до менее 12 г/дл
Отмена препарата	После окончания химиотерапии или если нет ответа после 8 недель лечения (сохраняется потребность в гемотрансфузиях)		

Все эритропозтины вводятся подкожно.

** Достижение уровня гемоглобина 12 г/дл или увеличение уровня гемоглобина более чем на 2 г/дл за 2 недели.

Препараты железа, пероральные и внутривенные

Восполнение железа у больных злокачественными новообразованиями, получающих химиотерапию, зависит от вида железодефицитной анемии: абсолютной или функциональной. При абсолютном железодефиците лечение анемии целесообразно начинать с препаратов железа, при функциональном – их применение в сочетании со стимуляторами эритропоэза.

Если уровень ферритина превышает 300 нг/мл, а степень насыщения трансферрина – 20 % и более, то введения препаратов железа не требуется.

Препараты железа можно назначать внутрь или внутривенно. На сегодняшний день существует различные препараты железа. По их

составу выделяют препараты солей железа (сульфат, глюконат, хлорид, фумарат, глицин сульфат), которые содержат двухвалентное железо, и комплексные соединения (полимальтозные и белковосукцинатные комплексы), содержащие трехвалентное железо.

Некоторые из этих препаратов выпускаются в сочетании с витаминами (С, В₁₂, фолиевой кислотой), что усиливает всасывание из ЖКТ. В целом, при пероральном приеме, с учетом усиления всасывания железа в кишечнике при его дефиците, лишь 23-30 % препарата попадает в системный кровоток.

На всасывание солей железа влияют пищевые продукты и некоторые препараты. Так, фитины (рис, соя), фосфаты (рыба, морепродукты), танин (чай, кофе) способны значительно уменьшить биодоступность указанных препаратов и, соответственно, эффективность лечения. Применение тетрациклина, альмагеля, солей магния одновременно с препаратами железа способно уменьшить всасывание последнего.

Все это необходимо учитывать при назначении лечения и разделять прием солей железа с продуктами, способными повлиять на всасывание. Хотя пероральные препараты удобнее парентеральных, они оказывают медленное действие и часто вызывают нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (у 10-40 % пациентов).

Внутривенное введение препаратов железа считают методом выбора, если необходимо добиться быстрого восполнения дефицита железа и увеличения уровня гемоглобина, например, при анемии, вызванной химиотерапией, а также при наличии анорексии или тошноты/рвоты, которые не позволяют принимать препараты железа внутрь.

Кроме того, внутривенное введение железа считают более эффективным при лечении препаратами, стимулирующими эритропоэз. Некоторые препараты железа можно вводить внутримышечно, однако эти инъекции болезненны, вызывают изменение цвета кожи и ассоциируются с развитием саркомы ягодичной мышцы.

По мнению М. Auerbach с соавторами (2007), от внутримышечного введения препаратов железа следует отказаться.

В связи с возможным взаимодействием железа и некоторых цитостатиков (антрациклины, препараты платины) необходимо воздерживаться от введения препаратов железа в дни введения противоопухолевых препаратов.

В настоящее время наиболее часто применяются следующие препараты железа для внутривенного введения (таблица 6): железа карбоксимальтозат – ЖКМ (Феринжект®), сахарат железа (Венофер®), глюконат железа (Феррлецит®) и декстран железа (Космофер®), которые представляют собой сферические железоуглеродные комплексы. Углеводная оболочка придает комплексу стабильность, замедляет высвобождение железа и поддерживает образующиеся формы в коллоидной суспензии.

Таблица 6

Дозировка и кратность назначения препаратов железа для внутривенного введения

Препарат	Железа III гидроксид декстран
Способ применения	Внутривенные капельные инфузии, внутривенные инъекции
	Внутривенная инъекция – 100-200 мг – 2 раза в неделю в зависимости от содержания гемоглобина. Внутривенная капельная инфузия – 20 мг железа/кг массы тела. Если общая необходимая доза превышает максимум допустимо суточной дозы, введение должно проводиться в несколько приемов. Минимальное время введения – 4-6 часов. Суммарная доза рассчитывается индивидуально в соответствии с общим дефицитом железа по формуле Ганзони ¹ .
Необходимость введения тест-дозы	Да
Способ применения тест-дозы	25 мг или 2,5 мл препарата вводится медленно в/в инъекцией в течение 1-2 минут. При отсутствии нежелательных реакций в течение 5 минут можно продолжить введение оставшейся дозы препарата.
Препарат	Железа III гидроксид сахарозный комплекс
Способ применения	Внутривенно струйно или капельно при строгом соблюдении скорости введения препарата.
	Струйное введение – 200 мг железа 3 раза в неделю. Капельное введение – 7 мг железа/кг массы тела, в однократной дозе не более 500 мг железа. Минимальное время введения – 3,5 часа. Суммарная доза рассчитывается индивидуально в соответствии с общим дефицитом железа по формуле Ганзони ¹ .
Необходимость введения тест-дозы	Да
Способ применения тест-дозы	В/в инъекция 20 мг для взрослых и детей с массой более 14 кг, для детей весом менее 14 кг тест-доза – 1,5 мг/кг в течение – 1-2 минуты (ожидание 15 мин, при отсутствии

	нежелательных явлений возможно полное введение дозы с рекомендованной скоростью).
Препарат	Железа карбоксимальтозат
Способ применения	Внутривенно струйно или капельно
	Струйное введение – 200 мг железа 3 раза в неделю. Капельное введение – 20 мл максимального железа/кг массы тела в максимальной однократной дозе до 1000 мг железа. Минимальное время введения – 15 минут. Суммарная доза рассчитывается индивидуально в соответствии с общим дефицитом железа по формуле Ганзони ¹
Необходимость введения тест-дозы	Нет

¹Формула Ганзони: Кумулятивный дефицит железа (мг) = масса тела [кг] × (целевой Нб* – текущий Нб) [г/дл]** × 2,4*** + содержание депонированного железа [мг]****

* Целевой уровень Нб у человека с массой тела < 35 кг = 13 г/дл.

Целевой уровень Нб у человека с массой тела ≥ 35 кг = 15 г/дл.

** Для перевода Нб [ммоль] в Нб [г/дл] необходимо умножить Нб [ммоль] на коэффициент 1,61145.

*** Коэффициент 2,4 = 0,0034 × 0,07 × 10000;

0,0034: содержание железа в гемоглобине ≈ 0,34 %;

0,07: масса крови ≈ 7 % массы тела;

10000: коэффициент 1 г/дл = 10000 мг /л.

**** Депо железа у человека с массой тела < 35 кг = 15 мг/кг массы тела.

Депо железа у человека с массой тела ≥ 35 кг = 500 мг.

В нескольких рандомизированных клинических исследованиях (Hedenus M., Birgegard G., 2009) было показано, что внутривенное введение препаратов железа позволяет увеличить частоту ответа на лечение эпоэтинами с 25-70 до 68-93 %.

В то же время пероральные препараты у таких больных были малоэффективными или вообще неэффективными. Так, в исследовании M. Auerbach с соавторами (2004) частота ответа на эпоэтин при одновременном применении плацебо или перорального препарата железа составила 25 и 36 % соответственно, а в другом исследовании D. Henry с соавторами (2007) – 41 и 45 % соответственно.

Внутривенное введение препарата железа привело к увеличению частоты ответа на эритроэпоэтин до 68 и 73 % соответственно.

Применение внутривенного введения препаратов железа может ассоциироваться со снижением затрат на лечение вследствие уменьшения доз, стимулирующих эритропоэз, и потребности в гемотрансфузии. F. Petrelli с соавторами (2012) провели метаанализ рандомизи-

рованных контролируемых исследований, в которых изучали эффективность перорального и парентерального введения препаратов железа у 1606 онкологических больных, получавших стимуляторы эритропоэза. Парентеральная терапия привела к снижению риска гемотрансфузии на 23 % и увеличению вероятности ответа на стимуляторы эритропоэза на 29 %, в то время как пероральное применение препаратов железа не оказывало влияния на эти показатели.

В исследовании М. Hedenus с соавторами (2008) внутривенное введение препарата железа позволило снизить дозу эритропоэтина бета, которое достигло статистической значимости через 13 нед. Возможность уменьшения доз стимуляторов эритропоэза имеет важное значение для безопасного лечения этими препаратами.

Одним из основных доводов против внутривенного введения препаратов железа является риск развития анафилактических и других серьезных аллергических реакций. Однако при анализе спонтанных сообщений о нежелательных явлениях, зарегистрированных в Европе и США в 2003-2009 гг., было показано, что серьезные аллергические реакции при внутривенном введении препаратов железа развиваются редко и в основном отмечаются при применении препаратов, содержащих декстран.

Для анемий, связанных с дефицитом витаминов, патогенетической терапией является восполнение такого дефицита.

Для В₁₂-дефицитной анемии достаточной терапией в нетяжелых случаях является введение препаратов этого витамина в дозе 100-200 мкг ежедневно в течение 1 недели с последующим переходом на введение через день до достижения полной гематологической ремиссии (нормализация кроветворения и купирование анемии). В тяжелых случаях (снижение эритроцитов менее $1 \times 10^{12}/л$, неврологическая симптоматика) используется от 300 до 1000 мкг цианкобаламина в течение 2 недель с дальнейшим переходом на поддерживающий режим до достижения стойкой ремиссии. При дефиците фолиевой кислоты последнюю назначают по 3 мг ежедневно в течение 1 мес.

При развитии сидероахрестической или железоперераспределительной анемии применение препаратов железа противопоказано. Кроме лечения основного патологического процесса в случаях перегрузки железом рекомендуется назначение дефероксамина – препарата, образующего стабильный комплекс с трёхвалентным железом. Для гемолитических анемий, с учетом иммунного механизма их развития, показано применение глюкокортикоидов. При неэффективно-

сти такого подхода используют иммунодепрессанты или спленэктомию. Для лечения данного состояния также используют антигормоны (даназол), моноклональные антитела к лимфоцитам (ритуксимаб, алемтузумаб), иммуноглобулины.

Алгоритм лечения анемии у онкологических больных представлен на рисунке 1.

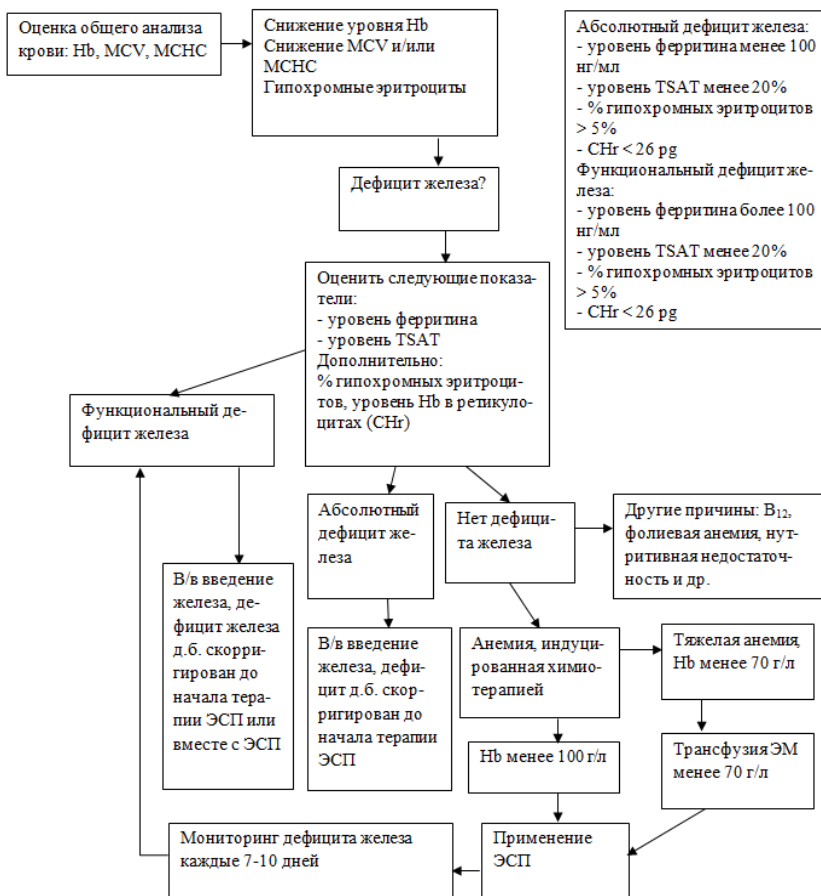


Рис. 1. Алгоритм лечения анемии у онкологических больных.

ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Фебрильная нейтропения (ФН) определяется как снижение абсолютного числа нейтрофилов $\leq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ (или $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ с ожидаемым дальнейшим снижением в течение ближайших 48 часов менее $\leq 0,5 \times 10^9/\text{л}$) в сочетании с фебрильной лихорадкой. Понятие фебрильной лихорадки включает повышение температуры, измеренной в ротовой полости, до цифр $\geq 38,3-38,5^\circ\text{C}$ однократно или $\geq 38,0^\circ\text{C}$ более двух раз на протяжении 12 часов. При измерении температуры в подмышечной области указанные значения температуры должны быть скорректированы путем вычитания $0,4^\circ\text{C}$.

Несмотря на современные возможности предупреждения и лечения ФН, она остается одним из наиболее серьезных и жизнеугрожающих осложнений химиотерапии злокачественных опухолей. На протяжении последних лет смертность онкологических больных вследствие ФН постоянно уменьшается, оставаясь, тем не менее, весьма значительной. Летальность составляет 5 % у больных солидными опухолями и достигает 11 % при ряде гематобластозов. У больных с доказанной бактериемией, вызванной грамотрицательной флорой, смертность достигает 18 %. Наихудший прогноз для жизни отмечается при бактериемиях, вызванных *P. aeruginosa* (летальность 31 %). Помимо существенных затрат ресурсов здравоохранения, ФН, безусловно, является неблагоприятным фактором, ухудшающим эффективность цитостатического лечения вследствие необходимости отсрочки очередных циклов лекарственной терапии и уменьшения доз цитостатиков.

Наиболее частыми возбудителями инфекций у больных с ФН являются бактерии (70-90 %), значительно реже грибы (5-20 %) и вирусы (2-5 %). На протяжении последних десятилетий вследствие активного применения антибиотикопрофилактики ФН изменилось соотношение между частотой бактериемий, вызванных грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами. Если до эры профилактического назначения антибиотиков исследования гемокультуры с одинаковой частотой выявляли как грамположительную, так и грамотрицательную флору, то в настоящее время отмечается существенный рост частоты бактериемий, обусловленной грамположительными микроорганизмами (75 % против 25 %).

Отчетливой тенденцией последних лет является и возрастающая частота нозокомиальной (госпитальной) инфекции, резистентной к стан-

дартной антибактериальной терапии, к которой относятся метициллинрезистентные *Staph. aureus* (MRSA), метициллинрезистентные коагулазонегативные стафилококки (MR-CNS), синегнойная палочка (*P. aeruginosa*), мультирезистентная грамотрицательная микрофлора (*Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp.). К основным возбудителям грибковой инфекции относятся *Candida* spp. и *Aspergillus*. Как правило, грибковая инфекция маскируется бактериальной и проявляется персистирующей лихорадкой, сохраняющейся после завершения антибактериальной терапии.

Группы риска больных с ФН

Больные злокачественными солидными опухолями, получающие цитостатическое лечение, могут иметь ряд неблагоприятных факторов, повышающих риск возникновения ФН и тяжелых инфекционных процессов. К ним относятся:

- возраст ≥ 65 лет,
- среднетяжелое состояние,
- предшествовавшие лучевая терапия и/или химиотерапия,
- метастатическое поражение костного мозга,
- нарушение функции печени и почек,
- ФН или инфекция в анамнезе.

Для оценки риска развития серьезных осложнений и летальных исходов разработана специальная шкала Международной Ассоциации по поддерживающей терапии (Multinational Association for Supportive Care, MASCC, 1999), позволяющая клиницисту быстро оценить риск тяжелой инфекции (таблица 7).

Таблица 7

Шкала оценки риска тяжелой инфекции при возникновении фебрильной лихорадки (MASCC)

Характеристика	Баллы
Распространенность опухолевого процесса	
Отсутствие или слабо выраженные симптомы	5
Умеренно выраженные симптомы	3
Выраженные симптомы	0
Отсутствие гипотензии (систолическое АД ≥ 90 мм рт. ст.)	5
Отсутствие хронической обструктивной болезни легких	4
Солидная опухоль/лимфома без предшествующей грибковой инфекции	4
Отсутствие дегидратации	3
Пребывание вне стационара на момент начала лихорадки	3
Возраст ≤ 60 лет	2

Сумма баллов ≥ 21 соответствует низкому риску осложнений ФН. Частота серьезных осложнений у больных с ФН низкого риска составляет 5-6 %, смертность – 1-3 %. Летальность же больных с ФН, относящихся к группе высокого риска с суммой баллов ≤ 15 , достигает 36 %. При этом в группе больных с низким риском осложнений у большинства больных (60-70 %) выявляется фебрильная лихорадка неясного генеза, не сопровождающаяся клинически и микробиологически подтвержденной инфекцией, а частота бактериемии или сепсиса не превышает 5-10 %. В группе же высокого риска летального исхода до 25-35 % больных имеют микробиологически доказанную инфекцию кровотока и лишь 40-50 % – лихорадку неясного генеза.

Обследование больных с ФН

Обязательным этапом адекватного обследования больного с ФН является тщательный сбор анамнеза, при котором устанавливаются данные о проведенном режиме химиотерапии, различных хирургических вмешательствах, наличии профилактического приема антибиотиков или сопутствующей терапии кортикостероидами, аллергических реакциях и т.п.

Важно помнить, что у ряда онкологических больных, как правило, старческого возраста или на фоне длительного применения кортикостероидных препаратов, симптомы инфекции могут быть минимальными, «стертыми». Единственными проявлениями тяжелого инфекционного процесса могут быть ухудшение самочувствия, слабость, гипотензия, озноб или субфебрильная лихорадка. У части пациентов температура может оставаться нормальной, что значительно затрудняет своевременную диагностику угрожающего жизни осложнения. При проведении физикального осмотра больного с ФН необходимо тщательное обследование потенциальных очагов инфекции (кожные покровы и слизистые оболочки, в том числе в области промежности, ЛОР-органы, дыхательная и пищеварительная системы, область периферического или центрального венозного катетера и т.п.). Комплекс обязательных лабораторных тестов включает как рутинные исследования (клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, биохимический анализ для оценки функции печени и почек, уровня С-реактивного белка, коагулограмма, микроскопия мочи), так и ряд микробиологических тестов. К ним относятся бактериологические исследования биологических сред (кровь, моча, мокрота, каловые массы, отделяемые из зева, носа, раневых и яз-

венных поверхностей и т.п.), полученных до начала эмпирической антибактериальной терапии. Важно помнить, что для адекватного исследования гемокультуры необходимо наличие как минимум 2 образцов венозной крови из катетера и периферической вены.

К необходимым инструментальным обследованиям относятся рентгенография органов грудной клетки и, при сохранении лихорадки на срок более 72 часов, КТ органов грудной клетки. В зависимости от клинических симптомов проводится дополнительное ультразвуковое или рентгенологическое обследование возможных очагов инфекционного процесса (околоносовые пазухи, органы брюшной полости и т.д.).

Лечение больных с ФН низкого риска

К этой группе, как правило, относятся больные с солидными опухолями, получающие стандартные режимы цитостатической терапии и не имеющие очагов инфекции или симптомов сепсиса в момент начала ФН. За рубежом и в специализированных онкологических медицинских центрах Российской Федерации рутинной практикой в отношении данной категории больных является проведение эмпирической антибактериальной терапии в амбулаторных условиях. Подобный подход имеет ряд преимуществ, обусловленных как более низкой стоимостью лечения, так и уменьшением риска госпитальной инфекции.

Важно подчеркнуть, что амбулаторное лечение пациентов допускается только при условии обеспечения круглосуточного медицинского наблюдения и возможности срочного (в течение 1 часа) получения специализированной медицинской помощи. Больные должны быть социально адаптированы, гемодинамически стабильны, не иметь признаков полиорганной недостаточности, тошноты и рвоты, без постоянного центрального венозного катетера. После проведения всего комплекса необходимых диагностических процедур (см. выше) и подтверждения низкого риска ФН производится выбор антибактериальных препаратов и способа их введения (внутривенный, пероральный). Крайне желательно динамическое наблюдение за больным в течение 2-12 часов после введения первой дозы антибиотиков для оценки его состояния и переносимости лекарственной терапии, а также для обучения больного. В дальнейшем пациенты могут продолжить антибактериальную терапию, как внутривенную, так и пероральную, в амбулаторных условиях. При этом в течение пер-

вых 72 часов необходим ежедневный физикальный осмотр больного, оценка эффективности и токсичности антимикробной терапии. Основанием для госпитализации больных являются ухудшение состояния, появление новых симптомов инфекционного процесса, сохранение фебрильной лихорадки в течение 3-5 суток, осложнения антибактериальной терапии, необходимость смены антибиотиков в зависимости от результатов микробиологических тестов и т.п.

Терапией выбора пероральной эмпирической антибактериальной терапии больных с ФН низкого риска является комбинация фторхинолона (ципрофлоксацин по 500-750 мг 2 раза в сутки) и β -лактамного антибиотика (амоксциллин/клавуланат по 1000 мг 2 раза в сутки) (при условии отсутствия профилактического применения фторхинолонов). Большинство экспертов NCCN рекомендуется ранняя смена первоначально внутривенной антибактериальной терапии на пероральную при отсутствии фебрильной лихорадки в течение 48 часов.

Лечение больных с ФН высокого риска

Помимо определения у больного индекса риска по шкале MASCC < 21 балла необходимо учитывать наличие ряда других неблагоприятных факторов:

- ожидаемая длительность нейтропении $\leq 0,1 \times 10^9/\text{л}$ более 7 дней;
- нестабильность гемодинамики,
- мукозит 3-4 степени,
- боли в животе,
- тошнота и/или рвота,
- диарея,
- пневмония,
- сопутствующие хронические заболевания органов дыхания,
- катетер-ассоциированная инфекция,
- печеночная (АЛТ и/или АСТ $\geq 5 \times \text{ВГН}$) или почечная (клиренс креатинина < 30 мл/мин) недостаточность.

Выявление у больного с ФН вышеперечисленных признаков свидетельствует о крайне высоком риске прогрессирования инфекционного процесса и является основанием для срочной госпитализации и начала эмпирической антибактериальной терапии.

Выбор эмпирической антибактериальной терапии

Экстренная антибактериальная терапия больных с ФН высокого риска практически во всех случаях носит эмпирический, а не этиотропный характер. Современные диагностические тесты не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью для срочной идентификации возбудителя инфекции, в то время как своевременное антибактериальное лечение должно начинаться при первом же, и, как правило, единственном симптоме инфекционного процесса – лихорадке.

В первой линии эмпирической антибактериальной терапии применяются β -лактамы антибиотики, обладающие антисинегнойной активностью: цефалоспорины III-IV поколения (цефепим, цефтазидим), имипенем, меронем и пиперациллин/тазобактам. Данные препараты могут назначаться как в монотерапии, так и в комбинации с другими антибиотиками. Так, при наличии у больного пневмонии, сепсиса или септического шока, вероятности или наличия инфекции, вызванной синегнойной палочкой (*P. aeruginosa*) или резистентной грамотрицательной микрофлорой, показано добавление к β -лактамам антибиотиками аминогликозидов (амикацин, тобрамицин).

Показаниями для назначения гликопептида (ванкомицин) являются положительные результаты посева крови с выделением грамположительных микроорганизмов, нестабильность гемодинамики, сепсис, септический шок, инфекции кожи и мягких тканей, пневмония, подозрение или наличие катетер-ассоциированной инфекции. Следует помнить о возможных осложнениях ванкомицина, в первую очередь – со стороны почек (нефротоксичность).

Дозировка и кратность назначения антибиотиков, применяемых в эмпирической антибактериальной терапии ФН описаны в таблице 8.

Таблица 8

Антибиотики, применяемые в эмпирической антибактериальной терапии ФН в монотерапии и в комбинированной терапии

Препарат	Доза
Цефтазидим	по 2,0 3 раза в сутки
Цефепим	по 2,0 3 раза в сутки
Пиперациллин/тазобактам	по 4,5 3 раза в сутки
Имипенем	по 1,0 3 раза в сутки
Меронем	по 1,0 3 раза в сутки

В таблице 9 сгруппированы антибиотики, применяемые в эмпирической антибактериальной терапии ФН только в комбинированной терапии с β-лактамами антибиотиками.

Таблица 9

Антибиотики, применяемые в эмпирической антибактериальной терапии ФН только в комбинированной терапии с β-лактамами антибиотиками

Препарат	Доза
Амикацин	15 мг/кг веса в сутки
Тобрамицин	5 мг/кг веса в сутки
Ванкомицин	по 1,0 2 раза в сутки
Ципрофлоксацин	по 400 мг 3 раза в сутки

Выбор эмпирической антифунгальной терапии

Показанием к назначению эмпирической антифунгальной терапии является персистенция фебрильной лихорадки в течение ≥ 4 дней на фоне нейтропении $\leq 0,5 \times 10^9/\text{л}$, несмотря на применение антибактериальных препаратов.

Больные, нуждающиеся в противогрибковой терапии, как правило, относятся к группе высокого риска развития инвазивного микоза и имеют симптомы инфекции слизистых оболочек, легких или дыхательных путей. Препаратами выбора являются азолы (флуконазол, вориконазол) и эхинокандины (каспофунгин, микафунгин). При определении резистентности грибковой флоры рекомендовано назначение амфотерицина В (предпочтительнее – в липидной форме) (таблица 10).

Таблица 10

Антимикотики, применяемые в эмпирической антифунгальной терапии

Препарат	Доза
Флуконазол	800 мг/сутки в 1-й день, далее по 400 мг/сутки
Вориконазол	400 мг 2 раза в сутки в 1-й день, далее по 4 мг/кг 2 раза в сутки
Каспофунгин	70 мг/сутки в 1-й день, далее по 50 мг/сутки
Микафунгин	100 мг/сутки
Амфотерицин В	0,6-1,0 мг/кг/сутки (при кандидозе), 1-1,2 мг/кг/сутки (при аспергиллезе)
Липосомальный амфотерицин В	3-5 мг/кг/сутки

Продолжительность противогрибковой терапии при стабильном состоянии больного и отсутствии очагов инфекции по данным инструментального обследования, как правило, составляет 2 недели.

При проведении эмпирической антибактериальной терапии необходим ежедневный мониторинг ее эффективности наряду с оценкой состояния больного (динамика температуры, клинической симптоматики, лабораторных тестов). Частота наблюдения определяется степенью тяжести состояния пациента и при необходимости может осуществляться каждые 2-4 часа. Динамическое наблюдение проводится до нормализации температуры и повышения уровня нейтрофилов $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$.

Как правило, у больных солидными опухолями, получающими адекватную эмпирическую антибактериальную терапию, длительность лихорадочного периода составляет от 2 до 7 дней (в среднем 5 дней).

Оценка эффективности антибактериальной терапии должна осуществляться через 24-72 часа от ее начала.

Эффективная антибактериальная терапия обеспечивает снижение и нормализацию температуры, уменьшение клинической симптоматики и гемодинамическую стабильность больных. В этом случае рекомендуется продолжение приема антибиотиков в течение ≥ 7 суток или до клинического выздоровления больного и сохранения уровня нейтрофилов $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ на протяжении ≥ 48 часов. Если возбудитель инфекционного процесса идентифицирован, лечение проводится с учетом данных антибиотикограммы. При отсутствии идентификации возбудителя инфекции допустима деэскалация комбинированной антибактериальной терапии путем завершения применения аминогликозидов.

При сохранении лихорадки ≥ 72 часов возможно применение нескольких лечебных подходов:

1. При клинически стабильном состоянии больного и ожидаемом повышении уровня нейтрофилов $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ в течение ближайших 5 суток – продолжение первой линии эмпирической антибактериальной нейтропении.

2. При появлении новых симптомов прогрессирования инфекционного процесса (пневмония, синуситы, мукозиты, катетер-

ассоциированная инфекция и т.п.) и/или получении новых данных антибиотикограммы – эскалация первой линии эмпирической антибактериальной терапии или смена антибиотиков.

3. При сохранении фебрильной лихорадки ≥ 4 -6 суток, ожидаемом сохранении глубокой нейтропении ≥ 5 -7 суток, а также при необходимости приема кортикостероидов – присоединение противогрибкового (антифунгального) препарата.

4. В случае персистенции фебрильной лихорадки необходимо повторное комплексное обследование больного (рентгенологические, микробиологические исследования).

Длительность эмпирической антибактериальной терапии зависит от состояния больного, динамики уровня нейтрофилов, идентификации возбудителя, локализации инфекции, результатов антибиотикограммы, степени риска развития тяжелого инфекционного процесса и т.п. (таблица 11).

Таблица 11

Длительность антимикробной терапии
при документированной инфекции

Вид инфекции	Длительность антимикробной терапии
Инфекция кожи и мягких тканей	7-14 дней
Пневмония	10-21 день
Придаточные пазухи	10-21 день
Бактериемия	10-14 дней (не менее 14 дней после последнего отрицательного посева крови при выявлении <i>Staph. aureus</i>)
Кандидемия	не менее 14 дней после последнего отрицательного посева крови

1. Если через 72 часа от начала эмпирической антибактериальной терапии состояние больного оценивается как удовлетворительное, отмечаются повышение уровня нейтрофилов $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и нормализация температуры в течение 2 суток, а также отсутствуют доказательства наличия инфекции, введение антибиотиков может быть завершено.

Обязательно продолжение динамического наблюдения за больным до восстановления уровня нейтрофилов. В случае повторного повышения температуры и/или появления других признаков инфекционного процесса необходимо срочное возобновление антибактериальной терапии.

2. Больные с длительной, в том числе интермиттирующей, фебрильной лихорадкой, нестабильностью гемодинамики, функции внутренних органов и ментального статуса, сохранением или нарастанием симптомов инфекции, персистенцией документированной инфекции и глубокой нейтропенией ($\leq 0,1 \times 10^9/\text{л}$) относятся к группе высокого риска смертности.

Необходима коррекция антибактериальной терапии (как правило, ее расширение/эскалация с включением препаратов, направленных на *P. aeruginosa*, анаэробную флору и резистентные штаммы грамположительной и грамотрицательной флоры), а также начало антифунгальной терапии в связи с высоким риском развития грибковой инфекции (*Candida*, *Aspergillus*).

Эксперты NCCN рекомендуют обсуждать сложные вопросы коррекции антимикробной терапии с соответствующими специалистами (клинический фармаколог, инфекционист).

В отношении данной категории больных необходимо обсуждение наличия показаний к назначению колониестимулирующих факторов.

3. При документированной инфекции на фоне нейтропении антибактериальная терапия проводится до эрадикации возбудителя и/или разрешения симптомов, в т.ч. лихорадки.

Продолжительность лечения определяется локализацией инфекционного процесса и результатами бактериологических посевов крови.

Назначение колониестимулирующих факторов (КСФ) для лечения и профилактики ФН

В соответствии с современными стандартами для лечения и профилактики ФН применяются такие КСФ, как филграстим (негликозилированный Г-КСФ), ленограстим (гликозилированный Г-КСФ), пэгфилграстим (филграстим, соединенный с полиэтиленгликолем).

Рутинное назначение КСФ при неосложненном течении ФН не показано. Рекомендовано применение КСФ у больных с ФН, относящихся к группе высокого риска осложнений и летального исхода, при развитии таких патологических состояниях, как

- гипотензия;
- сепсис;
- пневмония;
- инвазивная грибковая инфекция;
- глубокая нейтропения ($\leq 0,1 \times 10^9/\text{л}$);
- ожидаемая длительность нейтропении ≥ 7 суток.

К дополнительным показаниям для назначения КСФ относятся возраст старше 65 лет, экстренная госпитализация по поводу нейтропенической лихорадки, развившейся в амбулаторных условиях, а также наличие эпизодов ФН в анамнезе.

С целью первичной профилактики ФН КСФ применяются при проведении режимов полихимиотерапии, сопровождающихся риском развития ФН ≥ 20 % (при лечении рака молочной железы – комбинации схем химиотерапии ТАС и АС/Т).

Показаниями для вторичной профилактики ФН являются высокий риск развития жизнеугрожающей инфекции на протяжении очередного цикла химиотерапии, крайняя нежелательность редуцирования дозы, увеличения интервалов между введениями цитостатиков и отсрочки очередного цикла химиотерапии ввиду высокого риска уменьшения эффективности лекарственной терапии.

ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НУТРИТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Проблема нарушения питания в онкологии стоит достаточно остро, что определяется влиянием на организм опухолевого процесса и агрессивным воздействием современных методов лечения.

Недостаточность питания у онкологических пациентов составляет до 80 %, а у 20 % она является непосредственной причиной смерти. Для больных РМЖ, по данным ESPEN, частота нутритивной недостаточности составляет 31-40 %.

Нутритивная недостаточность ассоциируется:

- со снижением общей выживаемости,
- ухудшением непосредственных и отдаленных результатов лечения,
- ухудшением переносимости проводимой терапии,
- снижением качества жизни,
- повышением расхода дорогостоящих лекарств и препаратов крови,
- повышением частоты развития синдрома полиорганной недостаточности,
- повышением летальности,
- снижением возможности проведения полноценной цитотоксической химиотерапии и/или лучевой терапии.

Своевременная диагностика и назначение нутритивной терапии является одним из важных компонентов сопроводительной терапии на всех этапах противоопухолевого лечения.

Прогрессирование опухолевого процесса часто сопровождается развитием недостаточности питания, что проявляется в снижении массы тела и мышечной массы, слабости, уменьшении физической активности.

Нутритивная поддержка проводится с лечебной целью в период повышенной потребности организма в энергетическом и пластическом обеспечении.

Также установлено, что масса тела и летальность – взаимосвязанные между собой параметры. Доказано, что смертность резко возрастает при индексе массы тела (ИМТ) менее 19 кг/м². Дефицит массы тела в 45-50 % является фатальным.

У 40 % онкологических больных нутритивная недостаточность не позволяет провести адекватное лечение. Несмотря на все эти аргументы, применение технологий нутритивной поддержки онкологических больных в современной практике далеко от рутинного, а информированность врачей остается очень низкой.

Одним из возможных условий более широкого внедрения нутритивной поддержки является обоснование её клинической эффективности и целесообразности, а также отсутствия влияния на рост опухоли.

Химиотерапия может приводить к анорексии вследствие изменения вкуса и обоняния, появления металлического привкуса, дисфагии, язв на слизистой губ, языка, ротовой полости и пищевода, появления тошноты, рвоты, а также развития запоров или паралитического илеуса.

Синдром анорексии-кахексии усугубляется или развивается при проведении комбинированного лечения – это так называемый ятрогенный синдром анорексии-кахексии. Во время лечения потеря массы тела >10 % может возникать у 45 % больных.

Таким образом, развитие злокачественной опухоли и противоопухолевое лечение – причины развития тяжелой нутритивной недостаточности у онкологических больных.

Нутритивная недостаточность ведет к неудовлетворительным результатам противоопухолевой терапии или к ее преждевременному прекращению, ухудшает качество жизни пациентов и может снижать выживаемость.

Основным методом профилактики и лечения нутритивной недостаточности является качественная и своевременная нутритивная поддержка с учетом специфических расстройств метаболизма онкологических больных.

Диагностика нутритивной недостаточности

Оценку риска нутритивной недостаточности и нутритивного статуса у онкологического больного следует производить с момента первого обращения за специализированной медицинской помощью. Она должна проводиться на протяжении всего времени лечения онкологического больного.

Для оценки нутритивного статуса разработаны универсальные инструменты скрининга, представляющие собой краткий перечень вопросов, отвечая на которые при сборе анамнеза либо используя

стандартные антропометрические и лабораторные показатели, врач может сделать заключение о наличии нутритивной недостаточности и степени ее выраженности (таблица 12).

Таблица 12

Оценка риска недостаточности питания

Баллы	Нарушения нутритивного статуса	Тяжесть заболевания (стресс метаболизм)
0 баллов (отсутствует)	Нормальный нутритивный статус	Обычные нутритивные потребности
1 балл (слабой степени)	Потеря более 5 % массы тела за последние 3 мес / потребление 50-75 % от необходимого количества потребляемой пищи в течение последней недели	Перелом бедра / хронические заболевания с осложнениями / цирроз / хронические obstructive заболевания легких / диабет/гемодиализ / онкологические заболевания
2 балла (средней степени тяжести)	Потеря более 5 % массы тела за последние 2 мес / ИМТ – 18,5-20,5 + нарушение общего состояния /потребление 25-50 % от необходимого количества потребляемой пищи в течение последней недели	Большие хирургические вмешательства на органах брюшной полости / паралич /тяжелая пневмония/ онкогематологические заболевания
3 балла (тяжелой степени)	Потеря более 5 % массы тела за последние 2 мес (т.е. > 15 % за 3 мес) /ИМТ – ≤ 18,5 % + нарушения общего состояния/ потребление 0-25 % от необходимого количества потребляемой пищи в течение последней недели	Травмы головы / трансплантация костного мозга / пациенты ОРИТ (APACHE 10)

Наиболее часто в международной практике для оценки нутритивной недостаточности применяют следующие инструменты: NRS 2002 (Nutritional Risk Screening 2002), SGA (Subjective Global Assessment) и NRI (Nutritional Risk Index).

Для пациентов, получающих химио- и/или лучевую терапию, учитываются следующие факторы:

- рост, вес и темпы потери массы тела;
- расположение первичной опухоли и метастазов;

- общее состояние;
- наличие отеков;
- физическая активность;
- характер проводимого лечения и его побочные явления: тошнота, рвота, потеря аппетита, мукозиты, стоматиты, нарушения вкуса и обоняния, сухость во рту, затруднения жевания или проглатывания, запор, диарея;
- влияние опухоли на функцию органов пищеварения;
- режим питания и аппетит;
- лабораторные показатели.

На первом этапе скрининга NRS 2008 предлагает ответить «да» или «нет» на четыре вопроса:

1. Индекс массы тела пациента ниже 20,5
 - (больше 20 = 0, от 18 до 20 = 1, меньше 18 = 2)
2. Отмечал ли пациент снижение массы тела в течение последних 3 месяцев?
 - (нет = 0, незначительная, до 3 кг = 1, значительная, более 3 кг = 2)
3. Сократилось ли количество потребляемой пациентом пищи на протяжении последней недели?
 - (нет = 0, да = 2)
4. Относится ли пациент к группе «тяжелых больных»
 - (нет = 0, умеренный, воспаление, ХОБЛ, пролежни = 1; тяжелый = 2)

Если получен хоть один положительный ответ, проводится скрининг с определением степени риска и дальнейшей тактики.

Для определения итогового количества баллов необходимо:

1. Определить количество баллов для 2 и 3 столбца.
2. Суммировать оба эти показателя.
3. В случае, если возраст пациента ≥ 70 прибавить к полученному количеству баллов 1.
4. Если итоговое число ≥ 3 – начать нутритивную терапию.

В случае отрицательных ответов на все четыре вопроса осуществляют повторный скрининг с интервалом 1 раз в неделю с целью мониторинга состояния пациента.

В качестве альтернативы NRS 2002 может быть использован протокол SGA (Субъективная общая оценка) (таблица 13).

Таблица 13

Субъективная общая оценка недостаточности питания

Критерий	Норма	Недостаточность питания	
		умеренная	тяжелая
Потеря веса за последние 6 мес	потеря < 5 %	5-10 %	> 10 %
Пищевой рацион	> 90 % от необходимого	70-90 %	< 70 %
Гастроинтестинальные симптомы (тошнота, рвота, диарея)	нет	интермиттирующие	ежедневно > 2 раз
Функциональная способность	полная	снижена	прикован к постели
Основное заболевание	ремиссия	вялотекущее течение	острое / обострение
Подкожный жир	норма	снижен	значительно снижен
Мышечная масса	норма	снижена	значительно снижена
Оргостатический отек	нет	слабый	выраженный
Асцит	нет	слабый	выраженный

Еще одним протоколом для оценки нутритивного статуса является NRI (индекс нутритивного риска – Nutritional Risk Index).

Данный инструмент представляет собой формулу, учитывающую массу тела и уровень сывороточного альбумина.

Индекс нарушения питания по Vuzby G. P. (ИНР), рассчитывается по формуле:

$$\text{ИНР} = 1,519 \times \text{уровень Альбумина (г/л)} \times (\text{М тела (кг) исходная} / \text{М тела (кг) в настоящий момент})$$

ИНР > 97,5 – нет нутритивной недостаточности;

ИНР от 83,5 до 97,5 – средняя степень недостаточности питания;

ИНР < 83,5 – тяжелая степень недостаточности питания.

Недостаточность питания возможно оценить, используя Балльную шкалу (А, Б, В, Г), согласно рекомендациям Европейского общества химиотерапевтов (ESMO) 2008:

- Отметили ли Вы (самопроизвольное, спонтанное) снижение массы тела за последнее время?
(Нет – 0 баллов; Да – 2 балла),
- 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),
- Имеете ли вы снижение аппетита и, как следствие, снижение объема питания?
(Нет – 0 баллов; Да – 1 балл).

Оценка:

2 баллов – показана нутритивная поддержка;

0-2 балла – не показана нутритивная поддержка, проводится мониторинг.

Наиболее известный и распространенный способ оценки нутритивной недостаточности путем оценки индекса массы тела по Кетле:

$$\text{Индекс массы тела по Кетле (ИМТ)} = \text{Масса тела (кг)} / \text{Рост (м}^2\text{)}$$

Оценка:

16 и менее	Выраженный дефицит массы тела
16-18,5	Недостаточная (дефицит) масса тела
18,5-24,99	Норма
25-30	Избыточная масса тела (предожирение)
30-35	Ожирение первой степени
35-40	Ожирение второй степени
40 и более	Ожирение третьей степени (морбидное)

Масса тела пациента сравнивается с рекомендуемой массой тела в соответствии с формулой Европейской ассоциации нутрициологов:

$$\begin{aligned} \text{PMT (мужчины)} &= P - 100 - (P - 152) \times 0,2 \text{ и} \\ \text{PMT (женщины)} &= P - 100 - (P - 152) \times 0,4 \\ \text{где } P &= \text{рост в см} \end{aligned}$$

Оценка потери массы тела проводилась согласно анамнестическим данным, Потеря считается выраженной, если величина отклонения фактической массы тела от предыдущей составляла:

за неделю >2 %,

за 1 месяц >5 %,

за 6 месяцев >6,5 %.

Оценка компонентного состава тела позволяет оценить отдельно мышечную (тощую) и жировую составляющие массы тела.

Это особенно важно в ситуациях, когда потеря белка маскируется за избыточной жировой тканью.

В различных рандомизированных исследованиях показано, что снижение тощей массы тела ведет к увеличению токсичности на фоне химиотерапии, развитию дозолимитирующей токсичности.

Необходимо помнить, что снижение тощей массы тела может происходить и на фоне стабильного веса или даже повышения жировой массы.

Также на основании индекса массы тела, окружности плеча (см), толщины кожной складки над трицепсом (мм), окружности мышц плеча (см), содержания альбумина и трансферрина в сыворотке крови (г/л), количества лимфоцитов (тыс.), определяется интегральный показатель, характеризующий степень недостаточности питания, рассчитанный в баллах. С учетом прогностического индекса риска нутритивной недостаточности рассчитывается фактическая потребность больного в энергии и основных нутриентах.

На основании одного или нескольких вышеуказанных инструментов выявляют нутритивную недостаточность либо высокий риск ее развития в процессе лечения, что определяет дальнейшую лечебную тактику, включая планирование противоопухолевой терапии. Так, больные с тяжелой недостаточностью питания могут нуждаться в проведении интенсивной нутритивной терапии до начала специализированного противоопухолевого лечения с целью уменьшения риска развития тяжелых послеоперационных осложнений.

Лечение (коррекция)

Для повышения качества жизни пациентов, улучшения переносимости химиотерапии и лучевого лечения необходима адекватная коррекция нутритивной недостаточности с использованием объективных методов исследования и обоснованным применением специ-

ализированных питательных смесей для энтерального и парентерального питания с необходимым количеством фармаконутриентов.

Применение нутритивной поддержки как обязательного компонента программ комбинированного и комплексного лечения благоприятно влияет на непосредственные результаты лечения и субъективное восприятие больного своего состояния, улучшает качество жизни.

Виды лечебного питания делят на 3 основные группы:

- Специализированное питание, включая использование готовых сбалансированных продуктов для перорального приема (сипинг),
- Энтеральное зондовое питание – введение сбалансированных либо специализированных смесей через зонд или стому,
- Парентеральное питание, частичное или полное.

Энтеральное питание

Обеспечивает попадание нутриентов в желудочно-кишечный тракт и поддерживает синтез белка, регуляцию обмена веществ в висцеральных органах, а также биохимических процессов, протекающих в стенке кишечника. Энтеральное питание поддерживает всасывательную функцию слизистой оболочки тонкой кишки и участвует в сохранении защитного барьера, отделяющего патогенные микроорганизмы кишечника от системной циркуляции.

Рекомендации ESPEN по энтеральному питанию для онкологических больных говорят о необходимости нутритивной терапии сразу при диагностировании нутритивной недостаточности или при отсутствии достаточного питания через рот в течение 7 дней.

Энтеральное питание должно начинаться при неадекватности питания через рот (т.е. менее 60 % от общих энергетических потребностей в течение 10 дней).

Энтеральное зондовое питание также может быть полезно при тяжелых мукозитах. Более предпочтительна установка энтерального зонда через эндоскопическую гастростому при лучевой терапии, так как наиболее часты мукозиты пищевода.

Способы энтерального питания

- Сипинг (sip feeding) – пероральный прием питательной смеси через трубочку мелкими глотками, при этом предпочтительно ис-

пользовать специализированные смеси, содержащие максимальное количество питательных веществ в минимальном объеме.

- Энтеральное зондовое питание (через назогастральный или назоинтестинальный зонд).
- Энтеральное питание через стому (чрескожную эндоскопическую, лапароскопическую, лапаротомную) при длительности более 3 недель.

Энтеральное питание в виде сипинга для приема через рот является оптимальным способом доставки нутриентов при возможности доставки естественным путем и используется в ситуациях, когда обычный прием пищи не обеспечивает возросших потребностей организма, что особенно важно у онкологических больных со сниженным аппетитом и невозможностью приема обычной твердой пищи из-за болезненных ощущений (стоматит, эзофагит). В подобных ситуациях назначение жидких гиперкалорических смесей для энтерального питания способно остановить процесс потери веса, нормализовать нутритивный статус больных и обеспечить реализацию программ специального противоопухолевого лечения.

Готовые смеси обладают высокой калорийностью, они сбалансированы по содержанию основных нутриентов, обогащены витаминами и микроэлементами, как правило, содержат пищевые волокна, омега-3-жирные кислоты и другие биоактивные компоненты. В настоящее время разработаны смеси для перорального приема, которые позиционируются как специально предназначенные для применения у пациентов с онкологическими заболеваниями с целью профилактики развития раковой кахексии.

В качестве нутритивной поддержки дополнительный суточный прием 2-3 упаковок готовых смесей (800-1200 ккал) в виде сипинга позволяет приблизить объем потребляемых больным питательных веществ к его физиологической потребности.

Энтеральное зондовое питание (ЭП) – вид нутритивной поддержки, при которой питательные вещества вводятся через желудочный или внутрикишечный зонд.

Основанием для назначения энтерального зондового питания являются все случаи, когда при сохранной деятельности желудочно-кишечного тракта отсутствует возможность обеспечить возросшие потребности организма в питательных веществах при пероральном их приеме.

Пути введения энтерального питания представлены на рисунке 2.

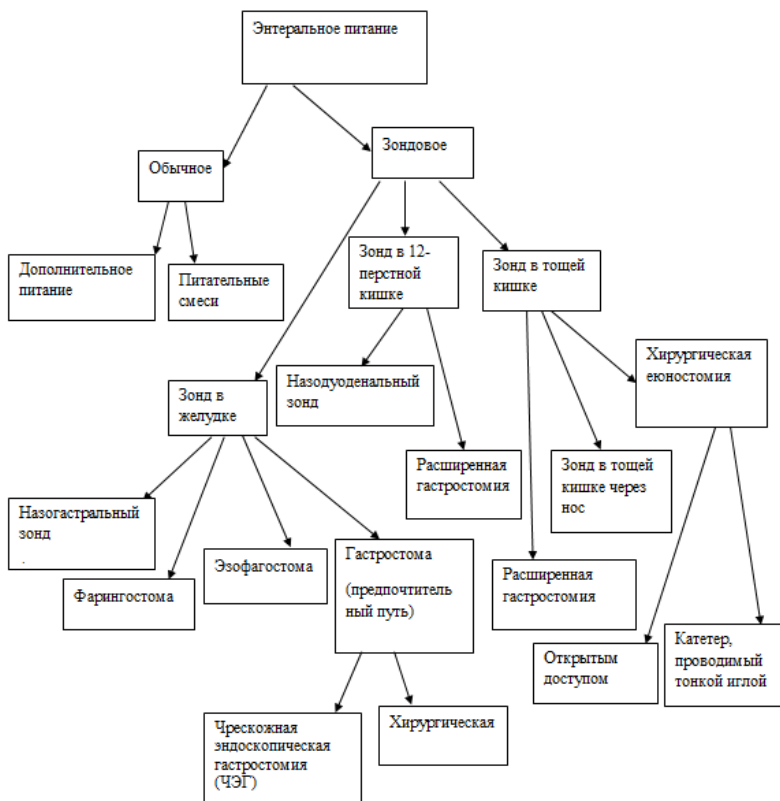


Рис. 2. Пути введения энтерального питания.

Классификация смесей для энтерального питания

Стандартные смеси:

- изокалорийные стандартные смеси.
- изокалорийные стандартные смеси с пищевыми волокнами,
- гиперкалорийные высокоэнергетические стандартные смеси,
- гиперкалорийные высокоэнергетические стандартные смеси с пищевыми волокнами – высокобелковые стандартные смеси – высокобелковые, высокоэнергетические стандартные смеси.

Пептидные (олигомерные) смеси- питательные смеси для больных с нарушенными функциями ЖКТ.

Метаболически направленные смеси:

- смеси, предназначенные для больных с сахарным диабетом и стрессорной гипергликемией (типа «Диабет»),
- смеси, предназначенные для больных с дыхательной недостаточностью (типа «Пульмо»),
- смеси, предназначенные для больных с почечной недостаточностью (типа «Нефро»),
- смеси, предназначенные для больных с печеночной недостаточностью (типа «Гепат»).

Специализированные смеси – для онкологических больных – для больных туберкулезом – для беременных и кормящих женщин.

Иммуномодулирующие смеси – питательные смеси, предназначенные для больных с иммунодефицитными состояниями.

Фармаконутриентные смеси.

Типы смесей для зондового питания представлены на рисунке 3.

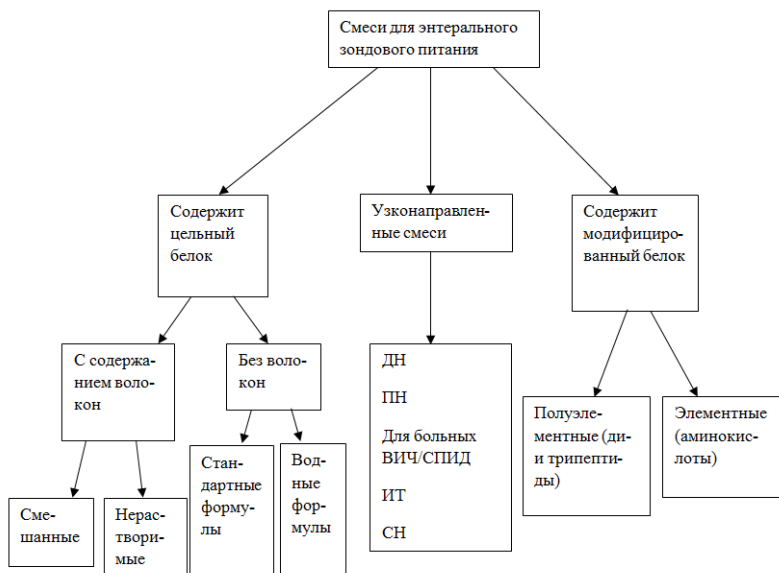


Рис. 3. Типы смесей для зондового питания.

Схема выбора энтерального питания представлена на рисунке 4.

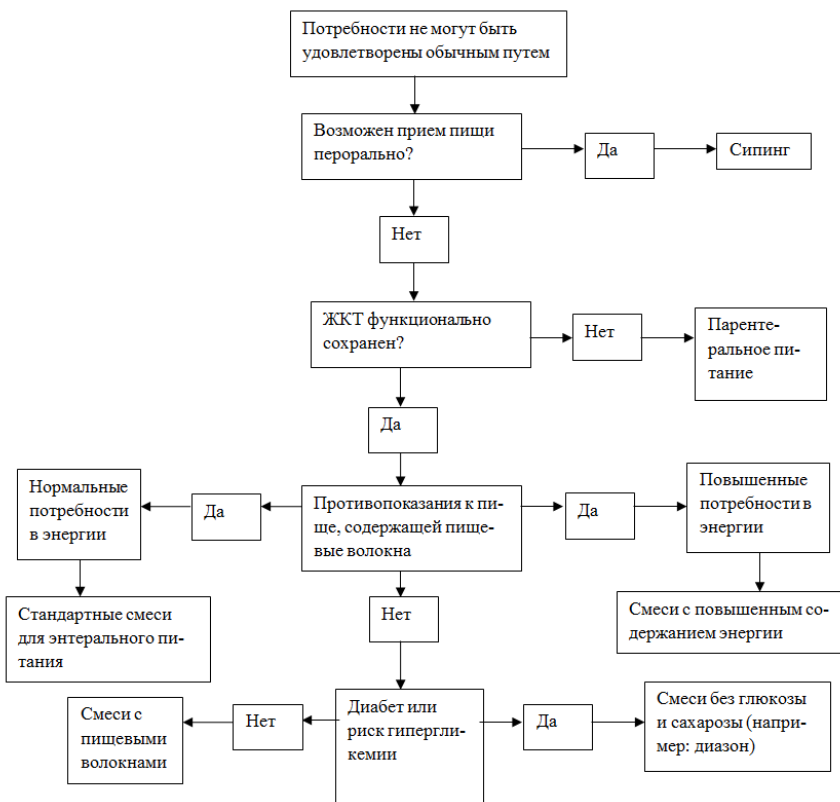


Рис. 4. Схема выбора энтерального питания.

Расчет энтерального питания

1) Определение суточного объема калорий, необходимого для пациента, из расчета 20-25 ккал на 1 кг массы тела в сутки.

2) Определение характера энтерального питания:

- в качестве дополнения к основному питанию;
- в качестве основного источника питания.

Парентеральное питание

Парентеральное питание (ПП) – вид заместительной терапии, при котором питательные вещества вводят в организм непосредственно в кровь, минуя желудочно-кишечный тракт.

Парентеральное питание может быть полным (тотальным) и неполным (частичным).

Полное (тотальное) парентеральное питание призвано обеспечивать всю суточную потребность организма в пластических и энергетических субстратах.

Неполное парентеральное питание необходимо для частичного восполнения недостаточности питательных веществ, которые не могут быть полностью усвоены при энтеральном питании.

Частичное парентеральное питание следует рассматривать как вспомогательное, для обеспечения суточной потребности в энергетических и пластических субстратах, восстановления и поддержания водно-электролитного и кислотно-основного равновесия в условиях, когда полноценное энтеральное питание невозможно.

Предпочтительным является энтеральное питание, во всех случаях, когда это возможно, как более физиологичное, реже приводящее к осложнениям по сравнению с парентеральным питанием.

Использование готовых питательных смесей дает ряд преимуществ по сравнению с обычной измельченной пищей, поскольку облегчает дозирование, имеет сбалансированный состав, стерильную упаковку, содержит легко усваиваемые компоненты и биоактивные добавки, такие как омега-3-жирные кислоты, витамины, пищевые волокна и т.п. Немаловажным является и экономическая составляющая, стоимость сбалансированных энтеральных смесей в 5-7 раз дешевле аналогичных по составу нутриентов и калорийности комбинаций растворов для парентерального введения.

Основные составляющие парентерального питания традиционно разделяют на две группы в зависимости от источника энергии: растворы углеводов и жировые эмульсии.

Растворы глюкозы – 10 %, 20 %, 30 %.

Жировые эмульсии:

- на основе длинноцепочечных триглицеридов (LCT);
- на основе смеси длинноцепочечных и среднецепочечных триглицеридов (MCT/LCT 50:50);

- на основе смеси длинноцепочечных и среднецепочечных триглицеридов с добавлением омега-3-жирных кислот (МСТ/LCT/омега-3-жирные кислоты);
- на основе только рыбьего жира (омега-3-жирных кислот).

Источники пластического материала для синтеза белка – растворы кристаллических аминокислот.

Растворы аминокислот общего назначения.

Растворы аминокислот специального назначения:

- дипептиды глутамина;
- растворы аминокислот для больных с печеночной недостаточностью;
- растворы аминокислот для больных с почечной недостаточностью;
- растворы аминокислот, предназначенные для детей.

Поливитаминные комплексы для парентерального введения:

- препараты водорастворимых витаминов,
- препараты жирорастворимых витаминов,
- препараты водо- и жирорастворимых витаминов,
- комплексы микроэлементов для парентерального введения.

Комбинированные препараты для парентерального питания:

- комбинированные двухкомпонентные контейнеры «Два в одном» (раствор аминокислот + глюкоза),
- комбинированные трехкомпонентные препараты «Три в одном» (раствор аминокислот + глюкоза + жировая эмульсия),
- комбинированные трехкомпонентные препараты «Три в одном» (аминокислоты + глюкоза + многокомпонентная жировая эмульсия с включением омега-3-жирных кислот).

Режимы парентерального питания

Круглосуточное введение сред:

- оптимально для больных в стационаре;
- наилучшая переносимость и утилизация субстратов.

Продленная инфузия в течение 18-20 часов:

- хорошая переносимость;
- в интервалах рекомендуется введение 5 % глюкозы.

Циклический режим – инфузия в течение 8-12 часов:

- удобно при домашнем парентеральном питании;
- хорошая переносимость после периода адаптации.

Системы парентерального питания

«Флаконная» – использование нескольких флаконов с аминокислотами, глюкозой и жировыми эмульсиями (по показаниям – с добавлением фармаконутриентов). Недостатки: требуется неодинаковая скорость введения растворов, выше риск введения несовместимых нутриентов, чаще возникают нарушения метаболизма (гипергликемия, электролитные нарушения и др.), трудоемкость (необходимо использовать капельницы, коннекторы, флаконы), ниже антисептическая защита. К недостаткам применения данной методики также относят избыточную нагрузку на медицинский персонал при замене флаконов (иногда необходимо менять до 6-8 флаконов за сутки). Преимущества: гибкость дозирования для больного, возможность изменения программы парентерального питания при меняющейся ситуации.

«Все-в-одном» («два-в-одном», «три-в-одном») – мешки 2-хкамерные (аминокислоты + глюкоза) или 3-камерные (аминокислоты + глюкоза ± жировая эмульсия). Преимущества: 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); экономически менее затратная технология; снижение риска неблагоприятных эффектов, связанных с избыточным поступлением глюкозы; жировая эмульсия уменьшает раздражение вены путем снижения осмолярности питательной смеси; меньшая частота метаболических нарушений.

Способы парентерального питания:

- парентеральное питание по «флаконной» методике;
- парентеральное питание по технологии «все-в-одном» + комплекс витаминов и минералов.

Расчет парентерального питания:

1) определить необходимое суточное количество ккал из расчета 20-25 ккал/кг массы тела в сутки;

2) уточнить по имеющейся на упаковке препаратов для парентерального питания общую калорийность (ккал) в 1 л, 1,5 л или 2 л и выбрать необходимый объем;

3) добавить препараты, содержащие комплекс витаминов и минералов.

Противопоказания к парентеральному питанию

- анурия или гипергидратация без диализа;
- жировая эмболия (для жировых эмульсий);
- сывороточный лактат > 3 ммоль/л, гипоксия $pO_2 < 60$ мм рт. ст.;
- $pCO_2 > 80$ мм рт. ст., ацидоз – $pH < 7,2$;
- непереносимость отдельных составляющих питания или анафилактическая реакция на них.

Смешанное питание

Энтеральное и парентеральное питание могут назначаться пациенту одновременно при недостаточной эффективности одного из этих методов.

Большое значение контроля статуса питания и проведения адекватной и своевременной нутритивной поддержки онкологических больных подтверждается многими исследованиями. Подтверждена взаимосвязь между потерей массы тела и ухудшением качества жизни, переносимостью лекарственной и лучевой терапии, более высокой смертностью, между недостаточностью нутритивного статуса и выживаемостью.

Доказано снижение ответа на проводимую химиотерапию, в частности при раке молочной железы. В рандомизированных исследованиях показано снижение частоты лучевых энтеритов, гематологической токсичности, тошноты и рвоты при химиолучевой терапии у онкологических больных.

Все это доказывает необходимость контроля нутриционного статуса онкологических больных и при его недостаточности проведении соответствующей коррекции.

Применение нутритивной поддержки у онкологических больных должно быть:

- своевременным,
- адекватным,
- рациональным.

Этот подход позволяет защищать пациента от прогрессирующей потери массы тела, улучшать качество жизни и проводить более адекватное лечение. Процесс нутритивной поддержки должен идти параллельно с основными видами терапии.

Алгоритм выбора метода нутритивной поддержки представлен на рисунке 5.

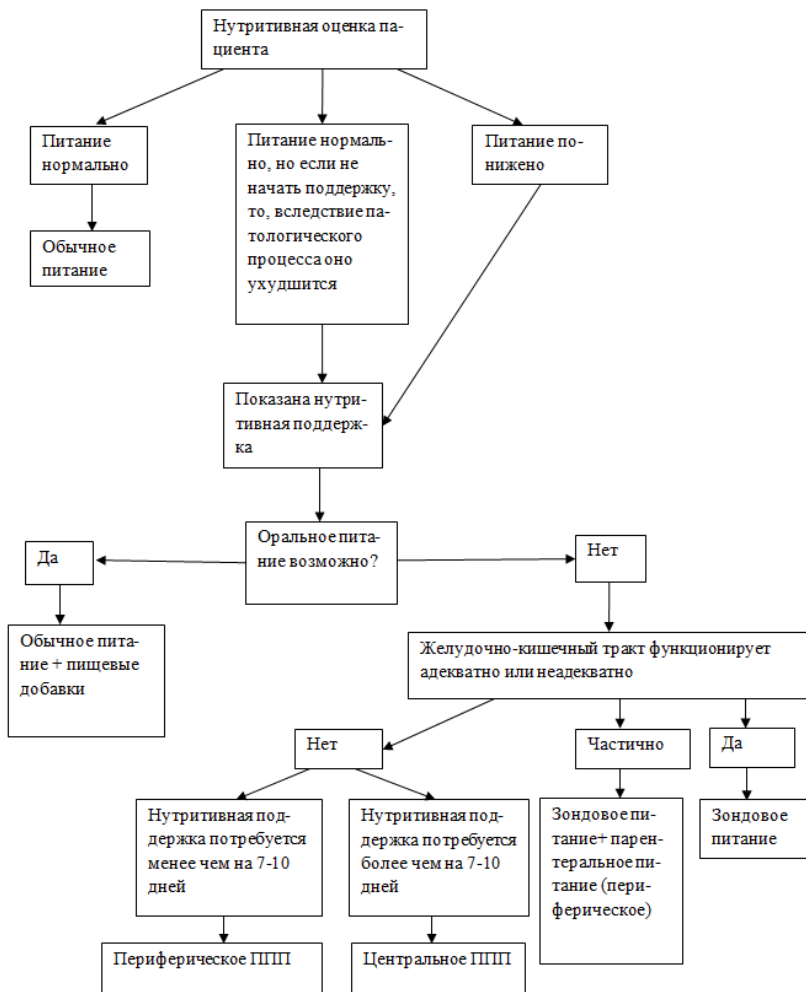


Рис. 5. Алгоритм выбора метода нутритивной поддержки.

ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Условно выделяют несколько типов костных метастазов: остеолитические (преобладает остеолизис), остеобластические (характеризуется склеротическими явлениями) и смешанные. Анализ результатов биопсий метастазов в костях показал, что не бывает только остеолитических или остеобластических очагов, поскольку процессы резорбции и восстановления костной ткани идут в обоих типах очагов, но с разной интенсивностью.

К диагностическим методам относят: радиоизотопное сканирование скелета (остеосцинтиграфию), рентгенографию, рентгеновскую компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ).

Остеосцинтиграфия – рутинный скрининговый метод диагностики метастазов во всем скелете, позволяющий в 59 % случаев обнаружить костные метастазы задолго до появления изменений на рентгенограммах. Данный инструментальный метод обладает высокой чувствительностью и низкой специфичностью (радиоактивный изотоп технеция [Tc-99m] – маркер остеобластической активности и увеличения кровотока). Возможны ложноотрицательные результаты при литических очагах, так как нет субстрата для радиоактивной метки – повышенного притока крови, формирования остеоидов и повышенной их минерализации. Очаги гиперфиксации Tc-99m требуют обязательного подтверждения рентгенографией, МРТ/КТ по показаниям.

Стандартной рентгенографии подвергаются симптоматические очаги (боль, деформация) и очаги повышенной фиксации радиофармпрепарата Tc-99.

Рентгенография используется для оценки эффективности лекарственного лечения. Метод чувствителен при литических и остеобластических очагах. Отмечено, что около 50 % костных метастазов, подтвержденных данными аутопсии, не определялись на рентгенограммах.

Причинами ложноотрицательных результатов могут быть: применение данного метода в рентген-негативной фазе; потеря минерального состава костной ткани на момент обследования до 30 %; массивное поражение костного мозга. Важно, что наличие метаста-

зов в костном мозге совместимо с нормальной рентгенологической картиной костей скелета.

Рентгеновская компьютерная томография (КТ) – метод получения высококачественных тонкослойных срезов (томограмм) и реконструкции изображений объекта.

Основной метод в уточняющей диагностике костных метастазов таза и опорно-двигательной системы. Недостатком метода является: лучевая нагрузка на пациента и применение больших доз йодсодержащего контрастного препарата.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) – уточняющий и высокочувствительный метод к рентген-негативным очагам и минимальным очагам в костях позвоночника. Может быть использован для оценки эффективности лечения.

Ограничения при проведении МРТ: первый триместр беременности, клаустрофобия, наличие у больного конструкций, содержащих металл (кардиостимулятора, слуховых протезов и стимуляторов, гемостатических клипс, металлических протезов и осколков, искусственных клапанов сердца.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с радиоизотопом ^{18}F -флюородезоксиглюкозой сочетает в себе элементы, как КТ, так и обычного радиоизотопного исследования. Метод позволяет измерить излучение введенного пациенту радиоизотопа и преобразовать его в томографическое изображение.

В основе этого метода лежит возможность при помощи специального детектирующего оборудования (ПЭТ-сканера) отслеживать распределение в организме глюкозы, меченой позитрон-излучающим радиоизотопом. Отмечена высокая чувствительность метода при литических очагах, низкая – при остеобластических. Роль ПЭТ в диагностической визуализации метастазов в костях окончательно не определена.

В 1770 году было обнаружено, что при формировании новой кости старая кость резорбируется. Данный процесс получил название костного ремоделирования. В костной ткани метастатические клетки нарушают скоординированное взаимодействие между остеокластами – клетками, отвечающими за лизис кости, и остеобластами – костеобразующими клетками, что ведет к повышению скорости патологического ремоделирования.

В результате разрушения костной ткани и/или хаотического формирования костной массы образуется слабая и хрупкая костная

ткань, склонная к переломам. Ключевая роль в данном процессе отводится системе RANK-RANK-лиганд, открытой в 1997 году. RANK – это рецепторы активатора ядерного фактора $\kappa\beta$ на поверхности преостеокластов, активация которых происходит под действием RANK-лигандов, вырабатываемых остеобластами в ответ на стимуляцию остеотропными факторами роста (1,25-дигидровитамин D₃, паратиреоидным гормоном, простагландином E-2, интерлейкином-1, прокатепсином D и др.).

Остеокласты созревают и разрушают костную ткань (остеолизис). Для поддержания баланса остеобласты вырабатывают остеопротегерин, который ингибирует RANK-лиганд и не дает ему связаться с рецептором RANK. Повышение продукции остеопротегерина останавливает созревание и активацию остеокластов, что ведет к репарации (остеосинтезу).

Костные метастазы секретируют факторы роста и цитокины, под влиянием которых остеобласты вырабатывают RANK-лиганд – важнейший медиатор жизнедеятельности остеокластов. Остеокласты резорбируют кость и высвобождают факторы роста опухолевых клеток, тем самым замыкая «порочный круг» между остеолизисом и распространением опухоли.

Исключительно редко метастатическое поражение костей бывает бессимптомным.

Основные клинические проявления костных метастазов характеризуются тетрадой: болью, патологическими переломами, компрессией спинного мозга и гиперкальциемией. Все эти явления в иностранной литературе описываются под термином «skeletal-related events» (SRE) – «события, связанные с костной системой», в России принят термин «костные осложнения». Костные осложнения также включают: лучевую терапию с паллиативной целью (устранение изнуряющей боли) и ортопедическое пособие (предотвращение или лечение патологических переломов).

Часто именно боль является первым клиническим симптомом метастазов в костях (в 71 % случаев), при этом более половины больных трактуют ее как непереносимую. Причинами боли могут быть: опухолевая инфильтрация нервных окончаний; механическая стимуляция рецепторов из-за растяжения тканей растущим метастазом; субклинический или клинический перелом; химическая стимуляция рецепторов биологически активными простагландинами

(PGE1 и PGE2), высвобождаемыми в больших количествах при остеоллизе.

Последний механизм, вероятно, является доминирующим. Для устранения боли, связанной с осложнениями, классифицированными как КО, наряду с наркотическими анальгетиками как минимум 40 % пациентам требуется хирургическое вмешательство и/или лучевая терапия.

Патологические переломы наряду с болевым синдромом и гиперкальциемией являются характерными для клинической картины метастазов в костях. Риск патологических переломов в длинных трубчатых костях коррелирует со степенью деструкции кортикального слоя. Перелом становится вероятным при разрушении кортикального слоя более чем на 50 %.

Компрессия спинного мозга в ряде случаев является состоянием, требующим экстренной медицинской помощи. Симптомами компрессии спинного мозга являются: выраженная боль (95 %), прогрессирующая мышечная слабость (76 %), нарушение функции органов малого таза (57 %) и нарушение чувствительности (51 %). Длительное сдавление или деформация нервных тканей приводит к необратимому параличу.

Гиперкальциемия, наблюдающаяся у 30-40 % больных с метастазами в костях, еще совсем недавно являлась наиболее частым из жизнеугрожающих «метаболических» осложнений злокачественных опухолей. С внедрением остеомодифицирующих агентов гиперкальциемия, в отличие от вышеперечисленных осложнений, стала потенциально обратимой. Клинические симптомы данного костного осложнения появляются у больного при уровне кальция в сыворотке выше 2,9-3,0 ммоль/л.

Лечение больных с метастазами в костях направлено на увеличение общей выживаемости, снижение токсичности лечения и повышение качества жизни и заключается в мультидисциплинарном подходе, предусматривающем:

- 1) прежде всего, эффективную лекарственную (гормоно-, химио- и таргетную) терапию с учетом заболевания;

- 2) назначение остеомодифицирующих агентов (бисфосфонатов и ингибиторов RANK-лигандов) с момента диагностики костных ме-

тастазов, не дожидаясь появления костных осложнений (боли, патологических переломов, компрессии спинного мозга, гиперкальциемии и т.д.);

3) хирургическое лечение для лечения и профилактики костных осложнений (КО);

4) проведение дистанционной или системной лучевой терапии с целью профилактики и лечения КО.

Остеомодифицирующие агенты (бисфосфонаты и ингибиторы RANK-лигандов) применяются у пациентов с метастазами в костях с целью профилактики и лечения костных осложнений (таблица 14).

Таблица 14

Дозировка и кратность назначения препаратов для в/в введения

Препарат	Доза и режим введения	Сопроводительная терапия
Деносумаб	Подкожно 120 мг (1,7 мл) каждые 4 недели	Ежедневно: кальций 1200-1500 мг внутрь + витамин D3 400-800 Ед
Золедроновая кислота	Внутривенная инфузия 4 мг > 15 минут каждые 3-4 недели	Ежедневно: кальций 1200-1500 мг внутрь + витамин D3 400-800 Ед
Памидроновая кислота	Внутривенная инфузия 60-90 мг > 2 часов каждые 3-4 недели	Ежедневно: кальций 1200-1500 мг внутрь + витамин D3 400-800 Ед
Ибандроновая кислота	Внутривенная инфузия 6 мг > 15 минут каждые 3-4 недели или ежедневно внутрь 50 мг 1 раз в день до еды	Ежедневно: кальций 1200-1500 мг внутрь + витамин D3 400-800Ед
Клодроновая кислота (при остеолитических очагах)	Внутривенная инфузия 1500 мг > 4 часов каждые 4 недели или ежедневно внутрь 1600 мг 1 раз в день до еды	Ежедневно: кальций 1200-1500 мг внутрь + витамин D3 400-80 0Ед

Остеомодифицирующие агенты (ОМА) не заменяют противоопухолевое лечение и применяются независимо от него. В период терапии ОМА больным следует назначать кальций (1200-1400 мг) и витамин D (400 МЕ) с целью предотвращения транзиторной гипокальциемии и повышения уровня паратиреоидного гормона.

Клодроновая кислота

Клодроновая кислота – представитель I поколения бисфосфонатов, является аналогом естественного пирофосфата. Формы выпуска препарата: пероральная (в капсулах) и инъекционная (в ампулах). При приеме внутрь в кровь поступает не более 1-5 % от введенной пероральной дозы клодроновой кислоты.

Поэтому принимать препарат необходимо за 1 час до еды, так как возможно взаимодействие с продуктами, содержащими кальций или другие двухвалентные ионы металлов.

О'Rourke с соавторами (1993) показали эффективность однократной инфузии препарата в дозе 1500 мг, при этом продолжительность введения должна составлять 4 часа (более быстрая инфузия сопровождается внутрисосудистым связыванием кальция и может привести к развитию острой почечной недостаточности). С целью профилактики нефротоксичности следует обеспечивать достаточное поступление жидкости больному, а также контролировать функцию почек и уровень кальция в сыворотке крови.

Памидроновая кислота

Памидроновая кислота – представитель II поколения бисфосфонатов (азотсодержащих), механизм действия которых обусловлен способностью ингибировать процесс модификации белков в остеокластах, что приводит к их апоптозу.

Памидроновую кислоту рекомендуется применять в дозе 60-90 мг внутривенно в виде 2-4-часовой инфузии с интервалом в 3-4 недели. Несмотря на подтвержденный дозозависимый эффект памидроната, более высокие дозы его практически не используются из-за побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Ибандроновая кислота

Ибандроновая кислота – представитель III поколения бисфосфонатов. Бисфосфонат, содержащий один атом азота, зарегистрирован для лечения метастазов в костях и гиперкальциемии в двух формах.

Ибандроновая кислота (ИК) применяется в дозе 2-6 мг в сутки в виде 15-минутных внутривенных инфузий 1 раз в 3-4 недели.

Применение интенсивного курса терапии ИК в дозе 4 мг в течение 4 последовательных дней приводит к выраженному и длительному снижению интенсивности боли по сравнению с исходным уровнем. В отличие от памидроновой кислоты, увеличение дозы ИК не приводит к нарушению минерализации костной ткани или увеличению частоты побочных эффектов).

Для ИК не характерна нефротоксичность, поэтому обязательный мониторинг креатинина и мочевины не требуется.

При метаанализе нескольких рандомизированных исследований было показано, что ИК снижает риск КО в среднем на 30 %. Аналогичные результаты показаны при использовании препарата ежедневно внутрь в дозе 50 мг.

Золедроновая кислота

Золедроновая кислота – гетероциклический бисфосфонат III поколения, содержащий два атома азота, что определяет более высокий потенциал препарата.

Золедроновую кислоту (ЗК) вводят внутривенно капельно в дозе 4 мг каждые 3-4 недели 9 месяцев с последующим переходом на введение препарата 1 раз в 3 месяца. ЗК выводится из организма преимущественно в неизменном виде через почки и поэтому возможно ухудшение функции почек: вплоть до острого некроза канальцев, склерозирующего очагового гломерулосклероза и почечной недостаточности.

С целью профилактики нефротоксичности перед каждым введением ЗК рекомендуется: тщательный контроль почечной функции; адекватная регидратация; редуцирование дозы ЗК при клиренсе креатинина 30-59 мл/мин. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* установлена способность препарата ингибировать рост клеток эндотелия (возможный антиангиогенный эффект). Отмечено синергическое усиление апоптоза злокачественных клеток ЗК в комбинации с таксанами, тамоксифеном и дексаметазоном.

Деносумаб

Деносумаб – полностью человеческое моноклональное антитело с высоким аффинитетом и специфичностью к RANK-лиганду. Структура и механизм действия таргетного препарата аналогичны по

структуре и биологическим эффектам остеопротегерину, снижающему функциональную активность остеокластов и тем самым подавляющему процесс резорбции кости.

Деносумаб, связывая RANK-лиганд, разрывает «порочный круг» разрушения кости. Это ведет к ускорению репарации кости, уменьшению болевого синдрома, профилактике костных осложнений, повышению функциональной независимости, то есть к улучшению качества жизни пациентов с метастазами в костях в течение длительного времени.

Эффективность препарата также доказана в отношении лечения постменопаузального остеопороза у женщин.

Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы с участием 2046 больных раком молочной железы с костными метастазами и не получавших ранее бисфосфонаты, была оценена эффективность лечения двух остеомодифицирующих агентов: таргетного препарата – деносумаба (вводимого подкожно в дозе 120 мг каждые 4 недели) и «классического» бисфосфоната – золедроновой кислоты (в стандартном режиме). Все больные дополнительно ежедневно обязательно принимали кальций (доза – 1200-1500 мг) и витамин D3 (доза – 400-800 Ед).

Во время исследования у меньшего количества пациентов в группе деносумаба возникли КО по сравнению с золедроновой кислотой (31 % против 36 % соответственно).

Деносумаб по сравнению с золедроновой кислотой (ЗК) достоверно удлинял интервал до возникновения первого КО на 18 %, снижал на 22 % среднюю частоту костных осложнений в течение 1 года задерживал время до проведения первой лучевой терапии на кости на 26 %. Кроме того, деносумаб снижал на 18 % риск развития первого КО или гиперкальциемии.

Показатели общей выживаемости и времени до прогрессирования достоверно не различались между группами. При этом более выраженное снижение маркеров метаболизма костной ткани наблюдалось при использовании деносумаба.

Частота побочных эффектов была сопоставима в обеих лечебных группах (95,8 % в группе деносумаба и 97,2 % в группе ЗК).

У больных в группе ЗК чаще отмечались нарушение функции почек и гриппоподобный синдром (10,4 % в группе деносумаба и

27,3 % в группе ЗК), у больных в группе деносуаба – гипокальциемия (3,4 % и 5,5 % соответственно).

Несмотря на коррекцию дозы, в группе ЗК почечная токсичность была выше по сравнению с группой деносуаба (8,5 % против 4,9 %).

Деносуаб, являясь антителом, метаболизируется посредством неспецифического катаболизма в ретикулоэндотелиальной системе и, поэтому не оказывает токсического воздействия на ткань почек. Серьезные нежелательные явления, ассоциированные с реакциями острой фазы (гриппоподобный синдром), в течение первых трех дней после начала лечения были зарегистрированы у 10 пациентов (1 %), получавших ЗК, и полностью отсутствовали в группе деносуаба.

Частота возникновения остеонекроза челюсти (ОНЧ) была низкой: у 1,4 % больных в группе деносуаба и у 2,0 % в группе ЗК. Предполагается, что факторами риска развития ОНЧ являются: нарушение регенерации костной ткани на фоне длительного подавления активности остеокластов; инфекционные и воспалительные процессы в полости рта и нарушение ангиогенеза или сосудистой регенерации.

В 2011 году были представлены результаты интегрированного анализа трех рандомизированных исследований III фазы в отношении частоты, факторов риска и исходов ОНЧ у 5723 больных с солидными опухолями и метастазами в костях, получавших остеомодифицирующую терапию.

Было показано, что ОНЧ является сравнительно редким осложнением, который развился у 37 (1,3 %) больных в группе ЗК и у 52 (1,8 %) больных – в группе деносуаба. Лечение, проведенное больным по поводу ОНЧ, было в основном консервативным, при этом полное излечение произошло более чем у трети больных.

Своевременная профилактика ОНЧ включает: санацию полости рта перед началом лечения, адекватную ежедневную гигиену полости рта, антибиотикопрофилактику при хирургических вмешательствах в полости рта, консультацию стоматолога каждые 6 месяцев и запрещение установки имплантатов.

Таким образом, деносуаб – полностью человеческое моноклональное антитело с таргетным механизмом действия, направленным на RANK-лиганд, задерживает развитие костных осложнений (патологического перелома, компрессии спинного мозга, необходимости

выполнения лучевой терапии или оперативного вмешательства по поводу метастазов в костях, гиперкальциемии).

Деносумаб обладает также рядом преимуществ по сравнению со многими бисфосфонатами: отсутствием необходимости контролировать функцию почек и острофазовых реакций, а также удобным (подкожным) способом введения препарата.

Использование деносумаба значимо повышает качество жизни больных солидными опухолями с метастазами в костях, снижая интенсивность болевого синдрома и позволяя пациентам продолжать привычный образ жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сопроводительная терапия представляет собой одну из самых сложных задач в комплексном лечении онкологических больных.

Этот раздел терапии имеет целью комплексное решение таких проблем, как обеспечение нормальной фармакокинетики химиопрепаратов, защита органов и тканей от токсического воздействия химиопрепаратов и их метаболитов, поддержание гомеостаза, основного обмена и нормального функционирования всех жизненно важных систем организма, профилактика инфекции, лечение осложнений основного заболевания и цитостатической терапии.

Обязательным требованием к современной поддерживающей терапии являются ее максимальная интенсивность и адекватность, что позволяет обеспечить возможность проведения многокомпонентной химиотерапии в полном объеме и в указанные в программах сроки.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Причины развития тошноты и рвоты у онкологических больных.
2. Виды тошноты и рвоты в зависимости от времени возникновения.
3. Эметогенный потенциал противоопухолевых препаратов, Группы эметогенного риска.
4. Основные нейротрансмиттеры, участвующие в патогенезе тошноты и рвоты.
5. Принципы противорвотной терапии.
6. Алгоритмы противорвотной терапии при проведении высокоэметогенной химиотерапии.
7. Алгоритм противорвотной терапии при проведении среднеэметогенной химиотерапии.
8. Алгоритм противорвотной терапии при проведении низкоэметогенной химиотерапии.
9. Преждевременная тошнота и рвота.
10. Анемия у онкологических больных. Определение, основные понятия.
11. Градация анемии по СТСАЕ 4,0.
12. Патогенез анемии при злокачественных опухолях.
13. Причины абсолютного дефицита железа.
14. Причины функционального дефицита железа.
15. Классификация анемии в зависимости от среднего объема эритроцитов.
16. Классификация анемии в зависимости от преобладающего механизма развития.
17. Лабораторная диагностика анемии. Ретикулоцитарный индекс.
18. Клиническая картина анемии при дефиците железа.
19. Клиническая картина анемии при дефиците витамина В₁₂.
20. Лечение анемии. Гемотрансфузии.
21. Показания к выполнению гемотрансфузии при хронической анемии.
22. Осложнения трансфузии эритроцитарной массы.
23. Лечение анемии. Эритропоэтины.
24. Показания к назначению эритропоэтинов.
25. Нежелательные эффекты эритропоэтинов.

26. Лечение анемии. Препараты железа для перорального приема.
27. Лечение анемии. Препараты железа для парентерального введения.
28. Дозы и модификация доз препаратов эритропоэтинов у онкологических больных.
29. Дозировка и кратность назначения препаратов железа для в/в введения.
30. Алгоритм лечения анемии у онкологических больных.
31. Фебрильная нейтропения. Определение. Основные понятия.
32. Группы риска больных с фебрильной нейтропенией.
33. Шкала оценки риска тяжелой инфекции при возникновении фебрильной лихорадки (MASCC).
34. Особенности диагностики и лечения инфекционных осложнений у больных старческого возраста.
35. Обследование больных с ФН.
36. Наиболее частые возбудители инфекций у больных с фебрильной нейтропенией.
37. Лечение больных с ФН низкого риска.
38. Лечение больных с ФН высокого риска.
39. Препараты первой линии эмпирической антибактериальной терапии.
40. Антибиотики, применяемые в эмпирической антибактериальной терапии ФН в монотерапии и в комбинированной терапии.
41. Антибиотики, применяемые в эмпирической антибактериальной терапии ФН только в комбинированной терапии с β-лактамами антибиотиками.
42. Показания к назначению эмпирической антифунгальной терапии.
43. Длительность противогрибковой терапии.
44. Длительность эмпирической антибактериальной терапии.
45. Длительность антимикробной терапии при документированной инфекции.
46. Показания к назначению колониестимулирующих факторов (КСФ) для лечения и профилактики фебрильной нейтропении.
47. Показания для первичной профилактики фебрильной нейтропении.
48. Показания для вторичной профилактики фебрильной нейтропении.

49. Нутритивная недостаточность. Определение. Основные понятия.
50. Патогенез нутритивной недостаточности у онкологических больных.
51. Диагностика нутритивной недостаточности. Оценка риска недостаточности питания.
52. Диагностика нутритивной недостаточности. Индекс нарушения питания по G. P. Vuzby (ИНР).
53. Диагностика нутритивной недостаточности. Рекомендации Европейского общества химиотерапевтов (ESMO) 2008.
54. Диагностика нутритивной недостаточности. Оценка индекса массы тела по Кетле.
55. Виды лечебного питания.
56. Энтеральное питание. Определение. Основные характеристики.
57. Способы энтерального питания.
58. Пути введения энтерального питания.
59. Классификация смесей для энтерального питания.
60. Энтеральное сипинговое питание.
61. Типы смесей для зондового питания.
62. Схема выбора энтерального питания.
63. Расчет энтерального питания.
64. Парентеральное питание. Определение. Основные характеристики.
65. Основные составляющие парентерального питания. Примеры смесей.
66. Режимы парентерального питания.
67. Системы парентерального питания.
68. Расчет парентерального питания.
69. Поливитаминные комплексы для парентерального введения.
70. Противопоказания к парентеральному питанию.
71. Смешанное питание. Определение. Основные характеристики.
72. Алгоритм выбора метода нутритивной поддержки.
73. Костные метастазы. Основные характеристики различных типов.
74. Характеристика процесса костного ремоделирования.

75. Методы диагностики метастазов в костях. Остеосцинтиграфия.
76. Методы диагностики метастазов в костях. Рентгенография.
77. Методы диагностики метастазов в костях. Компьютерная томография.
78. Методы диагностики метастазов в костях. Магнитно-резонансная томография.
79. Методы диагностики метастазов в костях. Позитронно-эмиссионная томография.
80. Основные клинические проявления костных метастазов.
81. Гиперкальциемия у больных с метастазами в костях.
82. Принципы лечения пациентов, имеющих метастазы в костях.
83. Остеомодифицирующие агенты. Золедроновая кислота.
84. Остеомодифицирующие агенты. Клодроновая кислота.
85. Остеомодифицирующие агенты. Памидроновая кислота.
86. Остеомодифицирующие агенты. Ибандроновая кислота.
87. Остеомодифицирующие агенты. Ингибиторы RANK-лигандов.
88. Остеомодифицирующие агенты. Деносумаб.
89. Осложнения терапии остеомодифицирующими агентами. Остеонекроз челюсти.
90. Профилактика осложнений терапии остеомодифицирующими агентами.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Инструкция: выберите один или несколько правильных ответов

1. К основным нейротрансмиттерам, участвующим в патогенезе тошноты и рвоты, относятся

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	серотонин	+
б	ацетилхолин	+
в	допамин	+
г	гепсидин	

2. Современный режим противорвотной терапии представляет комбинацию препаратов

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	антагонист NK1-рецепторов	+
б	антагонист 5-HT ₃ -рецепторов	+
в	кортикостероиды	+
г	бензодиазепины	

3. К способам парентерального питания относятся

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	сипинг	
б	питание по «флаконной» методике	+
в	зондовое питание	
г	технология «все-в-одном»	+

4. Выберите пути введения энтерального питания

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	пероральный	+
б	зондовый	+
в	парентеральный	
г	технология «все-в-одном»	

5. Укажите показания к применению энтерального питания

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	ожоги, травмы	+
б	пред-, послеоперационный период	+
в	лучевая и химиотерапия	+
г	инфекционные заболевания	+

6. Укажите показания к применению энтерального питания

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	нутриэн стандарт	
б	МД Мил Клинипит	
в	нутрикомп АДН Браун Файбер	+
г	пептамен	

7. Выберите гиперкалорийные смеси

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	нутризон Энергия	+
б	нутрикомп АДН Браун Стандарт	
в	нутриэн Стандарт	+
г	нутридринк	

8. При почечной недостаточности применяют следующие питательные смеси

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	нутриэн Гепат	
б	нутриэн Пульмо	
в	нутриэн Иммуно	
г	нутриэн Нефро	+

9. К стимуляторам аппетита относятся

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	дексаметазон	+
б	метилпреднизолон	+
в	дронабинол	+
г	анаморелин	+

10. К абсолютным противопоказаниям для установки эндоскопических гастростом относятся

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	перитонит	+
б	коагулопатии	+
в	канцероматоз брюшины	+
г	асцит	

11. Системы для парентерального питания

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	«multi-bottle»	
б	сипинг	
в	«all-in-one»	
г	все перечисленные	+

12. Режимы введения энтерального питания при помощи насоса

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	болюсное	+
б	прерывистое	+
в	непрерывное продленное	+
г	«all-in-one»	

13. Анемия, при которой уровень гемоглобина составляет 74 г/л со-ответствует

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	1 степени	
б	2 степени	
в	3 степени	+
г	4 степени	

14. Анемия, при которой уровень гемоглобина составляет 88 г/л соответствует

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1 степени	
б	2 степени	+
в	3 степени	
г	4 степени	

15. Анемия, при которой уровень гемоглобина составляет 55 г/л соответствует

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1 степени	
б	2 степени	
в	3 степени	
г	4 степени	+

16. Анемия, при которой уровень гемоглобина составляет 101 г/л соответствует

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1 степени	+
б	2 степени	
в	3 степени	
г	4 степени	

17. Снижение абсолютного числа нейтрофилов до каких цифр в сочетании с фебрильной лихорадкой определяется как фебрильная нейтропения

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	$\leq 0,5$	+
б	2,0	
в	$\geq 0,5$	
г	0,2	+

18. Наиболее частыми возбудителями инфекций у больных с ФН являются

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	вирусы	
б	бактерии	+
в	грибы	
г	все вышеперечисленные	

19. В первой линии эмпирической антибактериальной терапии применяются:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	цефепим	+
б	имипенем	+
в	меронем	+
г	пиперациллин/тазобактам	+

20. Антибиотики, применяемые в эмпирической антибактериальной терапии ФН только в комбинированной терапии с β -лактамными антибиотиками

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	амикацин	+
б	цефтазидим	
в	тобрамицин	+
г	ванкомицин	+

21. При определении резистентности грибковой флоры рекомендовано назначение

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	микафунгина	
б	флуконазола	
в	амфотерицина В	+
г	вориконазола	

22. Применение КСФ у больных с ФН, относящихся к группе высокого риска осложнений рекомендовано при

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	пневмонии	+
б	абсолютном количестве нейтрофилов $\leq 0,5 \times 10^9$	
в	инвазивная грибковая инфекция	+
г	абсолютном количестве нейтрофилов $\leq 0,1 \times 10^9$	+

23. Противопоказания к физической реабилитации онкологических больных

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	наличие сопутствующих заболеваний	
б	наличие метастазов опухоли	+
в	пожилой возраст пациентов	

24. Противопоказания к физической реабилитации онкологических больных

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	рецидив злокачественной опухоли	+
б	большой объем хирургического вмешательства	
в	большой временной промежуток между операци-ей и началом реабилитационных мероприятий	

25. Какие характеристики организма больного имеют значение при составлении плана цитостатического лечения

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	возраст	+
б	общее состояние больного	+
в	показатели крови	+
г	рост, вес, поверхность тела	+
д	ни один из параметров	

26. Каким образом по шкале ВОЗ оценивается общий статус онкологического больного, который из-за тяжести симптомов заболевания не поднимается с постели

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	0	
б	3	
в	4	+
г	5	
д	10	

27. При проведении химиотерапии прослеживается в динамике

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	уровень лейкоцитов и тромбоцитов крови	+
б	общий анализ мочи	
в	ЭКГ	
г	ни один из приведенных методов	

28. Клинический анализ крови (с определением уровня тромбоцитов) назначается больным, подвергающимся химиотерапии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	до начала цитостатического лечения	+
б	перед каждым введением миелодепрессивных препаратов	+
в	еженедельно в течение месяца после завершения курса	+
г	еженедельно в течение месяца после завершения курса	+
д	в 2-3 приведенных выше случаях	+

29. Обязательно наблюдение за анализом мочи, уровнем мочевины и креатинина сыворотки крови при проведении химиотерапии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	генерализованной меланомы кожи при использо-вании производных нитрозомочевины	
б	больных раком молочной железы в постменопау-зе	
в	у больных с метастазами несеминомной опухоли яичка на фоне химиотерапии по схеме PUB	+
г	при метастатическом поражении поясничных позвонков, забрюшинных лимфоузлов	

30. При каких опухолях и схемах химиотерапии вносится поправка в методику лечения при наличии у больного сопутствующей патологии сердца

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	саркома Капоши, традиционные методики химио-терапии	
б	метастатический рак молочной железы у больной в постменопаузе (75 лет)	
в	у женщин в пременопаузе с метастатическим ра-ком молочной железы при использовании схемы CAMF 2	+
г	у больных с цилиндромой слюнной железы с мас-сивным поражением легочной ткани	

31. Четкая информация о проводившемся ранее лечении необходима

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	при назначении антигормонального лечения больным метастатическим раком молочной желе-зы	+
б	при лечении больных с рецидивирующим лимфо-гранулематозом	+
в	при лечении больных мелкоклеточным раком легкого с использованием сочетания «циклофос-фан + адриамицин (доксорубицин) + винкристин»	+

32. Осложнения противоопухолевой химиотерапии можно классифицировать по

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	степени выраженности	+
б	времени возникновения	+
в	преимущественному поражению органов и систем	+
г	специфичности поражения органов и систем	+

33. К немедленным (острым) осложнениям химиотерапии относятся

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	тошнота и рвота	
б	анафилактический шок	+
в	диарея	
г	гипертермия	
д	все ответы неправильные	

34. Ранние побочные реакции (осложнения первого дня химиотерапии)

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	стоматит	
б	нефротоксичность	
в	нейротоксичность	
г	тошнота и рвота	+
д	все ответы правильные	

35. Какой цитостатик характеризуется уротоксичностью, вызывает лекарственный цистит

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	цисплатин (CDDP)	
б	адриамицин (доксорубицин)	
в	везид (VP-16-213)	
г	ифосфамид	+
д	винкристин	

36. Какие цитостатики чаще всего вызывают пирогенные реакции

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	адриамицин, фарморубицин, карминомицин, рубомицин	
б	цисплатин, платин, карбоплатин	
в	блеоцин, блеомицетин, пепломицин	+
г	ломустин, кармустин, семустин	
д	циклофосфамид, ифосфамид	

37. При использовании каких цитостатиков наблюдаются минимальные миелодепрессивные эффекты

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	винкристин	+
б	блеомицин	+
в	проспидин	+
г	спиробромин	+

38. Методы стимуляции кроветворения

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	кортикостероиды	
б	гемотрансфузии в небольших объемах	
в	нуклеиновокислый натрий	
г	лейкоген, петоксил, батилол	
д	лейкомакс, неупоген и др.	+

39. При лейкопении III ст. на фоне химиотерапии необходимо

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	поместить больного в асептический блок	
б	выполнить несколько гемотрансфузий	
в	назначить антибиотики широкого спектра действия	
г	вводить витамины, нуклеиновокислый натрий	
д	придерживаться иной тактики ведения больного	+

40. Методы предупреждения алопеции при проведении химиотерапии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	длительное внутривенное капельное введение цитостатика	
б	кортикостероиды	
в	стимуляторы репаративной регенерации	
г	физиотерапевтические воздействия на волосяные фолликулы	
д	ни одно из перечисленных лечебных мероприятий	+

41. При попадании в подкожную клетчатку каких цитостатиков возникают паравазаты, некрозы поверхностных тканей

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	адриамицин (доксорубин)	+
б	винкристин, винбластин	+
в	эмбихин	+
г	митомидин С	+
д	при погрешностях внутривенного введения дру-гих цитостатиков	

42. Нефротоксичность характерна для

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	ифосфамида	
б	L-аспарагиназы	
в	тенипозид	
г	цисплатина	+
д	всех перечисленных цитостатиков	

43. Методы предупреждения нефротоксичности

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	введения уромитексана (месны)	+
б	сосудорасширяющие средства	
в	ондансетрон, трописетрон, гранисетрон	
г	внутривенное введение высоких доз дексазона	
д	ни одно из перечисленных средств	

44. Нейротоксичность наблюдается при проведении химиотерапии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	антрациклиновыми антибиотиками	
б	флеомицинами	
в	винкристином	+
г	хлорбутином	
д	более токсичны другие цитостатики	

45. Флебиты с исходом во флебосклероз наблюдаются при проведении химиотерапии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	CCNU (ломустином, белустином)	
б	натуланом	
в	хлодитаном	
г	цисплатином (CDDP)	
д	карминомицином	+

46. Какие осложнения химиотерапии относятся к группе поздних

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	алопеция	
б	гиперпигментация и склероз кожи	+
в	лекарственный цистит	
г	нейротоксичность	

47. Отличия ранней кардиотоксичности от поздней

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	проявляется только изменениями ЭКГ	
б	возникает при применении цитостатиков группы хлорэтиламинов	
в	требует назначения кардиоксана в низких дозах	
г	возникает исключительно при применении антрациклиновых антибиотиков	
д	не зависит от уровня суммарной дозы антрациклинового антибиотика	+

48. Препараты, предупреждающие возникновение кардиотоксичности при проведении химиотерапии антрациклиновыми антибиотиками

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	стимуляторы репаративной регенерации (метилюрацил)	
б	препараты калия (аспаркам и др.)	
в	дигоксин, изоланид, другие сердечные гликозиды	
г	верапамил и другие антагонисты ионов кальция	
д	кардиоксан	+

49. При применении каких цитостатиков может возникнуть лекарственный пульмонит

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	эпирубин (фарморубин)	
б	доксорубин (адриамин)	
в	митоксантрон (новантрон)	
г	блеомицин (блеоцин), блеомицетин, пепломицин	+
д	VP-16-213 (этопозид, вепезид)	

50. К основным принципам химиотерапии опухолей относят

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	выбор препаратов соответственно спектру противоопухолевого действия	+
б	выбор адекватных доз и режима введения	+
в	учет факторов, требующих коррекции доз во избежание тяжелых осложнений	+
г	включение в схемы препаратов одинакового механизма действия	

51. Колониестимулирующие факторы используют для

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	синхронизации деления опухолевых клеток	
б	ликвидации карциноидного синдрома	
в	лечения лейкопении	+
г	повышения иммунной защиты организма	

52. Методы диагностики, необходимые для выявления или опровержения наличия отдалённых метастазов

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	остеосцинтиграфия	+
б	рентгенологическое исследование грудной клетки	+
в	УЗИ брюшной полости	+
г	колоноскопия	
д	ФГДС	

53. В основе дифференциальной диагностики первичных опухолей костей лежит

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	рентгенологическое исследование	
б	морфологическое исследование	+
в	ультразвуковое исследование	
г	ангиография	
д	гистероскопия	

54. Первичные злокачественные опухоли костей необходимо дифференцировать

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	с фиброзной дисплазией	+
б	с хроническим остеомиелитом	+
в	с костно-хрящевым экзостозом	+
г	с остеохондромом	
д	с остеопатией	

55. Для злокачественной опухоли кости наиболее характерны

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	боли, усиливающиеся при ходьбе	
б	боли, усиливающиеся по ночам	+
в	боли, усиливающиеся под влиянием физиотерапии	
г	боли, усиливающиеся при иммобилизации	

56. Наиболее частым симптомом злокачественной опухоли кости является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	патологический перелом	
б	наличие опухолевидного образования	
в	боли	+
г	ограничение подвижности в суставе	
д	все ответы правильные	

57. Достаточным для установления диагноза злокачественной опухоли кости является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	наличие патологического перелома	
б	наличие опухолевого образования	
в	нарушение функции сустава	
г	ни один из них	+
д	все ответы правильные	

58. Характерные рентгенологические симптомы для злокачественной опухоли кости

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	литический очаг деструкции с четкими границами	
б	козырек Кодмена	+
в	луковичный периостит	+
г	литический очаг деструкции с нечеткими контурами	+
д	патологический перелом кости	

59. Термин «симптоматическая терапия» означает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	терапию, направленную на устранение наиболее тягостных проявлений заболевания, связанных с новообразованиями и с осложнениями специфической терапии	+
б	терапию, направленную на уменьшение первичных опухолей	
в	терапию, направленную на уменьшение отдаленных метастазов	
г	все ответы правильные	

60. Суточная потребность организма в белках составляет

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	20-30 г в сутки	
б	50-60 г в сутки	
в	80-100 г в сутки	
г	120-200 г в сутки	+

61. Показанием для применения витамина В₁₂ является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	агастральная анемия	
б	анемия при раке желудка	
в	токсический полиневрит	
г	все перечисленное	+
д	только а) и б)	

62. Наиболее частым возбудителем инфекционных осложнений у онкологических больных является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	верно все	+
б	анаэробы	
в	грибковая флора	
г	грамположительная флора	
д	грамотрицательная флора	

63. Не рекомендуются следующие сочетания

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	пенициллин + сульфаниламиды	
б	пенициллин + тетрациклин	
в	оба ответа правильные	+
г	правильного ответа нет	

64. Для лечения вирусных инфекций (herpes zoster) используются

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	карбенициллин	
б	бисептол	
в	пентамицин	
г	зовиракс, препараты интерферона	+

65. Что вызывают факторы роста

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	усиление клеточной пролиферации	+
б	торможение клеточной пролиферации	
в	гибель клеток	
г	снижение степени дифференцировки клеток	
д	клеточную демалигнизацию	

66. Какие злокачественные опухоли относятся к излечимым с помощью химиотерапии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	рак эндометрия	
б	рак желудка, толстого кишечника и другие опухоли ЖКТ	
в	диффузные лимфоцитарные неходжкинские лимфомы	
г	несеминозные опухоли яичка	+
д	все приведенные примеры	

67. Какие злокачественные опухоли относятся к группе резистентных к химиотерапии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	опухоль яичников	
б	саркома Юинга	
в	ретинобластома	
г	рак щитовидной железы	+
д	ни один из приведенных примеров	

68. Представители группы этилениминов

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	проспидин	
б	карбоплатин	
в	тиофосфамид	+

69. Представители группы производных нитрозомочевины

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	гидроксимочевина	
б	ломустин (белустин, CCNU)	+
в	спиробромин	
г	тенипозид	
д	ни один из приведенных примеров	

70. Представители группы антимаболитов

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	золадек	
б	фторафур	+
в	фторбензотэф	

71. Представители группы противоопухолевых препаратов «Растительные алкалоиды»

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	L-аспарагиназа	
б	винкристин (онковин)	+
в	ни один из приведенных примеров	

72. Антрациклиновые противоопухолевые антибиотики

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	митомицин С	
б	блеомицетин	
в	эпирубицин	+

73. Какие цитостатики можно вводить в очень высоких дозах в связи с существованием антидота данного препарата?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	митоксантрон (новантрон)	
б	цисплатин (CDDP)	
в	паклитаксел (таксол), доцетаксел (таксотере)	
г	цитозар (цитазин арабинозид)	
д	метотрексат	+

74. При каких противоопухолевых препаратах наблюдается прямо пропорциональная зависимость лечебного эффекта от дозы

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	винкристин	
б	тиофосфамид (тио-ТЭФ)	+
в	блеомицетин	
г	тамоксифен	
д	ни в одном из приведенных примеров	

75. Какими методами можно скомпенсировать осложнения высокодозной химиотерапии алкилирующими агентами

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	предварительным назначением цефалоспориновых антибиотиков	
б	гемотрансфузиями	
в	кортикостероидами	
г	высокими дозами витамина С	
д	пересадкой костного мозга	+

76. Основной целью адъювантной лекарственной терапии является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	усиление степени повреждения опухоли	
б	уменьшение размеров опухоли	
в	эрадикация микрометастазов после излечения первичной опухоли	+
г	изучение лекарственного патоморфоза для планирования дальнейшего лечения	

77. Какой вид лечения онкологических больных называется паллиативным

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	вид лечения, при проведении которого сочетаются хирургический, лучевой и лекарственный методы лечения	
б	вид лечения, при проведении которого продолжительность жизни больного составляет менее одного года	
в	вид лечения, после проведения которого в организме больного не выявляются клинические, рентгенологические, эндоскопические и морфологические признаки опухолевого процесса,	
г	вид лечения, при проведении которого все мероприятия направлены только на устранение тягостных или угрожающих жизни симптомов и осложнений заболевания,	
д	вид лечения, после проведения которого в организме больного сохраняются проявления опухолевого заболевания	+

78. Какой вид лечения онкологических больных называется радикальным

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	вид лечения, при проведении которого все мероприятия направлены только на устранение тягостных или угрожающих жизни симптомов и осложнений заболевания,	
б	вид лечения, при проведении которого сочетаются хирургический, лучевой и лекарственный методы лечения	
в	вид лечения, после проведения которого в организме больного сохраняются проявления опухолевого заболевания	
г	вид лечения, после проведения которого в организме больного не выявляются клинические, рентгенологические, эндоскопические и морфологические признаки опухолевого процесса,	+
д	вид лечения, при проведении которого продолжительность жизни больного составляет более одного года	

79. Какой вид лечения онкологических больных называется симптоматическим

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	вид лечения, после проведения которого в организме больного сохраняются проявления опухолевого заболевания	
б	вид лечения, при проведении которого все мероприятия направлены только на устранение тягостных или угрожающих жизни симптомов и осложнений заболевания,	+
в	вид лечения, при проведении которого сочетаются хирургический, лучевой и лекарственный методы лечения	
г	вид лечения, при проведении которого продолжительность жизни больного составляет менее одного года	
д	вид лечения, после проведения которого в организме больного не выявляются клинические, рентгенологические, эндоскопические и морфологические признаки опухолевого процесса,	

80. Что не входит в триаду основных симптомов опухолей костей

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	боль	
б	гипертермия	+
в	опухолевидное образование	

81. Что уменьшает силу иммунного ответа в организме

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	возраст больного	+
б	блокирующие факторы сыворотки крови опухоленосителя	+
в	локализация злокачественной опухоли	
г	пол пациента	
д	генерализация опухолевого процесса	+

82. Какова причина неэффективности иммунного ответа

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	локализация злокачественной опухоли	
б	длительность заболевания	
в	пролиферация опухолевых клеток опережает созревание иммунокомпетентных клеток	+
г	наличие блокирующих факторов	+

83. Какова причина недостаточной эффективности иммунного ответа организма опухоленосителя

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	длительность заболевания	
б	локализация злокачественной опухоли	
в	набор генов контролирует слабую силу иммунного ответа	+

84. Какой из факторов определяет динамику развития злокачественной опухоли

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	пол больного	
б	локализация опухоли	
в	состояние иммунной системы больного	+
г	сопутствующая патология	
д	состояние окружающей среды	

85. Где формируется иммунный ответ на чужеродные антигены

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	в селезенке	+
б	в печени	
в	в предстательной железе	
г	в мягких тканях	

86. Где формируется иммунный ответ на чужеродные антигены

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	в лимфатических узлах	+
б	в печени	
в	в предстательной железе	
г	в мягких тканях	

87. Где формируется иммунный ответ на чужеродные антигены

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	в скоплениях лимфоидных клеток кишечника	+
б	в печени	
в	в предстательной железе	
г	в мягких тканях	

88. В каких группах больных химиогормонотерапия назначается в качестве самостоятельного и единственного метода специального лечения

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	у больных с выраженным болевым синдромом	
б	при низком общем статусе	
в	при локализации метастатических поражений в костях	
г	при первично-распространенном метастатическом опухолевом процессе	+

89. Какие параметры позволяют отнести опухоль к группе чувствительных к химиотерапии злокачественных новообразований

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	полное купирование тягостных для больного симптомов (боли, диспептические явления и т.д.)	
б	уменьшение опухолевых поражений более чем на 50 % от их первоначальных размеров	
в	длительность ремиссии, стабилизация процесса не менее одного месяца	
г	факт регресса опухоли более чем на 50 % от первоначальных размеров с продолжительностью лечебного эффекта более 6 месяцев	
д	повышение показателей выживаемости	+

90. Какие злокачественные опухоли относятся к чувствительным к химиотерапии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	рак молочной железы	+
б	мелкоклеточный рак легкого	
в	трофобластическая болезнь	
г	генерализованные меланомы кожи	
д	все приведенные примеры	

91. Какие злокачественные опухоли относятся к группе резистентных к химиотерапии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	опухоли яичников	
б	саркома Юинга	
в	ретинобластома	
г	рак щитовидной железы	+
д	ни один из приведенных примеров	

92. При каких резистентных к химиогормонотерапии опухолях следует предпринять попытку цитостатического и/или гормонального лечения

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	генерализованная меланома кожи	+
б	метастатический гипернефроидный рак	+
в	немелкоклеточный рак легкого	+
г	рак поджелудочной железы	+

93. Представители группы гонадолиберинов

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	бузерелин	+
б	леупролид	+
в	золадекс	+
г	гозерелинацетат	+
д	ни один из приведенных примеров	

94. Какие эффекты можно наблюдать в начальный период лечения агонистами гонадолиберинов

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	снижение интенсивности болевого синдрома	
б	регресс мягкотканых опухолевых поражений	
в	побочный эффект в виде гипертермии	
г	субъективное ухудшение за счет прогрессии симптомов основного заболевания	+
д	ни один из приведенных примеров	

95. Показания для высокодозной химиотерапии метотрексатом с последующим назначением антидота – лейковорина (фолината кальция)

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правильного ответа (+)
а	рак предстательной железы	
б	рак шейки матки	
в	остеогенная саркома	+
г	генерализованная форма меланомы кожи	
д	ни один из приведенных примеров	

96. При каких противоопухолевых препаратах наблюдается прямо пропорциональная зависимость лечебного эффекта от дозы

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правильного ответа (+)
а	винкристин	
б	тиофосфамид (тио-ТЭФ)	+
в	блеомицетин	
г	тамоксифен	
д	ни в одном из приведенных примеров	

97. Какие препараты можно отнести к модуляторам лечебного действия цитостатиков

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правильного ответа (+)
а	уромитексан (месна)	
б	бисфосфонаты	
в	прогестины	
г	верапамил	+
д	ни один из указанных препаратов	

98. Показания к назначению монокимиотерапии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правильного ответа (+)
а	локализованный опухолевый процесс (I-II стад.)	
б	высокодифференцированные формы опухоли	
в	адьювантная химиотерапия после радикальной мастэктомии по поводу рака молочной железы	
г	неходжкинская лимфома у детей	
д	возраст старше 70 лет	+

99. Пример регионарной химиотерапии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	прием цитостатиков внутрь при наличии опухоли желудка	
б	внутриполостное введение цитостатиков при наличии специфического плеврита или асцита	
в	перитуморальные подкожные введения цитоста-тиков при наличии специфических опухолевых язв	
г	внутриартериальное введение цитостатиков при первичном раке печени или ее метастатическом поражении	+
д	ни один из приведенных примеров	

100. Сущность неoadьювантной химиотерапии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для от-метки правиль-ного ответа (+)
а	включение в схему химиотерапии новых проти-воопухолевых препаратов	+
б	использование новых методик химиотерапии (постоянная инфузионная химиотерапия, химио-терапия на фоне гипертермии и т.д.)	+
в	назначение химиотерапии на фоне полной клини-ческой ремиссии	+
г	назначение химиотерапии на первом этапе специ-ального лечения при местнораспространенных опухолях	+
д	назначение химиотерапии на первом этапе специ-ального лечения при операбельных опухолях	

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Приказ Минздрава РФ от 25.11.2002 № 363 «Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови» (зарегистрировано в Минюсте РФ 20.12.2002 № 4062).
2. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. – 4-е изд., расшир. и доп. / под ред. Н. И. Переводчиковой, В. А. Горбуновой. – М.: Практическая медицина, 2015. – 688 с.
3. Сельчук В. Ю., Абрамов М. Е., Лодыгина К. С. Внутривенные препараты железа для лечения анемии у онкологических больных с солидными опухолями // РМЖ. – 2013. – № 2. – С. 52.
4. Снеговой А. В. и др. Практические рекомендации по поддерживающей терапии в онкологии // Российское общество клинической онкологии. – 2016. – С. 434-451.
5. Стуков А. Н., Гершанович М. Л., Бланк М. А., Бланк О. А., Вершинина С. Ф., Махнова Е. В., Семиглазова Т. Ю., Филатова Л. В., Чубенко В. А. Осложнения противоопухолевой терапии / под ред. М. Л. Гершановича, М. А. Бланка. – СПб.: Роза ветров, 2013. – 376 с.
6. Auerbach M., Ballard H., Glaspy J. Clinical update: intravenous iron for anemia // *Lancet*. – 2007. – Vol. 369. – P. 1502-1504.
7. Auerbach M., Ballard H., Trout J., McIlwain M., Ackerman A., Bahrain H. et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22, № 7. – P. 1301-1307.
8. Bohlius J., Wilson J., Seidenfeld J., Piper M., Schwarzer G., Sandercock J. et al. Recombinant human erythropoietin's and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2006. – Vol. 98. – P. 708-714.
9. Glaspy J., Crawford J., Vansteenkiste J., Henry D., Rao S., Bowers P. et al. Erythropoiesisstimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes // *Br. J. Cancer*. – 2010. – Vol. 102. – P. 301-315.
10. Hedenus M., Birgegard G. The role of iron supplementation during epoetin treatment for cancer-related anemia // *Med. Oncol.* – 2009. – Vol. 26, № 1. – P. 105-115.
11. Hedenus M., Nasman P., Liwing J. Economic evaluation in Sweden of epoetin beta with intravenous iron supplementation in anemic patients with lymphoproliferative malignancies not receiving chemotherapy // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2008. – Vol. 33. – P. 365-374.

12. Henry D., Auerbach M., Tchekmediand S., Laufmane L. Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy // *Oncologist*. – 2007. – Vol. 12, № 2. – P. 231-242.

13. Kimura K., Tanaka S., Iwamoto M. et al. Outpatient management without initial assessment for febrile patients undergoing adjuvant chemotherapy for breast cancer // *Mol. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 5, № 4. – P. 385-390.

14. Klustersky J., de Naurois J., Rolston K. et al. Management of febrile neutropenia, ESMO Clinical Practice Guidelines // *Ann. Of. Oncol.* – 2016. – Vol. 27, № 5 – P. 111-118.

15. Khorana A., Francis C., Blumberg N. et al. Blood transfusions, thrombosis and mortality in hospitalized patients with cancer // *Arch. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 168. – P. 2377-2381.

16. Ludwig H., Crawford J., Osterborg A., Vansteenkiste J., Henry D.H., Fleishman A. et al. Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebocontrolled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 2838-2847.

17. O'Rourke N. P., McCloskey E. V., Vasikaran S. et al. Effective treatment of malignant hypetcalcaemia with a single intravenous infusion of clodronate // *Br. J. Cancer*. – 1993. – Vol. 67. – P. 560-563.

18. Petrelli F., Borgonovo K., Cabiddu M., Lonati V., Barni S. Addition of iron to erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients: a meta-analysis of randomized trials // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 138, № 2. – P. 179-187.

19. Williamson L. M., Lowe S., Love M. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) initiative // *BMJ*. – 1999. – Vol. 319, № 7201. – P. 16-19.