



АССОЦИАЦИЯ
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ
УЧАСТНИКОВ
ХОСПИСНОЙ ПОМОЩИ

№1(26)
2025

Российский научно-практический журнал

ПАЛЛИУМ

ПАЛЛИАТИВНАЯ

И ХОСПИСНАЯ

ПОМОЩЬ

www.pro-hospice.ru

ISSN 2658-4166

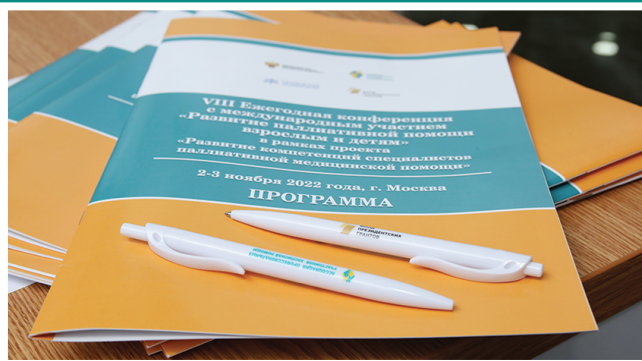


АССОЦИАЦИЯ
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ
УЧАСТНИКОВ
ХОСПИСНОЙ ПОМОЩИ

Образовательные мероприятия Ассоциации хосписной помощи



в рамках проекта
«Развитие компетенций специалистов паллиативной медицинской помощи»



X Образовательный паллиативный медицинский форум

2025

20 марта

Центральный федеральный округ, г. Тула
(гибридный формат: очно + онлайн)

23 апреля

Уральский федеральный округ, г. Екатеринбург
(гибридный формат: очно + онлайн)

21 мая

Сибирский федеральный округ, г. Красноярск
(гибридный формат: очно + онлайн)

11 сентября

Северо-Кавказский федеральный округ, г. Грозный
(гибридный формат: очно + онлайн)

Конференции

октябрь

XI ежегодная конференция «Роль медицинской сестры
в паллиативной помощи»
Москва

ноябрь

XI ежегодная конференция «Развитие паллиативной
помощи взрослым и детям»
Москва

Следите за информацией о наших мероприятиях на сайте pro-hospice.ru и в информационной рассылке.
Подписаться на рассылку новостей можно на нашем сайте
или заполнив анкету у представителей ассоциации на мероприятиях.



Ассоциация профессиональных участников хосписной помощи – некоммерческая организация, объединяющая специалистов, пациентов и их родственников, а также медицинские, благотворительные и пациентские организации.

Стать членом ассоциации можно, заполнив заявку на сайте
pro-hospice.ru



Pallium: паллиативная и хосписная помощь

Pallium: palliative and hospice care

Российский научно-практический журнал

Выпускающий редактор

Абузарова Г. Р. — д.м.н., руководитель центра паллиативной помощи онкологическим больным МНИОИ им. П. А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А. И. Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Слово главного редактора

Невзорова Д. В.,
главный редактор журнала, главный внештатный
специалист по паллиативной помощи МЗ РФ.....3

Вступительное слово

Абузарова Г. Р.,
доктор медицинских наук, руководитель
центра паллиативной помощи онкологическим больным
МНИОИ им. П. А. Герцена.....4

Лекарственная терапия хронического болевого синдрома

Сарманеева Р. Р., Абузарова Г. Р.
Болевые синдромы в практике онколога.....5

Абузарова Г. Р., Сарманеева Р. Р.
Профилактика и лечение осложнений обезболивающей
терапии в онкологии.....11

В помощь практикующему врачу

**Бакулина И. А., Кокина Н. В., Иванова Е. В., Исангулова Э. А.,
Саяхов Р. Р., Селезнева Н. И.**
Неотложные состояния при оказании паллиативной
медицинской помощи онкологическим пациентам
на амбулаторном этапе наблюдения.....16

Ткаченко А. А.
Терапия острых психотических расстройств
в паллиативной практике.....22

Новые технологии

Богдашин И. В., Илюшин А. Л.
Клинический случай паратуморального введения
цитокинов больной раком молочной железы с тяжелой
кардиологической патологией.....26

Оконешникова А. К., Никифоров П. В., Федоров А. Г.
Анализ основных нежелательных явлений
интервенционных методов терапии боли в онкологической
практике на примере нейрוליза чревного
сплетения при раке поджелудочной железы.....35

Державин В. А., Бухаров А. В.
Онкоортопедическая поддержка в рамках медицинской
помощи у пациентов с метастазами в кости.....39

Проблемы питания

Пилат Т. Л.
Детоксикационное питание
при онкологических заболеваниях.....45

Яковенко М. С.
Применение специализированных продуктов лечебного
питания с энтеропротекторным действием
для профилактики и коррекции нарушений функции
кишечника на фоне лучевой терапии.....49

From editor-in-chief

Nevezorova D. V.,
editor-in-chief, Chief specialist on palliative
care of the Ministry of Health of Russian Federation.....3

Opening remarks

Abuzarova G. R.,
MD, PhD Chief of Centre for Palliative Care for Cancer Patients,
P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute
Pharmacotherapy of chronic pain.....4

Pharmacotherapy of chronic pain syndrome

Sarmanayeva R. R., Abuzarova G. R.
Pain syndromes in the practice of an oncologist.....5

Abuzarova G. R., Sarmanayeva R. R.
Prevention and treatment of complications of analgesic
therapy in oncology.....11

Practical advice

**Bakulina I. A., Kokina N. V., Ivanova E. V., Isangulova E. A.,
Sayakhov R. R., Selezneva N. I.**
Emergency conditions in the provision of palliative medical
care to cancer patients during
the outpatient follow-up stage.....16

Tkachenko A. A.
Therapy of acute psychotic disorders
in palliative practice.....22

New technologies

Bogdashin I. V., Ilyushin A. L.
Clinical case of paratumoral administration of cytokines
in a breast cancer patient with severe
cardiac pathology.....26

Okoneshnikova A. K., Nikiforov P. V., Fedorov A. G.
Analysis of the main adverse events of interventional
pain therapy methods in oncological practice,
using the example of celiac plexus neurolysis
in pancreatic cancer.....35

Derzhavin V. A., Bukharov A. V.
Onco-orthopedic support within the framework of medical
care for patients with bone metastases.....39

Nutritional problems

Pilat T. L.
Detoxification nutrition
in oncological diseases.....45

Yakovenko M. S.
The use of specialized medical nutrition products with
enteroprotective properties for the prevention and correction
of intestinal dysfunction during
radiation therapy.....49

Главный редактор

Невзорова Диана Владимировна – к.м.н., директор Федерального научно-практического центра паллиативной медицинской помощи ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко», главный внештатный специалист по паллиативной помощи Минздрава России, председатель правления Ассоциации профессиональных участников хосписной помощи

Заместитель главного редактора

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

Редакционная коллегия

Абузарова Гузаль Рафаиловна – д.м.н., профессор, руководитель Центра паллиативной помощи онкологическим больным МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Авдеев Сергей Николаевич – д.м.н., академик РАН, проректор по научной работе, заведующий кафедрой пульмонологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского, директор НМИЦ по профилю пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Арутюнов Григорий Павлович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, вице-президент РНМОТ, Москва

Батышева Татьяна Тимофеевна – д.м.н., профессор, директор Научно-практического центра детской психоневрологии Департамента здравоохранения Москвы, главный внештатный детский специалист по медицинской реабилитации, Москва

Белобородова Александра Владимировна – к.м.н., зам.руководителя аккредитационно-симуляционного центра Института электронного медицинского образования, доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, главный внештатный специалист кардиолог Минздрава России, Москва

Важенин Андрей Владимирович – д.м.н., профессор, академик РАН, главный врач ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии Южно-Уральского государственного медицинского университета, главный радиолог УрФО, Челябинск

Визель Александр Андреевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии, член Российского и Европейского респираторных обществ (ERS), Научного медицинского общества фтизиатров и Всемирной ассоциации по саркоидозу (WASOG), главный внештатный специалист-эксперт пульмонолог Минздрава Республики Татарстан, Казань

Выговская Ольга Николаевна – эксперт Ассоциации хосписной помощи, Новосибирск

Драпкина Оксана Михайловна – директор ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации, академик РАН, профессор, член президиума ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, Москва

Зотов Павел Борисович – д.м.н., профессор, директор Института клинической медицины, заведующий кафедрой паллиативной медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист по паллиативной медицинской помощи Уральского федерального округа, Тюмень

Каракулина Екатерина Валерьевна – к.м.н., директор Департамента организации медицинской помощи и санаторно-курортного дела Минздрава России, Москва

Кононова Ирина Вячеславовна – к.м.н., заместитель руководителя Координационного центра ФГБУ ЦНИИОИЗ Минздрава России, Москва

Консон Клаудия – к.м.н., главный специалист отдела контроля Фонда международного медицинского кластера, Москва

Костюк Георгий Петрович – д.м.н., профессор, главный врач психиатрической клинической больницы № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения Москвы, Москва

Кумирова Элла Вячеславовна – д.м.н., заведующая кафедрой паллиативной педиатрии факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, заместитель главного врача по онкологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Москва

Кунычева Татьяна Александровна – к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ Республики Мордовия «Мордовская республиканская центральная клиническая больница», главный специалист-терапевт Минздрава Республики Мордовия, Саранск

Любош Соботка – профессор, доктор медицины, Клиника метаболической коррекции и геронтологии при медицинском факультете Карлова Университета в г. Градец-Кралове (Чешская Республика), председатель Чешской ассоциации парентерального и энтерального питания, член совета по образованию Европейской ассоциации парентерального и энтерального питания

Насонов Евгений Львович – д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), главный внештатный ревматолог Минздрава России, научный руководитель НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва

Осетрова Ольга Васильевна – главный внештатный специалист Минздрава России по паллиативной медицинской помощи в Приволжском федеральном округе, главный врач автономной некоммерческой организации «Самарский хоспис», Самара

Падалкин Василий Прохорович – д.м.н., профессор, Москва

Поддубная Ирина Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава России на базе Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, член-корреспондент РАМН, Москва

Полевиченко Елена Владимировна – д.м.н., профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии Института материнства и детства ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по паллиативной медицинской помощи Минздрава России, член правления Ассоциации хосписной помощи, Москва

Поляков Владимир Георгиевич – д.м.н., профессор, академик РАН, советник директора НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Сизова Жанна Михайловна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), директор Методического центра аккредитации специалистов, Москва

Старинский Валерий Владимирович – д.м.н., профессор, руководитель Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, главный внештатный специалист онколог ЦФО, член президиума правления Ассоциации онкологов РФ, заместитель председателя Московского онкологического общества, Москва

Ткачева Ольга Николаевна – д.м.н., профессор, директор Российского геронтологического научно-клинического центра, главный внештатный гериатр Минздрава России, Москва

Ткаченко Александр Евгеньевич – протоиерей, основатель первого в России детского хосписа, член Общественного совета при Минздраве России, председатель комиссии Общественной палаты РФ по вопросам благотворительности, гражданскому просвещению и социальной ответственности, Санкт-Петербург

Умерова Аделя Равильевна – д.м.н., руководитель Территориального органа Росздравнадзора по Астраханской области, Астрахань

Фомин Виктор Викторович – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, проректор по инновационной и клинической деятельности, заведующий кафедрой факультетской терапии № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Ян Пресс – заведующий отделением гериатрии университетской больницы Сорока, заведующий кафедрой по развитию хосписа и паллиативной помощи Университета Бен Гуриона, руководитель отдела амбулаторной гериатрии того же университета (Беер-Шева, Израиль)

Уважаемые коллеги и друзья!

Перед Вами специализированный выпуск журнала «Pallium: паллиативная и хосписная помощь», тема которого была предложена главным внештатным специалистом по паллиативной помощи Минздрава России, председателем правления Ассоциации профессиональных участников хосписной помощи, директором ФНПЦ паллиативной медицинской помощи ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет) Невзоровой Дианой Владимировной.

Эта идея родилась у нас после окончания ежегодного симпозиума по паллиативной помощи в рамках онкологического форума «ФОРЛАЙФ 2024», прошедшего в Москве в сентябре 2024 года. Симпозиум был тематическим и в этом году был посвящен одной из важнейших проблем в онкологии — неотложным состояниям у паллиативных пациентов. Эти состояния могут возникнуть внезапно на амбулаторном приеме или в стационаре и ставят в тупик врача-онколога или администрацию лечебного учреждения. Как поступать с этими пациентами с точки зрения закона, с позиции врача клинициста? Надо ли проводить реанимацию паллиативному пациенту, каковы признаки умирания в паллиативной практике? На симпозиуме были освещены аспекты работы врача-онколога и врача паллиативной помощи в urgentных ситуациях,

позиция юристов и организаторов здравоохранения по этому вопросу. Были проведены разборы интересных клинических случаев с участием нейрохирургов, радиологов, фармакологов по вопросам терапии острых болевых синдромов.

Мы услышали доклады клиницистов из разных регионов нашей огромной страны по лечению осложнений, вызванных противоболевой терапией, с разбором клинических случаев. Оживленный интерес вызвал доклад по терапии острых психотических расстройств в паллиативной практике. Отдельные выступления посвящены детоксикации, методам коррекции микробиоты кишечника как мерам профилактики urgentных состояний у онкологических пациентов, а также использованию инструментальных методов в паллиативной медицине. В этом выпуске журнала представлены основные доклады этого значимого

паллиативного мероприятия.

Мы надеемся, что эти материалы докладов помогут Вам в работе, вызовут соответствующие ассоциации с теми клиническими случаями, которые были в вашей практике, обогатят ваш практический опыт и позволят избежать часть осложнений, которые могут возникнуть у наших пациентов. Как говорится в известной латинской пословице, Praemonitus, praemunitus! — предупрежден — значит вооружен.



Г.Р. Абузарова,
доктор медицинских наук, профессор,
руководитель центра паллиативной помощи онкологическим больным
МНИОИ им. П.А. Герцена - филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,
профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. академика А.И. Савицкого
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Уважаемые коллеги!

Приветствую Вас на страницах первого в 2025 году номера ежеквартального Российского научно-практического журнала «PALLIUM: паллиативная и хосписная помощь». Этот номер посвящен актуальным аспектам оказания паллиативной медицинской помощи онкологическим больным, обсуждаемым в рамках тематического симпозиума на площадке VII Международного форума онкологии и радиотерапии, состоявшегося 16–20 сентября 2024 года в Центре международной торговли в Москве.

Международный форум — это площадка, где заинтересованные специалисты могут обсудить сложные клинические случаи, обменяться опытом, узнать о передовых научных исследованиях, консолидировать свои усилия в оказании онкологической помощи. Междисциплинарный формат форума объединяет онкологов, химио- и радиотерапевтов, анестезиологов, лучевых диагностов, организаторов здравоохранения и врачей по паллиативной помощи. Несмотря на невероятные достижения современной онкологии, в ряде случаев пациентам нужна своевременная, профессиональная паллиативная медицинская помощь, улучшающая качество и продолжительность их жизни, поддерживающая родственников. Поэтому тематика форума охватывает все направления и практические аспекты профилактики и диагностики онкозаболеваний, лечения, реабилитации и паллиативной медицинской помощи онкобольным. Автором и вдохновителем программы секции по паллиативной медицинской помощи вот уже седьмой год является доктор медицинских наук, профессор Абузарова Гузаль Рафаиловна, руководитель центра паллиативной помощи онкологическим больным МНИОИ им. П. А. Герцена. Участники секции 2024 года под ее руководством подготовили статьи для этого номера журнала.

В рубрике номера «Лекарственная терапия хронического болевого синдрома» вы ознакомитесь с материалом Абузаровой Г. Р. и Сарманаевой Р. Р. о болевых синдромах, наблюдающихся у онко-

больных и профилактике и лечении осложнений обезболивающей терапии. Благодаря обширному опыту высококвалифицированных специалистов представленный в статьях материал экспертного уровня освещает новый взгляд на старую проблему.

Ставшая традиционной рубрика «В помощь практикующему врачу» в этот раз поможет разобраться со сложными проблемами выявления и ведения на амбулаторном этапе неотложных состояний у онкологических больных, признанных нуждающимися в паллиативной медицинской помощи. Команда авторов из Республики Башкортостан под руководством главного внештатного специалиста по паллиативной медицинской помощи взрослому населению Минздрава республики Бакулиной И. А. представила свой многолетний положительный опыт. О терапии

острых психотических расстройств в паллиативной практике статью представила заведующая отделением психотерапевтической помощи ГБУЗ «Московский многопрофильный центр паллиативной помощи Департамента здравоохранения Москвы» Ткаченко А. А.

Хочу особо отметить новые вызовы и задачи, которые стоят перед службой паллиативной медицинской помощи страны, а именно эффективную интеграцию и своевременное взаимодействие со специализированной медицинской помощью и предоставление пациентам современных и востребованных технологических решений с целью улучшения их качества жизни, в том числе оптимальной нутритивной поддержки, подход к реализации которой направлен не на продление страданий, а на улучшение самочувствия больного. Обсуждение и решение этих и других актуальных вопросов представлено в рубриках «Новые технологии» и «Проблемы питания».

Уважаемые коллеги, желаю Вам интересного прочтения и использования в вашей практике материалов, представленных в журнале высококвалифицированными авторами.

С уважением к Вам и благодарностью за ваш труд

Д. В. Невзорова,

*главный редактор журнала «Pallium: паллиативная и хосписная помощь»,
главный внештатный специалист по паллиативной помощи Минздрава России,
директор Федерального научно-практического центра паллиативной медицинской помощи
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России,
председатель правления Ассоциации профессиональных участников хосписной помощи,
кандидат медицинских наук*



УДК 616–06

Болевые синдромы в практике онколога

Сарманаева Р. Р.^{1,2}, Абузарова Г. Р.^{1,2}

¹ Московский научно-исследовательский институт им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Сарманаева Регина Рашитовна — к.м.н., кандидат медицинских наук, врач-онколог центра паллиативной помощи онкологическим больным МНИОИ им. П. А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, ассистент кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А. И. Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. ORCID: 0000–0002–0727–5758. Author ID: 1125573. SPIN: 9095–9955. Тел. 8–916–115–16–26. E-mail: r.sarm@mail.ru

Абузарова Гузаль Рафаиловна — д.м.н., руководитель центра паллиативной помощи онкологическим больным МНИОИ им. П. А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А. И. Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. ORCID: 0000–0002–6146–2706.

Информация о финансовой поддержке: автор заявляет об отсутствии финансовой поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

В статье рассматриваются особенности острых болевых синдромов в онкологической практике, представлена классификация острых болевых синдромов, их особенности в зависимости от причины боли, варианты терапии болевых синдромов, а также особенности групп анальгетиков, активно применяемых для терапии боли.

Ключевые слова: острая боль, онкология, терапия.

Abstract

The article discusses the features of acute pain syndromes in oncological practice, presents the classification of acute pain syndromes, their features depending on the cause of pain, options for pain syndrome therapy, as well as the features of groups of analgesics actively used for pain therapy.

Keywords: acute pain, oncology, therapy.

Болевой синдром у онкологических пациентов входит в тройку основных жалоб, снижающих качество жизни онкологического пациента, наряду с тошнотой и слабостью. Болевой синдром возникает не только у пациентов паллиативного профиля, как долгое время считалось; данные зарубежных метаанализов показывают, что боль беспокоит 35,4% пациентов после радикального лечения, более половины пациентов (50,3%) — в период проведения противоопухолевого лечения и 54,6% пациентов — на поздних или терминальных стадиях [1]. Характер болевого синдрома в разных группах отличается. Так, у пациентов на этапах противоопухолевого лечения преобладают острые болевые синдромы, обусловленные диагностическими процедурами и проводимой терапией; боль, обусловленная онкологическим процессом или его осложнениями, наоборот, регрессирует на фоне лечения, что подтверждает эффективность противоопухолевой терапии. В группе паллиативных пациентов до-

минируют длительно существующие, изнуряющие хронические болевые синдромы с выраженными психогенными компонентами, требующие кроме анальгетической терапии дополнительное назначение адъювантной терапии.

Терапия хронического болевого синдрома (ХБС) у пациентов паллиативного профиля — серьезная проблема, которой в последнее десятилетие уделяется достаточное внимание: изданы клинические рекомендации по терапии ХБС у паллиативных пациентов, сформированы обучающие программы для врачей [2, 3]. Терапия болевого синдрома у пациентов в период проведения противоопухолевого лечения представляет не меньшую, а нередко и большую проблему, как уже было описано выше, 50,3% пациентов испытывают боль разной степени интенсивности, при этом каждый третий из них говорит о боли умеренной и выраженной, то есть когда неопиоидные анальгетики становятся малоэффективными. Одной из основных

Таблица 1
Классификация острой боли в онкологии

Причина острой боли	Варианты
Боль, обусловленная диагностическими процедурами	неинвазивные диагностические процедуры
	инвазивные процедуры
Боль, обусловленная противоопухолевым лечением	лекарственное лечение
	лучевая терапия
	хирургическое лечение (послеоперационная боль)
	малоинвазивные хирургические вмешательства
Боль, непосредственно обусловленная онкологическим процессом	
Боль, связанная с осложнениями опухолевого процесса	
Острая боль, в результате коморбидных состояний (не связанная с онкологическим процессом, его терапией и диагностикой)	

причин неадекватного контроля боли пациенты считают тот факт, что онколог занимается только терапией основного заболевания и не обращает внимания на жалобы пациента на боль или назначает препараты из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Часть пациентов не принимали назначенный им анальгетик из группы опиоидных, опасаясь развития нежелательных явлений, зависимости, плюс боязнь повредить свое тело, если не ощущать боль и др. Плохо контролируемый болевой синдром вызывает иммуносупрессию, нарушения ночного сна и двигательной активности, слабость, депрессию, приводит к снижению доверия к врачу, приверженности к лечению, незапланированным перерывам в лечении, а в целом к ухудшению онкологического прогноза [4, 5].

Терапия болевого синдрома у пациентов на этапах противоопухолевого лечения подразумевает:

1) терапию хронического болевого синдрома, которая проводится, следуя клиническим рекомендациям и практическим рекомендациям RUSCCO;

2) терапию острых болевых синдромов, которые осуществляются в зависимости от причины боли.

На основе анализа данных и собственного клинического опыта мы предлагаем классифицировать болевые синдромы, возникающие на этапе проведения противоопухолевой терапии следующим образом (табл. 1).

Наиболее часто встречающиеся болевые синдромы, обусловленные проводимой лучевой терапией или химиотерапией

Боль при проведении лучевой терапии костей скелета

При болевых синдромах, обусловленных метастатическим поражением костей скелета, с анальгетической целью, а также с целью локального контроля онкологического процесса активно применяется паллиативная лучевая терапия (ЛТ).

У 20–25% пациентов болевой синдром купируется полностью, у 40% выраженность боли снижается в 2 раза [6]. Сама лучевая терапия запускает воспалительную реакцию в костной мишени, повышает продукцию провоспалительных цитокинов, хемокинов, ионов водорода в облученных тканях, что у 40% пациентов приводит к обострению болевого синдрома и требует коррекции терапии: назначения дополнительных анальгетиков или повышения суточных доз ранее применяемого анальгетика [7, 8, 9]. Оптимальным анальгетиком в данной клинической ситуации является НПВП как основной препарат или как коанальгетик, за счет наличия противовоспалительного компонента.

Боль при радио- и химиоиндуцированных мукозитах

Лучевой и химиоиндуцированный мукозит — это воспаление и изъязвление слизистой оболочки как цитотоксический эффект лекарственной и/или лучевой терапии [10, 11]. Мукозит развивается у 20–40% пациентов на фоне лекарственной противоопухолевой терапии; при высокодозной химиотерапии гемобластозов это число возрастает примерно до 80%, а у больных раком головы и шеи, получающих химиолучевую терапию, — до 90% [10, 11]. Мукозит приводит к развитию болевого синдрома, усиливающегося при приеме пищи и разговоре, что приводит к снижению объема потребляемой пищи, а как результат — к нутритивной недостаточности. Около 15% пациентов вынуждены преждевременно прекратить лечение из-за возникших осложнений на фоне плохо купированного болевого синдрома, что ухудшает онкологический прогноз [12].

Послеоперационные болевые синдромы

Основным принципом послеоперационного обезболивания является проведение мультимодальной анальгезии, в основе которой заложены применение фармакологических и регионарных методов аналь-

гезии с включением неопиоидных анальгетиков, опиоидных анальгетиков при выраженных болевых синдромах, а также адъювантных препаратов, воздействующих на невропатический компонент боли. Неадекватно купированный послеоперационный болевой синдром зачастую приводит к хронизации боли, это резко снижает качество жизни пациента в дальнейшем даже при радикально выполненном лечении, особенно часто боль «хронизируется» после торакальных, ортопедических, нейрохирургических вмешательств. При этих болевых синдромах необходимо использовать только короткие формы опиоидов, например инъекции. Пролонгированные анальгетики (ТТС или таблетки) могут маскировать urgentные состояния и послеоперационные осложнения.

Боль, связанная с осложнениями опухолевого процесса

Неотложные состояния в онкологии — это осложнения, возникающие на фоне течения онкологического процесса, являющиеся жизнеугрожающими и/или которые могут привести к необратимым изменениям. Развитию неотложных состояний могут способствовать распространенность и локализация опухолевого процесса, метастазы и осложнения, связанные с противоопухолевым лечением [13].

Ряд из них сопровождается острой болью, что зачастую и служит отправной точкой поиска для дальнейшего устранения причины, приведшей к данному состоянию. Онкологические пациенты часто сообщают о боли как об основной жалобе при обращении за неотложной помощью [14]. Боль является основным симптомом при патологическом переломе костей или угрозе перелома опорной кости, компрессии спинного мозга, при тромбозах, ишемии, перфорации полого органа желудочно-кишечного тракта, инфицировании, выпотном плеврите и др.

Наиболее часто применяемые лекарственные препараты для терапии острой боли

Особенностью терапии острых болевых синдром является необходимость оперативного купирования боли, при неэффективности анальгетиков первой ступени незамедлительно назначаются анальгетики, обладающие более выраженным анальгетическим потенциалом.

Острая боль требует назначения препаратов с наиболее быстрым началом действия. Внутривенный способ введения рассматривается как самый быстрый путь из-за короткого промежутка времени между инъекцией и эффектом (максимум 15 минут) по сравнению с пероральным введением (до 60 минут),

но сопряжен с большим риском развития осложнений, поэтому не может рассматриваться как основной путь введения анальгетиков при острой боли [15]. Подкожный способ введения имеет более медленное начало и более низкий пик эффекта по сравнению с внутривенным путем, при этом технически проще в исполнении и вызывает минимум осложнений. Подкожно-жировой слой обладает густой сосудистой сетью, поэтому введенные подкожно лекарственные вещества быстро попадают в кровоток, оказывая действие быстрее, чем при пероральном приеме.

По литературным данным, нет существенной разницы в эффективности и переносимости при подкожном, внутривенном или внутримышечном введении анальгетиков у онкологических пациентов и при послеоперационных болевых синдромах [16].

Выбор анальгетика для терапии острой боли в онкологии определяется интенсивностью, сопутствующей патологией, оценкой ранее назначенной анальгетической терапии, особенностью болевого синдрома. Обычно инициальным препаратом являются НПВП, при их неэффективности проводится коррекция на препараты с более выраженным анальгетическим потенциалом, чем НПВП.

Нефопам

Нефопам — неопиоидный анальгетик центрального действия. Механизм действия нефопама обусловлен ингибированием обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина, что усиливает нисходящие тормозные серотонинергические и норадренергические влияния; кроме того, снижает активность N-метил-D-аспартатных (NMDA) рецепторов. Период полувыведения препарата составляет 3–5 часов, пиковая плазменная концентрация достигается через 15–20 минут после болюсного введения и через 30 минут после начала непрерывной инфузии. Стандартная доза для внутривенного введения составляет 20 мг [17]. Из особенностей препарата следует отметить способ введения нефопама — внутримышечно глубоко или в виде внутривенной инфузии в течение не менее 15 минут [18].

Тафалгин

Тафалгин является высокоспецифичным агонистом μ_1 -опиоидных рецепторов. Различают два подтипа μ -рецепторов: активация μ_1 -рецепторов вызывает выраженную аналгезию; активация μ_2 -рецепторов приводит к угнетению дыхания, нарушениям функции сердечно-сосудистой системы, другим опиоидиндуцированным нежелательным явлениям. Таким образом, высокая специфичность тафалгина к μ_1 -рецепторам обеспечивает отсутствие побочных эффектов, характерных для большинства наркотических опиоидных обезболивающих препаратов [19]. Дозу тафалгина, раствор для п/к введения, следует подбирать индивидуально до достижения адекватного обезболивания. Режим дозирования зависит от интенсивности боли и переносимости препарата.

Таблица 2
Опиоидные анальгетики для терапии острой боли [20–27]

А) Инъекционные формы

Препарат	Путь введения	Начало действия, мин	Продолжительность действия, ч	Анальгетический потенциал опиоида	Особенности
Морфина гидрохлорид	подкожно	10–15 10–15	4–6 3–5	1	
Оmnopон					выраженный спазмолитический эффект
Промедол	подкожно	10–20	2–4	0,3	обладает умеренным спазмолитическим и утеротонизирующим действием
Налбуфин	внутримышечно	10–15	3–6	1	

Б) Пероральные формы

Препарат	Путь введения	Начало действия, мин	Продолжительность действия, ч	Анальгетический потенциал опиоида	Особенности
Морфина гидрохлорид, таблетки	внутрь	40–60	4–6	1	препарат для терапии предсказуемых прорывов боли, невозможность применения при нарушении глотания
Раствор морфина для приема внутрь	внутрь	30–40	4–6	1	невозможность применения при нарушении глотания
Просидол	защечно	5–10	4–6	0,3	не применять при стоматите, мукозите; имеет выраженное спазмолитическое, сосудорасширяющее действие, высокий наркогенный потенциал
Бупраксон	сублингвально	30	5	75	нельзя применять при стоматите, мукозите и комбинировать с «чистыми агонистами» в связи с риском развития синдрома отмены

Таблица 3
Стратегия отмены опиоидных препаратов в различных клинических ситуациях [28]

Клиническая ситуация	Стратегия отмены	Риск развития физической зависимости
Краткосрочное применение (менее 2 недель)	- Постепенное снижение дозы требуется только, если имеет место остаточный болевой синдром - Если удалось полностью избавиться от причины боли, прием опиоида можно прекратить немедленно без постепенного снижения дозы	Крайне маловероятно
Прием препарата на протяжении 2–4 недель	- Дозу снижают на 10–50% в неделю - Если возникают признаки синдрома отмены¹, дозу препарата следует поднять до предыдущего уровня и в последующем уменьшить % снижения - При достижении самой низкой из возможных доз увеличивают промежуток времени между приемами препарата. Прекращают прием опиоидного препарата после того, как промежуток между приемами достигает 24 часов без признаков синдрома отмены	Вероятность развития зависимости неизвестна
Длительный прием (более 1 месяца)	- Дозу снижают на 10% в неделю - Если возникают признаки синдрома отмены¹, дозу препарата следует поднять до предыдущего уровня и продолжать снижение на 10% каждые 2 недели - При достижении самой низкой из возможных доз увеличивают промежуток времени между приемами препарата. Прекращают прием опиоидного препарата после того, как промежуток между приемами достигает 24 часов без признаков синдрома отмены	Существует вероятность развития физической зависимости
Длительный прием с наличием признаков психической зависимости	При возможности следует обратиться за консультацией к наркологу для подбора индивидуальной стратегии снижения дозы препарата	

¹ Тревожность, бессонница, боли в животе, рвота, диарея, обильное потоотделение, мидриаз, тремор, тахикардия или гусиная кожа.

Опиоидные анальгетики для терапии острой боли

Для терапии острой боли применяют опиоидные анальгетики в форме быстрого высвобождения препарата - в виде инъекций, защечных таблеток, раствора или капель для приема внутрь, таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Пролонгированные формы (ТТС и пролонгированные таблетки) применяются редко или с осторожностью, поскольку есть вероятность исказить клиническую картину и пропустить осложнения у нестабильных пациентов.

Отмена препарата

При разрешении причин, вызывающих боль, и регрессии болевого синдрома опиоидные анальгетики следует отменять. Отмена проводится, исходя из продолжительности приема ОА (см. табл. 3)

Заключение

Болевые синдромы в практике врача-онколога разнообразны и требуют быстрого подбора эффективной анальгетической терапии для сохранения пациенту приверженности в лечении и доверия врачу. Среди широкого спектра анальгетиков наша задача — правильно подобрать обезболивающую терапию, а при купировании болевого синдрома во-

время его отменить, тем самым снизив риск развития осложнений, ассоциированных с лекарственными препаратами.

Литература

1. Snijders R.A.H., Brom L., Theunissen M., van den Beuken-van Everdingen M.H.J. Update on Prevalence of Pain in Patients with Cancer 2022: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2023 Jan 18;15(3):591. doi: 10.3390/cancers15030591.
2. Клинические рекомендации «Хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи» (пересмотрены в 2023 г.). Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/400_2
3. Clinical Guidelines “Chronic pain syndrome in adult patients in need of palliative care” (revised in 2023). (In Russ.). Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/400_2.
4. Рекомендации по поддерживающей и сопроводительной терапии RUSSCO (пересмотрены в 2022 г., с поправками 2023 г.). Доступно по: <https://rosoncweb.ru/standarts/suptherapy/>.
5. [Recommendations on RUSSCO supportive and accompanying therapy (revised in 2022, with amendments in 2023). (In Russ.). Available at: <https://rosoncweb.ru/standarts/suptherapy/>. (In Russ.)].
6. Langford D.J., Paul S.M., Cooper B. et al. Comparison of subgroups of breast cancer patients on pain and co-occurring symptoms following chemotherapy. *Support Care Cancer* 24, 605–614 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2819-1>.
7. Posternak V., Dunn L.B., Dhruva A., Paul S.M., Luce J., Mastick J., Levine J.D., Aouizerat B.E., Hammer M., Wright F., Miaskowski C.

Differences in demographic, clinical, and symptom characteristics and quality of life outcomes among oncology patients with different types of pain. *Pain*. 2016 Apr;157(4):892–900. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000456.

6. Zelefsky M.J., Fuks Z., Hunt M., Yamada Y., Marion C., Ling C. C., Amols H., Venkatraman E. S., Leibel S. A. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Aug 1;53(5):1111–6. doi: 10.1016/s0360-3016(02)02857-2.

7. Kirou-Mauro A.M., Hird A., Wong J. et al. Has pain management in cancer patients with bone metastases improved? A seven-year review at an outpatient palliative radiotherapy clinic. *J Pain Symptom Manage*. 2009;37(1):77–84. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.12.014>.

8. Hird A., Chow E., Zhang L. et al. Determining the incidence of pain flare following palliative radiotherapy for symptomatic bone metastases: results from three canadian cancer centers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;7565962. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.10.044>.

9. MacLeod K., Laird B. J.A., Carragher N. O. et al. Predicting Response to Radiotherapy in Cancer-Induced Bone Pain: Cytokines as a Potential Biomarker? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2020; 32(10): 203–208 DOI: 10.1016/j.clon.2020.03.010.

10. Logan R.M., Al-Azri A.R., Bossi P. et al. Systematic review of growth factors and cytokines for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2020;28:2485–2498. doi:10.1007/s00520-019-05170-9.

11. Elad S. The MASCC/ISOO mucositis guidelines 2019: The second set of articles and future directions. *Support Care Cancer*. 2020;28:2445–2447. doi:10.1007/s00520-019-05153-w.

12. Pulito C., Cristaudo A., Porta C. et al. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. *J Exp Clin Cancer Res*. 2020 Oct 7;39(1):210. doi:10.1186/s13046-020-01715-7.

13. Iacobellis A., Perillo I. Iadevito et al. Imaging of oncologic emergencies *Seminars Ultrasound, CT, MRI*, 39 (2) (2018), pp. 151–166 doi:10.1053/j.sult.2017.12.001.

14. M. Sadik, K. Ozlem, M. Huseyin, B. et al. Ozgur Attributes of cancer patients admitted to the emergency department in one year *World J Emerg Med*, 5 (2) (2014), pp. 85–90, doi:10.5847/wjem.j.1920-8642.201.

15. Swarm R.A., Paice J. A., Anghelescu D. L. et al. Adult Cancer Pain, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw*, 17(8), 977–1007. Retrieved Jul 9, 2024, from <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0038>.

16. Fairbairn L., Schubert A., Deacon L. et al. A systematic review of subcutaneous versus intramuscular or intravenous routes of opioid administration on pain outcomes in cancer and post-surgical clinical populations — challenging current assumptions in palliative care practice. *Br J Pain*. 2023 Apr;17(2):152–165. doi:10.1177/20494637221135835.

17. Овечкин А. М. Роль и место нефопам (Акупана®) в схемах мультимодальной послеоперационной анальгезии (обзор литературы) // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2011. № 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-i-mesto-nefopama-akupana-v-shemah-multimodalnoy-posleoperatsionnoy-analgezii-obzor-literatury>.

18. Инструкция по применению препарата Нефопам <https://www.nefopam.ru/>.

19. Инструкция по применению препарата Тафалгин <https://www.vidal.ru/drugs/tafalgin?ysclid=m2hxdbgl78181567021>.

20. Инструкция по применению препарата Морфин гидрохлорид в ампулах <https://endopharm.ru/upload/iblock/4f3/4f3b9e8c9a95ba15c494036a8c2e9833.pdf>.

21. Инструкция по применению препарата Омнопон <https://endopharm.ru/upload/iblock/3a0/3a0d96e229cb5f6e5ab114d132768c8e.pdf>.

22. Инструкция по применению препарата Промедол <https://endopharm.ru/upload/iblock/09b/09b6fa4c273ec0b62b87f92787e9e6d5.pdf>.

23. Инструкция по применению препарата Налбуфин <https://endopharm.ru/upload/iblock/ac8/ac81d237b3640bce446f8836bf8c9385.pdf>.

24. Инструкция по применению препарата Морфин гидрохлорид в табл. <https://endopharm.ru/upload/iblock/f92/f927e710a948bd5b2cbd3ad4d5f89e0.pdf>.

25. Инструкция по применению препарата Морфин гидрохлорид в растворе для приема внутрь <https://endopharm.ru/upload/iblock/a1f/ff3t33u42utzk1dad6on0ase7zmvna6l.pdf>.

26. Инструкция по применению препарата Просидол <https://endopharm.ru/upload/iblock/6dc/6dce521697ab176e72123572ae074273.pdf>.

27. Инструкция по применению препарата Бупраксон <https://endopharm.ru/upload/iblock/ea3/ea3d690839bd2f721b9a6aa81e4af8b1.pdf>.

28. Каприн А.Д., Абузарова Г.Р., Невзорова Д.В., Алексеева Г.С., Гамеева Е.В., Геворков А.Р., Бычкова Н.М., Сарманаева Р.Р., Кузнецов С.В. Новые клинические рекомендации Всемирной организации здравоохранения по терапии онкологической боли у взрослых и подростков. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2021; 8(2): 90–108. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-2-9>.

Профилактика и лечение осложнений обезболивающей терапии в онкологии

Абузарова Г. Р.^{1,2}, Сарманаева Р. Р.^{1,2}

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Абузарова Гузаль Рафаиловна — доктор медицинских наук, руководитель центра паллиативной помощи онкологическим больным МНИОИ им. П. А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А. И. Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация; ORCID: 0000-0002-6146-2706.

Сарманаева Регина Рашитовна — кандидат медицинских наук, врач-онколог центра паллиативной помощи онкологическим больным МНИОИ им. П. А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, ассистент кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А. И. Савицкого ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-0727-5758; AuthorID: 1125573; SPIN: 9095-9955. Тел. 89161151626. E-mail: r.sarm@mail.ru

Информация о финансовой поддержке: автор заявляет об отсутствии финансовой поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

Болевые синдромы выявляются у 55% онкологических пациентов, получающих противоопухолевую терапию, и у 80–90% больных паллиативного профиля, получающих симптоматическое лечение. Основным методом контроля боли является фармакотерапия с использованием препаратов различных групп: неопиоидных и опиоидных анальгетиков. Все используемые обезболивающие средства имеют свои неблагоприятные явления (НЯ), которые могут привести к развитию urgentных состояний у ослабленных онкологических пациентов. Абсолютно безопасных анальгетиков не существует. Поэтому важно знать все детали о развитии возможных НЯ обезболивающей терапии и предотвращать их на ранних этапах, до возникновения тяжелых состояний у пациентов.

Ключевые слова: боль в онкологии, неблагоприятные явления неопиоидных анальгетиков, неблагоприятные явления опиоидов, лечение и профилактика неблагоприятных явлений фармакотерапии боли.

Abstract

Pain syndromes are detected in 55% of cancer patients receiving antitumor therapy and in 80–90% of palliative care patients receiving symptomatic treatment. The main method of pain control is pharmacotherapy using drugs of various groups: non-opioid and opioid analgesics. All painkillers used have their own adverse events (AES), which can lead to the development of urgent conditions in debilitated cancer patients. There are no absolutely safe analgesics. Therefore, it is important to know all the details about the development of possible AES in analgesic therapy and to prevent them in the early stages, before the onset of severe conditions in patients.

Key words: pain in oncology, adverse events of non-opioid analgesics, adverse events of opioids, treatment and prevention of adverse events of pain pharmacotherapy.

В чем состоит актуальность проблемы обезболивающей терапии в онкологии для современной России? В 2022 году в нашей стране на учете состояло 4 млн 23 тыс. пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО). Пятилетняя выживаемость составила 58,2%, годовая летальность — 19,5%. Умерли от опухолевых болезней 277 тыс. пациентов. Исходя из этих данных, число онкологических пациентов в России с болевыми синдромами складывается из 90% от числа умерших за 2022 год, что составляет около 250 тыс. пациентов; а также из 55% пациентов, получа-

ющих противоопухолевое лечение, что соответствует около 1 млн 750 тыс. человек.

В итоге мы видим, что обезболивание сегодня требуется более чем 1 млн 300 тыс. онкобольных. И это число больных без учета тех, кто находится в ремиссии 5 лет и более. А среди них около 1/3 нуждаются в лечении болевого синдрома, там боли слабые и умеренные, но они тоже требуют внимания. С чем можно сравнить цифру 1 млн 300 тыс. больных? Это почти соответствует населению пятого по числу жителей города России — Екатеринбург, составляющему 1 млн 377 тыс.

жителей. Думается, такое сравнение позволяет хорошо представить себе, насколько масштабна медицинская проблема, которую мы обсуждаем. Среди онкобольных с хроническим болевым синдромом (ХБС) на разных стадиях опухолевого процесса в наибольшей степени (70–90%) нуждаются в обезболивании пациенты с так называемой болью в конце жизни. На втором месте — 75% — люди, получающие паллиативное симптоматическое лечение. Третье и четвертое место (по 55%) занимают больные, получающие радикальное или паллиативное противоопухолевое лечение. Меньше всего обезболивание требуется пациентам в длительной ремиссии после терапии ЗНО (30%).

На первом этапе мы стараемся использовать все имеющиеся нефармакологические методы терапии боли. Прежде всего, это радиотерапия как один из самых эффективных способов контроля боли при метастазах в кости. В других случаях могут быть назначены ортопедические операции для стабилизации поврежденных метастазами костей скелета, стентирование желчных протоков, мочеточников, желудка, кишечника и иных полых органов. Некоторым больным требуется внутриартериальная химиоэмболизация опухолей либо интратекальная фотодинамическая терапия или интратекальная химиотерапия при канцероматозе брюшины.

При раке поджелудочной железы может быть осуществлена блокада чревного сплетения. Используются также нейрохирургические блокады и методы электростимуляции. На всех этапах диагностики ЗНО и противоопухолевого лечения мы используем фармакотерапию боли, назначаем лекарственные средства для ее полноценного контроля.

На сегодня фармакотерапия боли у онкобольных осуществляется препаратами четырех групп.

- ♦ Неопиоидные анальгетики: парацетамол, метамизол Na и НПВП — препараты первой ступени в терапии ноцицептивной боли.
- ♦ Слабые опиоиды — препараты терапии ноцицептивной умеренной боли — вторая ступень.
- ♦ Сильные опиоиды — препараты терапии ноцицептивной боли на третьей ступени.
- ♦ Антинейропатические средства: габапентиноиды и другие антиконвульсанты, антидепрессанты, местные анестетики.

Поэтому на всех этапах фармакотерапии боли возможны определенные «подводные камни», что определяет нашу тактику в случае возникновения осложнений и urgentных состояний при использовании различных противоболевых средств.

Например, при терапии боли неопиоидными анальгетиками у пожилых пациентов, у больных с циррозом печени или с множественными метастазами в печень период полувыведения парацетамола при даже однократном введении препарата увеличивается в 3 раза. Об этом необходимо помнить!

Одновременный прием даже маленьких доз алкоголя и парацетамола у пожилого человека способен

вызвать тяжелую дисфункцию печени вплоть до печеночной недостаточности.

Что же касается широкого применения другого неопиоидного анальгетика — метамизола натрия, то мы уверены, что Росздравнадзору пора обратить внимание на эту недопустимую коллизию. В одной ампуле лекарства содержится 2,5 г активного вещества. Но в инструкции указано, что максимальная разовая доза — это всего 1 г, а суточная — 2 г. Тем не менее некоторые врачи и медсестры не обращают на это внимание. Просто вводят больному по полной ампуле препарата 2–3 раза в сутки, поскольку препарат не учетный. Таким образом, за день пациент получает 5 или 7,5 г метамизола натрия, что в 2,5–3,5 раза больше максимальной суточной дозы — 2000 мг, или 2 г. Это может привести к тяжелым осложнениям, почечной недостаточности вплоть до гемодиализа.

В 2018 году в клинические рекомендации по применению НПВП были внесены дополнения, подробно описывающие ограничения по использованию этих неопиоидных анальгетиков у больных с целым рядом заболеваний. Данный документ напоминает, что для НПВП характерны не только желудочно-кишечные осложнения, но и нефрологические, гепатологические и кардиологические, вплоть до развития сердечно-сосудистых катастроф, а также многие другие. Нам надо всегда помнить, что многие онкологические больные являются пожилыми коморбидными пациентами. Поэтому врачам всех специальностей следует помнить про этот список ограничений к использованию НПВП.

Самые частые нежелательные явления

Согласно последнему перечню от 2023 г., разрешенных к применению в РФ неинвазивных опиоидных анальгетиков насчитывается всего 15 наименований. Это препараты в различных лекарственных формах: трансдермальные системы (пластыри), капсулы, таблетки и раствор для приема внутрь. Это трамадол, трамадол в комбинации с парацетамолом, тапентадол (две формы), пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин (просидол), морфин (5 лекарственных форм), оксикодон в комбинации с налоксоном, фентанил, бупренорфин в комбинации с налоксоном, и наконец, тримеперидин в таблетках.

Согласно этому же списку, также 8 опиоидных анальгетиков применяются в форме растворов для инъекций: трамадол, тримеперидин, фентанил, бупренорфин, морфин, комплексный препарат — омнопон, налбуфин, а также буторфанол.

К наиболее частым нежелательным явлениям со стороны опиоидных анальгетиков относятся следующие:

- ♦ угнетение дыхательного центра, затруднение дыхания (апноэ при передозировке);
- ♦ нарушения психики: спутанность сознания, бессонница;

- ♦ нарушения со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, непроизвольное подергивание мышц, сонливость;
- ♦ нарушения со стороны сосудов: приливы крови к лицу, снижение артериального давления;
- ♦ нарушения со стороны ЖКТ — тошнота, запор, боль в животе, анорексия, сухость слизистой оболочки полости рта, рвота;
- ♦ нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: гипергидроз, сыпь;
- ♦ общие расстройства и нарушения в месте введения: астения и зуд;
- ♦ при длительном применении в течение 1–2 недель (иногда в течение 2–3 дней) возможно развитие привыкания (ослабления обезболивающего действия) и опиоидной лекарственной зависимости.

Опиоидная седация — это одно из самых серьезных осложнений применения наркотических анальгетиков. Общеизвестно, что многие коллеги опасаются этого осложнения, но жизнь показывает, что оно не так страшно, если применять опиоидные анальгетики с осторожностью, постепенно повышая дозы от высоких доз слабых препаратов к низким дозам сильнодействующих.

Прием опиоидов, как правило, сопровождается седацией, которая обычно уменьшается в течение нескольких дней после начала приема препаратов. Для постепенного подбора дозы при умеренной боли можно в первые дни назначать опиоид вечером и на ночь, постепенно повышая его дозу и снижая, соответственно, дозу неопиоидного анальгетика. Если боль сильная и врачу необходимо назначить сильный опиоид (например, морфин), то начинать надо с титрации пероральным морфином. Это могут быть таблетки или раствор для приема внутрь по 10 мг; следует определить длительность эффективного обезболивания от одной дозы препарата и затем рассчитать суточную дозу. В дальнейшем надо перевести пациента на пролонгированные таблетки, которые пациент будет принимать 2 раза в сутки. Тем пациентам, у кого седация остается выраженной или усугубляется, рекомендуется снижать дозу опиоида, если, конечно, болевой синдром контролируется достаточно. В противном случае необходимо провести «ротацию» опиоидного препарата или рассматривать альтернативные инвазивные методы контроля боли.

Если у пациента возник «передоз»

На фоне прогрессирующей седации следует также уменьшить или прекратить прием адъювантных седативных средств из группы анксиолитиков. Дополнительно необходим прием достаточного количества жидкости для обеспечения форсированного диуреза.

При ургентных состояниях требуется введение дыхательных analeптиков кордиамина либо сульфокамфокаина. В рамках детоксикационной инфузионной терапии необходимо незамедлительное промывание

желудка, если препарат был пероральным, а также назначение сорбентов и солевых слабительных.

Введение налоксона является обязательным, когда частота дыхания снижается менее 8–10 в минуту. Но старайтесь не допускать столь сильной седации. Ведь после инъекции налоксона дыхание быстро нормализуется, но вместе с ним вернется сильная боль.

Поэтому до введения налоксона попробуйте применить несколько простых, но проверенных способов противодействия опиоидной седации. К ним относится акупунктура или акупрессура в точке жэнь-чжун (или «реанимационная точка»), которая находится на середине линии между верхней губой и носом), вдыхание резких запахов, например нашатырного спирта. Иногда оказывается полезным просто-напросто распахнуть окна. А если в доме найдется вентилятор — включить его и направить в лицо пациента. В результате таких стимулирующих воздействий у больного может наступить рефлекторный глубокий вдох. Тогда, если у пациента на каком-то этапе возник «передоз», можно обойтись без введения налоксона и разрушения налаженной с большим трудом системы опиоидного обезболивания.

Опиоидный запор, тошнота и риск падений

Одним из значимых и опасных осложнений приема наркотических анальгетиков являются опиоидная констипация (опиоидиндуцированный запор). Она способна спровоцировать кишечную непроходимость (или усугубить явления имеющейся частичной кишечной непроходимости) и другие опасные нежелательные эффекты. Данные последних метаанализов по этой теме говорят, что частота запоров достигает 50–80% у пациентов, получающих опиоидную терапию. Существуют определенные физиологические факторы, которые способствуют констипации при приеме опиоидов:

- ♦ возраст (пожилые пациенты чаще сталкиваются с этой проблемой);
- ♦ пол (женщины чаще страдают от запоров);
- ♦ наличие коморбидной патологии (например, диабет, заболевания щитовидной железы).

Кроме того, следует учитывать тип и дозы опиоидов (высокие дозы и сильные опиаты чаще вызывают запоры), а также применение сопутствующих препаратов (например, антидепрессанты, противогистаминные средства усугубляют запоры).

У онкологических пациентов эти факторы усугубляются недостаточным потреблением общего объема пищи на фоне нутритивной недостаточности и раковой анорексии, недостаточным потреблением воды и клетчатки, низкой физической активностью из-за слабости, а также постоянным стрессом и изменением привычного режима жизни при проведении противоопухолевой терапии.

Для профилактики кишечной непроходимости, которая может развиваться из-за опиоидной констипации, необходимо заранее, при первичном назначении опиоидов информировать пациентов об этом неблагоприятном явлении и оговаривать выполнение следующих мер:

- ♦ соблюдение водного режима, особенно в жаркую погоду;
- ♦ соблюдение диеты, богатой клетчаткой, прием биодобавок с растительной клетчаткой с едой (по возможности);
- ♦ профилактическое назначение слабительных (лактолоза и другие);
- ♦ облегчение опорожнения кишечника за счет применения слабительных осмотического действия, увеличивающих адсорбцию воды в кишечнике (лактолоза, макрогол и др.);
- ♦ назначение препаратов, стимулирующих функцию толстой кишки (сенна, бисакодил, натрия пикосульфат);
- ♦ применение препаратов, стимулирующих работу тонкой кишки (касторовое, вазелиновое масло);
- ♦ регулярные очистительные клизмы, помогающие при неэффективности слабительных.

В случае, когда риски возникновения запоров очень велики или у пациента уже есть явления констипации или частичной кишечной непроходимости, следует назначать комбинированные препараты, которые в своем составе содержат опиоид и антагонист опиоидов — налоксон. В нашей стране зарегистрированы и производятся два таких препарата: бупраксон (бупренорфин + налоксон) в таблетках подъязычных и пероральные таблетки налоксон/оксикодон. Действие этих препаратов основано на особенности фармакокинетики антагониста опиоидов — налоксона, который практически не всасывается при приеме внутрь (всего 3–4%), а основная его часть поступает в кишечник и блокирует $\mu 2$ -опиоидные рецепторы, что препятствует связи с ними основного опиоидного анальгетика (оксикодона или бупренорфина), поэтому опиоидиндуцированный запор не возникает.

Риск головокружений и падений у пожилых пациентов

У части пациентов прием опиоидов вызывает головокружение и повышает риск падений. Это происходит из-за того, что указанные препараты стимулируют триггерные зоны хеморецепторов, расположенных не только в ЖКТ, но и в вестибулярном аппарате. Риск падений значительно повышен у пожилых и хрупких пациентов. Падения могут привести к тяжелым последствиям: ушибам мягких тканей, обширным гематомам, травмам, переломам костей скелета. До 70% паллиативных пациентов с переломами шейки бедра не переживают 3 месяцев и погибают от осложнений. Не все падения приводят к физическому травматизму,

но могут стать причиной чувства страха и ограничить физическую активность.

В числе лекарственных препаратов, ассоциированных с повышенным риском падений, кроме опиоидов выделяют неврологические и психотропные препараты с седативным эффектом, противоэпилептические препараты. Для предотвращения риска падений рекомендуется медленная титрация дозы опиоидных препаратов.

У пожилых пациентов в отдельных случаях, при интенсивных болях, нужен более сильный препарат, но начинать терапию следует со слабого или низкой дозы сильного анальгетика для определения индивидуальной чувствительности к этому препарату и, только убедившись в хорошей переносимости, постепенно повышать дозу до той, что полноценно контролирует боль.

Ни в коем случае нельзя сочетать опиоиды с бензодиазепинами при первичном назначении опиоидов.

Главное для профилактики падений пациентов при приеме опиоидов — это организация безопасной окружающей среды для онкобольных, где риск падений снижен. Необходимо информировать пациента, его родственников и медицинский персонал в отношении повышенного риска падений у этого человека, о необходимости использования им трости, ходунков и прочих приспособлений. Следует убрать ковры и другие покрытия, покрывающие пол в комнате пациента, межкомнатные пороги в помещении выделить цветом, следить за передвижением больного, напоминать ему о препятствиях на пути и пр.

Опиоидные тошнота и рвота — это другие, нередко мучительные для больного осложнения терапии боли. Длительно существующая тошнота и рвота ведут к дегидратации и нарушениям электролитного обмена (как правило, метаболическому алкалозу и гипокалиемии), а в дальнейшем — к нутритивной недостаточности, раковой саркопении и кахексии. Рвота в ночное время или у лежащих ослабленных пациентов может привести к попаданию в дыхательные пути кислого желудочного содержимого, с развитием рефлексорного приступа асфиксии, а в дальнейшем — острого аспирационного пневмонита. Подобные неблагоприятные явления необходимо заблаговременно купировать, снизив дозу наркотических анальгетиков или заменив один из них на другой, или предложив пациенту рассасывать маленькие кусочки льда из воды с лимоном. Существует большой перечень средств для фармакотерапии тошноты и рвоты, а именно назначение:

- ♦ дофаминергического препарата галоперидола;
- ♦ прокинетики с дофаминергическими дополнительными свойствами: метоклопрамида, мотилиума, либо стимулятора моторики ЖКТ ганатона;
- ♦ избирательного антагониста серотониновых рецепторов 5-НТ₃ — ондансетрона;
- ♦ атипичного антипсихотика класса тиенобензодиазепинов — оланзапина;

♦ фиксированной комбинации нетупитанта — селективного антагониста рецепторов нейрокина-1 и субстанции P, а также палоносетрона — антагониста рецептора 5-HT₃.

Терапия прорывов боли

Под прорывной болью понимают некий эпизод сильной боли, которая возникает у пациентов, получающих стабильную опиоидную терапию в режиме, позволяющем контролировать постоянную боль на уровне слабой — до 3 баллов по шкале от 0 до 10.

Во время терапии тяжелого ХБС у онкобольных, получающих сильные опиоиды замедленного высвобождения, в большинстве случаев возникают прорывы боли, обусловленные произвольными или непроизвольными действиями или процедурами. К ним относятся, например, кашель, икота, тенезмы или боль при движении, при проведении клизмы, боль при санации трахеи и др.

Для предотвращения прорыва боли необходимо назначить дополнительный анальгетик с быстрым высвобождением, а именно: раствор морфина для приема внутрь от 10 мг и выше, морфин по 5 или 10 мг в таблетках быстрого высвобождения, просидол 20 мг под язык или парентеральное введение морфина, омнопона или тримеперидина подкожно или внутривенно.

При постоянном введении указанных препаратов парентерально следует избегать внутримышечных инъекций, а также:

♦ не следует одновременно назначать опиоиды разных групп (морфин и бупренорфин, фентанил и бупренорфин);

♦ нельзя применять трамадол для терапии прорывов боли, если пациент принимает тансдермальную терапевтическую систему фентанила в дозах более 25 мкг в час или морфин перорально более 30 мг в сутки внутрь;

♦ если в течение нескольких дней приходится применять 3–4 «экстренные» дозы для купирования прорыва боли, то следует повысить дозу основного опиоидного препарата.

Если пациент плохо переносит опиоидную терапию, мы можем сменить препарат, назначить принципиально другое лекарственное средство. В нашей стране это возможно, поскольку именно российские фармакологи разработали анальгетик, практически лишенный опиоидных побочных эффектов.

Смена классического опиоида на другой тип анальгетика

Начиная с 2004 года в нашей стране велись работы по скринингу пептидов, которые могли бы быть использованы в качестве веществ с обезболивающим

эффектом. В результате в 2006 г. выбор остановился на молекуле тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амида. Ее признали наиболее перспективным тетрапептидом для дальнейших исследований и разработки лекарственного препарата. Новая субстанция, и она уже зарегистрирована как обезболивающий препарат под названием «Тафалгин». Он имеет только инвазивную форму для введения в виде подкожных явлений.

Особенностью препарата является его высокоспецифичное воздействие на $\mu 1$ -опиоидные рецепторы, препарат практически не взаимодействует с $\mu 2$ и остальными опиоидными рецепторами. Это очень важно в ракурсе потенциальных побочных эффектов препарата, таких как седация, депрессия дыхания, тошнота и рвота, риск падений, констипация и др.

Продукты метаболизма тафалгина безопасны, поскольку это аминокислоты и дипептиды, кроме того, препарат не кумулируется в организме при многократном подкожном введении.

При плохой переносимости опиоидных анальгетиков мы обращаемся за консультацией и за помощью к коллегам — нейрохирургам, которые применяют для лечения боли у паллиативных онкологических пациентов следующие методы:

1. Нейролитическая блокада и радиочастотная абляция чревных нервов.

2. Транскутанная нейролитическая блокада чревного сплетения с КТ и рентген-контролем.

3. Эндоскопический нейролизис чревного сплетения.

4. Интратекальная опиоидная терапия (катетеры, порты, помпы).

5. Нейролитическая блокада и радиочастотная абляция верхнего подчревного сплетения.

6. Нейролитическая блокада и радиочастотная абляция непарного ганглия.

7. Радиочастотная абляция межреберных нервов.

8. Радиочастотная абляция надлопаточного нерва.

9. Вертебропластика, кифопластика, остеопластика.

Все перечисленные методы высокоэффективны в опытных руках, но и они имеют свои ограничения и побочные явления, что является отдельной темой для обсуждения и публикации.

Таким образом, в лечении ХБС у онкологических пациентов очень важно не допускать выраженных побочных явлений анальгетиков, вовремя их профилактировать, выбирая наиболее безопасный препарат каждому конкретному пациенту. Необходимо помнить о возможных побочных явлениях, которые могут развиваться сразу после начала приема анальгетика или в отдаленном периоде. Все в руках врача-клинициста: и качество жизни пациента и качество обезболивающей терапии.

«Спешите делать добро!» — к этому призывал апостол Павел, и мы — паллиативные специалисты как никто другой знаем, как важно это делать вовремя.

Неотложные состояния при оказании паллиативной медицинской помощи онкологическим пациентам на амбулаторном этапе наблюдения

Бакулина И. А.¹, Кокина Н. В.², Иванова Е. В.², Исангулова Э. А.², Саяхов Р. Р.³, Селезнева Н. И.²

¹ ГБУЗ «Республиканский клинический госпиталь ветеранов войн», г. Уфа

² ГБУЗ РБ «Поликлиника № 46», г. Уфа

³ ГБУЗ РБ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г.Куватова», г. Уфа

Бакулина Ирина Александровна — главный внештатный специалист по паллиативной медицинской помощи взрослому населению Минздрава РБ, ГБУЗ «Республиканский клинический госпиталь ветеранов войн», начальник отдела по организации и развитию паллиативной медицинской помощи ГБУЗ «Республиканский клинический госпиталь ветеранов войн». Адрес: Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Тукаева, д. 48. Тел. 8–347–250–76–96. E-mail: bakulinalA@doctorrb.ru

Кокина Наталья Валерьевна — кандидат медицинских наук, главный врач ГБУЗ РБ «Поликлиника № 46» г. Уфа. Адрес: Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Софьи Перовской, д. 38. E-mail: kokonata@mail.ru

Иванова Елена Владимировна — кандидат медицинских наук, врач-невролог, заместитель главного врача по медицинской

части ГБУЗ РБ «Поликлиника № 46» г. Уфа. Адрес: Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Софьи Перовской, д. 38.

E-mail: elenaivanovaufa@mail.ru

Исангулова Эльза Артуровна — кандидат медицинских наук, врач по паллиативной медицинской помощи ГБУЗ РБ «Поликлиника № 46» г. Уфа. Адрес: Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Софьи Перовской, д. 38. E-mail: eyangirova@mail.ru

Саяхов Руслан Рустэмович — врач-нейрохирург ГБУЗ РБ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г.Куватова.

E-mail: ruslansajahov@gmail.com

Селезнева Наталья Ивановна — врач по паллиативной медицинской помощи (выездная бригада) ГБУЗ РБ «Поликлиника № 46» г. Уфа. Адрес: Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Софьи Перовской, д. 38. E-mail: vtasha_200808@mail.ru

Аннотация

Одной из сложных и все еще нерешенных проблем является оказание медицинской помощи пациентам с распространенными формами злокачественных новообразований (ЗНО) в ситуациях, когда исчерпаны возможности радикального лечения, страдающим от сильной боли и других мучительных проявлений болезни. В связи с тем, что спектр онкологических заболеваний широк, неотложная онкология может затрагивать разнообразные по локализации и характеру urgentные клинические состояния. Улучшение терапевтических возможностей ведения таких больных диктует необходимость обратить особое внимание на диагностику и лечение угрожающих жизни осложнений. Неотложные состояния в онкологии включают в себя клинические состояния, которые могут быть результатом декомпенсации сопутствующей патологии, осложнениями диагностических или лечебных процедур или следствием прогрессирования ЗНО. Проявление подобной клинической ситуации зачастую требует применения специфического алгоритма коррекции, который может не быть напрямую связан с противоопухолевым воздействием. К наиболее часто встречающимся неотложным состояниям относятся: острая кишечная непроходимость, тромбозы, фебрильная нейтропения, кровотечения, синдром сдавления верхней полой вены, синдром компрессии спинного мозга. В данной статье представлены клинические случаи неотложных состояний у паллиативных онкологических больных из нашей собственной практики.

Ключевые слова: паллиативная медицинская помощь, онкология, неотложные состояния.

Abstract

One of the complex and still unresolved problems is the provision of medical care to patients with widespread forms of malignant neoplasms in a situation where the possibilities of radical treatment have been exhausted, suffering from severe pain and other painful manifestations of the disease. Due to the fact that the spectrum of oncological diseases is wide, emergency oncology concerns various emergency clinical conditions in localization and nature. Improving the therapeutic possibilities of managing such patients dictates the need to pay special attention to the diagnosis and treatment of life-threatening complications. Urgent conditions in oncology include clinical conditions that may be the result of a decompensation of concomitant pathology, complications of diagnostic or therapeutic procedures, or a consequence of the presence of a tumor process. The manifestation of such a clinical situation often requires the use of a specific correction algorithm, which may not be directly related to the antitumor effect. This article presents clinical cases of urgent conditions in palliative care in managing cancer patients. Emergency conditions in oncology include clinical conditions that may result from decompensation of concomitant pathology, complications of diagnostic or therapeutic procedures, or a consequence of the presence of a tumor process. The manifestation of such a clinical situation often requires the use of a specific correction algorithm, which may not be directly related to the antitumor effect. The most common emergency conditions include: acute intestinal obstruction, thrombosis, febrile neutropenia, bleeding, superior vena cava compression syndrome, and spinal cord compression syndrome. This article presents clinical cases of emergency conditions in palliative practice in the management of cancer patients.

Key words: palliative care, oncology, emergency conditions.

Введение

При оказании паллиативной медицинской помощи, на амбулаторном этапе, врачи часто встречаются с неотложными состояниями, характеризующими клинически значимые события на фоне основного заболевания и требующие отдельного алгоритма коррекции [11]. Осложнения ЗНО чаще возникают у пациентов с III и IV стадией рака, что значительно отягощает течение болезни, ограничивает физические возможности, усиливает психоэмоциональное состояние и ухудшает качество жизни. Своевременные диагностика и профилактика неотложных состояний в онкологии позволяют проводить специальную и симптоматическую терапию, которая продлевает жизнь и повышает ее качество у данной категории пациентов [3].

Неотложные состояния в онкологии могут быть следствием декомпенсации сопутствующей патологии в связи с тем, что преобладающее большинство пациентов — это старшая возрастная группа, имеющая высокую вероятность тяжелой сопутствующей патологии.

Также эти состояния могут быть вызваны органическими изменениями, возникающими на фоне опухолевого процесса: сдавление внутренних органов, прорастание в крупные сосуды и нарушение кровоснабжения или лимфооттока. Необходимо отметить токсичность лекарственной и лучевой терапии, проведение хирургических манипуляций, которые могут способствовать возникновению urgentных ситуаций [11].

Неотложные состояния при оказании паллиативной медицинской помощи

Острая кишечная непроходимость (ОКН) опухолевой этиологии

Чаще проявляется обтурационной непроходимостью, и в преобладающем числе случаев причина ее локализуется в толстой кишке. Острая кишечная непроходимость является осложнением колоректального рака, которая возникает у 15–20% больных, может наблюдаться во всех возрастных группах, но чаще — у пациентов старше 50 лет [5, 8, 16]. При ЗНО тонкой кишки и доброкачественных опухолях кишечника ОКН наблюдается значительно реже. Обтурация может возникнуть вследствие перекрытия просвета кишки как первичной опухолью кишечника, так и сдавлением опухолью извне, исходящей из соседних органов и тканей. Рак толстой кишки является одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований как в России, так и во всем мире [7, 23].

Повышенный риск тромбообразования

У онкологических пациентов высокий риск развития тромботических осложнений, которые

ухудшают исходы противоопухолевого лечения и занимают лидирующие позиции среди причин смерти. В современных исследованиях показано, что у онкологических пациентов повышается риск развития тромботических осложнений в 4–7 раз, а некоторые опухоли с агрессивным течением могут повышать риск тромбоза в 40–60 раз. На аутопсии признаки тромбоэмболических осложнений выявляются у 50% онкологических пациентов; тромбоэмболия легочной артерии была причиной смерти у 15% больных, а у 43% пациентов — фоном для других смертельных осложнений [4, 25, 26, 29].

Онкологические больные с тромбозами чаще имеют отдаленные метастазы, а однолетняя выживаемость у таких пациентов хуже, чем у больных без тромбозов. При ЗНО чаще наблюдаются факторы, способствующие возникновению тромбоза, а именно: состояние гиперкоагуляции (за счет поступления в кровь из опухоли высокоактивного тканевого фактора, несущего микрочастицы, ракового прокоагулянта, провоспалительных цитокинов, нейтрофильных внеклеточных ловушек, подопланина и т.д.); повреждение сосудистой стенки; венозный стаз [9].

Фебрильная нейтропения

У онкологических пациентов более 70% всех фебрильных состояний наблюдается в течение 4–6 недель после окончания цитостатической терапии. Надир уровня лейкоцитов достигается на 12–14-й день после начала терапии [18]. Риск фебрильной нейтропении различается в зависимости от нозологии и использованного режима лекарственной терапии. Максимальная частота этого вида осложнений наблюдается при острых лейкозах (до 95%), а при терапии солидных опухолей встречается значительно реже: при раке предстательной железы — 1%, при раке молочной железы — 4%, при раке толстой кишки — 5%, при раке легкого — 10% [11].

Синдром компрессии спинного мозга

Одним из тяжелых осложнений метастатического поражения позвоночника является синдром компрессии спинного мозга, который встречается в 50–70% случаев при диссеминации злокачественных опухолей, чаще наблюдается при раке молочной железы, предстательной железы, легкого, щитовидной железы, почки (37–84% всех случаев всех костных метастазов) [6]. Синдром компрессии спинного мозга развивается у 8% больных с метастатическим поражением костной ткани [21] и возникает вследствие компрессии и/или образования экстрадурального мягкотканого компонента при метастатическом поражении позвонков: грудных (70%), пояснично-крестцовых (20%) и шейных (10%). Клиническая картина характеризуется развитием неврологического дефицита различной степени выраженности [12].

Кровотечения различной этиологии

На поздней стадии онкологического заболевания кровотечение в до 5% случаев является причиной смерти. Массивное наружное кровотечение встречается реже, чем скрытое внутреннее. Наружное кровотечение может вызываться первичной опухолью или метастазами, а также быть связано с лекарственными средствами или сопутствующим заболеванием. Возможны следующие проявления кровотечений: рвота кровью, мелена; ректальное, вагинальное или носовое кровотечение; кровохарканье; кровотечение из опухолевой язвы; гематурия [14].

Также причинами кровотечения могут быть: тромбоцитопатии в результате замещения костного мозга опухолевыми клетками (острый миелоидный лейкоз, миелома); лекарственные средства (химиотерапия, карбамазепин, гепарин); идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура; сепсис; диссеминированное внутрисосудистое свертывание; нарушения коагуляции при тяжелой печеночной недостаточности; дефицит фитоменадиона (витамин K₁); ДВС-синдром [14].

Плохо контролируемая боль. Прорывы боли

На раннем этапе диагностики онкологического заболевания распространенность боли оценивается в 50%, как правило, это слабая или умеренная боль. В дальнейшем, на поздних стадиях, ее распространенность возрастает до 75%. Согласно метаанализу, распространенность боли у лиц, перенесших противоопухолевое лечение, составляет 33%. Боль, обусловленная противоопухолевой терапией, как правило, имеет нейропатический характер [1, 22]. В онкологии кроме острой и хронической боли выделяют особый вид — прорывную боль. Это эпизод сильной боли, возникающей у пациентов, получающих стабильную опиоидную терапию. Некупируемую боль всегда следует рассматривать как неотложное состояние [14, 20].

Передозировки опиоидами

По данным ВОЗ (2019), от передозировки опиоидами умерло более 125 тыс. человек. Случаи передозировки, не приводящие к летальному исходу, встречаются значительно чаще [27, 28].

Причинами передозировки опиоидными препаратами у онкологических пациентов являются [14]:

- ♦ накопление препарата в связи с использованием опиоида с длительным периодом полувыведения (метадон);
- ♦ замедленное выведение опиоидных метаболитов вследствие почечной недостаточности (морфин);
- ♦ лекарственное взаимодействие (например, фентанил и кларитромицин);
- ♦ передозировка опиоидов (боль, плохо купируемая опиоидами; ошибки при назначении/введении препарата).

Синдром лизиса опухоли

Синдром лизиса опухоли — состояние, дебютирующее в течение 48–72 часов после начала химиотерапии и сопровождающееся массивным распадом опухолевых клеток с последующими метаболическими нарушениями. Для раннего выявления этого состояния на амбулаторном этапе пациент должен находиться под динамическим наблюдением специалистов, чтобы развивающиеся метаболические изменения не вызвали осложнения: острое повреждение почек, полиорганную недостаточность и летальный исход [13, 24]. Синдром лизиса опухоли чаще всего наблюдается при неходжкинской лимфоме и других гемобластозах: лимфома Беркитта, острый лимфобластный лейкоз и острый миелоидный лейкоз. Имеются данные о синдроме лизиса опухоли, связанном с лучевой терапией, кортикостероидами, гормональными агентами, модификаторами биологического ответа и моноклональных антител и общей анестезией. Развитие синдрома лизиса опухоли может быть при интратекальном введении химиотерапии и при химиоэмболизации [10, 17, 24].

Синдром сдавления верхней полой вены

Синдром верхней полой вены (СВПВ) — неотложное состояние, связанное с нарушением кровообращения в бассейне верхней полой вены. Необходимо отметить, что СВПВ чаще встречается при мелкоклеточном раке легкого, чем при других морфологических формах; на втором месте — плоскоклеточный вариант данного заболевания. Реже синдром сдавления верхней полой вены встречается при аденокарциномах и других гистологических формах рака легкого. При лимфомах СВПВ вызывают преимущественно диффузные крупноклеточные или лимфобластные формы с локализацией в переднем средостении [15].

Анализ причин развития синдрома сдавления верхней полой вены показал, что на первом месте — рак легкого, и в 80% случаев синдром развивается при поражении правого легкого. К злокачественным опухолям, которые наиболее часто (80–90%) осложняются синдромом СВПВ, относятся: рак легкого (чаще правосторонний), неходжкинские лимфомы, метастатические формы рака молочной железы, герминогенных опухолей, желудочно-кишечного тракта, мягкотканые саркомы, особенно злокачественная фиброзная гистиоцитома, меланома [15, 19].

Клинические примеры неотложных состояний в практике врача по паллиативной медицинской помощи в ГБУЗ РБ «Поликлиника № 46» г. Уфа

Служба паллиативной медицинской помощи на поликлиническом этапе осуществляет свою де-

тельность с 2015 г. Врач кабинета паллиативной медицинской помощи работает в содружестве с врачом выездной бригады и врачами других отделений поликлиники, в первую очередь с участковыми врачами.

В поликлинике имеется регистр пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи. Важно отметить, что в структуре заболеваемости профиль обратившихся за паллиативной медицинской помощью выходит за рамки стандартной терапевтической помощи, увеличивается за счет онкологических и неврологических заболеваний. По числу обратившихся за медицинской помощью преобладают онкологические заболевания, составляя 72% от общего количества наблюдаемых больных.

Пациент Г., 62 года, наблюдался в ГБУЗ РБ «Поликлиника № 46» г. Уфа с июля 2022 г. с диагнозом «рак предстательной железы ст. IV гр. 4 Т3N1M1». Осложнение: ХБС 2 балла по ШВО (контроль боли адекватный).

Анамнез заболевания: болен с февраля 2022 г., с августа 2022 г. по февраль 2023 г. прошел 10 курсов химиотерапии доцетакселом. В динамике дважды подтвержденный рост ПСА (7 нг/мл, 10,53 нг/мл). С декабря 2023 г. пациент включен в регистр паллиативных пациентов. МРТ ОМТ от 05.02.2024 - заключение: МР-картина ВІ предстательной железы с вовлечением прилежащих органов и структур, метастазы в подвздошные лимфатические узлы, кости, по брюшине и в клетчатку таза, состояние после лечения. В сравнении с МРТ органов малого таза от 13.12.2023 — прогрессирование опухолевого процесса.

15.03.2024 вызов врача выездной бригады с жалобами на кал с примесью алой крови, слабость, головокружение, снижение давления. Данные жалобы беспокоят около 2 дней, начал лечение самостоятельно, свечи «Релиф» и диосмин + флавоноиды 1000 мг в таблетках, лечение без эффекта.

Объективно — состояние средней степени тяжести, АД 90/60 мм рт.ст., ЧСС 90 в минуту. С подозрением на кишечное кровотечение пациент направлен в хирургическое отделение клинической больницы скорой медицинской помощи (КБСМП).

Из стационарной карты больного: пациент доставлен в КБСМП с подозрением на желудочно-кишечное кровотечение.

При пальцевом ректальном исследовании: кал с примесью крови, отмечается умеренное сужение просвета кишки за счет сдавления извне.

В общем анализе крови (от 15.03.2024) обращают внимание признаки анемии: эритроциты $2,57 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $7,1 \times 10^9/л$, гемоглобин 74 г/л, тромбоциты $314 \times 10^9/л$.

ЭГДС (15.03.2024) — заключение: кандидомикоз пищевода, поверхностный гастродуоденит.

Биохимический анализ (15.03.2024): СРБ 54,1 мг/л, АСТ 51,9 Ед/л, АЛТ 18,4 Ед/л, глюкоза венозной крови

4,48 ммоль/л, мочевины крови 5,5 ммоль/л, креатинин крови 65 мкмоль/л, общий билирубин 6,6 мкмоль/л, исследование уровня общего белка в крови 52,5 г/л.

КТ ОМТ (15.03.2024): КТ-картина ВІ предстательной железы с признаками инвазии в ректосигмоидный отдел прямой кишки. Метастатическое поражение внутригрудных, внутрибрюшных, забрюшинных и паховых лимфоузлов. Диффузное mts-поражение костной ткани. Асцит. Правосторонний экссудативный плеврит.

Колоноскопия (17.03.2024) — заключение: источник кровотечения не выявлен.

Проведено лечение: спазмолитическая, кровоостанавливающая, гепатопротекторная и антибактериальная терапия, переливание эритроцитарной взвеси и лейкоцедуцированной, свежзамороженной плазмы (фильтрованной).

Кровотечение остановлено. Через 8 дней (23.03.2024) пациент выписан с улучшением, без признаков желудочно-кишечного кровотечения.

Пациентка Н., 69 лет, наблюдалась в ГБУЗ РБ «Поликлиника № 46» г. Уфа с 2012 г. с диагнозом «рак шейки матки ст. IIIб гр. 3. Т3N0M0». Сопутствующий диагноз «Двусторонний деформирующий коксартроз II стадии, хроническое рецидивирующее течение. Смешанная контрактура обоих тазобедренных суставов. НФС 2». Осложнение основного: ХБС 2 балла по ШВО.

Болевой анамнез: боли внизу живота, в поясничном отделе позвоночника, тазобедренных суставах, резко усиливающиеся при любой физической нагрузке и в ночное время. С мая 2023 г. в связи с неэффективностью нестероидных противовоспалительных препаратов переведена на фентанил пластырь трансдермальный 25 мкг/ч, прегабалин 150 мг в сутки перорально.

05.09.2023 вызов врача выездной бригады. Из анамнеза: заболела остро около суток назад, с 04.09.2023, когда появились сильная тошнота, головная боль и приступы рвоты до 8 раз в сутки. За медицинской помощью не обращалась, препараты не принимала. 05.09.2023 самочувствие без улучшения, дочь вызвала врача на дом. Со слов дочери, жалобы на тошноту, рвоту, головные боли, слабость, сонливость, спутанность сознания.

Объективно: состояние средней степени тяжести, сознание ясное, заторможена, на вопросы отвечает не сразу, во времени не ориентируется. АД 90/60 мм рт.ст. ЧСС 80 в минуту.

При сборе анамнеза выявлено, что в качестве противоболевой терапии пациентка получает фентанил пластырь трансдермальный в дозировке 25 мкг/ч. При физикальном обследовании на теле было выявлено 5 пластырей фентанила трансдермального по 25 мкг/ч. Апплицируя новые пластыри, она не снимала предыдущие. В связи с жалобами и тяжестью состояния госпитализирована в ГБУЗ РБ «ГКБ № 21» г. Уфы в отделение токсикологии.

При поступлении проведена КТ головного мозга: КТ-признаки хронической цереброваскулярной недостаточности на фоне церебрального атеросклероза, атрофических процессов паренхимы головного мозга.

Находилась на госпитализации с 05.09.2023 по 12.09.2023 с диагнозом «острое отравление опиатым анальгетиком (передозировка) средней степени тяжести». Проведена дезинтоксикационная и гастропротективная терапия. Пациентка выписана с улучшением на 7-е сутки.

Проведена беседа о режиме, кратности и правилах приема всех назначенных препаратов.

Пациентка Г., 31 год, наблюдалась с 16.08.2022 у онколога ГБУЗ РБ «Поликлиника № 46» г. Уфа с диагнозом «рак левого яичника ст. I гр. 2 T1NXMO». Состояние после нерадикальной операции.

Анамнез заболевания: 26.08.2022 проведено хирургическое лечение по поводу рака яичников: лапароскопия, резекция большого сальника, рестадирование: множественная биопсия брюшины, взятие смывов из брюшной полости. В начале ноября 2022 г. заметила появление опухолевого образования в области послеоперационного рубца.

Проведено МРТ органов малого таза (09.11.2022): состояние после сальпинго-оофорэктомии слева, биопсии правого яичника, резекции сальника (12.07.2022). Образования в брюшной стенке, по брюшине (со свойствами метастатического поражения). Кистозная структура в правом яичнике (дифференцировать эндометриоидную кисту и метастаз). Фиброма правого яичника. Рубец на матке. Выпот в малом тазу.

11.11.2022 оперативное лечение — диагностическая лапароскопия с биопсией, иссечение метастазов с пластикой местными тканями передней брюшной стенки.

25.11.2022 установлен диагноз «пограничная опухоль левого яичника ст. IC1 гр. II T1C1N0M0». Рецидив: метастазы в переднюю брюшную стенку.

В связи с ранним рецидивом пограничной опухоли яичников (менее 6 мес.) — направление в ФЦ им. Герцена на пересмотр микропрепаратов, определение дальнейшей тактики лечения. 14.12.2023–30.12.2023 находилась в ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова Медицинский научно-образовательный центр». Оперативное лечение от 21.12.2022: лапаротомия, экстирпация матки с правыми придатками, перитонэктомия, левосторонняя гемиколэктомия с выведением концевой трансверзостомы, аппендэктомия, иссечение метастазов передней брюшной стенки.

С 12.01.2023 по 27.02.2023 пациентка получала полихимиотерапию (ПХТ) по схеме ТС + бевацизумаб.

13.03.23 вызов врача выездной бригады. Жалобы на боли в животе, сухость во рту, тошноту, рвоту, задержку стула и газов до 3 суток.

Общее состояние средней степени тяжести. Сознание ясное, адекватно отвечает на вопросы. Положение активное. Кожные покровы бледные. Дыхание самостоятельное, хрипов нет. Живот пальпаторно вздут, напряжен, болезненный. Печень по краю реберной дуги. Стома (колостома от 2022 г.). Стул склонен к запорам, последние 3 суток не было.

С диагнозом «острая кишечная непроходимость» направлена на госпитализацию в клиническую больницу скорой медицинской помощи.

В связи с неэффективностью консервативной терапии 15.03.2023 проведены лапаротомия, ревизия, санация брюшной полости, адгезиолизис, выведение двустольной илеостомы. С 16.03.2023 по 28.03.2023 пациентка находилась в ОРИТ, на фоне лечения наблюдалась отрицательная динамика, несмотря на проводимую интенсивную терапию 28.03.2023 зафиксирована биологическая смерть. Заключительный клинический (посмертный) основной диагноз «Рак (муцинозная аденокарцинома low grade) яичников ст. IV гр. 4 T1C1N0M1. Осложнения основного диагноза: рецидив опухоли с прорастанием в терминальный отдел подвздошной кишки. Острая обтурационная тонкокишечная непроходимость. Ранняя спаечная кишечная непроходимость. Раковая интоксикация. Полиорганная недостаточность».

Пациентка Г., 61 г., наблюдалась в ГБУЗ РБ «Поликлиника № 46» г. Уфа с 05.05.2023 с диагнозом «рак левой молочной железы ст. IIIб гр. 4 T4N2M1». Осложнение заболевания: метастазы в кости, в парааортальный лимфоузел, ХБС 3 балла по ШВО.

До мая 2023 г. пациентка наблюдалась в одной из районных больниц Республики Башкортостан. Однако по семейным обстоятельствам с 05.05.2023 проживала у своей сестры в г. Уфа.

08.05.2023 вызов врача выездной бригады: жалобы на выраженные боли, которые не купируются на фоне фентанила пластыря трансдермального 50 мкг/ч, карбамазепин 400 мг перорально, НПВС перорально.

Анамнез заболевания: с 22.03.2023 по 04.04.2023 пациентка получала медицинскую помощь в отделении паллиативной медицинской помощи в центральной районной больнице Республики Башкортостан. При выписке рекомендована схема противоболевой терапии: фентанил пластырь трансдермальный 50 мкг/ч — 1 пластырь, в комбинации с таблетками карбамазепина 400 мг в сутки, таблетками amitriptilina 25 мг на ночь и дополнительными инъекциями НПВП при прорывах боли.

После выписки из стационара пациентка была обеспечена трансдермальными пластырями фентанил 50 мкг/ч на 15 дней с рекомендацией обратиться в поликлинику по месту жительства. Однако после выписки за медицинской помощью она обратилась поздно, когда уже начались выраженные боли.

При физикальном обследовании было выявлено, что пациентка использовала фентанил пластырь

трансдермальный, не снимая защитной пленки. До этого момента пластыри апплицировали медицинские сестры в стационаре. Лечение было откорректировано: произведена аппликация пластыря с подробным объяснением основных правил использования, дополнительно назначен морфин в инъекциях по 10 мг/мл п/к для контроля прорывов боли.

Таким образом, представленные клинические случаи дают повод к размышлению о том, как важно врачам, наблюдающим онкологических паллиативных пациентов, внимательно относиться к клиническим проявлениям заболевания, которые могут свидетельствовать о тяжелых осложнениях опухолевого процесса, требующих экстренной специализированной помощи, и по возможности предотвращать те неотложные состояния, которые поддаются профилактике.

Литература

1. Абузарова Г. Р., Алексеева Г. С., Невзорова Д. В., Сарманаева Р. Р., Бычкова Н. М., Кузнецов С. В. Персонализированная терапия как новая стратегия лечения хронической боли в онкологии. *Российский журнал боли*. 2021;19(1):46–55.
2. Абузарова Г. Р. Национальное руководство по паллиативной медицинской помощи в онкологии / Г. Р. Абузарова; под ред. академика РАН, профессора А. Д. Каприна. — М.: Молодая гвардия, 2022. — 520 с.: ил.
3. Амбулаторно-поликлиническая онкология: руководство для врачей / Ш. Х. Ганцев, В. В. Старинский, И. Р. Рахматуллина, Л. Н. Кудряшова, Р. З. Султанов, Д. Д. Сакаева. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 448 с.: ил. — ISBN 978–5–9704–2875–7.
4. Андрияшкин В. В., Сомонова О. В., Пантелеев М. А. и др. Диагностика, лечение и профилактика тромбозомболических осложнений у онкологических и онкогематологических больных. Учебное пособие. М.: ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, 2018, 76 стр. ISBN 978–5–7249–2842–7.
5. Ачкасов С. И. и соавт. Клинические рекомендации. Острая толстокишечная непроходимость опухолевой этиологии (K56.6; C18, C19, C20), взрослые. Колопроктология. 2023; т. 22, № 2, с. 10–31. <https://doi.org/10.33878/2073–7556–2023–22–2–10–31>.
6. Валиев А. К., Мусаев Э. Р., Сушенцов Е. А., Борзов К. А. Чрескожная вертебропластика при метастатическом поражении позвоночника // *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2009. № 1. С. 23–27.
7. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова О. А. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2021. doi: 10.1017/CBO9781107415324.004.
8. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ «Острая кишечная непроходимость опухолевой этиологии», 2024.
9. Клинические рекомендации «Рекомендации по профилактике и лечению тромбозомболических осложнений у онкологических больных», 2021 год.
10. Митина Е. В., Стуров Н. В., Кобыляну Г. Н., Русанова Е. И. Профилактика синдрома лизиса опухоли в амбулаторной практике врача // *Трудный пациент*. 2020. № 6–7.
11. Моисеенко Ф. В. Неотложные состояния в онкологии. *Практическая онкология*. Т. 21, № 3, 2020, с. 188–196.
12. Назаренко А. В., Ткачев С. И., Медведев С. В., Романов Д. С., Тимошкина Е. В., Валиев А. К., Глебовская В. В., Федосеенко Д. И. Развитие синдрома компрессии спинного мозга у больных с метастатическим поражением позвоночника — показание к лучевой терапии при отсутствии целесообразности и возможности к выполнению хирургического лечения. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2018;1(3):5–9.
13. Новичкова Г. А., Птушкин В. В., Румянцев А. Г. Клинические рекомендации по профилактике и лечению синдрома лизиса опухоли у детей и подростков. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. — 2014. — Т. 1. — № 1. — С. 37–50.
14. Основы паллиативной помощи / Под ред. Р. Твайкрасса, Э. Уилкока / Пер. с англ.: Благотворительный фонд помощи хосписам «Вера» — В. В. Ерохина, Г. Ш. Юнусова. — М.: Благотворительный фонд помощи хосписам «Вера», 2021. — 456 с.
15. Проценко С. А., Новик А. В. Синдром верхней полой вены // *Практ. онкол.* — 2006. — Т. 7. — № 2.
16. Ревизвили А. Ш., Оловянный В. Е., Сажин В. П. и соавт. Хирургическая помощь в Российской Федерации. ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» Минздрава России; 2021.
17. Харченко Ю. А., Нагорный И. П., Дмитриев В. Н., Харченко А. Ю., Кашурников А. Ю. Синдром лизиса опухоли: взгляд на проблему. *Онкогинекология*. — 2019. — № 4 (32). — С. 17–25.
18. Bilsky M. H. New therapeutics in spine metastases // *Expert Rev Neurother.* — 2005, Nov. — Vol. 5, № 6. — P. 831–40.
19. Byrne T. N. Spinal cord compression from epidural metastases // *New Engl. J. Med.* — 1992. — Vol. 327. — P. 614–619.
20. Caraceni A., Cherny N., Fainsinger R. et al. The Steering Committee of the EAPC Research Network. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an expert working group of the European Association of Palliative Care. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2002;23:239–255.
21. Coleman R. E. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity // *Clin. Cancer Res.* 2006. Vol. 12. 20 suppl. 6243s–6249s.
22. International Association for the Study of Pain. IASP. Cancer Pain. Accessed December 09, 2020. <https://www.iasp-pain.org/GlobalYear/CancerPain>.
23. Marley A. R., Nan H. Epidemiology of colorectal cancer. *Int J Mol Epidemiol Genet.* 2016; 7(3): 105–114. doi: 10.3109/9781420016307–2.
24. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: B-Cell Lymphomas. Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf. Version 3.2017 — March 27, 2017; Accessed: August 13, 2017.
25. Ogren M., Bergqvist D., Wahlander K. et al. Trousseau's syndrome — what is the evidence? A population — based autopsy study // *Thromb Haemost.*, 2006. V. 95, P. 541–545.
26. Shaib W., Deng Y., Zilberman D. et al. Assessing risk and mortality of venous thromboembolism in pancreatic cancer patients // *Anticancer Res.*, 2010. V. 30, № 10, P. 4261–4264.
27. UNODC (2023). World Drug Report 2023.
28. WHO (2019). International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics. Eleventh Revision.
29. Wun T., White R. H. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism // *Best Pract Res Clin Haematol.*, 2009. V. 22, № 1, P. 9–23.

Терапия острых психотических расстройств в паллиативной практике

Ткаченко А. А.

Ткаченко Александра Анатольевна — врач-психиатр, врач-психотерапевт, заведующая отделением психотерапевтической помощи ГБУЗ «Московский многопрофильный центр паллиативной помощи Департамента здравоохранения Москвы». Адрес: 127018 г. Москва, ул. Двинцев, д. 6, стр. 3. Тел. +7-499-940-19-97. E-mail: a2tkachenko@gmail.com

Аннотация

По мере развития онкологического заболевания нередко развиваются нарушения психического здоровья. В этой статье обзорно описаны варианты встречающихся психических расстройств в паллиативной медицинской практике, причины их развития, направления профилактики и чаще всего используемые схемы лечения таких острых психических расстройств, как делирий и психомоторное возбуждение, полученные на основе опыта работы отделения психотерапевтической помощи ГБУЗ «Московского многопрофильного центра паллиативной помощи ДЗМ». **Ключевые слова:** паллиативная медицинская помощь, онкологические больные, злокачественные новообразования, психофармакотерапия urgentных состояний, делирий, психомоторное возбуждение.

Abstract

As cancer progresses, mental health disorders often arise. This article explores the types of mental health issues that are commonly seen in palliative care settings. It discusses the causes of these disorders, describes ways to prevent them, and presents the most common treatment regimens for acute mental health issues such as delirium and psychomotor agitation. The article is based on the experience of the psychotherapeutic care department at the Moscow Multidisciplinary Palliative Care Center of the Moscow Health Department.

Keywords: palliative care, cancer patients, malignant neoplasms, psychopharmacotherapy for urgent conditions, delirium, psychomotor agitation.

Лечение и профилактика острых психотических расстройств у онкологических пациентов паллиативного медицинского профиля

Введение

Онкологическое заболевание вторгается в жизнь пациента не прошенной проверкой на прочность различных сфер: биологической, психологической и социальной, которые, согласно биопсихосоциальной модели, в процессе взаимодействия формируют психическую жизнь человека. Нарушение одной из них влияет на работу другой, демонстрируя, что сами по себе заболевания могут привести к нарушению психического здоровья, т.е. к психическому расстройству, у любого пациента [6].

В современной классификации, базирующейся на основе МКБ-11, приводится разделение на первичные и вторичные психозы (психические расстройства психотического уровня). Первичные попадают в поле зрения в первую очередь психиатров, и чаще всего такие пациенты при встрече с непрофильным врачом уже имеют подобранную схему поддерживающей терапии. Вторичные психотические расстройства являются распространенными среди пациентов соматического профиля, и в основном именно они будут наблюдаться в онкологической практике. Эта группа расстройств обусловлена сформировавшимся нарушением работы органов и систем в процессе прогрессирования и лечения заболевания [11, 14].

В процессе специализированного лечения пациентов со злокачественными новообразованиями могут возникать состояния, потенциально способствующие развитию психических расстройств, такие как:

1. Экзогенная интоксикация (последствия перенесенных многократных курсов химиотерапии, приобретенные органические поражения головного мозга, печени).

2. Состояния послеоперационного периода (гематомы, отеки головного мозга) [8, 11].

К причинам потенциального развития вторичных психотических расстройств, возникших в ходе прогрессирования онкологического заболевания, относятся:

1. Сдавление/повреждение опухолью или метастазами нервных центров.

2. Нарушение метаболизма и детоксикации лекарств и других чужеродных субстанций в печени, в т.ч. вследствие метастатического поражения печени.

3. Гипоксия, обезвоживание, интоксикация, анемия и паранеопластические эффекты.

4. Эндогенная интоксикация, вызванная продуктами распада опухоли [8].

По мере развития заболевания могут возникать различные психические расстройства, которые принято разделять по уровню (психотические, невротические) и по течению (хронические, острые) [13].

Не психотические — невротические расстройства протекают на фоне сохранения критики к своему состоянию или без грубого ее нарушения. При таких

расстройствах риск возникновения неправильного или опасного поведения минимален, пациент может сам оценивать свое состояние как измененное/болезненное и задумываться о получении помощи для его улучшения. Обращение за лечением на данном уровне, по большей части, находится в зоне ответственности самого пациента.

Психотические расстройства, в свою очередь, характеризуются грубым нарушением понимания реальности за счет развития продуктивных психопатологических нарушений. Сопровождаются снижением или полным нарушением критики к своему состоянию и могут достигать проявлений, опасных как для самого пациента, так и для окружающих. Получение медикаментозной помощи в этом случае находится в зоне ответственности врача [2].

Все они могут встречаться в практике врача, работающего с онкологическими пациентами паллиативного и допаллиативного медицинского профиля, как на амбулаторном, так и на стационарном уровне. Основная задача специалиста — заметить возникшие изменения и своевременно маршрутизировать такого пациента к врачу-психиатру/психотерапевту.

Активных действий от соматического врача потребует только психическое расстройство психотического спектра вторичного происхождения с острым развитием. Так называемые **ургентные состояния** — требующие неотложной помощи и оперативных действий медицинских работников. К таким состояниям относятся: делирий, психомоторное возбуждение, суицидальное поведение, отказ от еды и воды. Далее речь пойдет о делирии и психомоторном возбуждении.

Делирий представляет собой неспецифический синдром, характеризующийся сочетанным расстройством сознания, внимания, восприятия, мышления, памяти, психомоторного поведения, эмоций и ритма сон/бодрствование. Это состояние колеблется по интенсивности и имеет свою продолжительность. В большинстве случаев, когда дело не касается пациентов в терминальном периоде, делирий может быть купирован и наступает излечение. Обычно полное выздоровление наступает в течение 4 недель, но не редки случаи длительности до 6 месяцев. Острая часть может продлиться до нескольких дней.

Симптомы делирия:

- ♦ измененное сознание и внимание;
- ♦ глобальное расстройство познания (искажение восприятия, иллюзии, галлюцинации, в основном зрительные);
- ♦ дезориентированность в месте и времени (в более тяжелых случаях — в собственной личности);
- ♦ психомоторные расстройства (гиперактивность или гипоактивность, с переходами от одного к другому);
- ♦ расстройство ритма сон/бодрствование, бессонница, в тяжелых случаях — тотальная потеря сна, в ночное время кошмары;

♦ эмоциональное расстройство (депрессия, тревога, страхи, раздражительность, эйфория, апатия, недоумение или растерянность).

Выделяют три типа протекания делирия: гиперкинетический, гипокINETический и смешанный. **Гиперкинетический тип** протекает с беспокойством, психомоторным возбуждением, бредом и галлюцинациями. Такой тип делирия может быть связан с абстинентным синдромом: алкогольным, наркотическим или с синдромом отмены лекарственных препаратов. При **гипокINETическом типе** протекания делирия пациенты заторможенные, вялые, сонливые, реже наблюдаются бред или галлюцинации. Практически не бывает двигательного возбуждения, либо возбуждение ограничивается пределами постели. ГипокINETический тип делирия больше характерен для пожилых пациентов, при декомпенсации деменции и тяжелых соматических больных. **Смешанный тип** характеризуется чередованием периодов возбуждения с периодами заторможенности, сонливости. Важно правильно и вовремя диагностировать делирий у пациентов. Раннее выявление может позволить ограничиться менее интенсивной по объему и длительности терапией [1, 4, 8].

Психомоторное возбуждение — двигательное беспокойство разной степени выраженности, от суетливости до разрушительных действий (агрессия и аутоагрессия). Часто сопровождается речевым возбуждением (многоговоривость, выкрики фраз, слов, отдельных звуков) и является частным проявлением (симптомом) острых состояний, таких как психозы, делирий и сумеречное помрачение сознания. Наряду с этим характерны выраженные аффективные расстройства: тревога, растерянность, гнев, неуместное веселье и т.д. [11].

Профилактика делирия и психомоторного возбуждения

Данные состояния являются тяжелыми как физически, так и морально для пациента, окружающих его лиц и медицинских работников. Поэтому большое значение имеет профилактика развития делирия и психомоторного возбуждения. На развитие делирия и психомоторного возбуждения влияет очень много факторов:

1. Сосудистая/нейродегенеративная патология.
2. Онкологическое заболевание.
3. Состояния декомпенсации соматических заболеваний (ишемия, гипертонический криз, гипергликемия).
4. Пожилой возраст.
5. Полипрагмазия.
6. Психотравмирующее событие (в т.ч. смена обстановки для пациента с деменцией).
7. Сенсорные ограничения/нарушения (снижение слуха, зрения).

Как правило, в каждом конкретном случае сочетается от 2 до 5–6 факторов, которые друг друга дополняют и взаимно усиливают. Опираясь на них, можно определить основные **направления профилактики**:

1. Выявление групп риска — категорий граждан, сочетающих несколько факторов, потенциально влияющих на развитие острого состояния, и **наблюдение** за их психическим здоровьем.

2. Своевременная коррекция/устранение доступных для этого факторов, а именно приведение в состояние компенсации/нормы соматических состояний и показателей. При наличии целесообразности — проведение/коррекция схемы лечения (отмена/снижение дозы опиоидных анальгетиков, бензодиазепинов, препаратов, обладающих антихолинергической активностью).

Профилактические меры снижают вероятность, но, к сожалению, не могут предотвратить полностью развития ургентного состояния. Делирий является острым состоянием и требует лечения независимо от причин его появления, особенно у онкологических больных паллиативного профиля, поскольку обеспечить прекращение воздействия вызывающих его факторов зачастую уже невозможно, например на этапе распада опухоли. Поэтому немаловажным является своевременное оказание медикаментозной помощи [3, 4, 8, 11].

Лечение делирия и психомоторного возбуждения

Далее описаны схемы лечения, чаще всего используемые при первоначальном назначении психофармакотерапии делирия и психомоторного возбуждения у пациентов паллиативного медицинского профиля. Для определения формы и тактики дальнейшего лечения **привлекается врач-психиатр/психотерапевт**.

В приоритете всегда стоит использование препаратов с лучшей переносимостью, меньшей вероятностью развития побочных и нежелательных эффектов [3, 4]. Поэтому в качестве стартового для купирования делирия используется препарат ряда атипичных нейролептиков: раствор rispеридона 2 мг/мл по 0,5 мл 2 раза в сутки. Однако следует оценивать возможность пациента к приему пероральных форм и тяжесть его состояния, с объективной оценкой рисков и пользы в конкретном случае. И при необходимости можно использовать инъекционную форму препарата галоперидол 5 мг/мл по 0,5 мл 2 раза в сутки внутримышечно. При этом если пациент крайне возбужден, обеспокоен, то доза галоперидола 5 мг/мл может быть сразу же увеличена до 1,0 мл в/м 2 раза в сутки.

В случае выраженного возбуждения и недостаточной эффективности проведенной терапии в течение

30 минут можно добавить инъекцию препарата хлорпромазин 25 мг/мл 1,0 мл в/м, и тогда на ближайший период назначается препарат хлорпромазин 25 мг/мл 1,0 мл 2 раза в сутки в/м, под контролем артериального давления (АД).

Есть отдельная категория пациентов, у которых есть заболевания, ограничивающие применение вышеуказанных схем, — это пациенты с **деменцией с тельцами Леви и болезнью Паркинсона**. В их случае рекомендован к применению препарат кветиапин 25 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки или допустимый раствор препарата хлорпромазин 25 мг/мл по 1,0 мл в/м 2 раза в сутки (под контролем АД) [1, 3, 4, 7, 8, 10, 11].

При психомоторном возбуждении на первый план выходит двигательное беспокойство, которое несет с собой высокие риски самотравматизации или причинения физического вреда окружающим, поэтому первоначальная задача — успокоить пациента, в связи с чем выбираем препараты с более выраженным седативным эффектом. Это могут быть пероральные или инъекционные формы препаратов.

Для приема внутрь можно использовать раствор галоперидола 2 мг/мл по 10 капель или раствор rispеридона 1 мг/мл по 0,5 мл. Если прием препаратов через рот затруднен, мы вводим препарат инъекционно. Начинаем обычно с раствора галоперидола 5 мг/мл и вводим 1,0 мл в/м.

Следует оценивать выраженность двигательного возбуждения и эффективность проведенных действий в ближайшие полчаса. Хлорпромазин обладает гораздо более сильным седативным действием, чем галоперидол, и в случаях, когда в состоянии доминирует выраженное двигательное возбуждение, имеет смысл начинать сразу с него или дополнить им схему лечения. При назначении следует учитывать его склонность к снижению АД.

Так же, как и при делирии, схема лечения у пациентов при наличии деменции с тельцами Леви или болезни Паркинсона будет отличаться [10]. Используются препараты кветиапин в дозе 25 мг 1 таб. или раствор хлорпромазина 25 мг/мл по 1,0 мл в/м (под контролем АД) [1, 3, 4, 7, 8, 10].

Чаще всего встречающиеся ошибки при назначении психофармакотерапии:

1. Первичное назначение пациенту в состоянии делирия **противодементных препаратов**. Невозможно оценить когнитивные функции у пациентов с делирием, поскольку, по определению, когнитивные функции в делирии глобально нарушены. Если у пациента нет деменции, то его когнитивные функции восстановятся после того, как делирий будет купирован [1, 4].

2. Сочетание препаратов бензодиазепинового ряда с антипсихотическими препаратами. Такое совмещение практически всегда приводит к снижению или угнетению уровня сознания. Пациентам пожилого возраста уже нежелательно назначать

бензодиазепины, поскольку они у них значительно аккумулируются и длительно сохраняются в организме, вызывая парадоксальные и токсические эффекты. Также бензодиазепиновые препараты обладают довольно сильным миорелаксирующим эффектом, и у пожилого пациента после их применения сильно увеличивается риск падений [1, 8, 10].

3. Профилактическое назначение нейролептиков. Нейролептики, как и любые другие препараты, имеют свои нежелательные явления, реакции и побочные эффекты. Поэтому назначение их на длительный срок всегда должно сопровождаться оценкой соотношения вреда и пользы профильным специалистом, а применение профилактически, т.е. до развития тех или иных психических расстройств, не предусмотрено [3, 4, 7, 8, 10, 11].

Заключение

В рамках мультидисциплинарного подхода можно выделить зоны ответственности специалистов различных направлений. Непрофильным специалистом производится: выявление пациентов, составляющих группу риска развития острых психических расстройств, таких как психомоторное возбуждение и делирий, диагностирование этих расстройств, первичное назначение препаратов (с целью купирования состояния) и устранение доступных для этого состояний декомпенсации соматических заболеваний (ишурия, гипертонический криз, гипергликемия и т.п.), оценка текущей схемы терапии (выявление и устранение явлений полипрагмазии, антихолинергической нагрузки). Нестандартные, резистентные случаи, подбор и коррекция последующей психофармакотерапии психического расстройства производится врачом-психиатром/психотерапевтом.

Литература

1. Дополнительная профессиональная программа повышения квалификации врачей «Ургентные психические состояния в практике врача паллиативной помощи. Диагностика, лечение. Меры профи-

лактики» учебного центра ГБУЗ «Московский многопрофильный центр паллиативной помощи ДЗМ».

2. Закон РФ № 3185-1 от 02.07.1992 (ред. от 22.07.2024) «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании» Статья 29. Основания для госпитализации в медицинскую организацию, оказывающую психиатрическую помощь в стационарных условиях, в недобровольном порядке.

3. Клинические рекомендации 617_5 «Когнитивные расстройства у лиц пожилого возраста».

4. Клинические рекомендации 742_1 «Делирий, не обусловленный алкоголем и другими психоактивными веществами, у лиц пожилого и старческого возраста».

5. МКБ-10, МКБ-11.

6. Незнанов Н. Г., Рукавишников Г. В., Касьянов Е. Д., Филиппов Д. С., Кибитов А. О., Мазо Г. Э. Биопсихосоциальная модель в психиатрии как оптимальная парадигма для современных биомедицинских исследований. Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. 2020;(2):3–15.

7. Основы психофармакологии. Теория и практика / Стивен М. Стал; пер. с англ. под ред. Д. Криницкого. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.

8. Основы паллиативной помощи / Под ред. Р. Твайкросса, Э. Уилкока / Пер. с англ.: Благотворительный фонд помощи хосписам «Вера» — В. В. Ерохина, Г. Ш. Юнусова. — М.: Благотворительный фонд помощи хосписам «Вера», 2020.

9. Российское общество психиатров.

10. Руководство по клинической психофармакологии / Алан Ф. Шацберг, Чарлз ДеБаттиста; пер. с англ.; под общ. ред. акад. РАН А. Б. Смулевича, проф. С. В. Иванова. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: МЕДпресс-информ, 2017.

11. Руководство по психиатрии. В 2 томах. Т. 1 / А. С. Тиганов, Р84 А. В. Снежневский, Д. Д. Орловская и др.; под ред. А. С. Тиганова. — М.: Медицина, 1999.

12. Электронная библиотека ФГБУ НЦПЗ.

13. Электронный учебник «Психиатрия и медицинская психология», подготовлен Советом молодых ученых Российского общества психиатров. Глава 12. Классификация психических расстройств. Тяжесть психических расстройств. Редакторы: Мартынихин И. А., Павличенко А. В., Федотов И. А.

14. Keshavan M. S. & Kaneko Y. (2013). Secondary psychoses: an update. *World Psychiatry*, 12(1), 4–15. / Вторичные психозы: современные представления. Перевод: Мартынихина М. С. Редактура: Мартынихин И. А. doi:10.1002/wps.20001.

УДК 618.19–006.6:[615.277.3 + 615.37]

Клинический случай паратуморального введения цитокинов больной раком молочной железы с тяжелой кардиологической патологией

Богдашин И. В.¹, Илюшин А. Л.²

¹Общество с ограниченной ответственностью «Клиника иммунопатологии «Мира», г. Омск, Россия.

²Общество с ограниченной ответственностью «ОнкоКейр Клиник 308», г. Москва, Россия.

Богдашин Игорь Викторович — к.м.н, врач-иммунолог, Клиника иммунопатологии «Мира». Адрес: 644041 г. Омск, ул. Кирова, д. 5А, НИИ гигиены Роспотребнадзора (г. Новосибирск). ORCID: 0000–0002–4403–0928. Тел. +7-913-988-52-09. E-mail: boga12@mail.ru

Илюшин Андрей Леонидович — к.м.н, главный врач ООО «ОнкоКейр Клиник 308». Адрес: 125047, г. Москва, ул. Фадеева, д. 4А. ORCID: 0009–0000–5065–4342, SPIN-код: 8808–67–61. Тел. +7-985-278-19-36. E-mail: onkolog_77@mail.ru

Аннотация

Введение. У онкологических пациентов с тяжелыми сопутствующими патологиями ввиду высоких рисков возникновения осложнений химиотерапия и иные специфические способы лечения часто невозможны, что негативно сказывается на психоэмоциональном состоянии больных и требует поиска дополнительных методов стабилизации болезни, обладающих благоприятным соотношением польза/риск. Цитокины могут рассматриваться в качестве эффективных инструментов иммунотерапии опухолей, не обладающих токсическим действием на протяжении длительного времени введения.

Цель работы — продемонстрировать возможность продолжения лечения с помощью цитокиновых препаратов рака молочной железы у пациентки с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, представить алгоритм ведения больной.

Материалы и методы. Использован паратуморальный способ введения фармакопейных цитокинов (фактор некроза опухоли – тимозин альфа-1 рекомбинантный – Рефнол®, интерферон-гамма человеческий рекомбинантный — Ингарон®) пациентке с отягощенным кардиологическим анамнезом (ревматический порок сердца, протезирование аортального клапана, умеренно выраженная недостаточность митрального, трикуспидального клапанов, синдром слабости синусового узла, синдром тахи-брадикардии, синусовая брадикардия, синоатриальная блокада 2-й степени, фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма, EHRA IIa, полная блокада левой ножки пучка Гиса, имплантация ЭКС) при исчерпании возможности применения стандартной терапии.

Результаты. Введение Ингарона и Рефнола в режиме монотерапии при благоприятном профиле безопасности и переносимости позволило добиться приостановки роста и частичного регресса опухоли со стабилизацией состояния. Пациентка не отмечала ухудшения течения сопутствующих хронических заболеваний, наблюдались улучшение общего состояния и повышение физической активности, связанные с эффектом терапии.

Заключение. Терапия цитокиновыми лекарственными препаратами — один из немногих методов лечения, не противопоказанный при сердечно-сосудистых заболеваниях и не вызывающий тяжелых осложнений. Паратуморальное введение цитокинов может рассматриваться как перспективный способ терапии рака молочной железы, в том числе в случае, когда иные методы невозможны.

Ключевые слова: рак молочной железы, сердечно-сосудистая патология, противопоказания, фактор некроза опухоли, тимозин, интерферон гамма.

Abstract

Introduction. Chemotherapy and other specific treatment methods are often not suitable for cancer patients with severe concomitant pathologies due to the high risks of complications. This negatively affects their mental state, which requires the additional search for methods stabilizing the disease with a favorable benefit/risk ratio. Cytokines can be considered as an effective immunotherapeutic tool for the treatment of tumors, which does not have toxic effects over its long-lasting period of administration.

The aim of this work is to demonstrate the possibility of continuing treatment with cytokine drugs in a breast cancer patient with a high risk of cardiovascular complications, as well as to present an algorithm for patient management.

Materials and methods. After the possibilities of using standard therapies were exhausted, the pharmacopeial cytokines were paratumorally administrated (tumor necrosis factor-thymosin alpha 1 recombinant – Refnot®, human interferon gamma recombinant — Ingaron®) to the patient with the burdened cardiological history (rheumatic heart disease, aortic valve replacement, moderate mitral and tricuspid valve insufficiency, sinus node weakness syndrome, tachy-bradycardia syndrome, sinus bradycardia, grade 2 sinoatrial block, atrial fibrillation, paroxysmal form, EHRA IIa, complete blockage of the left bundle of His, implantation of the EX).

Results. With a favorable safety and tolerance profile, the administration of Ingaron and Refnot as a monotherapy arrested tumor growth and resulted in its partial regression, stabilizing the patient's condition. The patient did not notice an exacerbation of concomitant chronic diseases. The therapy-related improvement in general condition and increased physical activity were observed.

Conclusion. Cytokine drug therapy is one of the few treatment methods that is not contraindicated in cardiovascular diseases and does not cause severe complications. Paratumoral administration of cytokines can be considered as a promising method of breast cancer therapy, including cases where other methods are not applicable.

Key words: breast cancer, cardiovascular pathology, contraindications, tumor necrosis factor, thymosin, interferon gamma.

Введение

Множество данных свидетельствует о том, что на фоне лечения онкологического заболевания имеющаяся у пациента ишемическая болезнь сердца (ИБС) прогрессирует и увеличивает в несколько раз риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Химиотерапия, иммунная, таргетная и лучевая терапии приводят к повышенному риску развития или прогрессирования ИБС ввиду кардио- и васкулотоксических эффектов вследствие повреждения эндотелия, вазоспазма, прокоагулянтного действия препаратов, способствующих острому артериальному тромбозу, а из-за изменений метаболизма жиров — к преждевременному развитию атеросклероза. Наиболее распространенными противоопухолевыми препаратами, вызывающими развитие ИБС, являются фторпиримидины (5-фторурацил, капецитабин, гемцитабин), платиносодержащие противоопухолевые препараты (цисплатин) и ингибиторы фактора роста сосудистого эндотелия — VEGF (бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб) [1, 2]. Особенно выражено поражение коронарных артерий у пациентов с раком левой молочной железы, получивших лучевую терапию. Исследование P. Sardar и коллег, включавшее 289 109 пациентов, показало, что женщины, перенесшие лучевую терапию по поводу левостороннего рака молочной железы, имели более высокий риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, чем женщины, получавшие лечение по поводу правостороннего рака молочной железы [3].

Отказ в проведении специального лечения ввиду высоких рисков сердечно-сосудистых осложнений негативно сказывается на психоэмоциональном состоянии онкологических пациентов. Стресс, тревога и депрессия увеличивают риск развития осложнений основного заболевания и повышают уровень смертности [29]. Ситуация требует поиска дополнительных методов стабилизации болезни. В частности, в качестве таковых могут рассматриваться иммунотерапевтические подходы, в том числе с использованием цитокинов с противоопухолевой активностью.

Цитокиновые препараты обладают противоопухолевыми свойствами, реализующимися различными механизмами: блокировкой ангиогенеза, усилением цитотоксичности клеток естественных киллеров, а также прямым апоптотическим действием в отношении опухолевой ткани [3–11]. Недавние исследования демонстрируют, что подавление передачи сигналов интерферонов является важным механизмом избегания противоопухолевого иммунитета при метастазировании рака. Соответственно, восстановление передачи сигналов интерферонов и, следовательно, выработка интерферонов в опухолевых клетках с высокой степенью метастазирования подавляет их способность образовывать метастазы. Это указывает на важную роль интерферон-индуци-

рованной активации противоопухолевых иммунных реакций в подавлении метастазирования [5].

Представлен клинический случай использования препаратов цитокиновой терапии — Ингарона (интерферон-гамма человеческий рекомбинантный), Рефнота (фактор некроза опухоли — тимозин альфа-1 рекомбинантный) — для паратуморального введения пациентке с раком левой молочной железы с отягощенным кардиологическим анамнезом при невозможности иных методов лечения.

Цель исследования

Цель работы — продемонстрировать возможность продолжения лечения с помощью цитокиновых препаратов рака молочной железы у пациентки с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, представить алгоритм ведения больной.

Материалы и методы

Представлен клинический случай паратуморального введения Ингарона и Рефнота в качестве препаратов выбора для противоопухолевого лечения пациентки 76 лет с отягощенным кардиологическим анамнезом: ревматический порок сердца, протезирование аортального клапана (2001), умеренно выраженная недостаточность митрального, трикуспидального клапанов, синдром слабости синусового узла, синдром тахи-брадикардии, синусовая брадикардия, синоатриальная блокада 2-й степени, фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма, EHRA IIa, полная блокада левой ножки пучка Гиса, имплантация ЭКС Effecta DR Biotronik (2017).

История болезни: при плановом осмотре 12.10.2021 при проведении УЗИ у пациентки обнаружено объемное образование левой молочной железы (МЖ) 21×19×12 мм, визуализировались единичные подмышечные лимфоузлы (л/у) 16×7 мм с признаками жировой перестройки слева (справа — без особенностей).

Маммография: от 13.10.2021 — объемное образование левой МЖ в верхневнутреннем квадранте 22×18 мм, справа — фиброзно-жировая инволюция (ФЖИ).

Гистология: от 16.10.2021 — картина инвазивной карциномы неспецифического типа.

ИГХ: от 25.01.2022 — her-2 — отрицательный статус; ER — 90–95% опухолевых клеток (+++) — 8 баллов; PR — 65–75% опухолевых клеток (+++) — 7 баллов; Ki-67 — 3–5% опухолевых клеток (+).

Заключение: морфологическая и ИГХ-картина инвазивной неспецифической карциномы молочной железы.

Диагноз: от 09.02.2022 — C50.2 — ЗНО верхне-внутреннего квадранта молочной железы; St: IIa; T 2 N 0 M 0; клиническая группа: II.

Сопутствующие заболевания: хроническая ревматическая болезнь сердца; аортальный порок сердца — стеноз и недостаточность; протезирова-

ние аортального клапана в 2001 г. механическим протезом; АБС; синдром слабости синусового узла; синусовая брадикардия; преходящая СА-блокада 2-й степени; фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма; пароксизмы желудочковой тахикардии; имплантация ЭКС в 2017 г.; полная блокада ЛНПГ; АГ III стадии, риск 4, достигнутая нормотензия; ХСН с сохраненной ФВ (62%), ПА; СД 2-го типа; нефроангиопатия; ХБП С4; анемия легкой степени нефрогенная; вторичная гиперурикемия; вторичный гиперпаратиреоз; нейрогенный мочевого пузыря; хронический цистит в/о; варикозная болезнь вен нижних конечностей; хроническая венозная недостаточность 1-й степени без язв и воспалений.

Заключение консилиума: с учетом тяжелой сопутствующей патологии плановая операция, системная лекарственная терапия противопоказаны.

Рекомендовано: лучевая терапия на область левой молочной железы в дневном стационаре.

Проведенное лечение: с 22.02.2022 получала конформную лучевую терапию на аппарате Halcyon на левую молочную железу. РОД 2 Гр до СОД 50 Гр.

Побочные эффекты лечения: влажный эпидермит кожи левой молочной железы.

В дальнейшем динамика заболевания отслеживалась с помощью УЗИ-диагностики.

Протокол УЗИ от 03.06.2022 (2 месяца с момента окончания терапии): в ЛМЖ в верхневнутреннем квадранте образование пониженной эхогенности с неровным нечетким контуром, размером 22×15×13 мм, при ЦДК единичные сосуды к центру образования. Справа: подмышечные лимфоузлы не увеличены, надключичные и подключичные — не просматриваются. Слева: надключичные — не просматриваются, в подключичной области два лимфоузла размерами 5 и 4 мм с кальцинатами, в подмышечной области одиночный лимфоузел правильной овальной формы, с ровным контуром, пониженной эхогенности, 6,9×4 мм.

Протокол УЗИ от 28.09.2022 (5 месяцев с момента окончания терапии): в верхневнутреннем квадранте ЛМЖ ретромаммарно гипоэхогенное образование размером 11×13×18 мм, с нечеткими ангулярными контурами, неоднородной структуры, при ЦДК единичные локусы в структуре, локально деформирует кожу.

Протокол УЗИ от 18.05.2023 (13 месяцев с момента окончания терапии): в ЛМЖ в верхневнутреннем квадранте образование вертикальной ориентации, с неровными контурами за счет ангуляций, со спикюляциями, акустической тенью, размером 17×15×12 мм, кровоток отчетливо не регистрируется, по краю образования просматривается проток с неровными контурами. ПМЖ: очаговых изменений не выявлено. В зонах регионарного лимфооттока — без особенностей. Положительная динамика после радиационной терапии.

Протокол УЗИ от 17.12.2023 (20 месяцев с момента окончания терапии): в ЛМЖ в верхневнутреннем квадранте образование неправильной формы, с вертикальной ориентацией к кожным покровам и вовлечением кожных покровов, с неровными контурами за счет мелких ангуляций, со спикюляциями и ободком повышенной эхогенности, пониженной эхогенности, аваскулярное при ЭД, размером 17×16×13 мм. Справа лимфоузлы не изменены, слева надключичные лимфоузлы не просматриваются, в подключичной области два лимфоузла овальной формы, пониженной эхогенности, размерами 3,8 и 4,3 мм, в подмышечной области лимфоузел овальной формы, с ровным контуром, пониженной эхогенности, при ЦДК смешанный кровоток, размером 8,6×4,5 мм.

Протокол УЗИ от 22.02.2024 (23 месяца с момента окончания терапии): в ЛМЖ в верхневнутреннем квадранте образование неправильной формы, с вертикальной ориентацией к кожным покровам и вовлечением кожных покровов, с неровными контурами за счет мелких ангуляций, со спикюляциями и ободком повышенной эхогенности, пониженной эхогенности, аваскулярное при ЭД, размером 20×16×15 мм. Справа лимфоузлы не изменены, слева: надключичные — не просматриваются, в подключичной области два лимфоузла размерами 3,8 и 4,3 мм, в подмышечной области лимфоузел овальной формы, с ровным контуром, пониженной эхогенности, при ЦДК смешанный кровоток, размером 8,0×4,3 мм.

Протокол УЗИ от 14.03.2024 (23 месяца с момента окончания терапии): в ЛМЖ в верхневнутреннем квадранте образование неправильной формы, с вертикальной ориентацией к кожным покровам и вовлечением кожных покровов, с неровными контурами за счет мелких ангуляций, со спикюляциями и ободком повышенной эхогенности, пониженной эхогенности, аваскулярное при ЭД, размером 22×20×15 мм. По сравнению с УЗИ от 17.12.2023 увеличение размеров опухоли в левой молочной железе на 88%, с 3,5 до 6,6 см³. Справа лимфоузлы не изменены, слева надключичные лимфоузлы не просматриваются, в подключичной области два лимфоузла овальной формы, пониженной эхогенности, размерами 3,8 и 4,3 мм, в подмышечной области лимфоузел овальной формы, с ровным контуром, пониженной эхогенности, при ЦДК смешанный кровоток, размером 8,6×4,5 мм.

Динамика изменения размеров опухоли ЛМЖ, оцененных с помощью УЗИ-диагностики, представлена в таблице 1.

С учетом активного роста опухоли и невозможности назначения пациентке иных методов терапии ЗНО ввиду высокого риска возникновения осложнений сопутствующих заболеваний был выбран следующий курс лечения.

В апреле — июле 2024 г. проведено 2 курса цитотерапии по схеме: Ингарон (интерферон гамма

Таблица 1

Динамика изменения размеров опухоли ЛМЖ, оцененных с помощью УЗИ-диагностики

Дата	Время с момента окончания ПЛТ, мес.	Размеры ЗНО ЛМЖ, мм	Размеры ЗНО ЛМЖ, см ³	Л/у слева (подмышечный), мм	Л/у слева (подключичный), мм	ПМЖ	Л/у справа (подмышечный)	Л/у справа (подключичный)
12.10.2021		21×19×12	4,79	16×7	б/о	ФЖИ	б/о	б/о
Лучевая терапия (22.02.2022–11.04.2022)								
03.06.2022	2	22×15×13	4,29	6,9×4	5 и 4	б/о	б/о	б/о
28.09.2022	5	11×13×18	2,57	б/о	б/о	б/о	б/о	б/о
18.05.2023	13	17×15×12	3,06	б/о	б/о	б/о	б/о	б/о
17.12.2023	20	17×16×13	3,54	8,6×4,5	3,8 и 4,3	б/о	б/о	б/о
22.02.2024	23	20×16×15	4,80	8,0×4,3	3,8 и 4,3	б/о	б/о	б/о
14.03.2024	23	22×20×15	6,60	8,6×4,5	3,8 и 4,3	б/о	б/о	б/о

Примечание. Зеленым цветом обозначена положительная динамика (уменьшение размеров опухоли относительно данных предыдущего исследования), желтым и красным — прогрессирование опухоли (рост опухоли относительно данных предыдущего исследования, не превышающий и превышающий изначальные размеры ЗНО, соответственно); б/о — без особенностей.

человеческий рекомбинантный) 500 000 МЕ паратуморально 1 раз в день через день, Рефнот (фактор некроза опухоли – тимозин альфа-1 рекомбинантный) 100 000 ЕД паратуморально 1 раз в день через день. Препараты чередуются между собой: 1-й день — Ингарон, 2-й день — Рефнот, 3-й день — Ингарон и т.д. Длительность курса — 20 дней. Перерыв между курсами — 10 дней.

Сопутствующая терапия: в связи с тем, что исходно у пациентки наблюдалась относительная лимфопения, во время первого курса цитокинотерапии пациентка получала Тималин в виде ежедневной в/м инъекции в течение 10 дней.

Результаты

Протокол УЗИ от 02.05.2024 (25 месяцев с момента окончания ПЛТ, после первого курса цитокинотерапии): в ЛМЖ в верхневнутреннем квадранте образование вертикальной ориентации, с вовлечением кожных покровов, неровными контурами за счет ангуляций, нечеткими границами, со спикюляциями, акустической тенью, размером 24×13,6×10 мм, кровоток регистрируется по краю образования, рядом просматривается проток с неровными контурами. Справа и слева надключичные лимфоузлы не просматриваются, слева просматриваются два подключичных лимфоузла пониженной эхогенности, размерами 3,8 и 4,8 мм, подмышечные лимфоузлы не увеличены.

По сравнению с УЗИ от 14.03.2024 отмечена положительная динамика, наблюдается уменьшение объема опухоли в 2 раза с 6,60 до 3,26 см³. Увеличенный лимфоузел в левой подмышечной области (8,6×4,5 мм) более не просматривается.

Протокол УЗИ от 10.06.2024 (26 месяцев с момента окончания ПЛТ, после второго курса цитокинотерапии): в ЛМЖ в верхневнутреннем квадранте образование неправильной формы, с вертикальной ориентацией к кожным покровам и вовлечением кожных покровов, с неровными контурами за счет мелких ангуляций, со спикюляциями и ободком повышенной эхогенности, аваскулярное при ЭД, размером 24×13,6×12 мм. Справа и слева надключичные лимфоузлы не просматриваются, в подключичной области два лимфоузла овальной формы, пониженной эхогенности, размерами 3,8 и 5 мм, в подмышечной области лимфоузлы с обеих сторон без особенностей.

По сравнению с УЗИ от 02.05.2024 отмечена стабилизация опухолевого процесса.

Протокол УЗИ от 08.08.2024 (28 месяцев с момента окончания ПЛТ, 2 месяца после второго курса цитокинотерапии): в ЛМЖ в верхневнутреннем квадранте образование с вертикальной ориентацией, вовлечением кожных покровов, неровным контуром из-за ангуляций, нечеткими границами, со спикюлами в виде гиперэхогенных лучей, акустической тенью, размером 24×15×10 мм, при ЭК кровоток регистрируется по периферии образования, рядом дифференцируется проток с неровными контурами. Справа и слева надключичные и подключичные лимфоузлы не просматриваются, слева парастернально на уровне 3-го межреберья лимфоузел овальной формы с ровным контуром, пониженной эхогенности, размером до 6 мм, и в подмышечной области слева лимфоузел размером 8,6×3,4 мм с неравномерным корковым слоем до 1,5 мм.

По сравнению с УЗИ от 10.06.2024 отмечена стабилизация опухолевого процесса.

Таблица 2

Динамика изменения размеров опухоли ЛМЖ, оцененных с помощью УЗИ-диагностики

Дата	Время с момента окончания ПЛТ, мес.	Размеры ЗНО ЛМЖ, мм	Размеры ЗНО ЛМЖ, см ³	Л/у слева (парастер-нальный), мм	Л/у слева (подмышеч-ный), мм	Л/у слева (подключич-ный), мм	ПМЖ	Л/у справа (подмышеч-ный)	Л/у справа (подключич-ный)
Цитокиноterapia (04–07.2024)									
После 1-го курса ЦТ									
02.05.2024	25	24×13,6×10	3,26	б/о	б/о	3,8 и 4,8	б/о	б/о	б/о
После 2-го курса ЦТ									
10.06.2024	26	24×13,6×12	3,92	б/о	б/о	3,8 и 5	б/о	б/о	б/о
08.08.2024	28	24×15×10	3,60	6	8,6×3,4	б/о	б/о	б/о	б/о

Примечание. Зеленым цветом обозначена положительная динамика (уменьшение размеров опухоли относительно данных предыдущего исследования), желтым — прогрессирование опухоли (рост опухоли относительно данных предыдущего исследования, не превышающий изначальные размеры ЗНО); б/о — без особенностей.

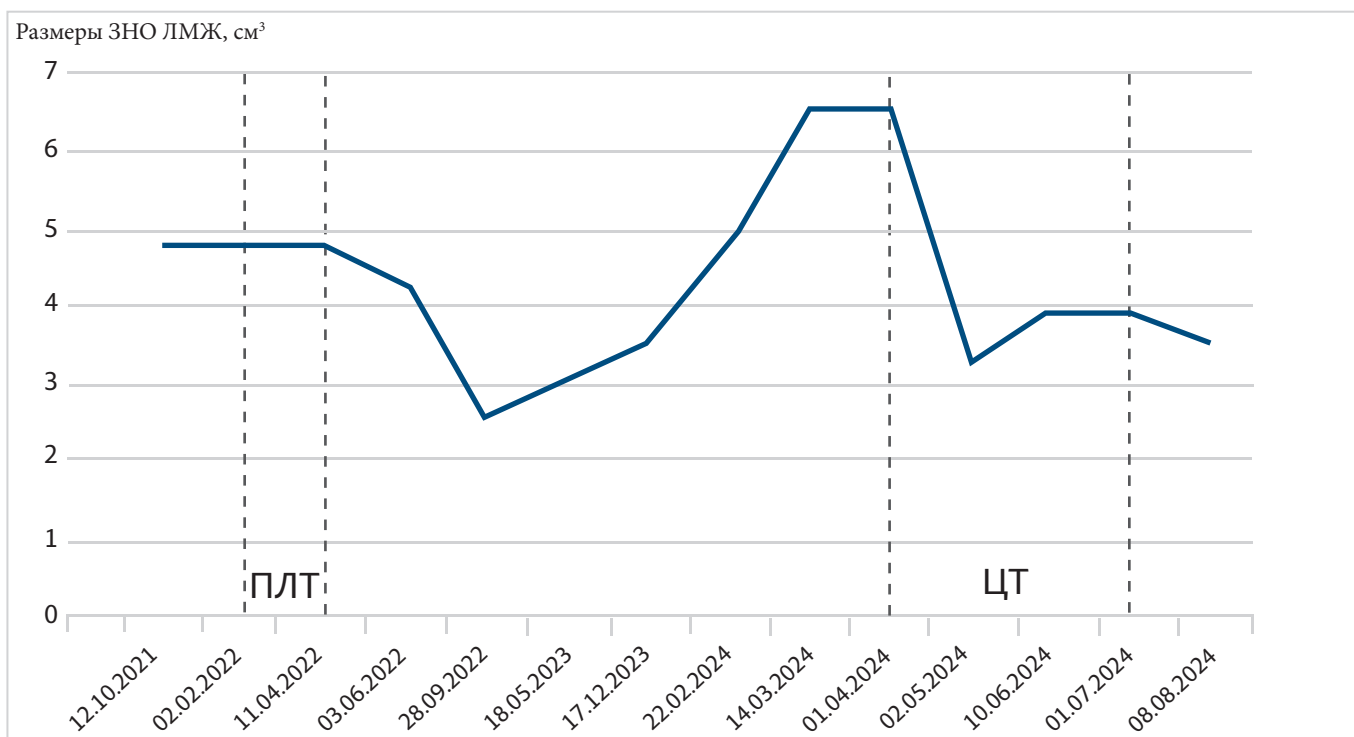


Рис. 1. Динамика изменения размеров опухоли ЛМЖ, оцененных с помощью УЗИ-диагностики

Динамика изменения размеров опухоли ЛМЖ, оцененных с помощью УЗИ-диагностики, представлена в таблице 2 и на рисунке 1.

Переносимость терапии

Введение Ингарона 500 000 МЕ паратуморально переносилось пациенткой хорошо, в то время как введение Рефнота паратуморально в дозе 100 000 ЕД вызывало гиперемию, болезненность в области введения (см. рис. 2). Иногда после введения Рефнота наблюдалось кратковременное повышение температуры до 37,2–37,5°C.

После первого курса цитокинотерапии у пациентки развилась анемия, уровень гемоглобина снизился до 112 г/л. Была проведена коррекция состояния однократной внутривенной инфузией Феринжекта в дозе 500 мг и курсом витаминотерапии в виде ежедневных в/м инъекций витамина В₁₂ в дозе 1000 мкг и витамина В₆ в дозе 100 мг в течение 10 дней. Остальные изменения показателей лабораторных анализов были клинически незначимыми.

Показатели анализов крови до начала терапии цитокинами, а также после первого и второго курсов представлены в таблице 3.



Рис. 2. Пример гиперемии в месте введения

Результаты и обсуждение

Интерферон- γ (IFN- γ) играет ключевую роль в активации клеточного иммунитета и, как следствие, в стимуляции противоопухолевого иммунного ответа. Благодаря своим цитостатическим, проапоптотическим и антипролиферативным функциям IFN- γ считается потенциально полезным для адъювантной иммунотерапии различных видов рака. Кроме того, IFN- γ может подавлять ангиогенез в опухолевой ткани, вызывать апоптоз регуляторных Т-клеток и/или стимулировать активность провоспалительных макрофагов М1 для борьбы с прогрессированием опухоли [12].

Фактор некроза опухоли (ФНО) способен индуцировать апоптоз, некроз и аутофагию опухолевых клеток различного происхождения. При определенных условиях ФНО может вызывать избирательную деструкцию кровеносных сосудов в опухоли, что играет большую роль в его противоопухолевом эффекте [13–15]. Этот цитокин синтезируется главным образом иммунными клетками (макрофагами, дендритными клетками, лимфоцитами) и оказывает значительное влияние как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет. Способен активировать Т-клетки и дендритные клетки, что приводит к уси-

лению противоопухолевого адаптивного иммунного ответа [15]. ФНО является основным регулятором воспалительного ответа на опухоль, обладает выраженным цитотоксическим, цитостатическим и иммуномодулирующим эффектами [16]. Однако рекомбинантный ФНО высокотоксичен при системном введении, что не позволяет достичь необходимых терапевтических доз. Таким образом, применение ФНО в медицине оказалось ограничено его побочными эффектами и было прекращено. Начался поиск новых гибридных молекул [17, 18].

Препарат Рефнот представляет собой гибридную молекулу рекомбинантного ФНО- α и тимозина- $\alpha 1$ [19]. Тимозин- $\alpha 1$ является эндогенным регулятором как врожденного, так и адаптивного иммунитета [20]. В проведенных исследованиях тимозин- $\alpha 1$ продемонстрировал противоопухолевую активность в комбинации с другими видами иммунотерапии и с химиотерапией [20–22]. Рефнот характеризуется низкой системной токсичностью, однако сохраняет противоопухолевую активность ФНО [23].

Можно заключить, что цитокины могут быть эффективными инструментами иммунотерапии опухолей, однако при привычных путях введения — внутривенной инфузии и внутримышечных или подкожных инъекциях (при системном введении) небольшая часть введенных цитокинов может достигать клеток-мишеней. Исследования фармакокинетики при внутривенном введении показали быстрый плазменный клиренс и короткий плазменный период полураспада, менее 0,5 часа [Creaven et al., 1987].

С другой стороны, в ряде исследований показано, что регионарное введение ФНО не только вызывает некроз и последующее разрушение кровеносных сосудов опухоли, но и повышает эффективность химиотерапии [24]. По данным литературы, после инъекции рекомбинантного ФНО-Т в течение суток вокруг опухоли развивается местная воспалительная реакция, которая внешне проявляется в виде очага гиперемии, слегка болезненного, без инфильтрации в месте введения препарата, благодаря чему непосредственно рядом с опухолью увеличивается интенсивность кровотока и облегчается доставка

Таблица 3
Показатели ОАК пациентки в динамике (до начала цитокинотерапии и после курсов)

Показатели	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	ГБ, г/л	ГМТ, %	Тромбоциты, $\times 10^9/л$	Лейкоциты, $\times 10^9/л$	Нейтрофилы, $\times 10^9/л$	Лимфоциты, %	Эозинофилы, %	Моноциты, %	СОЭ
До лечения	4,18	123	37,7	207	8,6	72,9	16,7	2,3	7,3	10
После первого курса	4,04	112	35,3	161	7,8	67,6	20,2	2,3	9,2	11
После второго курса	4,13	124	37,9	166	8,45	71,7	17,8	2,6	7,5	4,0

вводимых системно химиопрепаратов к опухолевому очагу [25, 26]. Также перитуморальное применение рекомбинантного ФНО-Т обладает иммунокорригирующим действием [27].

Поэтому нами была предпринята попытка введения препаратов паратуморально в пораженную опухолью грудь. Введение Ингарона в дозе 500 000 МЕ хорошо переносилось пациенткой, введение же Рефнота сопровождалось гиперемией, выраженной болезненностью, отеком в месте введения, которые проходили в течение 3–5 дней.

И интерферон-гамма, и ФНО-Т могут подавлять гемопоэз [28]. Анемия, развившаяся у пациентки, была нормоцитарной, нормохромной, вероятно, связанной с влиянием цитокинов на гемопоэз. Показатели крови быстро восстановились после однократной инфузии Феринжекта и курса витаминов группы В. Остальные изменения показателей лабораторных анализов были клинически незначимыми.

Пациентка не отмечала ухудшения течения сопутствующих хронических заболеваний, наблюдалось улучшение общего состояния и повышение физической активности, связанные с эффектом терапии. Отдельно следует отметить, что тот факт, что пациентка в момент активного роста опухоли не осталась без терапии, положительно повлиял на ее психоэмоциональное состояние и комплаентность.

Введение Ингарона и Рефнота в режиме монотерапии при благоприятном профиле безопасности и переносимости позволило добиться приостановки роста опухоли и частичного регресса со стабилизацией состояния.

Выводы/Заключение

Терапия цитокиновыми лекарственными препаратами — один из немногих методов лечения, не противопоказанный при сердечно-сосудистых заболеваниях и не вызывающий тяжелых осложнений. Паратуморальное введение больной раком молочной железы оказалось эффективным, что было выражено в прекращении роста, уменьшении объема опухоли и стабилизации опухолевого процесса, улучшении общего состояния и повышении физической активности. Учитывая положительную динамику, отсутствие значимых побочных действий, хорошую переносимость пациентка продолжает получать курсы ЦТ по указанной схеме тем же способом введения. Паратуморальное введение цитокиновых препаратов имеет свои неоспоримые плюсы для ряда клинических случаев, но для более объективных выводов требуется продолжить исследования на большем количестве пациентов.

Литература

1. Das D., Asher A., Ghosh A. K. Cancer and Coronary Artery Disease: Common Associations, Diagnosis and Management Challenges. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20(6):46. doi: 10.1007/s11864-019-0644-3.
2. Lyon A. R., López-Fernández T., Couch L. S., Asteggiano R., Aznar M. C., Bergler-Klein J., et al.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *European heart journal*. 2022;43:4229–361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
3. Sardar P., Kundu A., Chatterjee S., Nohria A., Nairroz R., Bangalore S., Mukherjee D., Aronow W. S., Lavie C. J. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Cardiol*. 2017;40(2):73–81. doi: 10.1002/clc.22631.
4. Стахеева М. Н., Богдашин И. В., Тарабановская Н. А., Григорьев Е. Г., Алексанян А. З. Клинический случай ингаляционного применения цитокинов у больной раком молочной железы с образованиями в легком неясного генеза // *Иммунология*. 2024. № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskiy-sluchay-ingalyatsionnogo-primeneniya-tsitokinov-u-bolnoy-rakom-molochnoy-zhelezy-s-obrazovaniyami-v-legkom-neyasnogo> (дата обращения: 03.02.2025).
5. Vaillant A. A. J., Qurie A. Interleukin. In: *StatPearls*. Updated August 22, 2022. Accessed March 4, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499840/>.
6. Berraondo P., Sanmamed M. F., Ochoa M. C., Etxeberria I., Aznar M. A., Pérez-Gracia J. L., Rodríguez-Ruiz M. E., Ponz-Sarvisé M., Castañón E., Melero I. Cytokines in clinical cancer immunotherapy. *Br J Cancer*. 2019;120(1): 6–15. DOI: 10.1038/s41416-018-0328-y.
7. Negishi H., Taniguchi T., Yanai H. The interferon (IFN) class of cytokines and the IFN regulatory factor (IRF) transcription factor family. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018; 10(11): a028423. DOI: 10.1101/cshperspect.a028423.
8. Morris R. M., Mortimer T. O., O'Neill K. L. Cytokines: can cancer get the message? *Cancers (Basel)*. 2022; 14(9): 2178. DOI: 10.3390/cancers14092178.
9. Qiu Y., Su M., Liu L., Tang Y., Pan Y., Sun J. Clinical application of cytokines in cancer immunotherapy. *Drug Des Devel Ther*. 2021; 15: 2269–87. DOI: 10.2147/DDDT.S308578.
10. Xue D., Hsu E., Fu Y. X., Peng H. Next-generation cytokines for cancer immunotherapy. *Antib Ther*. 2021; 4(2): 123–33. DOI: 10.1093/abt/tbab014.
11. Chen D., Tang T. X., Deng H., Yang X. P., Tang Z. H. Interleukin-7 biology and its effects on immune cells: mediator of generation, differentiation, survival, and homeostasis. *Front Immunol*. 2021; 12: 747324. DOI: 10.3389/fimmu.2021.747324.
12. Jorgovanovic D., Song M., Wang L. et al. Roles of IFN-γ in tumor progression and regression: a review. *Biomark Res* 8, 49 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40364-020-00228-x>.
13. Wang Q. S., Shen S. Q., Sun H. W., Xing Z. X., Yang H. L. Interferon-gamma induces autophagy-associated apoptosis through induction of cPLA2-dependent mitochondrial ROS generation in colorectal cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018; 498: 1058–1065. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.03.118.
14. Kammertoens T., Friese C., Arina A., Idel C., Briesemeister D., Rothe M., Ivanov A., Szymborska A., Patone G., Kunz S., Sommermeyer D., Engels B., Leisegang M., Textor A., Fehling H. J., Fruttiger M., Lohoff M., Herrmann A., Yu H., Weichselbaum R., Uckert W., Hübner N., Gerhardt H., Beule D., Schreiber H., Blankenstein T. Tumour ischaemia by interferon-γ resembles physiological blood vessel regression. *Nature*. 2017; 545(7652): 98–102. doi: 10.1038/nature22311.
15. Орлова Д. Д., Григорьева Т. А., Федорова О. А., Трибулов В. Г. Роль митохондриального морфогенеза в регуляции апоптоза (обзор) // *Известия СПбГТИ (ТУ)*. 2014. № 27 (53). URL:

<https://cyberleninka.ru/article/n/mitochondrial-morphogenesis-role-in-apoptosis-regulation-review> (дата обращения: 03.02.2025).

16. Sonal M. Manohar, At the Crossroads of TNF α Signaling and Cancer, *Current Molecular Pharmacology*; Volume 17, Year 2024, e080923220828. DOI: 10.2174/1874467217666230908111754.

17. Korotkikh Alexander & Unguryan Vladimir & Kazantsev Anton. (2023). Isolated hepatic perfusion for metastases of uveal melanoma: hospital outcomes. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya*. 27. 74–82. 10.21688/1681–3472–2023–3–74–82.

18. Быкова Е. А., Фалалеева Н. А., Мясина С. А., Шегай П. В., Гривцова Л. Ю. Опыт применения цитокиноterapiи в лечении рецидивного рака шейки матки. *Медицинская иммунология*. 2024;26(2):407–414. <https://doi.org/10.15789/1563–0625-EOC-2665>.

19. Решетников А. В. Медико-социологическая оценка качества жизни онкологических больных, получающих терапию отечественными цитокинами / А. В. Решетников, Н. В. Присяжная, К. Э. Соболев // *Социология медицины*. — 2016. — Т. 15, № 1. — С. 52–57. — DOI 10.1016/1728–2810–2016–15–1–52–57. — EDN WHMAHB.

20. Stincardini Claudia & Renga Giorgia & Vilella Valeria & Pariano Marilena & Oikonomou Vasileios & Borghi, Monica & Bellet Marina & Sforza Luigi & Costantini Claudio & Goldstein Allan & Garaci Enrico & Romani Luigina. (2018). Cellular proteostasis: a new twist in the action of thymosin $\alpha 1$. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 18. 43–48. 10.1080/14712598.2018.1484103.

21. King R. S., Tuthill C. Evaluation of thymosin $\alpha 1$ in nonclinical models of the immune-suppressing indications melanoma and sepsis. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15 Suppl 1: S41–9. doi: 10.1517/14712598.2015.1008446. Epub 2015 Feb 2. PMID: 25643200.

22. Dominari A., Hathaway III D., Pandav K., Matos W., Biswas S., Reddy G., Thevuthasan S., Khan M. A., Mathew A., Makkar S. S., Zaidi M.,

Maheer M., Beas R., Castaneda V., Paul T., Halpern J., Baralt D. Thymosin $\alpha 1$: A comprehensive review of the literature. *World J Virol* 2020; 9(5): 67–78 [PMID: 33362999 DOI: 10.5501/wjv.v9.i5.67].

23. Методические рекомендации по применению препаратов рефнон и ингарон. <https://www.pharmaclon.ru/upload/iblock/132/13289fabb553400afba28f710dc0e40f.pdf>.

24. Aggarwal B. B., Gupta S. C., Kim J. H. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its super-family: 25 years later, a golden journey. *Blood* 2012. no. 119(3). pp. 651–65.

25. Shmeljov V. A. REFNOT. Rekombinantnyj Faktor Nekroza Opuholej-Timozin- $\alpha 1$, preparat s nizkoj sistemnoj toksichnostju dlja lechenija onkologicheskikh zabolevanij. M.: Refnot-Farm, 2010. 92 p.

26. Владимиров Л. Ю., Захарова Н. П., Подзорова Н. А. Клинико-рентгенологические результаты лечения больных местно-распространенным раком молочной железы с перитуморальным применением рекомбинантного фактора некроза опухоли — тимозин- $\alpha 1$ // *Фундаментальные исследования*. — 2015. — № 1–8. — С. 1548–1553; URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=38245> (дата обращения: 31.01.2025).

27. Vladimirova L. Ju., Zlatnik E. Ju. Opyt peritumoralnogo primeneniya rekombinantnogo faktora nekroza opuholi timozina- $\alpha 1$ pri mestno-rasprostranennom rake molochnoj zhelezy IIB–IIIB stadii // *Fundamentalnye issledovaniya*. 2014. no. 7. pp. 921–926.

28. Qingxu Liu, Long Li, Wan Qin, Tengfei Chao. Repurposing drugs for solid tumor treatment: focus on immune checkpoint inhibitors. *Cancer Biology & Medicine* Nov 2023, 20230281; DOI: 10.20892/j.issn.2095–3941.2023.0281.

29. Хамидов Н. Х., Хурсанов Н. М., Халикова Н. А. Депрессия и сердечно-сосудистые заболевания // *Вестник Авиценны*. 2010. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/depressiya-i-serdechno-sosudistye-zabolevaniya-1> (дата обращения: 12.03.2025).

УНИКАЛЬНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИИ ЦИТОКИНОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ АКТИВИЗИРУЕТ ВАШ ИММУНИТЕТ В БОРЬБЕ С РАКОМ

ЦИТОКИНОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ — это уникальное направление иммунотерапии, основанное на применении рекомбинантных цитокинов, что позволяет активировать собственный противоопухолевый иммунитет. ЦГТ сочетается со всеми методами лечения рака. Лечение полностью амбулаторное и не требует обязательного личного посещения клиники.

ПРЕИМУЩЕСТВА ЦИТОКИНОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- **Эффективность:** клинические испытания показали контроль над заболеванием у 80% пациентов.
- **Совместимость:** ЦГТ полностью совместима с другими видами лечения, такими как химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия и лучевая терапия, повышая их эффективность.
- **Безопасность:** у ЦГТ отсутствует токсичность. Подкожные инъекции инсулиновой иглой выполняются самостоятельно в домашних условиях.
- **Противорецидивное лечение:** метод снижает риск рецидива рака более чем в 3 раза. Противоопухолевый эффект не только на первичную опухоль, но и на отдаленные метастазы. При поражении легких дополнительно предусмотрено назначение ингаляций.
- **Поддержка паллиативных пациентов:** ЦГТ помогает улучшить качество жизни пациентов, получающих паллиативную и симптоматическую терапию.



УДК 616–06

Анализ основных нежелательных явлений интервенционных методов терапии боли в онкологической практике на примере нейролизиса чревного сплетения при раке поджелудочной железы

Оконешникова А. К.^{1,2}, Никифоров П. В.^{1,2}, Федоров А. Г.¹

¹ ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер», г. Якутск, Российская Федерация.

² ФГАОУ ВО «Северо-восточный университет им. М. К. Аммосова», г. Якутск, Российская Федерация.

Оконешникова Алена Константиновна — к.м.н., доцент кафедры хирургии и стоматологии Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова, врач-нейрохирург ОРХМДил ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер». ORCID: 0000–0003–1556–3095. Адрес: 677007 г. Якутск, ул. Петра Алексеева, д. 89/5. Тел. +7–983–415–56–08. E-mail: alena-okoneshnikova@mail.ru

Никифоров Петр Владимирович — заместитель главного врача по амбулаторно-поликлиническим вопросам ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер», врач-хирург, врач-онколог. Адрес: 677007 г. Якутск, ул. Петра Алексеева, д. 89/5. E-mail: nicciforof@mail.ru

Федоров Айсен Германович — заведующий ОРХМДил ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер», врач по рентгеноэндovasкулярным диагностике и лечению, врач-хирург. Адрес: 677007 г. Якутск, ул. Петра Алексеева, д. 89/5. E-mail: altdeleteman@mail.ru

Информация о финансовой поддержке: автор заявляет об отсутствии финансовой поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

По данным рекомендаций Всемирной организации здравоохранения, при недостаточной эффективности «анальгетической лестницы» в лечении выраженного хронического болевого синдрома рекомендовано применение интервенционных методов лечения болевого синдрома. На сегодняшний день нейролизис чревного сплетения является активно используемым методом лечения абдоминальной боли, обусловленной злокачественным процессом в органах брюшной полости и забрюшинного пространства. В данной статье рассмотрены возможные побочные эффекты и осложнения чрескожного нейролизиса чревного сплетения с приведением клинического примера из практического опыта.

Ключевые слова: хронический болевой синдром, интервенционное лечение боли, чрескожный нейролизис чревного сплетения, нежелательные явления, рак поджелудочной железы, злокачественное новообразование.

Abstract

According to the recommendations of the World Health Organization, in case of insufficient effectiveness of the "analgesic ladder" in the treatment of severe chronic pain syndrome, the use of interventional methods of pain syndrome treatment is recommended. Today, celiac plexus neurolysis is an actively used method of treating abdominal pain caused by malignant processes in the abdominal organs and retroperitoneal space. This article discusses possible side effects and complications of percutaneous celiac plexus neurolysis and selective peripheral nerve blocks with clinical examples from practical experience.

Key words: chronic pain syndrome, interventional pain treatment, percutaneous neurolysis of the celiac plexus, adverse events, pancreatic cancer, malignant neoplasm.

Введение

Хронический болевой синдром (ХБС) в онкологической практике является одним из основных симптомов, причиняющих физические и эмоциональные страдания. На сегодняшний день установлено, что у 98% пациентов с генерализованными формами злокачественного новообразования (ЗНО) боль является ведущим симптомом основного заболевания и в значительной степени снижает качество жизни [1].

Одним из трудно купируемых болевых синдромов является абдоминальная боль, обусловленная злокачественным процессом в поджелудочной железе [2, 3]. В основе развития абдоминальной боли лежат различные патофизиологические процессы и участвуют несколько механизмов, таких как висцеральный, соматический и иррадиирующий, имеющие клиническую специфику [1, 2]. Основной жалобой у большинства пациентов с раком поджелудочной железы (РПЖ) в поздних стадиях является выра-

женный болевой синдром, не купируемый медикаментозной терапией по трехступенчатой схеме ВОЗ.

Нейродеструктивные методы лечения ХБС у онкологических пациентов с неконтролируемым болевым синдромом применяются при неэффективности «анальгетической лестницы». Наиболее часто из группы нейродеструктивных методов применяются нейролизис чревного сплетения, периферические и плексусные блокады, лазерные и радиочастотные деструкции корешков спинномозговых нервов [1, 2].

При обзоре специализированной литературы по эффективности, безопасности и возможным осложнениям после нейролизиса установлено, что эффективность нейролизиса чревного сплетения составляет около 75% [1–3].

На основании анализа литературных данных нами установлено, что большинство работ посвящено оценке эффективности нейродеструктивных методов лечения, что касаясь информации о возможных осложнениях и нежелательных явлениях является недостаточным для полноты понимания безопасности применения этих методов лечения [1, 2].

При изучении специализированной литературы и нашего опыта следует выделить основные осложнения и нежелательные явления после проведения чрескожного нейролизиса чревного сплетения [2–5].

Боль во время и после процедуры. Такая боль является одной из наиболее частых жалоб. Данное явление обусловлено непосредственно введением нейrolитического компонента (96%-ный этиловый спирт). Носит транзиторный характер и, как правило, в терапии не нуждается, купируется в первые 24–72 часа. Для облегчения некоторых видов постпроцедурной боли могут быть использованы анальгетики, спазмолитики [3, 4–6].

Ортостатическая гипотензия. Данный вид осложнения развивается у 10–52% пациентов после нейролизиса чревного сплетения. Во избежание чрезмерной гипотензии во время и после процедуры следует контролировать уровень артериального давления, в послеоперационном периоде рекомендован строгий постельный режим [3–5, 7, 8].

Так, в 2023 г. Rhuann Pontes Dos Santos Silva сообщил о редком и грозном осложнении после чрескожного нейролизиса в виде хронической постуральной гипотензии, рефрактерной к гидратационной терапии, в течение 3 месяцев [4]. Yousefshahi и Tahmasebi в 2018 г. опубликовали аналогичное сообщение о развитии хронической постуральной гипотензии, которая купировалась назначением кортикостероидов [5, 9, 10].

Неврологические осложнения. Сенсорные дефициты, параплегия, парестезии являются редкими осложнениями, которые, по данным литературных источников, встречаются только в 1% случаев. Вероятными причинами вышеперечисленных осложнений являются прямое раздражение поясничных нервных корешков и спазм корешковых поясничных

артерий или артерии Адамкевича нейrolитическим компонентом. Метод физиотерапии играет важную роль в лечении пациентов с неврологическими нарушениями. Поскольку подавляющее большинство случаев происходит из-за раздражения поясничных корешков или временного артериального спазма, физиотерапия может помочь восстановить функцию нижних конечностей [4, 11].

Сосудистые осложнения. Эти осложнения встречаются в подавляющем большинстве случаев при трансортальном доступе. Перед проведением нейролизиса трансортальным доступом необходимо убедиться в отсутствии у пациента выраженных атеросклеротических изменений чревного ствола, аорты, верхней брыжеечной артерии, аневризматического расширения и тромбоза аорты, артериальной гипертензии, нарушения свертывания [3]. Kaplan R. и соавт. сообщили о случае расслоения стенок аорты, которое произошло после блокады чревного сплетения через трансортальный доступ, что привело к инфаркту печени и кишечника и в конечном итоге к летальному исходу [3, 4, 7].

Химический перитонит. Является грозным осложнением, развивается вследствие утечки нейrolитического компонента в брюшную полость и неправильном положении иглы во время процедуры или во время ее извлечения при использовании переднего чрескожного доступа [3, 8, 9].

Пневмоторакс. Развивается при прохождении пункционной иглы через легочную ткань. Клинически проявляется болью в грудной клетке на стороне пневмоторакса, затрудненным дыханием, одышкой, учащенным сердцебиением, сухим кашлем. Если у пациента развиваются вышеперечисленные жалобы, процедуру необходимо немедленно прекратить и провести контрольную КТ для уточнения объема пневмоторакса, с последующим дренированием плевральной полости [7–9].

Материалы и методы: с января 2023 г. по октябрь 2024 г. в ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер», г. Якутск, выполнено 39 нейролизисов, из них 19 чрескожных нейролизисов чревного сплетения задним доступом под контролем МСКТ, и 20 трансгастральных нейролизисов под эндографическим контролем. Из них мужчин — 20 (51,28%), женщин — 61 (39,35%). Средний возраст пациентов 65,4 года (44; 89). К абсолютным противопоказаниям чрескожного нейролизиса относились прием антикоагулянтов, заболевания крови, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью, выраженная дыхательная недостаточность, письменный отказ пациента от процедуры. Навигацией служила МСКТ — 32-срезовый BodyTom и 128-срезовый рентгеновский компьютерный томограф PHILIPS с флюороскопией. Среднее значение суммарной дозы излучения за время биопсии составило от 2,67 до 10,84 мЗв. С целью снижения лучевой нагрузки на медицинский персонал все биопсии проводились

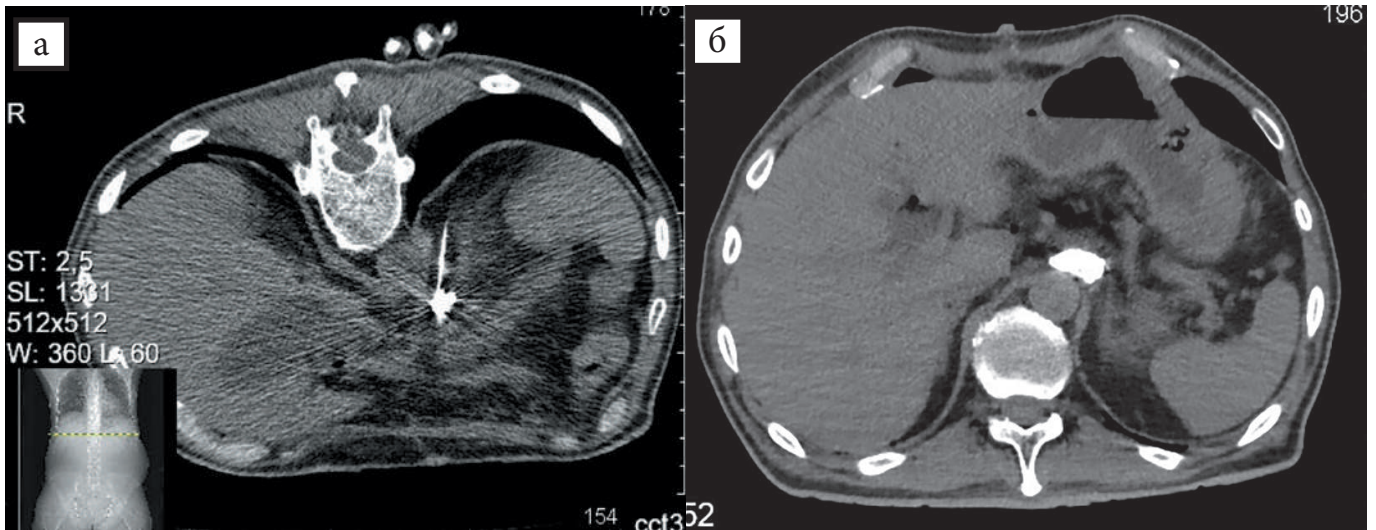


Рис. 1. Интраоперационный КТ-снимок проведения чрескожного нейтролизиса задним монолатеральным паравертебральным доступом: а — прохождение пункционной иглы через легочную ткань, б — контрольный КТ-снимок после проведения нейтролизиса



Рис. 2. Обзорная рентгенография органов грудной клетки: послеоперационный левосторонний пневмоторакс небольшого размера

в рентгенозащитных фартуках с воротником и в защитных очках.

Клинический пример. Пациент М., 58 лет, обратился в ГБУ РС(Я) «ЯРОД» с выраженным болевым синдромом в эпигастральной области по ВАШ 7–8 баллов. Обезболивание проводилось: ТТС Фентанил 100 мкг/ч, инъекции морфина 1% до 5–6 раз в сутки без эффекта.

В условиях отделения прошел обследование, выполнены лабораторно-инструментальные исследования, трепан-биопсия образования го-

ловки поджелудочной железы. Морфологическое заключение: ацинарно-клеточная карцинома поджелудочной железы. Поставлен диагноз: рак головки поджелудочной железы cT4N1M1 (Nep) IV ст., хронический болевой синдром тяжелой степени ВАШ 7–8 баллов.

Учитывая, что у пациента были выраженные дегенеративные изменения межпозвонковых дисков, было решено воздержаться от чрездискового трансортального доступа. Проведен чрескожный нейролизис задним молатеральным паравертебральным доступом на уровне ThXII-LI (рис. 1). В ходе манипуляции пункционная игла прошла через легочную ткань (рис. 1а). После проведения нейролизиса осуществлена обзорная рентгенография органов грудной клетки (рис. 2), выявлен небольшой левосторонний пневмоторакс, не требующий дренирования плевральной полости. В послеоперационном периоде пациенту была назначена дыхательная гимнастика. На 2-е сутки проведена контрольная обзорная рентгенограмма, отмечено самостоятельное купирование левостороннего пневмоторакса.

На 3-и сутки после чрескожного нейролизиса зарегистрировано значительное снижение болевого синдрома с 7–8 баллов до 3–4 баллов. Пациент был выписан на 5-е сутки после нейролизиса.

Выводы

Нейролизис чревного сплетения под КТ-навигацией является одним из эффективных и относительно безопасных методов лечения ХБС при локализации онкологического процесса в верхнем этаже брюшной полости. Осложнения и нежелательные явления могут быть минимизированы путем правильного подбора доступа к чревному сплетению и строгим соблюдением протокола процедуры.

Литература

1. Геворкян Т. Г., Файнштейн И. А., Стилиди И. С. Нейролизис чревного сплетения в лечении хронического болевого синдрома у пациентов с нерезектабельным раком поджелудочной железы // *Тазовая хирургия и онкология*. 2023. Т. 13, № 2. С. 11–16.
2. Пункционные методы лечения в нейрохирургической практике: учебное пособие / В. А. Бывальцев, А. А. Калинин, А. К. Оконешникова, Э. И. Сатардинова // Иркутск — ИГМУ, 2023. 97 с.
3. Силаев М. А., Лифенцов И. Г., Надточий Н. Б., Привалов С. А., Пашина Е. А. КТ-контролируемые блокада и нейролизис чревного сплетения в терапии хронической абдоминальной боли и возможности их оптимизации. *Российский журнал боли*. 2020;18(1):45–58. <https://doi.org/10.17116/pain20201801145>.
4. Dos Santos Silva R. P., Lopes A. J. M., Bezerra R. B., Andrade R. A., Andrade R. G., da Costa L. M. F., de Albuquerque da Cunha Andrade C. A. Persistent hypotension and other complications of celiac plexus neurolysis: A case report and literature review. *Clin Case Rep*. 2023 Jun 8;11(6): e7505. doi: 10.1002/ccr3.7505. PMID: 37305872; PMCID: PMC10250686.
5. Yousefshahi F., Tahmasebi M. Long-Lasting Orthostatic Hypotension and Constipation After Celiac Plexus Block; A Case Report. *Anesth Pain Med*. 2018 Feb 21;8(1): e63221. doi: 10.5812/aapm.63221. PMID: 29868459; PMCID: PMC5970361.
6. Kaplan R., Schiff-Keren B., Alt E. Aortic dissection as a complication of celiac plexus block. *Anesthesiology*. 1995; 83:632–63.
7. Endoscopic ultrasonography-guided celiac plexus neurolysis in patients with unresectable pancreatic cancer: An update / G. Pérez-Aguado, D. M. de la Mata, C. M. Valenciano, I. F. Sainz // *World J Gastrointest Endosc*. 2021. Vol. 16 (10). P. 460–472. DOI: 10.4253/wjge.v13.i10.460.
8. Efficacy and Safety of Celiac Plexus Neurolysis in the Treatment of Chronic Pain Secondary to Oncological Pathology of the Upper Hemiabdomen: A Systematic Review and Meta-Analysis / G. M. Pacheco-Feijoó, J. P. Amado-Tineo, R. Plancarte-Sánchez, C. C. Valdivia, J. M. López-Millán // *Indian J Palliat Care*. 2023. 29(4). P. 394–406. DOI 10.25259/IJPC_203_2022.
9. EUS-guided broad plexus neurolysis over the superior mesenteric artery using a 25-gauge needle / H. Sakamoto, M. Kitano, K. Kamata, T. Komaki, H. Imai, T. Chikugo, Y. Takeyama, M. Kudo // *Am J Gastroenterol*. 2010. Vol. 105(12). P. 2599–2606. DOI: 10.1038/ajg.2010.339.
10. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11) / R. D. Treede, W. Rief, A. Barke, Q. Aziz, M. I. Bennett, R. Benoliel, M. Cohen, S. Evers, N. B. Finnerup, M. B. First, M. A. Giamberardino, S. Kaasa, B. Korwisi, E. Kosek, P. Lavand'homme, M. Nicholas, S. Perrot, J. Scholz, S. Schug, B. H. Smith, P. Svensson, J. W. Vlaeyen, S. J. Wang // *Pain*. 2019. Vol. 160(1). P. 19–27. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001384.
11. EUS-guided broad plexus neurolysis over the superior mesenteric artery using a 25-gauge needle / H. Sakamoto, M. Kitano, K. Kamata, T. Komaki, H. Imai, T. Chikugo, Y. Takeyama, M. Kudo // *Am J Gastroenterol*. 2010. Vol. 105(12). P. 2599–2606. DOI: 10.1038/ajg.2010.339.

Онкоортопедическая поддержка в рамках медицинской помощи у пациентов с метастазами в кости

Державин В. А., Бухаров А. В.

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. Адрес: Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3.

Державин Виталий Андреевич — к.м.н., старший научный сотрудник группы по лечению опухолей мягких тканей и костей МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России.

Бухаров Артем Викторович — д.м.н., заведующий группой по лечению опухолей мягких тканей и костей МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России.

Аннотация

Скелет — одна из наиболее часто встречающихся локализаций метастазов у онкологических больных. Заболеваемость злокачественными новообразованиями имеет постоянную тенденцию к росту, что так же закономерно приводит к увеличению количества пациентов с метастатическим поражением висцеральных органов, в том числе и костей. Течение метастатического процесса в опорно-двигательном аппарате часто осложняется возникновением патологического перелома, либо сопровождается выраженным болевым синдромом. Эти осложнения приводят к нарушению активности и значительно снижают качество жизни больных. В статье рассмотрены возможности хирургического пособия у данной категории больных, которые позволяют снизить интенсивность болевого синдрома, а также повысить функциональный статус у пациентов с метастазами в кости.

Ключевые слова: метастазы в кости, патологический перелом, эндопротезирование, обезболивание.

Abstract

The skeleton is one of the most common sites for metastases in cancer patients. The incidence of malignant neoplasms has a constant upward trend, which naturally leads to an increase in the number of patients with metastatic lesions of visceral organs, including bones. The course of the metastatic process in the musculoskeletal system is often complicated by the occurrence of a pathological fracture or is accompanied by severe pain syndrome. These complications lead to impaired activity and significantly reduce the quality of life of patients. The paper discusses the possibilities of surgical care in this category of patients, which can reduce the intensity of pain syndrome, as well as improve the functional status of patients with bone metastases.

Keywords: bone metastases, pathological fracture, endoprosthesis, pain relief.

Введение

Скелет является третьей по частоте метастатического поражения локализацией после легких и печени при различных типах злокачественных опухолей, поэтому метастазы в кости встречаются в 2–4 раза чаще, чем первичные опухоли костной ткани. По данным различных авторов, вторичное поражение костей встречается у 45–70% больных раком молочной и предстательной желез и у 30–45% больных раком почки и раком щитовидной железы [1, 2]. При этом метастазы могут поражать как позвоночный столб и кости таза, так и длинные кости и прилегающие к ним суставы [3, 4, 5].

Благодаря совершенствованию методик лучевой и лекарственной терапии на сегодняшний день достигнут значительный прогресс в лечении паллиативных пациентов с IV стадией опухолевого процесса,

в том числе и с метастазами в кости. При корректно проводимой системной лекарственной терапии выживаемость таких больных может превышать 24 месяца, что позволяет более широко использовать хирургические методики лечения метастазов в кости. Поражения скелета часто сопровождаются угрозой или состоявшимся патологическим переломом с выраженным болевым синдромом, компрессией спинного мозга и нестабильностью позвоночного столба и, как следствие, снижением качества жизни и инвалидизацией пациента, что также затрудняет проведение системной лекарственной или лучевой терапии и косвенно может ухудшать результаты лечения [6, 7, 8].

У большинства пациентов с метастатическим поражением скелета хирургические вмешательства имеют сугубо паллиативный характер и направлены на улучшение качества жизни и облегчение болевого

синдрома, однако в отдельных случаях, например при солитарном метастатическом поражении, могут быть рассмотрены и как компонент радикального лечения [9].

В настоящее время хирургический арсенал при лечении больных с метастазами в кости включает в себя такие оперативные вмешательства, как различные виды остеосинтеза, онкологическое эндопротезирование, малоинвазивные вмешательства и декомпрессионные операции на позвоночнике. Выбор оптимального метода хирургического пособия у пациентов с метастазами в кости зависит от предполагаемой продолжительности жизни больного, соматического статуса, риска развития предполагаемых осложнений и их возможного влияния на сроки проведения системной лекарственной терапии.

Интрамедуллярный остеосинтез

В мировой и отечественной онкологической ортопедии одним из наиболее часто используемых методов хирургической коррекции метастатического поражения длинных костей является интрамедуллярный остеосинтез, позволяющий в кратчайшие сроки произвести иммобилизацию перелома, активизировать пациента и улучшить качество его жизни. Данное хирургическое вмешательство не является радикальным и направлено только на улучшение качества жизни пациента и восстановление его мобильности. Основным показанием для его использования являются угрозы или патологические переломы длинных костей у генерализованных пациентов, ожидаемая продолжительность жизни которых не превышает 6 месяцев.

Иммобилизация выполняется при помощи металлического штифта, который проводится через зону

опухолевого поражения с угрозой или состоявшимся патологическим переломом и здоровыми сегментами кости, в которых штифт фиксируется винтами. Таким образом обеспечивается стабильность в зоне метастаза со снижением интенсивности болевого синдрома и восстановлением функции конечности [10] (рис. 1).

По данным мировой литературы, улучшение качества жизни и снижение интенсивности болевого синдрома после интрамедуллярного остеосинтеза может быть достигнуто у 70–86% пациентов с генерализованным метастатическим поражением [5, 10, 11].

Интрамедуллярный остеосинтез является одним из прогрессивных методов лечения пациентов с метастазами в длинных костях при угрозе или состоявшемся патологическом переломе. Возможность точной репозиции в сочетании с жесткой фиксацией позволяет исключить грубые вторичные смещения костных отломков, а отсутствие иммобилизации сопредельных суставов поврежденного сегмента конечности — развитие гиподинамической болезни. Метод характеризуется низким риском развития послеоперационных осложнений, ранней активизацией после операции и минимальной кровопотерей, что особенно актуально для онкологических больных при IV стадии заболевания. Недостатками метода являются невозможность его использования с целью выполнения радикального лечения и развитие нестабильности конструкции в случае дальнейшего роста опухолевого очага и увеличения зоны разрушения кости.

Онкологическое эндопротезирование

Онкологическое эндопротезирование сегодня является стандартом лечения пациентов с метастатическим поражением костей. Эта органосохранная хирургическая методика является технически удобной в исполнении, обеспечивает раннюю активизацию пациента и позволяет добиться хороших функциональных и онкологических результатов после лечения. Также, в случае отсутствия осложнений, этот тип реконструкции не требует продолжительной специальной реабилитации, и пациент может продолжать необходимое лечение, значительно не удлиняя сроки выполнения системной лекарственной или лучевой терапии [5, 13, 14].

Благодаря развитию современных технологий на сегодняшний день при помощи модульных или индивидуальных имплантов онкологическое эндопротезирование возможно выполнить при любой локализации метастатического поражения в костях [5, 14, 15, 16, 17] (рис. 2).

Эндопротезирование при метастатическом поражении костей может выполняться как с паллиативными, так и с лечебными показаниями, когда требуется не только улучшить качество жизни пациента и избавить его от болевого синдрома,

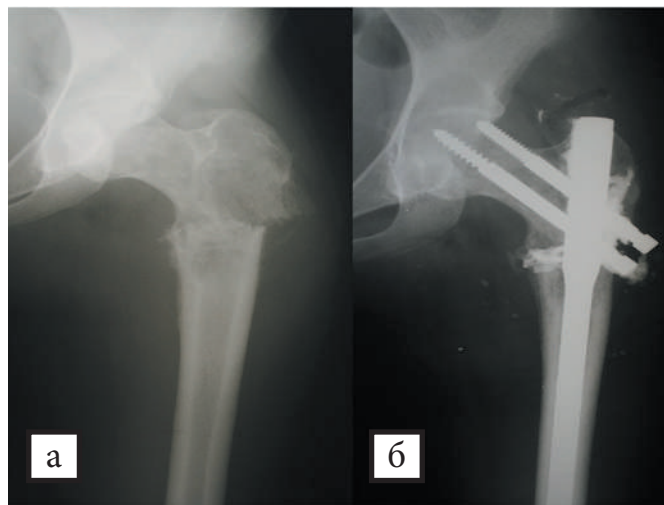


Рис. 1. а — рентгенограмма патологического перелома проксимального отдела бедренной кости на фоне метастатического поражения; б — рентгенограмма после интрамедуллярного остеосинтеза

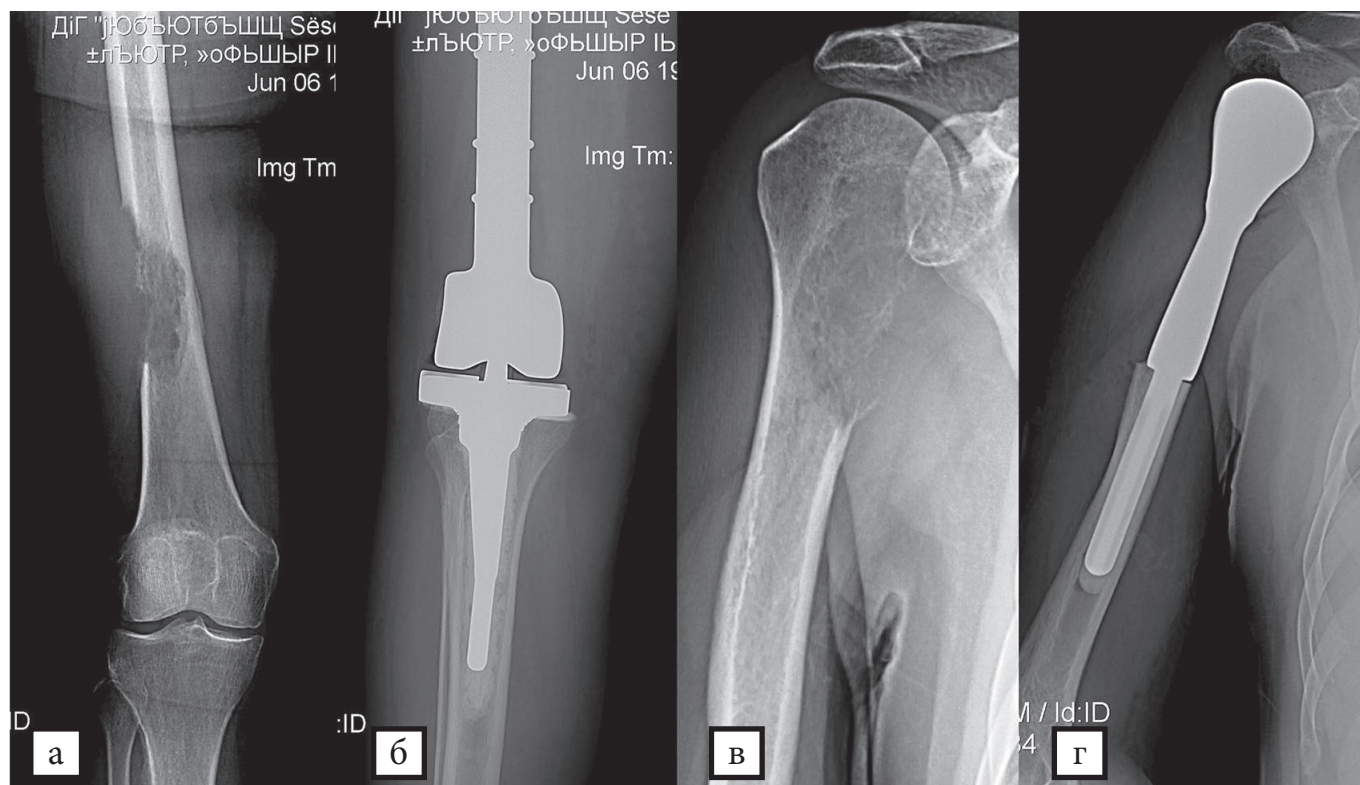


Рис. 2. а — рентгенограмма угрозы патологического перелома бедренной кости на фоне метастатического поражения; б — рентгенограмма после онкологического эндопротезирования; в — рентгенограмма угрозы патологического перелома плечевой кости; г — рентгенограмма после онкологического эндопротезирования

но и необходимо радикальное лечение с удалением единственного проявления болезни.

При метастатическом поражении длинных костей, в сравнении с интрамедуллярным металлостеосинтезом, онкологическое эндопротезирование можно назвать более трудоемким методом лечения. Для установки эндопротеза необходимо радикальное удаление пораженного сегмента кости, что расширяет объем операции, особенно при больших размерах мягкотканного компонента опухоли, увеличивает продолжительность вмешательства и интраоперационную кровопотерю. Все вышеизложенные факторы могут отрицательно повлиять на частоту развития периоперационных осложнений и усугубить коморбидность пациента, поэтому данный метод лечения оправдан, если он проводится с лечебной целью у пациентов с солитарным метастатическим поражением или у генерализованных больных с хорошим соматическим статусом и ожидаемой продолжительностью жизни более 6 месяцев.

Декомпрессивная ламинэктомия с фиксацией

Среди всех отделов скелета наиболее часто метастатическое поражение выявляется в костях позвоночника [18]. Отдаленные метастазы в позвоночном столбе выявляются у 21% больных раком молочной железы, у 14% — при раке легкого,

у 8% — при раке предстательной железы, у 5% — при раке почки и у 3% — при раке щитовидной железы [19]. При поражении позвонка происходит его разрушение за счет замещения костной ткани опухолевой, что приводит к снижению опорной функции кости, нестабильности позвоночного столба и, как следствие, к болевому синдрому, частота которого у таких пациентов может достигать 90% [20]. При выраженном местном распространении опухоли, а также при возникновении патологического компрессионного перелома опухолевые массы и фрагменты разрушенного позвонка смещаются в полость позвоночного канала и компремируют структуры спинного мозга, вызывая неврологические нарушения у 60–70% пациентов [21].

Одними из наиболее серьезных осложнений сдавления спинного мозга являются нижний парализ от уровня поражения с различной степенью выраженности неврологического дефицита и нижняя параплегия с полным параличом и нарушением функций тазовых органов. Хирургическая декомпрессия элементов спинного мозга в случае их сдавления опухолью и стабилизация при помощи металлостеосинтеза при нестабильности позвоночного столба сегодня являются наиболее эффективными методами лечения больных с симптомными метастазами в позвоночник [8, 22] (рис. 3).

У большинства больных метастазы в позвоночнике являются множественными или имеется дополнительное поражение других органов и систем,

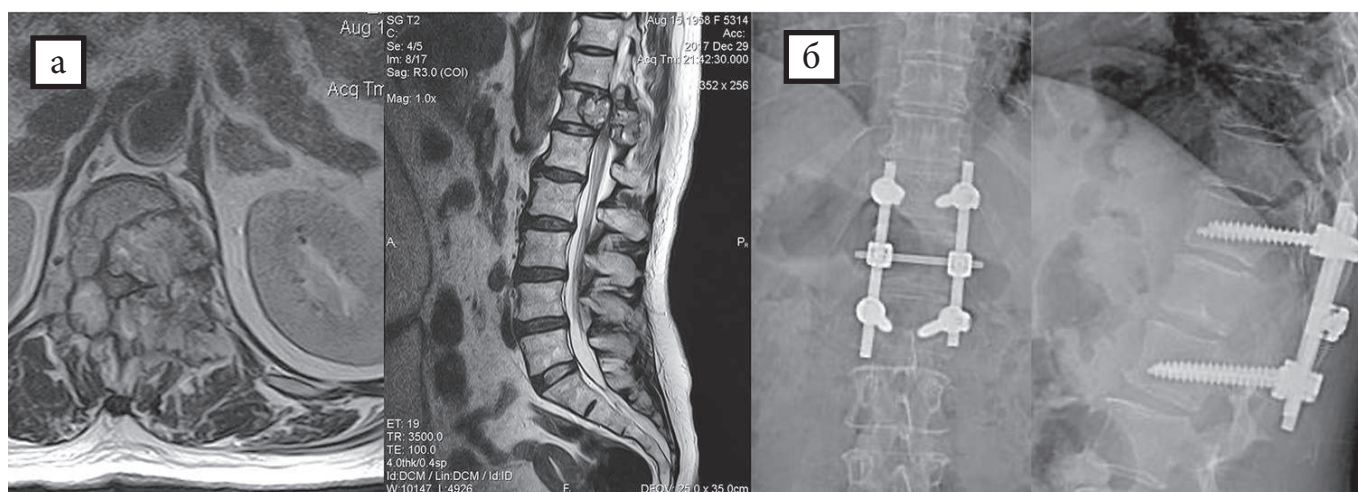


Рис. 3. а — МРТ-граммы компрессии спинного мозга на фоне метастатического поражения Th12-позвонка; б — рентгенограмма после декомпрессивной ламинэктомии с задней стабилизацией

и выполнение декомпрессивной ламинэктомии является методом паллиативного лечения данной группы пациентов. Операция в большинстве случаев позволяет в короткие сроки стабилизировать прогрессию неврологического дефицита или добиться его регресса, а также снизить интенсивность болевого синдрома и, как следствие, улучшить функциональный статус пациента. По данным различных авторов, снижение интенсивности болевого синдрома после хирургического вмешательства отмечается у 49–60% пациентов [8, 23, 24]. Улучшение неврологического статуса после лечения также в среднем выявляется у 20–35% больных с уже имеющимися, на момент проведения операции, выраженными неврологическими осложнениями [8, 23, 25, 26].

Вертебропластика / остеопластика

В последние десятилетия появились и активно внедряются в современную онкологию методики малоинвазивного хирургического лечения метастатического поражения костей. Вертебропластика и остеопластика позволяют значительно улучшить

качество жизни и снизить интенсивность болевого синдрома у пациентов с метастазами в кости, не прибегая к обширным хирургическим вмешательствам, требующим проведения анестезиологического пособия и трансфузионной поддержки. Кроме того, эти два малоинвазивных метода характеризуются крайне низким уровнем развития осложнений, который не превышает 1–2%.

Методика заключается в чрескожном введении костного цемента на основе полиметилметакрилата в очаг костной деструкции тела позвонка или кости под контролем лучевых методов наведения, таких как рентгеноскопия или компьютерная томография (рис. 4).

Костный цемент, заполняя полость деструкции, имеет свойство полимеризации, создавая стабильность в пораженном сегменте после его введения, снижая риск возникновения патологического перелома и степень болевого синдрома, позволяет активизировать больного без удлинения интервалов начала специфического лечения [27, 28]. По данным различных авторов, снижение интенсивности болевого синдрома отмечается у 75–95% пациентов после вертебропластики и остеопластики [29, 30, 31].

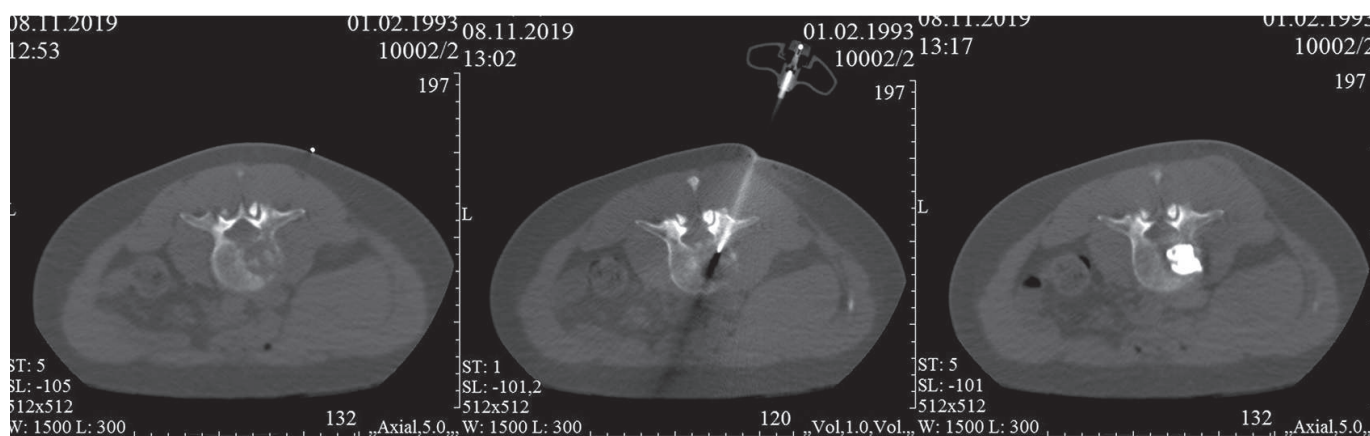


Рис. 4. Этапы проведения вертебропластики под КТ-навигацией

Заключение

Современные методы лечения увеличивают продолжительность жизни онкологических больных, в том числе и пациентов паллиативного профиля с метастазами в кости. Рост количества таких больных определяет динамику развития современной онкоортопедии, целью которой является не только радикальное удаление опухоли, но и обеспечение больному достойного существования при невозможности его полного излечения.

Активная хирургическая тактика при метастатическом поражении различных отделов скелета позволяет улучшить качество жизни пациентов и дает возможность проводить жизненно-важную системную лекарственную терапию в комфортных для больного условиях. При этом онкоортопедическое пособие, выполняемое при диссеминированных формах опухолевого процесса как этап комбинированного лечения, не сопровождается долгим реабилитационным периодом, позволяя начать специальное лечение в кратчайшие сроки. Расширение объема хирургического пособия при метастатическом поражении костей необходимо соотносить с ожидаемой продолжительностью жизни и рисками увеличения количества осложнений, а также более длительным реабилитационным периодом.

Прогноз предполагаемой продолжительности жизни паллиативного больного с метастазами в кости является основным и решающим фактором при выборе тактики и объема онкоортопедического пособия.

Литература

1. Моисеев В. М. Паллиативное лечение больных солидными опухолями с метастатическим поражением костей. *Практ. онкол.* 2001; 1: 33–8.
2. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Москва: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с.
3. Onken J. S., Fekonja L. S., Wehowsky R. et al. Metastatic dissemination patterns of different primary tumors to the spine and other bones. *Clin Exp Metastasis* 2019; 36 (6): 493–8.
4. Rath B., Tingart M., Migliorini F., Eschweiler J., Zureik R., Harges J. Differentiated treatment strategies for bone metastases of the extremities. *Orthopade.* 2019;48(9):752–759. Review.
5. Бухаров А. В., Державин В. А., Голубев П. В., Ядрин А. В. Лечение пациентов с метастатическим поражением длинных костей. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова.* 2021;5:89–94.
6. Coleman R. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res.* 2006;12(20) Pt.2:6243–6249.
7. Бычкова Н. М., Хмелевский Е. В. Особенности метастатического поражения костей при различных первичных опухолях и их значение для дистанционной лучевой терапии. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена.* 2016;6:25–31.
8. Державин В. А., Бухаров А. В., Ядрин А. В., Ерин Д. А. Декомпрессионная ламинэктомия у пациентов с метастазами в позвоночник. *Сибирский онкологический журнал.* 2021; 20(4): 57–63.
9. Forsberg J. A., Eberhardt J., Boland P. J., Wedin R., Healey J. H. Estimating survival in patients with operable skeletal metastases: an application of a Bayesian belief network. *PLoS One.* 2011; 6: e19956.
10. Алиев М. Д., Тепляков В. В., Каллистов В. Е., Валиев А. К., Карпенко В. Ю., Трапезников Н. Н. Современные подходы к хирургическому лечению метастазов злокачественных опухолей в кости. *Практическая онкология: избранные лекции.* Санкт-Петербург 2004 г. С. 738–748.
11. Dijkstra P. D. S., Wiggles T. Treatment of impending and actual pathological fractures in patients with metastases of the long bones. 1994. *Eur J Surg* 160 535–542.
12. Guzik G. Oncological and functional results after surgical treatment of bone metastases at the proximal femur. *BMC Surg.* 2018;18(5).
13. Карпенко В. Ю., Державин В. А., Бухаров А. В., Данилова Т. В., Андреев М. С. Ранние результаты реверсивного эндопротезирования плечевого сустава при опухолевом поражении плечевой кости. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова.* 2015. № 2. С. 25–30.
14. Shehadeh A., Noveau J., Malawer M., Henshaw R. Late complications and survival of endoprosthetic reconstruction after resection of bone tumors. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2010. Vol. 468, № 11. P. 2885–2895.
15. Державин В. А., Бухаров А. В., Ядрин А. В., Ерин Д. А. Результаты онкологического эндопротезирования коленного сустава у пациентов с первичными и метастатическими опухолями бедренной и большеберцовой костей. *Гений ортопедии.* 2020. Т. 26, № 3. С. 347–352.
16. Тепляков В. В., Карпенко В. Ю., Бухаров А. В., Державин В. А., Епифанова С. В., Тюрина Н. Г. Тактика хирургического лечения компрессии спинного мозга при метастатическом поражении шейного отдела позвоночника у больной лимфомой Ходжкина. *Гематол. и трансфузиол.*, 2012. Т. 57. № 4. С. 35–37.
17. Карпенко В. Ю., Бухаров А. В., Курильчик А. А., Ядрин А. В., Иванова М. В., Державин В. А. Эндопротезирование при опухолевом поражении дистальных отделов конечностей. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена*, 5. 2017. С. 31–36.
18. Choi D., Bilsky M., Fehlings M., Fisher C., Gokaslan Z. Spine Oncology-Metastatic Spine Tumors. *Neurosurgery.* 2017 Mar 1; 80(3S): S131–S137.
19. Georgy B. A. Metastatic spinal lesions: state-of-the-art treatment options and future trends. *Am J Neuroradiol.* 2008 Oct; 29(9): 1605–11.
20. Harel R., Angelov L. Spine metastases: current treatments and future directions. *Eur J Cancer.* 2010 Oct; 46(15): 2696–707.
21. Sciubba D. M., Petteys R. J., Dekutoski M. B., Fisher C. G., Fehlings M. G., Ondra S. L., Rhines L. D., Gokaslan Z. L. Diagnosis and management of metastatic spine disease. A review. *J Neurosurg Spine.* 2010 Jul; 13(1):94–108.
22. Kim J. M., Losina E., Bono C. M., Schoenfeld A. J., Collins J. E., Katz J. N., Harris M. B. Clinical outcome of metastatic spinal cord compression treated with surgical excision ± radiation versus radiation therapy alone: a systematic review of literature. *Spine (Phila Pa 1976).* 2012 Jan 1; 37(1): 78–84.
23. Chong S., Shin S. H., Yoo H., Lee S. H., Kim K. J., Jahng T. A., Gwak H. S. Single-stage posterior decompression and stabilization for metastasis of the thoracic spine: prognostic factors for functional outcome and patients survival. *Spine J.* 2012 Dec; 12(12): 1083–92.

24. Han X. X., Tao F., Wang G. W., Li L. L., Zhang C., Ren Z. W., Ma Y. L. Effect of combined treatment including surgery and postoperative adjuvant therapy on spinal metastases of Tomita type 7. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019 Jun; 181: 112–118.
25. Tabouret E., Gravis G., Cauvin C., Loundou A., Adetchessi T., Fuentes S. Long-term survivors after surgical management of metastatic spinal cord compression. *Eur Spine J.* 2015 Jan; 24(1): 209–15.
26. Sailhan F., Prost S., Zairi F., Gille O., Pascal-Mousselard H., Bennis S., Charles Y. P., Blondel B., Fuentes S.; French Spine Society (SFCR). Retrospective multicenter study by the French Spine Society of surgical treatment for spinal metastasis in France. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2018 Sep; 104(5): 589–595.
27. Anselmetti G. C., Manca A., Montemurro F. Percutaneous vertebroplasty in multiple myeloma: prospective long term follow up in 106 consecutive patients. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012 Feb; 35(1):139–45. doi: 10.1007/s00270011 0111 4. Epub 2011 Feb 9.
28. Cortet B., Cotton A., Boutry, N. et al. Percutaneous Vertebroplasty in patients with osteolytic metastases or multiple myeloma. *Rev Rhum Engl Ed* 1997; 64(3):177–83.
29. Calmels V., Valle'e J.N., Rose M., Chiras J. Osteoblastic and mixed spinal metastases: evaluation of the analgesic efficacy of percutaneous vertebroplasty. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28: 570–574.
30. Masala S., Massari F., Fiori R., Mammucari M., Bartolucci D. A., Simonetti G. Future directions in percutaneous vertebroplasty. *Radiol Med.* 2009;114:976–983.
31. Barragán-Campos H.M., Valle'e J.N., Lo D., Cormier E., Jean B., Rose M., Astagneau P., Chiras J. Percutaneous vertebroplasty for spinal metastases: complications. *Radiology.* 2006;238:354–362.

Детоксикационное питание при онкологических заболеваниях

Пилат Т. А.

Татьяна Львовна Пилат — д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда им. академика Н. Ф. Измерова».

Аннотация

Применение современных видов нутритивной поддержки у онкологических пациентов является одним из необходимых факторов успешной терапии онкозаболеваний и способствует повышению качества жизни пациентов. Как показывают данные многоцентровых рандомизированных сравнительных клинических исследований, нутритивная поддержка детоксикационным лечебным энтеральным питанием онкологических пациентов дает возможность значительно улучшить их состояние, уменьшить слабость, тошноту, рвоту, улучшить аппетит, сон, снизить болевые ощущения и воспаление. Фактически происходит купирование основных симптомов интоксикации, что сразу сказывалось на общем состоянии. У пациентов появились силы для повышения качества жизни, энергия для борьбы с болезнью. Использование детоксикационного лечебного питания показывает хорошие результаты и может широко применяться у паллиативных пациентов.

Ключевые слова: онкология, паллиативная помощь, нутритивная поддержка, детоксикационное питание, специализированный пищевой продукт диетического лечебного питания, интоксикация.

Abstract

The use of modern types of nutritional support in cancer patients is one of the necessary factors for successful therapy of cancer diseases and helps to improve the quality of life of patients. As shown by the data of multicenter randomized comparative clinical studies, nutritional support with detoxifying therapeutic enteral nutrition of cancer patients makes it possible to significantly improve their condition, reduce weakness, nausea, vomiting, improve appetite, sleep, reduce pain and inflammation. In fact, the main symptoms of intoxication are relieved, which immediately affects the general condition. Patients have the strength to improve the quality of life, energy to fight the disease. The use of detoxifying therapeutic nutrition shows good results and can be widely used in palliative patients.

Keywords: oncology, palliative care, nutritional support, detoxifying nutrition, specialized food product of dietary therapeutic nutrition, intoxication.

В настоящее время большое внимание исследователей направлено на решение проблемы питания онкологических больных посредством проведения адекватной и своевременной нутритивной поддержки. Доказано, что развитие опухолевого процесса сопровождается нутритивной недостаточностью: по данным Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (ESPEN), от 46 до 88% онкологических пациентов испытывают дефицит необходимых питательных веществ.

Нутритивная недостаточность у больных раком может быть обусловлена, в том числе, развитием эндогенной интоксикации, поскольку каждая опухоль образует и выделяет в организм токсичные соединения — альдегиды, экзотоксины и пр. Также развитие опухоли сопровождается выделением медиаторов синдрома системного воспалительного ответа и стресс-факторов, которые повышают нагрузку на органы детоксикации — печень и кишечник. Существенное токсическое воздействие оказывает лечение химиотерапевтическими препаратами, что приводит к развитию гастроинтестинальной токсичности, гепатотоксичности, нефротоксичности и других видов токсических поражений органов и тканей и др. Высокий уровень интоксикации наблюдается при лучевой и радиотерапии за счет окислительного стресса (реактивные кислородные медиаторы), депонирования радионуклидов (костная ткань, щитовидная железа и др.), интоксикации продуктами тканевого распада,

интоксикации продуктами воспаления, снижения антитоксической функции печени и почек.

Проявления эндотоксикоза как патологического процесса определяются органными и системными реакциями в организме пациента. Органные реакции характеризуются нарушениями функций органов жизнеобеспечения (легких, сердца, печени, почек, кишечника и головного мозга). Системные реакции связаны со значительными нарушениями реологических свойств циркулирующей крови или с персистирующим избыточным иммунным ответом организма больного на появление в его внутренней среде избытка иммуночужеродных веществ (продукты неорганического протеолиза плазменных белков, цитолиза, гидролиза гликопротеидов и фосфолипидов соединительной ткани).

Клинические проявления эндогенной интоксикации неспецифичны, очень многообразны и включают большой комплекс жалоб астеновегетативного характера, диспепсических и трофических нарушений. Известно более 20 так называемых общих, во многом субъективных симптомов: слабость, быстрая утомляемость, снижение работоспособности, головная боль, нарушение сна, анемия, плохой аппетит, отвращение к пище, снижение веса, потливость, зябкость, нарушение памяти, депрессия, раздражительность, нервозность, эмоциональная лабильность (как проявление нейротоксикоза), общая температурная реакция, повышение газообразования в кишечнике, запоры или поносы, неприятный запах изо рта, горечь во рту,

обложенный язык, слизь, выделяющаяся через носоглотку, кожные заболевания, неприятный запах тела, снижение иммунитета.

При потере веса, наступающей из-за интоксикации, происходит деструкция жировой ткани вследствие липолиза, что приводит к дополнительному повышению концентрации токсических метаболитов в крови и развитию токсического стресса.

В зависимости от стадии развития злокачественного новообразования (ЗНО) и появления признаков декомпенсации печени и почек лабораторные маркеры интоксикации могут различаться. На ранних стадиях ЗНО организм компенсирует воздействие токсинов, продуцируемых раковой клеткой, что объясняет отсутствие выраженных отрицательных изменений в лабораторных показателях. Однако по мере развития процесса уровень интоксикации можно оценить по изменению показателей маркеров интоксикации. В первую очередь нарастает окислительный стресс, что определяется по показателям состояния ПОЛ, каталазы, а также высчитываемым по расширенному общему анализу крови — ЛИИ, ЛИИ по Островскому, индексу Кребса. Когда наступает фаза печеночной декомпенсации, отмечается снижение концентрации общего белка и альбумина в сыворотке крови, а также патологические изменения показателей печеночных проб (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛДГ). На декомпенсацию почек указывают показатели креатинина и мочевины.

Детоксикация лечебным и профилактическим питанием — важная составляющая патогенетического лечения и реабилитации при онкологических заболеваниях. Следует учитывать, что детоксикация — очень сложный процесс, проходящий на разных уровнях организма. Метаболизм экзо- и эндобиотиков проходит в две фазы. При этом I фаза метаболизма происходит с помощью реакций окисления, редукции, гидролиза, гидратации. Ключевую роль в этом процессе играет цитохром P-450. Особое значение для поддержания активности процесса имеет содержание в организме железа. В I фазе метаболизма участвуют определенные вещества, которые относятся к нутриентам: рибофлавин (B_2), пиридоксин (B_6), фолиевая кислота, витамин B_{12} , глутатион, аминокислоты с разветвленной цепью, флавоноиды, фосфолипиды и др. В ходе I фазы метаболизма образуются свободные радикалы, которые способствуют вторичному повреждению тканей. Для защиты организма от этих повреждающих реакций нужны антиоксиданты, которые поступают в организм с продуктами питания, в т.ч. специализированными. В свою очередь, II фаза метаболизма токсинов — конъюгация. Процессы превращения веществ происходят за счет реакций глюкуронидации, сульфатации, конъюгации глутатиона и аминокислот, метилирования. Для второй фазы необходимы альбумин, аминокислоты, витамины, полиненасыщенные жирные кислоты.

Кроме того, определенные компоненты питания восстанавливают антиоксидантную защиту. К антиоксидантам относят витамины С, Е, А, железо, медь,

селен, цинк, глюкозу, фруктозу, цистеин, глутатион, металлотионеин, бета-каротин и другие компоненты, поступающие с пряностями, специями и специализированными продуктами питания.

Таким образом, пищевые компоненты оказывают неспецифическое детоксикационное действие. Детоксикация питанием осуществляет такие процессы, как препятствие проникновению токсических веществ, метаболизм детоксикации, купирование токсичного процесса, защита контактирующих органов, поддержание функции вовлеченных органов, выведение токсинов.

На сегодняшний день российскими специалистами разработаны специализированные продукты диетического лечебного и диетического профилактического питания для онкологических больных серии **ЛЕОВИТ ONCO**: «Коктейль белковый детоксикационный», «Напиток детоксикационный» и «Коктейль белковый восстанавливающий». Данные продукты предназначены для онкологических пациентов на любой стадии заболевания, перед и после хирургических операций, после противоопухолевых: химиотерапии, таргетной и лучевой терапии, а также в период реабилитации, в т.ч. при паллиативных состояниях.

«Коктейль белковый детоксикационный» содержит белки молока, таурин, витамины С, РР, Е, B_2 , А, B_6 , цинк, марганец, селен, экстракты граната, зеленого чая, лимонника, расторопши, корня лопуха, одуванчика, стевии, янтарную кислоту, кофеин, куркуму, имбирь, декстрозу, пищевые волокна, овес. «Напиток детоксикационный» содержит абрикосы, яблоки, овес, L-цистин, таурин, витамины С, Е, РР, B_2 , B_6 , А, экстракты граната, зеленого чая, лимонника, расторопши, корня лопуха, одуванчика, свеклы, куркуму, кофеин, янтарную кислоту, цинк, селен, марганец, пищевые волокна, лимонную кислоту. Эти компоненты обеспечивают работу ферментов I и II фазы метаболизма токсинов и антиоксидантную защиту.

Продукты **ЛЕОВИТ ONCO** могут быть использованы в качестве энтерального и перорального питания (замена одного и более приемов пищи) и в дополнение к пероральному питанию.

Следует отметить, что антиоксидантная активность лечебных напитков **ЛЕОВИТ**, определяемая FRAP-методом, на 70% выше антиоксидантной активности апельсинового сока и на 30% выше антиоксидантной активности черного кофе.

Исследования, проведенные на базе ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан им. проф. М. З. Сигала», показали, что использование на фоне основного лечения специализированных детоксикационных коктейлей 3 раза в день значительно улучшает состояние пациентов и снижает сроки их лечения.

Общеклиническое обследование паллиативных пациентов обеих групп до начала клинического исследования показало, что наиболее частыми были жалобы на утомляемость, общую слабость, спастические боли, тошноту, рвоту, расстройство стула, снижение аппетита.

та, потерю веса. На начало исследований 90% больных имели среднюю степень тяжести и 10% — тяжелую. К концу исследования у паллиативных пациентов, принимающих «Коктейль белковый детоксикационный», значительно улучшилось общее состояние.

После 30-дневного приема «Коктейля белкового детоксикационного» у паллиативных пациентов отмечены значительные изменения [1]:

- ♦ уменьшение утомляемости в 3 раза (в контрольной группе — в 1,4 раза);
- ♦ снижение слабости наблюдалось в 3,6 раза (в контрольной группе — в 1,4 раза);
- ♦ повышение физической активности в 2,7 раза (в контрольной группе — в 1,2 раза);
- ♦ спастические боли снизились в 2,4 раза (в контрольной группе — в 1,4 раза);
- ♦ тошнота снизилась в 3,4 раза (в контрольной группе без изменений) и рвота — в 1,9 раза (в контрольной группе — в 1,1 раза);
- ♦ нарушения сна снизились в 1,5 раза (в контрольной группе — без изменений);
- ♦ аппетит улучшился в 3,2 раза (в контрольной группе — только в 1,2 раза) и потеря веса снизилась в 1,6 раза (в контрольной группе — без изменений).

Повышение физической активности, снижение утомляемости, спастических болевых ощущений, нормализация аппетита у паллиативных больных основной группы могут быть обоснованы наличием энерготоников, энергокорректоров, антигипоксантов, в т.ч. янтарной кислоты в лечебном коктейле, которые обуславливают противовоспалительный, антиоксидантный и спазмолитический эффекты продукта питания.

Следует отметить, что у пациентов основной группы значительно снизилось расстройство стула — в 2,9 раза, при этом в контрольной группе — только в 1,3 раза. Отмечено снижение и дискомфортных ощущений в верхней трети живота, которые снизились в 1,9 раза (в контрольной группе — в 1,4 раза). Эти изменения обеспечиваются наличием в «Коктейле белкового детоксикационного» не только высокоусвояемого белка, но и биологически активных веществ, улучшающих его усвоение в организме. Это приводит к отсутствию у пациентов гнилостной диспепсии, улучшению пищеварения и состояния микрофлоры кишечника. Последнее обусловлено пребиотическими компонентами лечебного коктейля, что было подтверждено в предыдущих исследованиях [2–16].

После 30-дневного курса энтерального приема продукта большинство (80%) паллиативных пациентов отметили повышение энергии в 5 баллов (в контрольной группе — 0), 16% пациентов — в 4 балла (в контрольной группе — 4,7% больных), 4% больных — в 3 балла (в контрольной группе — 42,9%). В основной группе не было больных, которые бы отметили повышение энергии в 1–2 балла, тогда как в контрольной группе таких больных было 52,4%.

Анализ физической активности больных показал, что на начало исследования состояние больных ос-

новной группы было более тяжелым, по сравнению с контролем, что важно отметить. Вместе с тем было показано, что 30-дневный прием «Коктейля белкового детоксикационного» значительно увеличил число пациентов, которые могли на начало исследования передвигаться только в пределах кровати (36,67%) и в пределах палаты (63,33%), до 70% пациентов с полной активностью и до 30% больных, передвигающихся в пределах коридора.

Существенно важным показателем улучшения физической активности было то, что количество больных, передвигающихся самостоятельно, возросло в 2,5 раза, а больных, передвигающихся с поддержкой, снизилось в 1,8 раза, что хорошо коррелирует с максимальной оценкой самими больными повышения энергии и физической активности в 2,7 раза, показанной выше. В то же время в контрольной группе на начало исследования в пределах палаты могли передвигаться 80% больных, а в пределах кровати и в пределах коридора — по 10% больных. И важно отметить, что в процессе исследования физическая активность паллиативных больных в контрольной группе ухудшилась и количество больных, которые передвигались с поддержкой, возросло в 3 раза, а передвигающихся без поддержки, снизилось в 1,7 раза.

Важно отметить, что «Коктейль белковый детоксикационный» хорошо переносится больными, не вызывает побочных реакций, не отмечено отказов от его приема.

Таким образом, диетотерапия с использованием «Коктейля белкового детоксикационного» у онкологических паллиативных больных показала возможность значительно улучшить их состояние, уменьшить слабость, тошноту, рвоту, улучшить аппетит, сон. Фактически происходило купирование основных симптомов интоксикации, что сразу сказывалось на состоянии больного. У организма появились силы для повышения качества жизни, энергия для борьбы с болезнью.

В связи с этим использование белкового детоксикационного лечебного питания показывает хорошие результаты и может широко применяться у паллиативных пациентов.

Литература

1. Пилат Т.Л., Шаймарданов И.В., Новиков Г.А., Хидиятов И.Р., Шайхутдинов Н.Г., Газизов Р.А., Батталов И.М. Эффективность применения детоксикационного энтерального лечебного питания у онкологических паллиативных пациентов. Медицинский совет. 2024;18(21):95–107. <https://doi.org/10.21518/ms2024-544>.
2. Пилат Т.Л. и соавт. Детоксикационное питание М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 688 с.
3. Дайхес Н.А., Пилат Т.Л., Виноградов В.В., Решульский С.С., Федорова Е.Б., Ханферьян Р.А. Нутритивная детоксикационная поддержка в лор-онкологии. Практическая онкология. 2020;21(3):262–268. <https://doi.org/10.31917/2103262>.
4. Дайхес Н.А., Пилат Т.Л., Буркин А.В., Виноградов В.В., Решульский С.С., Федорова Е.Б., Ханферьян Р.А. Эффективность детоксикационного специализированного питания при онкологических заболеваниях. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2020;9(6):118–125. <https://doi.org/10.17116/onkolog2020906159>.

5. Пилат Т. Л. Специализированные пищевые продукты диетического питания в онкологической практике. Медицинский совет. 2020;(20):109–115. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-20-111-117>.

6. Пилат Т. Л., Ханферьян Р. А. Эффективность детоксикационного специализированного питания при онкологических заболеваниях. Фарматека. 2021;(7):61–66. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/40404>.

7. Евстигнеева И. С. Влияние медицинской реабилитации на улучшение качества жизни пациенток со злокачественным новообразованием молочной железы в раннем послеоперационном периоде. Врач. 2022;33(9):83–90. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-09-17>.

8. Пилат Т. Л., Васильев К. Г., Крылов В. В., Кузнецова Ю. Г., Кочетова Т. Ю., Гамеева Е. В. и др. Возможности специализированной диетотерапии в снижении токсических проявлений у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы с метастазами в костях при проведении радионуклидной терапии радия хлоридом [223Ra]. Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. 2024;13(6):33–41. <https://doi.org/10.17116/onkolog20241306133>.

9. Пилат Т. Л. Детоксикационное лечебное питание в онкологической практике. Национальная онкологическая программа 2030. 2023;(1):48–51. Режим доступа: <https://nop2030.ru/statyi/detoksikacionnoe-lechebnoe-pitanie-v-onkologicheskoy-praktike-1-2023>.

10. Евстигнеева И. С. Мультидисциплинарный подход к медицинской реабилитации больных раком молочной железы. Национальная онкологическая программа 2030. 2023;(1):52–53. Режим

доступа: <https://nop2030.ru/statyi/detoksikacionnoe-lechebnoe-pitanie-v-onkologicheskoy-praktike-1-2023>.

11. Тулина И. А. Периоперационное питание как фактор ускоренной реабилитации после операций на толстой кишке. Национальная онкологическая программа 2030. 2023;(1):54–56. Режим доступа: <https://nop2030.ru/statyi/detoksikacionnoe-lechebnoe-pitanie-v-onkologicheskoy-praktike-1-2023>.

12. Пилат Т. Л., Кузьмина Л. П., Безрукавникова Л. М. Многоцентровая оценка эффективности процесса детоксикации питанием. Фарматека. 2023;30(9–10):22–31. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.9-10.22-31>.

13. Евстигнеева И. С., Козырева В. О., Кудрявцева Е. Б. Нутритивная поддержка в комплексе медицинской реабилитации на фоне адъювантной лучевой терапии рака молочной железы. Клиническое питание и метаболизм. 2023;4(3):140–149. Режим доступа: <https://scinetwork.ru/articles/2341>.

14. Козырева В. О., Герасименко М. Ю., Евстигнеева И. С., Ярустовская О. В. Комплексная медицинская реабилитация на фоне адъювантной лучевой терапии рака молочной железы. Паллиативная медицина и реабилитация. 2023;(4):36–46. Режим доступа: https://www.palliamed.ru/publications/pub146/number190/1705914473_814c895f90.pdf.

15. Минушкин О. Н. Современное лечебное питание в клинической практике. Медицинский совет. 2024;18(13):9–15. <https://doi.org/10.21518/ms2024-319>.

16. Тропина Е. П., Змановская В. А., Живаева О. Н., Гусева Е. Н., Аникина В. С. Орфанные заболевания у детей: опыт применения отечественного энтерального питания. Медицинский совет. 2024;18(11):278–291. <https://doi.org/10.21518/ms2024-323>.

ЛЕОВИТ | ONCO

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ, В ТОМ ЧИСЛЕ ЭНТЕРАЛЬНОЕ, ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ (ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ СТАРШЕ 3-Х ЛЕТ)

- ПОДДЕРЖКА ОРГАНИЗМА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РЕАБИЛИТАЦИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ
- УМЕНЬШЕНИЕ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ И ПОСЛЕ ХИМИО- И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ
- ВОССТАНОВЛЕНИЕ ОРГАНИЗМА ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ
- ЛЕГКОУСВОЯЕМЫЙ БЕЛОК



ЛЕОВИТ ONCO – ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ИНТОКСИКАЦИИ ОРГАНИЗМА

КОКТЕЙЛЬ БЕЛКОВЫЙ ДЕТОКСИКАЦИОННЫЙ | НАПИТОК ДЕТОКСИКАЦИОННЫЙ

- Уменьшают интоксикацию при проведении противоопухолевого лечения и в период реабилитации
- Уменьшают тошноту и нормализуют аппетит
- Улучшают состояние организма
- Снижают окислительный стресс



ЛЕОВИТ ONCO – ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ОРГАНИЗМА

КОКТЕЙЛЬ БЕЛКОВЫЙ ВОССТАНАВЛИВАЮЩИЙ

- Обеспечивает клинически значимое восстановление организма
- Уменьшает тошноту и нормализует аппетит
- Повышает жизненный тонус и энергию
- Снижает окислительный стресс

* По данным клинических исследований, информация размещена на сайте leovit.ru

на правах рекламы

Тел.: +7 (495) 663-35-96
E-mail: med@levit.ru

БОЛЬШЕ
ИНФОРМАЦИИ
НА САЙТЕ



Применение специализированных продуктов лечебного питания с энтеропротекторным действием для профилактики и коррекции нарушений функции кишечника на фоне лучевой терапии

Яковенко М. С.

Яковенко Мария Сергеевна — к.м.н., заведующая отделением гастроэнтерологии ГБУЗ «НИИ — Краевая клиническая больница № 1 им. С. В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, доцент кафедры терапии № 1 ГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

Аннотация

На фоне проведения лучевой терапии при злокачественных новообразованиях брюшной полости и малого таза наиболее распространенными нежелательными явлениями являются осложнения со стороны кишечника, а именно энтероколиты и ректиты. Несвоевременная коррекция развившихся осложнений может привести к непреднамеренному перерыву или, в ряде случаев, даже к отмене лечения. Назначение специализированных продуктов лечебного питания с энтеропротективными свойствами позволяет быстро скорректировать возникшие осложнения, не прерывая лечение. Представленные данные пилотного исследования демонстрируют нормализацию частоты стула, снижение частоты диспепсических явлений, поддержание водно-электролитного баланса, что позитивно сказывается на нутритивном статусе, общем самочувствии и приверженности к лечению. Своевременное назначение специализированных продуктов лечебного питания с энтеропротективными свойствами снижает токсическое воздействие ионизирующего излучения и улучшает его переносимость.

Ключевые слова: лучевая терапия, лучевой энтероколит, энтеропротекторы, солевой энтеральный раствор.

Abstract

During radiation therapy for malignant neoplasms of the abdominal cavity and pelvis, the most common adverse events are intestinal complications, namely enterocolitis and proctitis. Untimely correction of developed complications can lead to unintended interruption or, in some cases, even discontinuation of treatment. The administration of specialized medical nutrition products with enteroprotective properties allows for rapid correction of emerging complications without interrupting treatment. The presented data from a pilot study demonstrate normalization of stool frequency, reduction in the frequency of dyspeptic symptoms, and maintenance of water-electrolyte balance, which positively affects nutritional status, overall well-being, and treatment adherence. Timely administration of specialized medical nutrition products with enteroprotective properties reduces the toxic effects of ionizing radiation and improves its tolerability.

Key words: radiation therapy, radiation enterocolitis, enteroprotectors, saline enteral solution.

Введение

Гастроинтестинальные осложнения, обусловленные последствиями противоопухолевого лечения, значительно снижают сроки выживания и качество жизни пациентов, приводят к увеличению интервалов между курсами или отказу пациентам в дальнейшем лечении, повышают потребность в нутритивной поддержке и симптоматической медикаментозной терапии, дают старт развитию интоксикации, нарушению водно-электролитного баланса и проблемам со стулом [1].

Гастроэнтерологические проявления на фоне лучевой терапии встречаются часто. Как правило, они развиваются у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) органов брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства. К факторам риска лучевых осложнений относится не только превышение толерантных доз, но и коморбидность пациентов (лучевые повреждения у больных с такими хроническими сопутствующими заболеваниями, как сахарный диабет, тиреотоксикоз, гипертоническая

болезнь, возникают чаще, чем у больных без патологии — 70% против 18,1%) [2]. Кроме того, в группе риска пациенты с ранее перенесенными острыми или имеющимися хроническими заболеваниями тонкой и толстой кишок (например, инфекционные заболевания — сальмонеллез, дизентерия; заболевания кишечника с аутоиммунным и генетическим генезом — язвенный колит и болезнь Крона, ишемический колит).

Патогенез

На фоне проведения лучевой терапии возникают нарушения микроциркуляции в сосудистом русле слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, образуются тромбы в мелких сосудах, что приводит к повреждению эпителиального барьера слизистой кишки, в тканях нарастают явления гипоксии, сопровождающиеся развитием ишемии, эрозий, язв [3, 4]. Это провоцирует локальный воспалительный процесс из-за явлений бактериальной транслокации [5]. Нарушение микроциркуляции на фоне воспаления вызывает нарастание гипоксии, т.е. образуется порочный круг. Развивается хронический воспали-

тельный процесс с невозможностью завершения логически процессом регенерации, поэтому лечебные мероприятия эффективны только на этапе ранних лучевых осложнений, когда процессы являются обратимыми [3, 6].

Классификация

В зависимости от локализации лучевого повреждения кишечника различают ректиты, ректосигмоидиты и энтероколиты. По характеру патологического процесса они подразделяются на катаральные, эрозивно-десквамативные, инфильтративно-язвенные и некроз стенки кишки. Наиболее тяжелыми являются некрозы и инфильтративно-язвенные процессы, в основном при повреждении тонкой кишки. Слизистая тонкой кишки особенно чувствительна к ионизирующему излучению (толерантная доза 35 Гр, в то время как у толстой кишки она составляет 40–50 Гр) [7]. Повреждение тканей и реализация синдрома системного воспаления осуществляются первоначально именно на уровне тонкой кишки, что обусловлено высокой бактериальной нагрузкой из-за раннего развития энтероастаза под воздействием радиации [8]. Наиболее очевидным проявлением этого является лейкоцитарно-эндотелиальная реакция, которая развивается последовательно в процесс неокклюзивной ишемии и воспаления, сначала местного, а затем системного.

Клиника

К наиболее частым клиническим проявлениям гастроэнтерологических осложнений на фоне лучевой терапии органов брюшной полости и малого таза относятся тенезмы, тошнота, отсутствие аппетита, рвота, боли в животе, частый жидкий стул со слизью, кровью.

Терапия

Терапевтическая стратегия в основном фокусируется на симптоматической терапии, а также коррекции питания. Пациентам рекомендована сбалансированная диета с высоким содержанием белка (100–120 г/сут), достаточным количеством углеводов, жиров, макро- и микроэлементов, витаминов, при этом следует избегать употребления молочных продуктов. Симптоматическая терапия включает прием адсорбентов, вяжущих и обволакивающих лекарственных препаратов, назначение препаратов, нормализующих частоту стула (лоперамид). При тяжело протекающих поздних энтероколитах, наличии признаков обезвоживания, водно-электролитных нарушениях возможен перевод пациента на энтерально-зондовое и парентеральное питание.

Особое место в комплексной терапии гастроинтестинальных осложнений занимают крайне немногочисленные энтеропротекторы, одним из них является СЭР (солевой энтеральный раствор) — это химусоподобный продукт специализированного лечебного питания для использования в процессе осуществления нутритивной поддержки больных на

самом раннем, начальном ее этапе. Он способствует осуществлению адаптационного периода перехода к энтеральному питанию, восстанавливая моторную функцию тонкой кишки и подготавливая кишку к всасыванию нутриентов. СЭР обладает слабкокислой средой и содержит 8 макроэлементов. Состав на 1 л воды: Na^+ – 2,75 г, K^+ – 1 г, Ca^{2+} – 0,675 г, Mg^{2+} – 0,313 г, Cl^- – 4,725 г, $(\text{HPO}_4)^{2-}$ – 1,875 г, $(\text{SO}_4)^{2-}$ – 1,25 г, CH COO^- – 0,375 г.

СЭР является продуктом, поддерживающим гомеостаз энтероцита/колоноцита, по набору составляющих его буферных сред полностью соответствует составу химуса двенадцатиперстной кишки [9].

Применение СЭР способствует восстановлению пропульсивной, всасывательной и барьерной функций кишечника и микроциркуляции в стенке кишки, коррекции водно-электролитного обмена, нормализации микрофлоры кишечника (слабо-кислая среда (pH 5,2–5,8) неблагоприятна для условно-патогенной микрофлоры, но избирательно усиливает восстановление и рост комменсальной сапрофитной микрофлоры), а также обеспечению профилактики транслокации бактерий из кишечника в системный кровоток [9–14]. В рутинной клинической практике СЭР применяется в реанимационных отделениях, отделении гастроэнтерологии, онкологии и лучевой терапии, отделении нейрореабилитации Научно-исследовательского института — Краевой клинической больницы № 1 им. С. В. Очаповского (ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1») с целью купирования пареза кишки у пациентов с политравмой и паллиативных пациентов, больных с нейротравмой, инсультами, неопределенным колитом, антибиотикассоциированной диареей, язвенным колитом и болезнью Крона [15].

С целью оценки эффективности и безопасности применения энтеропротектора СЭР у пациентов с ЗНО малого таза и брюшной полости на фоне радиотерапии было проведено пилотное исследование на базе ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1». В исследование было включено 22 пациента, которые получали сеансы дистанционной лучевой терапии органов малого таза и брюшной полости. Пациенты были рандомизированы на две группы: группа исследования (10 человек) получала солевой энтеральный раствор 1,5 л (по 0,5 л 3 раза в день) за 30 минут до приема энтерального питания/пищи, начинали прием СЭР за 2 дня до первого сеанса лучевой терапии, продолжали принимать в течение 7 дней; контрольная группа (12 человек) получала стандартную симптоматическую терапию, включавшую в себя спазмолитики, сорбенты, глюкокортикостероиды, ферментную заместительную терапию. В процессе исследования проводилась динамическая оценка частоты стула, выраженности диспепсических явлений, выраженности болевого синдрома, а также оценка лабораторных показателей, а именно гемоглобина, лейкоцитов, лимфоцитов, альбумина и электролитов в сыворотке крови.

Таблица 1

Динамика основных симптомов и лабораторных данных в группе контроля и группе исследования до начала лучевой терапии и после 7-го сеанса ЛТ

Показатели	1-я группа (+СЭР) 10 человек	1-я группа через 7 дней РЛТ	2-я группа со стандартным лечением 12 человек	2-я группа через 7 дней РЛТ
Частота стула	5,7±2,9	2,1±0,9	5,2±2,7	8±3,1
Диарея	5	2	6	9
Запор	2	0	3	3
Боль (ВАШ 2-3 балла)	8	4	9	12
Тошнота	6	2	8	12
Рвота	3	0	4	6
Вздутие живота	6	2	7	11
К, ммоль/л	3,2±0,4	3,6±0,4	3,3±0,3	3,1±0,2
Na, ммоль/л	131±2,7	134,2±0,8	129,6±3,1	123,±4,1
Cl, ммоль/л	103±2,42	106,3±2,3	102,7±4,4	100,5±3,4
Альбумин, г/л	34,1±3,5	35±4,1	34,2±4,2	31±3,2
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	2,7±0,7	4,7±0,8	2,6±0,7	2,4±0,5
Лимфоциты, абс, 10 ⁹ /л	0,26±0,04	0,47±0,5	0,23±0,03	0,17±0,02
Эритроциты, абс, 10 ⁹ /л	3,9±0,4	4,0±0,3	3,8±0,6	3,3±0,5
Гемоглобин, г/л	123,5±5,2	126±4,7	122, 9±4,2	112,4±5,7
МНО	1,63±0,4	1,1±0,2	1,65±0,3	1,75±0,21

Результаты

На фоне применения СЭР в группе исследования к 7-му дню приема энтеропротектора отмечено снижение частоты стула с $5,7 \pm 2,9$ раза в сутки (р/сут) до $2,1 \pm 0,9$ р/сут, в контрольной группе, напротив, наблюдалось учащение стула с $5,2 \pm 2,7$ до $8 \pm 3,1$ р/сут (см. табл. 1). Всего у двух пациентов, принимавших СЭР, к концу исследования наблюдалось учащение стула, при этом в контрольной группе аналогичные жалобы были у 9 пациентов. На фоне приема СЭР отмечено снижение жалоб на диспепсические проявления, а именно урежение эпизодов тошноты и рвоты. В группе исследования только 2 пациента на 7-й день приема СЭР предъявляли жалобы на тошноту в отличие от контрольной группы, где у всех пациентов были жалобы на тошноту, а 6 пациентов дополнительно беспокоила рвота. Следует отметить, что стабилизация стула и уменьшение диспепсических проявлений позволяли пациентам питаться в полном объеме, поэтому в динамике у них не отмечалось снижение уровня альбумина в сыворотке крови, в отличие от контрольной группы (см. табл. 1). Особенно интересным для нас было влияние СЭР на количество лейкоцитов. Так, в группе исследования в динамике отмечается стабилизация уровня лейкоцитов, в отличие от контрольной группы (см. табл. 1). В перспективе в случае подтверждения этого наблюдения при оценке применения СЭР у более широкой группы пациентов можно будет говорить о возможности влияния на сроки и эффективность лечения.

Выводы

Представленные нами данные пилотного исследования применения солевого энтерального раствора свидетельствуют о возможности использования его в качестве модифицирующей энтеропротективной терапии у больных на фоне проведения ЛТ. Применение СЭР на этапе начала лучевой терапии у пациентов с ЗНО органов брюшной полости и малого таза способствует нормализации моторики кишечника, купированию симптомов диспепсии, восстановлению водно-электролитного баланса, стабилизирует нутритивный статус пациента, позволяет снизить потребность в госпитализации, способствует повышению приверженности пациентов к радиотерапии и улучшению качества жизни пациентов. Отмечены отсутствие лейкопении, свойственной пациентам на фоне ЛТ органов брюшной полости и малого таза, положительная динамика показателей гемоглобина, альбумина сыворотки крови, положительная динамика коррекции электролитов.

Результаты применения СЭР

Клинический случай

Пациент М., 56 лет. Диагноз: ЗНО среднеампулярного отдела прямой кишки T4N0M0, II ст. После курса предоперационной ХЛТ (СОД 44 Гр на лимфатические узлы, СОД 54 Гр на прямую кишку

Таблица 2
Динамика показателей крови на фоне приема СЭР

Показатели	На 2-й день ЛТ	Через 7 дней ЛТ
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	3,2	4,4
Эритроциты, $10^9/\text{л}$	2,1	3,9
Нб, г/л	98	102
Общий белок, г/л	59	62
Альбумин, г/л	29	31
АСТ, Ед/л	56	47
АЛТ, Ед/л	65	39
Мочевина, ммоль/л	8,9	8,0
Креатинин, мкмоль/л	96	77
Калий, ммоль/л	2,9	3,6
Натрий, ммоль/л	123	132
Хлор, ммоль/л	105	109

с опухолью + капецитабин) II кл. Гр. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь 2 ст. Риск 3. ХСН 1 ст. 11 ФК по NYHA.

В анамнезе — на фоне предыдущего курса ЛТ отмечалась выраженная реакция в виде диареи, электролитных нарушений. Пациент жаловался на астению, снижение массы тела, боль в животе, отвращение к пище, тошноту, неоформленный стул до 6 раз в сутки.

Лабораторно на 2-й день ЛТ:

- ♦ в ОАК: лейкоциты $3,2 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $2,1 \times 10^9/\text{л}$, Нв 98 г/л;
- ♦ в биохимическом анализе крови: общий белок 59 г/л, альбумин 29 г/л, АСТ 56 Ед/л, АЛТ 65 Ед/л, мочевина 8,9 ммоль/л, креатинин 96 мкмоль/л, калий 2,9 ммоль/л, натрий 123 ммоль/л, хлор 105 ммоль/л.

По УЗИ ОБП — признаки утолщения стенок толстой кишки.

На фоне проведения ЛТ с 6 статических полей с РОД 2 Гр до СОД 44 Гр на патологическое образование прямой кишки с РОД 2,3 Гр подведена СОД 50,6 Гр (ВДФ 88 ед.), что эквивалентно 54 Гр, осуществлял прием СЭР (1,5 л в сутки в течение 7 дней).

На фоне приема СЭР в течение 2 суток отмечена нормализация стула, появление оформленного характера стула, исчезновение вздутия, метеоризма, тошноты, уменьшение общей слабости, возвращение аппетита, а также нормализация показателей крови (см. табл. 2).

Представленный клинический пример иллюстрирует один из случаев успешного применения энтеропротектора СЭР у пациента с нарушением функции кишки на фоне проводимой лучевой терапии, в результате чего отмечены положительная динамика клинических, лабораторных, инструментальных критериев кишечной недостаточности, купирование симптомов диспепсии в сжатые сроки и восстановление всасывательной функции кишки.

Таким образом, купирование гастроинтестинальных осложнений на фоне проведения лучевой терапии позволило провести лечение пациента в запланированном объеме без вынужденных перерывов.

Заключение

Несмотря на достижения последних лет в понимании модели патогенеза развития лучевого энтероколита и ректита, спектр терапевтических возможностей профилактики и лечения мукозитов на данный момент достаточно невелик, качество жизни пациентов продолжает страдать, поэтому для решения этой проблемы требуется расширение диапазона методов коррекции интестинальных осложнений и более глубокое их изучение. Своевременная коррекция данных осложнений значительно улучшает качество жизни больных, предотвращает развитие тяжелых последствий, обеспечивает своевременное и непрерывное проведение курсов радиотерапии, оптимизирует результаты лечения и сроки выживания пациентов с онкологическими заболеваниями. Одним из вариантов поддержки функций тонкой и толстой кишки в рамках комплексной терапии у пациентов с ЗНО в настоящее время является энтеропротективная коррекция специализированным продуктом лечебного питания СЭР. Представленные нами данные пилотного исследования применения солевого энтерального раствора свидетельствуют о возможности использования его в качестве средства модифицирующей энтеропротективной коррекции у больных на фоне проведения ЛТ, что приводит к стабилизации стула, купированию симптомов

диспепсии, поддержанию нутритивного статуса и водно-электролитного баланса за счет повышения адаптационного потенциала кишечника. Применять его предпочтительнее на этапе ранних лучевых осложнений, когда процессы являются обратимыми и быстро поддаются коррекции. Использование СЭР способствует повышению эффективности лечения, уменьшению частоты редукции доз лучевой терапии, снижению непреднамеренных перерывов между курсами из-за возникших нежелательных лучевых реакций, обеспечивая экономическую и социальную составляющую лечения. Особенно стоит отметить возможное влияние СЭР на превенцию гематотоксических реакций (коррекция лейкопении, в случае подтверждения результата у более широкой группы пациентов) на фоне лучевой терапии, что может положительно отразиться на сроках, стоимости, а главное — эффективности лечения.

Исходя из вышеперечисленного, представляется разумным, помимо предшествующей оценки состояния органов ЖКТ до начала лечения и выявления сопутствующей патологии, рекомендовать специалистам акцентировать внимание на возможности назначения пациентам перед началом лучевой терапии профилактического курса препаратов и специализированных продуктов лечебного питания с энтеропротективным действием. Назначение специализированных продуктов лечебного питания с функцией энтеропротекции позволит предотвратить или снизить токсическое воздействие ионизирующего излучения на слизистую оболочку и функцию кишки, увеличивая таким образом эффекты лечения и обеспечивая экономическую и лечебную эффективность лучевой терапии.

Литература

1. Молла М., Жиронелла М., Салас А., Микель Р., Перес-дель-Пульгар С., Конилл С., Энгель П., Биете А., Пике Ж. М., Панес Дж. Роль Р-селектина в радиационно-индуцированном воспалительном повреждении кишечника. *Международный рак*. 2001; 96 (2): 99–109. 10.1002/ijc.1009.
2. Сычева И. В. Лечение лучевых повреждений органов малого таза после лучевой терапии рака предстательной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2018; 17 (3): 64–71.
3. Корытов О. В., Корытова Л. И., Ахтемзянов А. Р., Школьник М. И., Сокуренок В. П. Радиационно-индуцированный цистит // *Лучевая диагностика и терапия*. 2019. № 3. С. 22–31.
4. Бертронг М., Фахардо Л. Ф. Лучевое повреждение в хирургической патологии. Часть II. Пищеварительный тракт. *Хирургическая патология Am J*. 1981, 5: 153–78.
5. Хусебай Э., Скар В., Ховерстад Т., Иверсен Т., Мелби К. Аномальные моторные паттерны кишечника объясняют кишечную колонизацию грамотрицательными бактериями при поздней лучевой энтеропатии. *Гастроэнтерология*. — 1995, 109 (4): 1078–89.
6. Казакова С. Н., Тетерина Т. А., Аполихина И. А., Ицук М. П. Комплексный подход к реабилитации женщин с постлучевыми осложнениями после перенесенного рака эндометрия (клинический случай). *Доктор. Ру*. — 2021; 20(6): 97–101.
7. Галченко Л. И., Маточкин В. В. Лучевые осложнения при лучевой терапии: учебное пособие для студентов / ГБОУ ВПО «ИГМУ» Минздрава России, кафедра онкологии и лучевой терапии. — Иркутск: ИГМУ, 2015. — 30 с.
8. Джонсон Л. Б., Риаз А. А., Адави Д. и др. Лучевая энтеропатия и реакции лейкоцитарно-эндотелиальных клеток на усовершенствованной модели тонкой кишки. *BMC Surg* 4, 10 (2004).
9. Миннуллин М. М., Зефилов Р. А., Шавалиев Р. Ф. и др. Особенности применения солевого энтерального раствора в комплексной терапии различных форм острого панкреатита. Раны и раневые инфекции. *Журнал им. проф. Б. М. Костюченко*. 2020; 7 (1): 58–66.
10. Киселев В. В., Рык А. А. Энтеральная коррекция как компонент стартовой терапии энтерального питания у пациентов в ОРИТ: тезисы выступления на XVIII съезде Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов», 19 октября 2019 г.
11. Kiselev V. V., Kurenkov A. V., Petrikov S. S. Microbial community of small intestine in acute severe pancreatitis patients: a pilot study. *The Preprint server for Health Sciences. medRxiv* 2021.08.24.21262159.
12. Лукьянец О. Б., Петрова М. В., Яковлева А. В. Роль кишечного лаважа в нормализации функций желудочно-кишечного тракта у больных в хроническом критическом состоянии. *Клиническое питание и метаболизм*. 2022; 3 (3).
13. Киселев В. В., Петриков С. С., Жигалова М. С. и др. Восстановление пропульсивной функции кишечника у пациентов с тяжелым острым панкреатитом в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. *Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2023; 12 (2): 210–216.
14. Рогаль М. Л., Ярцев П. А., Жигалова М. С. Энтеральная терапия у пациентов с закрытой травмой живота. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2023; 11: 63–71.
15. Яковенко М. С., Демина А. И., Гайдарь А. Д. и др. Оценка эффективности применения модифицирующей терапии (комплекса VERIS (пектин + инулин) с солевым энтеральным раствором) у пациентов с язвенным колитом. *Эффективная фармакотерапия*. 2023; 19 (43): 42–52.

пектин + инулин

солевой энтеральный раствор

ВЕРИС + СЭР

В ТЕРАПИИ ВЗК | СКН | ЭНТЕРОПАТИЙ ПРИ КУРСОВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Неинвазивная детоксикация^{1, 3, 4}

снижение уровня маркеров в плазме: АСТ, АЛТ, билирубин, С-реактивный белок, прокальцитонин

Нормализация состава микробиома^{1, 2, 4}

повышение содержания комменсальной флоры в виде бифидо- и лактобактерий; снижение содержания патогенной флоры

Восстановление водно-электролитного баланса^{1, 3}

Поддержание клеточного гомеостаза³

улучшается структурное и функциональное состояние энтероцитов



**ЭФФЕКТИВНАЯ ЭНТЕРОПРОТЕКТИВНАЯ КОМБИНАЦИЯ
СЭР И «ВЕРИС» ПОМОЖЕТ:**

восстановить здоровье пациента | оптимизировать расходы ЛПУ

1. Яковенко М.С., Демина А.И. и соавт. «Оценка эффективности применения модифицирующей терапии (комплекса VERIS (пектин + инулин) с солевым энтеральным раствором у пациентов с язвенным колитом», журнал «Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология», том №43, Том 19, 2023 г.;
2. Лукьянец О.Б., Петрова М.В. и соавт. «Роль кишечного лаважа солевым энтеральным раствором в нормализации функции желудочно-кишечного тракта у пациентов в хроническом критическом состоянии», «Клиническое питание и метаболизм», том 3, №3, 2022 г.; 3. Методические рекомендации Департамента здравоохранения города Москвы N81 от 2022 года «Лечебно-профилактический комплекс при синдроме кишечной недостаточности», 2022 г.; 4. Vladimir V. Kiselev, Alexey V. Kurenkov, Sergey S. Petrikov and others «Microbial Community of Small Intestine in Acute Severe Pancreatitis Patients: a Pilot Study», medRxiv (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.24.21262159>), 2021; 5. Шавалиев Р. Ф., Миннуллин М.М., Баялиева А.Ж. «Клиническая эффективность применения солевого энтерального раствора в комплексной терапии различных форм острого панкреатита», журнал «Креативная хирургия и онкология», том 9, №4, 2019 г.

Регистрационный статус: Лечебное диетическое питание «СЭР» Солевой энтеральный раствор, свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.32.004.R.000813.03.22 от 17.03.2022.
Биологически активная добавка к пище «Верис» – источник инулина и растворимых пищевых волокон, свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.R.001138.04.22 от 13.04.2022

Контакты: ООО «Внешпротфарм», 108811, г. Москва, г. Московский, ул. Радужная, д. 21, пом. IX, тел.: +7 (985) 530 0010

РЕКЛАМА

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Требования к статьям для авторов

Редакция журнала «PALLIUM: паллиативная и хосписная помощь» принимает к публикации материалы по теоретическим и клиническим аспектам, клинические лекции, оригинальные обзорные статьи, случаи из практики, рецензии и др., по темам: паллиативная медицина, паллиативная и хосписная помощь.

При направлении работ в редакцию просим соблюдать следующие правила:

1. Статьи принимаются на русском и английском языках.
2. Статья предоставляется в электронной версии и в распечатанном виде (1 экземпляр). Печатный вариант должен быть подписан всеми авторами.
3. На титульной странице указываются: полные ФИО, звание, ученая степень, место работы (полное название учреждения и адрес) и должность авторов, номер контактного телефона и адрес электронной почты.
4. Перед названием статьи указывается УДК.
5. Текст статьи должен быть набран шрифтом Times New Roman 14, через полуторный межстрочный интервал; ширина полей – 2 см. Каждый абзац должен начинаться с красной строки, которая устанавливается в меню «Абзац» (не использовать для красной строки функции «Пробел» и Tab). Десятичные дроби следует писать через запятую. Объем статьи – до 24 страниц машинописного текста (для обзоров – до 30 страниц).
6. Оформление оригинальных статей должно включать: название, ФИО авторов, организацию, резюме и ключевые слова (на русском и английском языках), введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы по пунктам или заключение, список цитированной литературы. Возможно авторское оформление статьи (согласуется с редакцией).
7. Прилагаемое резюме (аннотация): объем 250–300 слов, ключевые слова. В реферате дается краткое описание работы. Выделяются разделы: цель, материалы и методы, результаты и выводы. Он должен содержать только существенные факты работы, в том числе основные цифровые показатели и краткие выводы.
8. Название статьи, ФИО авторов, название учреждения, резюме и ключевые слова должны быть представлены на русском и английском языках.
9. Для каждого автора целесообразно указать:
 - а) SPIN-код в e-library (формат: XXXX-XXXX),
 - б) Researcher ID (формат: X-XXXX-20XX),
 - в) ORCID iD (XXXX-XXXX-XXXX-XXXX).
10. Помимо общепринятых сокращений единиц измерения, величин и терминов допускаются аббревиатуры словосочетаний, часто повторяющихся в тексте. Вводимые автором буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть расшифрованы в тексте при их первом упоминании. Не допускаются сокращения простых слов, даже если они часто повторяются.

11. Таблицы должны быть выполнены в программе Word, компактными, иметь порядковый номер, название и четко обозначенные графы. Расположение в тексте – по мере их упоминания.

12. Диаграммы оформляются в программе Excel. Должны иметь порядковый номер, название и четко обозначенные приводимые категории. Расположение в тексте – по мере их упоминания.

13. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрами в квадратных скобках согласно пристатейному списку литературы, оформленному в соответствии с ГОСТом и расположенному в конце статьи. Все библиографические ссылки в тексте должны быть пронумерованы по мере их упоминания. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции. В списке литературы указываются: а) для книг – фамилия и инициалы автора, полное название работы, город (где изда-на), название издательства, год издания, количество страниц; б) для журнальных статей – фамилия и инициалы автора (-ов; не более трех авторов), название статьи, журнала, год, том, номер, страницы «от» и «до»; в) для диссертации – фамилия и инициалы автора, полное название работы, докторская или кандидатская диссертация, место издания, год, количество страниц.

14. В тексте рекомендуется использовать международные названия лекарственных средств, которые пишутся с маленькой буквы. Торговые названия препаратов пишутся с большой буквы.

15. Статьи, поступившие в редакцию, подлежат рецензированию. Редакция оставляет за собой право научного редактирования, сокращения и литературной правки текста, а также отклонения работы из-за несоответствия ее требованиям и/или тематике журнала.

16. О рукописях, не принятых к печати, авторы информируются, текст рукописи не возвращается.

17. Редакция не несет ответственности за нарушение авторских и финансовых прав, произошедшее по вине авторов присланных материалов.

Статьи направляются письмом по адресу:
Россия, 125124 г. Москва, а/я 31,
Издательский дом «Стриж Медиа»

Заявку на публикацию можно отправить по электронной почте: tk@strizhmedia.ru

Российский научно-практический журнал
«PALLIUM: паллиативная и хосписная помощь»
Pallium: palliative and hospice care

№ 1, март 2025

Главный редактор
НЕВЗОРОВА Д.В.

Ведущий редактор
АБУЗАРОВА Г.В.



АССОЦИАЦИЯ
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ
УЧАСТНИКОВ
ХОСПИСНОЙ ПОМОЩИ

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре,
реестровая запись ПИ № ФС 77-73615 от 05.10.2018
Периодичность издания – 4 раза в год
Распространяется бесплатно
Дата выхода в свет 28.03.2025.

Учредитель и издатель

ООО Издательский дом «Стриж Медиа»

Адрес редакции и издателя:

Россия, 125124 г. Москва, 5-я улица Ямского Поля, д. 7, стр. 2, офис 2203

Генеральный директор **Олеринская Т.Г.**

Главный редактор **Кукушева Т.Е.**

Главный художник **Пеленкова О.М.**

Медицинский переводчик **Устинова А.И.**

Контакты: **8-495-252-75-31, tkukusheva@strizhmedia.ru**

Отпечатано в ОАО «Подольская фабрика офсетной печати»

142100 г. Подольск, Ревпроспект, д. 80/42.

Заказ 01549-25. Тираж 200 экз.

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале

«Pallium: паллиативная и хосписная помощь», возможна только с разрешения редакции.

© ООО ИД «Стриж Медиа», 2018

Журнал входит в электронную научную библиотеку РИНЦ www.elibrary.ru

Дорогие коллеги, друзья!

Подписывайтесь на журнал
«PALLIUM: паллиативная и хосписная
помощь» и получайте каждый
новый номер с полезной
и важной информацией
с доставкой!

Подписаться можно

двумя способами:

1

Из офиса или дома.

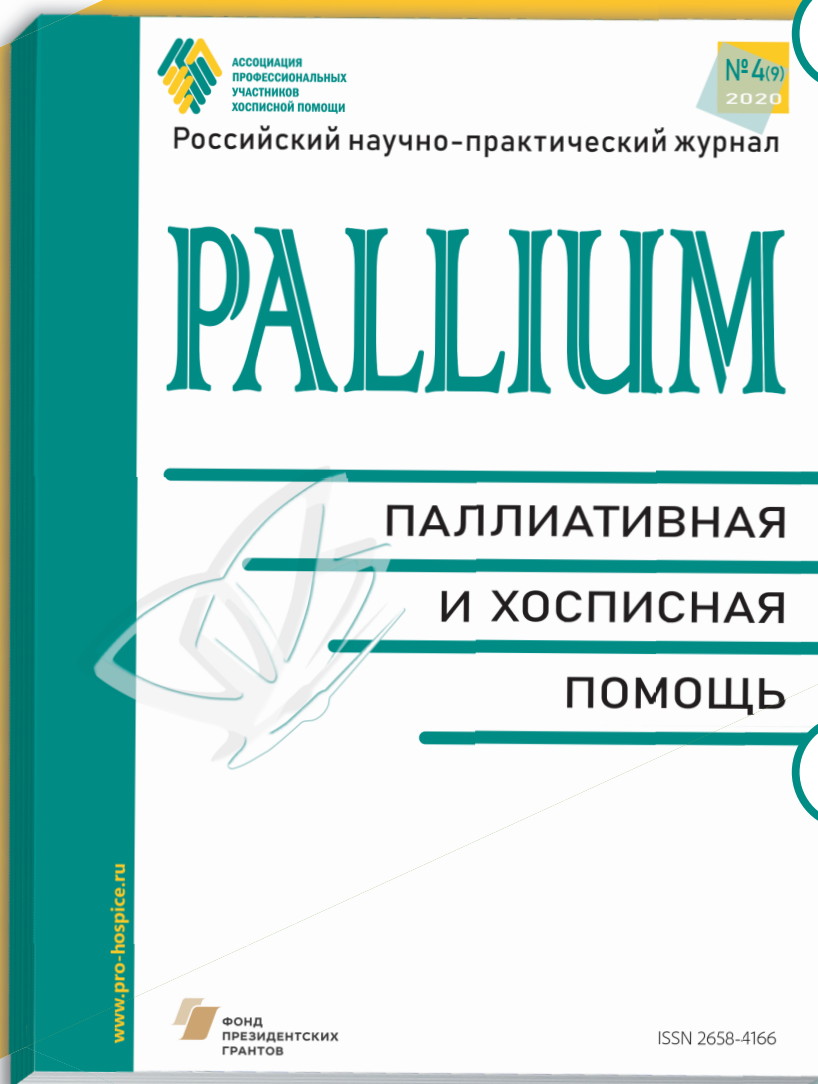
Заходите на сайт
«Почта России» по ссылке
<https://podpiska.pochta.ru>

В разделе «Газеты и журналы по подписке» забываете название «PALLIUM: паллиативная и хосписная помощь» (или подписной индекс издания ПР394). Появится обложка журнала и его название, кликаете на него, выбираете нужный вам период подписки и заполняете все необходимые данные для доставки. Остается только оплатить заказ любой из трех банковских карт: МИР, VISA или Mastercard.

2

**В любом отделении
«Почта России»**

Подписаться на журнал вам поможет оператор. Сообщите ему название или индекс издания и желаемый период подписки.



Подписной индекс

ПР394

**Журнал
«PALLIUM: паллиативная
и хосписная помощь»**



Если все сложилось не так, как вы
ожидали, не расстраивайтесь.
Божьи планы всегда лучше наших.

Иоганн Вольфганг фон Гёте,
поэт и драматург

Подписка на журнал
«PALLIUM: паллиативная и хосписная помощь»
по электронному и бумажному каталогам
«Почта России»

Подписной индекс ПР394