

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

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

Северо-Западная ассоциация онкологов

Северо-Западная ассоциация парентерального и энтерального питания

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

Сопроводительная и поддерживающая терапия в лечении больных злокачественными опухолями

Издание второе, дополненное

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

Санкт-Петербург
2017

УДК: 616-006.04-08.75(07)

ББК: 55.6я7

Семиглазова Т. Ю., Филатова Л. В., Семенова А. И., Латипова Д. Х., Телетаева Г. М., Жабина А. С., Проценко С. А., Клюге В. А., Семиглазов В. В., Семилетова Ю. В., Криворотько П. В., Палтуев Р. М., Ульрих Е. А., Семиглазов В. Ф., Рогачев М. В., Урманчеева А. Ф., Глущенко В. А., Луфт В. М., Беляев А. М. Сопроводительная и поддерживающая терапия в лечении больных злокачественными опухолями: учебно-методическое пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. – 2-е изд., доп. – СПб.: НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова, 2017. – 132 с.

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

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

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

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

Утверждено

в качестве учебно-методического пособия
Ученым советом ФГБУ «НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
протокол № 03 от « 04 » апреля 2017 г.

©Семиглазова Т.Ю. Коллектив авторов, 2017

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Список сокращений..... | 4 |
| Введение | 7 |
| Общая характеристика занятия | 8 |
| Диагностика, профилактика и лечение тошноты и рвоты у онкологических больных..... | 9 |
| Диагностика, профилактика и лечение анемии у онкологических больных | 15 |
| Диагностика, профилактика и лечение фебрильной нейтропении у онкологических больных | 34 |
| Диагностика, профилактика и лечение нутритивной недостаточности у онкологических больных..... | 45 |
| Диагностика, профилактика и лечение костных метастазов у онкологических больных | 83 |
| Заключение | 91 |
| Приложение 1..... | 92 |
| Приложение 2..... | 93 |
| Приложение 3..... | 94 |
| Приложение 4..... | 95 |
| Приложение 5..... | 96 |
| Приложение 6..... | 97 |
| Приложение 7..... | 98 |
| Контрольные вопросы | 102 |
| Тестовые задания | 105 |
| Список рекомендуемой литературы..... | 129 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CTCAE | – Common Terminology Criteria for Adverse Events (Общие критерии терминологии для обозначения нежелательных явлений) |
| ESPEN | – The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (Европейское общество специалистов в области детских гастроэнтерологии, гепатологии и питания) |
| FDA | – Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) |
| fl | – фемтолитр |
| Hb | – гемоглобин |
| Ht | – гематокрит |
| LCT | – Long-Chain Triglycerides |
| LMF | – lipid mobilizing factor (липид-мобилизирующий фактор) |
| MASSC | – Multinational Association of Supportive Care in Cancer (Международной Ассоциации по поддерживающей терапии) |
| MCHC | – Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (Средняя концентрация гемоглобина в эритроците) |
| MCT | – Middle-Chain Triglycerides (среднецепочечные жирные кислоты) |
| MCV | – Mean Corpuscular Volume (Средний объем эритроцита) |
| MR-CNS | – метициллинрезистентные коагулазонегативные стафилококки |
| MRSA | – метициллинрезистентные стафилококки |
| NCCN | – National Comprehensive Cancer Network (Национальная комплексная онкологическая сеть) |
| NRI | – Nutritional Risk Index |
| NRS 2002 | – Nutritional Risk Screening 2002 |
| pg | – пикограмм |
| PIF | – proteolysis inducing factor (стимулирующий протеолиз фактор) |

| | |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| SGA | – Subjective Global Assessment |
| SRE | – skeletal-related events (события, связанные с костной системой) |
| TSAT | – Transferrin Saturation (коэффициент насыщения сывороточного трансферрина железом) |
| БЭН | – белково-энергетическая недостаточность |
| ВГН | – верхняя граница нормы |
| ВИЧ | – вирус иммунодефицита человека |
| ВОЗ | – Всемирная организация здравоохранения |
| ГТ | – гемотрансфузия |
| ДН | – дыхательная недостаточность |
| ДЦТ/СЦТ | – соотношение длинноцепочечные триглицериды/среднецепочечные триглицериды |
| ЕМА | – Европейское агентство по лекарствам |
| ЖКМ | – железа карбоксимальтозат |
| ЖКТ | – желудочно-кишечный тракт |
| ЗК | – золедроновая кислота |
| ИК | – ибандроновая кислота |
| ИМТ | – индекс массы тела |
| ИТ | – интенсивная терапия |
| КЖСТ | – кожно-жировая складка над трицепсом |
| КО | – костные осложнения |
| КСФ | – колониестимулирующие факторы |
| КТ | – компьютерная томография |
| МКБ | – международная классификация болезней |
| МРТ | – магнитно-резонансная томография |
| НМТ | – нутритивно-метаболическая терапия |
| НП | – недостаточность питания |
| ОКН | – острая кишечная непроходимость |
| ОМА | – остеомодифицирующие агенты |
| ОМП | – окружность мышц плеча |
| ОНЧ | – остеонекроз челюсти |
| ПВ | – пищевые волокна |
| ПН | – почечная недостаточность |

| | |
|------|--------------------------------------------|
| ППП | – полное парентеральное питание |
| ПС | – питательная смесь |
| ПХТ | – полихимиотерапия |
| РИ | – ретикулоцитарный индекс |
| РМЖ | – рак молочной железы |
| РМТ | – рекомендуемая масса тела |
| РСБ | – ретинолсвязывающий белок |
| СН | – сердечная недостаточность |
| ТС | – трофический статус |
| ТСПА | – тироксинсвязывающий преальбумин |
| ФМТ | – фактическая масса тела |
| ФН | – фебрильная нейтропения |
| ХОБЛ | – хроническая обструктивная болезнь легких |
| ХПН | – хроническая почечная недостаточность |
| ЧМТ | – черепно-мозговая травма |
| ЧЭГ | – чрескожная эндоскопическая гастростомия |
| ЭМ | – эритроцитарная масса |
| ЭП | – энтеральное питание |
| ЭСП | – эритропоз-стимулирующий препарат |
| ЭЦ | – энергетическая ценность |

ВВЕДЕНИЕ

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

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

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

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

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

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАНЯТИЯ

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

Цель занятия

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

Форма проведения занятия

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

План занятия

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

ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТОШНОТЫ И РВОТЫ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

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

Основными причинами развития тошноты и рвоты являются:

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

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

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

Эметогенный потенциал противоопухолевых препаратов

По частоте и степени выраженности тошноты и рвоты у больных, получающих тот или иной цитостатик в монорежиме без противорвотной терапии, все химиотерапевтические препараты разделены

на 4 группы эметогенного риска (таблица 1):

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

Таблица 1

Эметогенный потенциал противоопухолевых препаратов
(в монорежиме)

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

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

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

лагать одновременное применение нескольких препаратов, блокирующих активность большинства нейротрансмиттеров.

Профилактика и лечение:

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

Современные принципы адекватной противорвотной терапии включают:

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

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

3. Обязательное проведение противорвотной терапии с первого цикла химиотерапии.

4. Применение наиболее эффективных стандартных противорвотных комбинаций.

5. Соблюдение адекватной продолжительности противорвотной терапии.

В настоящее время доступно большое количество противорвотных средств.

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

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

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

Таблица 2

Алгоритм противорвотной терапии при проведении высокоэметогенной химиотерапии

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

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

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

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

Таблица 3

Алгоритм противорвотной терапии при проведении среднеэметогенной химиотерапии

| Группа | Препарат | День 1 | День 2 | День 3 |
|-----------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Антагонист NK1-рецепторов | Апрепитант или | 125 мг внутрь 1 раз в день за 60 мин до химиотерапии | 80 мг внутрь 1 раз утром | 80 мг внутрь 1 раз утром |
| | Фосапрепитант | 150 мг в/в, капельно, в течение 30 минут | – | – |
| Глюкокортикоид | Дексаметазон | 8-12 мг внутрь или в/в 1 раз в день за 30-60 мин до химиотерапии | 8 мг внутрь 1 раз | 8 мг внутрь 1 раз в день |
| Антагонистов 5-НТЗ-рецепторов | Ондансетрон | 8-16 мг внутрь или 8 мг в/в за 30-60 мин до химиотерапии | | |
| | Гранисетрон | 2 мг внутрь или 1 мг в/в за 30-60 мин до химиотерапии | | |
| | Трописетрон | 5 мг внутрь или в/в за 30-60 мин до химиотерапии | | |
| | Палонсетрон* | 0,5 мг внутрь или 0,25 мг в/в за 30-60 мин до химиотерапии | | |
| ±Бензодиазепины | Лоразепам | 0,5-2 мг в/в или внутрь каждые 4-6 часов | | |
| ± H2-блокаторы или ингибиторы протонной помпы | | | | |

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

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

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

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

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

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

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

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

ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

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

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

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

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

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

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

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

Градация анемии по СТСАЕ 4,0

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

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

Гиперпродукция интерлейкина-6, которая возникает при злокачественном процессе, способствует повышенному синтезу гепсидина. Циркулируя в плазме, гепсидин взаимодействует с транспортным белком ферропортином, подавляет всасывание железа в кишечнике, высвобождение его и макрофагов из депо, что приводит к дефициту железа в костном мозге и развитию анемии. При том, что количество железа в организме может быть достаточным и даже повышенным, возникает так называемый функциональный дефицит железа.

Существует абсолютный и функциональный дефицит железа. При функциональном дефиците железа отмечается нормальный или высокий уровень ферритина в сыворотке (< 800 нг/мл), насыщение трансферрина < 20 %, увеличение пропорции гипохромных эритроцитов и ретикулоцитов, низкий уровень среднего объема эритроцитов ($MCV < 80$ fl), низкое содержание гемоглобина в эритроците ($MCH < 27$ pg). Чаще возникает после стимуляции эритропоэза эритропоэтинами.

Абсолютный дефицит железа может развиваться в результате

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

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

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

На основании преобладающего механизма развития синдрома, кроме железодефицитной анемии существуют также следующие группы анемий: сидероахрестические (железонасыщенные), железоперераспределительные, V_{12} -дефицитные и фолиеводефицитные, гемолитические, анемии при костномозговой недостаточности, анемии при уменьшении объема циркулирующей крови и анемии со смешанным механизмом развития.

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

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

Макроцитарная анемия (в большинстве случаев мегалобластная) обусловлена дефицитом витамина V_{12} или фолиевой кислоты.

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

Диагностика

В первую очередь необходимо подробно опросить и осмотреть

пациента. При сборе анамнеза необходимо обратить внимание на жалобы, наличие наследственных заболеваний крови, длительность симптомов, наличие предшествующей лекарственной терапии (вид, количество курсов, токсичность).

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

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

Таблица 4

Критерии абсолютного и функционального дефицита железа

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

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

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

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

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

терно для кровопотери или гемолитической анемии.

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

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

Предиктивным фактором терапии больных миелодисплазией является определение эндогенного эритропоэтина.

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

Клиническая картина анемии складывается из нескольких синдромов.

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

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

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

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

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

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

Возможно развитие диареи.

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

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

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

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

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

Лечение

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

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

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

почках.

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

Гемотрансфузии

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

Назначение эритропоэтинов

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

Препараты железа, пероральные и внутривенные

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

Гемотрансфузии

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

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

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

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

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

– бессимптомная анемия, сочетающаяся с серьезными сопутствующими заболеваниями (застойная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, хронические заболевания легких, цереброваскулярная болезнь) или ассоциирующаяся с высоким риском

(прогрессирующее снижение уровня гемоглобина после интенсивной химиотерапии или лучевой терапии) – решение о гемотрансфузии принимают индивидуально с учетом степени снижения уровня гемоглобина, тяжести сопутствующих заболеваний, риска дальнейшего нарастания анемии или нарушения гемодинамики и т.п.; цель терапии – увеличение уровня гемоглобина до 7-9 г/дл;

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

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

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

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

– острые иммунные (гемолитические, фебрильные негемолитические, аллергические и гемотрансфузионное острое поражение легких);

– острые неиммунные (бактериальные и вирусные инфекции, циркуляторная перегрузка, физический и/или химический гемолиз, эмболия, цитратная интоксикация, гиперкальциемия);

– отсроченные иммунные (гемолитические, болезнь «трансплантат против хозяина», посттрансфузионная пурпура) и неиммунные (гемосидероз).

В частности, L. M. Williamson с соавторами (1999) провели анализ 366 случаев серьезных нежелательных реакций и смертельных

исходов в Великобритании и Ирландии, связанных с гемотрансфузиями, и установили, что в 52 % случаев переливались несовместимые компоненты крови, в 15 % – отмечались острые, а в 14 % – отсроченные трансфузионные реакции, в 8 % – острая легочная недостаточность, в 6 % – посттрансфузионная пурпура, в 3 % – инфекции, передаваемые при ГТ, в 2 % – реакции «трансплантат против хозяина». Кроме того, следует отметить, что при проведении гемотрансфузий достаточно часто возникают застойная сердечная недостаточность, аллоиммунизация, перегрузка железом, перегрузка объемом, нарушение гомеостаза.

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

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

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

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

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

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

Снижение объема циркулирующей крови проявляется бледностью кожи, слизистых, особенно конъюнктив, запусением вен, появлением одышки и тахикардии. Об одышке можно судить по участию мышц шеи, крыльев носа в акте вдоха. В этих случаях целью трансфузионной терапии является быстрое восстановление внутрисосудистого объема для обеспечения нормальной перфузии органов,

что в данный момент более важно, чем увеличение числа циркулирующих эритроцитов.

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

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

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

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

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

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

Эритропоэтины

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

С 1993 г. эффективность этих препаратов в онкологической практике изучалась более чем в 80 контролируемых исследованиях, а также

многочисленных мета-анализах. J. Vohlius с соавторами (2006) провели систематизированный обзор и метаанализ 57 рандомизированных клинических исследований, в которых сравнивали эффективность препаратов эритропоетина в сочетании с трансфузиями эритроцитарной массы или только гемотрансфузий в профилактике и лечении анемии у 9353 онкологических больных.

Лечение эритропоетином или дарбэпоетином-альфа привело к значительному снижению относительного риска трансфузии эритроцитарной массы на 36 % и улучшению гематологического ответа. Однако, в тех же исследованиях были установлены возможные нежелательные эффекты подобных препаратов, в частности увеличение риска тромбозомболических осложнений.

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

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

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

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

Эффективность ацетилсалициловой кислоты или антикоагулянтов в профилактике тромбозомболических осложнений при лечении стимуляторами эритропоеза не установлена.

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

В 2007 г. администрация США по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA) на основании результатов нескольких рандомизированных исследований рекомендовала внести в инструкцию по применению эритропоетина-альфа и дарбэпоетина-альфа предостережение о том, что лечение стимуляторами эритропоеза ас-

социруется со снижением общей выживаемости и/или локального контроля опухоли у пациентов с распространенным раком молочной железы, шейки матки, опухолями головы и шеи, лимфомами и немелкоклеточным раком легких. В 3 из 8 исследований эффективность стимуляторов эритропоэза изучалась у пациентов, получавших химиотерапию, во всех исследованиях целевой уровень гемоглобина превышал 12 г/дл.

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

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

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

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

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

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

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

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

гемоглобина.

- Назначение стимуляторов эритропоэза показано больным, получающим химиотерапию, при уровне гемоглобина менее 10 г/дл в целях повышения его концентрации до уровня не более 12 г/дл или предупреждения дальнейшего его снижения.

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

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

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

Рекомендации по применению эритропоэтинов

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

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

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

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

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

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

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

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

Таблица 5

**Дозы и модификация доз препаратов эритропозтинов
у онкологических больных**

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

Все эритропозтины вводятся подкожно.

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

Препараты железа, пероральные и внутривенные

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Таблица 6

Дозировка и кратность назначения препаратов железа для внутривенного введения

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

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

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

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

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

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

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

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

0,07: масса крови ≈ 7 % массы тела;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Алгоритм лечения анемии у онкологических больных представлен на рисунке 1.

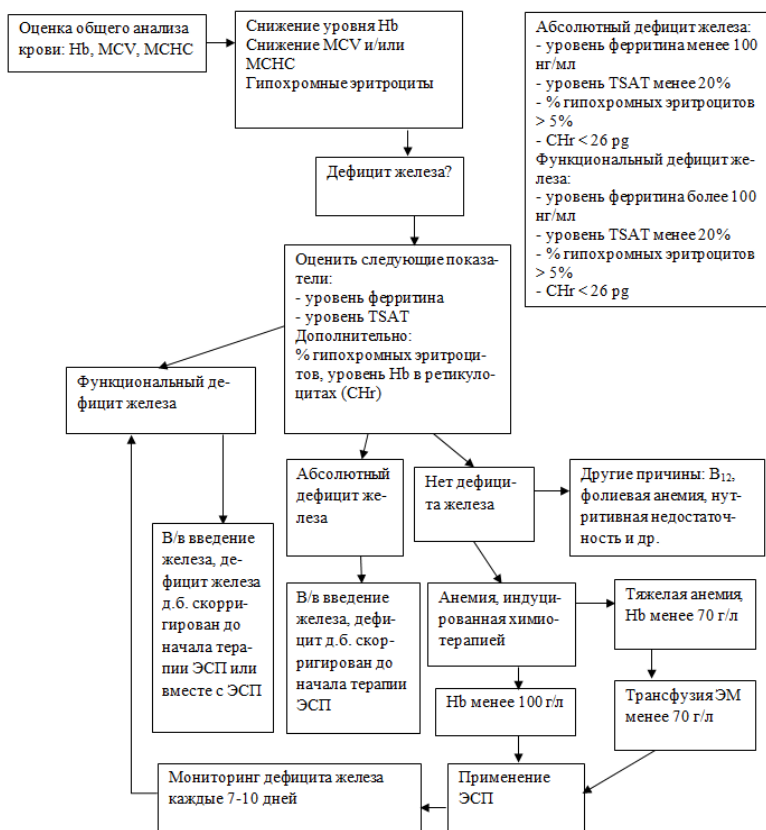


Рис. 1. Алгоритм лечения анемии у онкологических больных.

ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

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

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

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

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

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

Группы риска больных с ФН

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

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

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

Таблица 7

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

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

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

Обследование больных с ФН

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

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

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

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

Лечение больных с ФН низкого риска

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

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

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

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

Лечение больных с ФН высокого риска

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

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

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

Выбор эмпирической антибактериальной терапии

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

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

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

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

Таблица 8

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

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

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

Таблица 9

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

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

Выбор эмпирической антифунгальной терапии

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

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

Таблица 10

Антимикотики, применяемые в эмпирической антифунгальной терапии

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Таблица 11

Длительность антимикробной терапии
при документированной инфекции

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Назначение колониестимулирующих факторов (КСФ) для лечения и профилактики ФН

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

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

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

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

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

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

ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НУТРИТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Одной из актуальных проблем онкологии является прогрессирующая недостаточность питания (НП), которая наблюдается у 45-86 % онкологических больных. Распространенность и выраженность НП предопределяются локализацией, размерами и стадией течения опухолевого процесса, а также индивидуальной реакцией организма больного по типу «опухоль против хозяина».

Развивающаяся у онкологических больных НП сопровождается различными структурно-функциональными изменениями в организме и, как следствие этого, нарушениями трофического гомеостаза, метаболизма и его адаптационных резервов, что с одной стороны существенно ограничивает возможности применения современных методов лечения, а с другой – может являться непосредственной причиной опасных для жизни осложнений и преждевременной их смерти. Так, например, выраженная НП не позволяет провести адекватное лечение у 40 % этих пациентов, а у каждого пятого онкологического больного непосредственной причиной преждевременной смерти является развивающаяся кахексия.

Доказано, что летальность онкологических больных резко возрастает при индексе массы тела (ИМТ) менее 19 кг/м². Дефицит массы тела, достигающий 45-50 % от ее исходной величины, является фатальным.

Наиболее значимыми причинами развития НП у онкологических больных являются:

- активная продукция опухолью тканевых деструкторов – липид-мобилизирующий фактор (LMF) и стимулирующий протеолиз фактор (PIF), а иммунокомпетентными клетками организма различных медиаторов – кахектинов (TNF, IL-1, IL-6, IFN γ);

- стойкие явления гипо- или анорексии, которые наряду с изменениями вкусовых и обонятельных ощущений приводят к обычной алиментарной недостаточности;

- нарушенное пищеварение;
- сохраняющаяся боль;
- тяжелая депрессия;
- агрессивная химио- и лучевая терапия.

Указанные причины лежат в основе развития в организме боль-

ного выраженной дисфункции трофической цепи организма и метаболической дезорганизации, что сопровождается стойкой катаболической направленностью обменных процессов. Основные нарушения метаболизма, наблюдающиеся у онкологических больных, представлены в таблице 12.

Таблица 12

Основные нарушения метаболизма
у онкологических больных

| Метаболизм | Нарушения |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Белковый | <ul style="list-style-type: none"> • малое поступление белка (анорексия, нарушенное пищеварение) • снижение синтеза белка в мышцах • повышенная скорость оборота белка • катаболическая направленность обмена • активное поглощение азота опухолью • прогрессирующая саркопения |
| Углеводный | <ul style="list-style-type: none"> • повышенная скорость окисления глюкозы, возрастающая по мере роста опухоли, приводящая к полному истощению запасов гликогена • активный глюконеогенез, не подавляемый экзогенно вводимой глюкозой • инсулинорезистентность • наличие в опухоли преимущественно анаэробного гликолиза, сопровождающееся накоплением лактата |
| Липидный | <ul style="list-style-type: none"> • повышенный липолиз • истощение жировых депо • активное использование для энергообеспечения глицерола и жирных кислот • экзогенно вводимая глюкоза не подавляет липолиз |

Наряду с этим, необходимо отметить, что выраженность метаболических нарушений в значительной мере обусловлена и наличием микронутриентной недостаточности.

Недостаточность питания онкологических пациентов ассоциируется:

- со снижением общей выживаемости;
- с ухудшением непосредственных и отдаленных результатов лечения;
- с ухудшением переносимости полноценной цитотоксиче-

ской химиотерапии и/или лучевой терапии;

- с повышением расхода дорогостоящих лекарств и препаратов крови;
- с повышением частоты развития синдрома полиорганной недостаточности;
- со снижением качества жизни;
- с повышением летальности.

В этой связи одной из обязательных составляющих успешного лечения онкологических больных является нутриционная поддержка (клиническое питание), представляющая собой комплекс мероприятий, направленных на адекватное обеспечение организма всеми необходимыми питательными веществами с помощью специальных методов и искусственно созданных питательных смесей различной направленности с целью сохранения относительно устойчивого трофического гомеостаза, оптимизации структурно-функциональных и метаболических процессов организма, а также его адаптационных резервов. К этим методам относятся:

- *сипинг* – пероральное потребление современных искусственно созданных питательных смесей (ПС) в жидком виде (частичный, как дополнение к основному рациону или полный-потребление одних ПС);
- *зондовое питание*, осуществляемое через назогастральный или назоинтестинальный зонд, а при необходимости длительного искусственного питания больных (более 4 недель) через гастро- или энтеростому;
- *парентеральное питание* (центральное или периферическое);
- *смешанный вариант* введения питательных субстратов.

Основные принципы нутритивно-метаболической терапии:

- своевременность назначения – любую кахексию легче предупредить или отсрочить, чем лечить;
- адекватность – разумное субстратное обеспечение больных, ориентированное не только на расчетные потребности пациентов в нутриентах, но и на возможности их ассимиляции больным организмом (много не значит хорошо);
- оптимальность сроков проведения активной поддерживающей НМТ больных, так как краткосрочные усилия малоэффективны (критерии – стабилизация основных показателей трофологического

статуса и восстановление возможности адекватного питания естественным путем).

Последние годы клиническое питание все чаще рассматривают как вариант самостоятельного патогенетически направленного фармако-нутриентного лечебного воздействия на нарушенные метаболические процессы организма. Сегодня мы можем констатировать, что современные питательные смеси, особенно метаболически направленные, а также отдельные мононутриенты позволяют определенным образом управлять структурно-функциональными процессами организма. Это улучшает переносимость различных методов лечения больных и исходы имеющегося заболевания (повреждения).

Клиническое питание все чаще рассматривают как самостоятельный вид лечебного воздействия, которое получило название нутритивно-метаболическая терапия (НМТ).

Задачи НМТ онкологических больных:

- предотвращение или минимизация дефицита питательных веществ и обеспечение должного трофического гомеостаза;
- сохранение массы тела, особенно клеточного ее состава, а также висцерального пула белков;
- повышение переносимости различных методов противоопухолевой терапии;
- минимизация проявлений и последствий побочных эффектов лучевой и химиотерапии;
- профилактика и лечение иммунодепрессии;
- повышение уровня качества жизни больных и их реабилитационного потенциала.

Диагностика недостаточности питания

Для ранней диагностики НП у онкологических больных следует с момента первого обращения за специализированной медицинской помощью и на протяжении всего времени их лечения производить динамическую оценку их пищевого поведения и основных показателей трофологического статуса. Для этой цели применяются различные, соматометрические (антропометрические), клинические, лабораторные, функциональные и морфологические, а также скрининговые методы.

Соматометрические (антропометрические) методы

Наиболее чаще применяемыми методами являются: определение длины и массы тела (МТ), окружности плеча и толщины кожно-жировой складки над трицепсом (КЖСТ), измеряемые на уровне

средней трети плеча нерабочей (чаще левой) согнутой (но ненапряженной) в локтевом суставе под углом 90° руки пациента.

На основании полученных данных вычисляются: величина отклонения фактической МТ от предшествующей до болезни и рекомендуемой (идеальной) ее величины, индекс массы тела (ИМТ), а также окружность мышц плеча. Для определения рекомендуемой (идеальной) МТ (РМТ) наиболее широко применяются модифицированные формулы Лоренца с учетом половых различий.

$$\text{РМТ (кг) муж.} = (P - 100) - [(P - 152) \times 0,2]$$

$$\text{РМТ (кг) жен.} = (P - 100) - [(P - 152) \times 0,4]$$

P – длина тела

Наряду с этим, РМТ может быть рассчитана по формулам П. Брока:

$$\text{РМТ (кг)} = P - 100 \text{ (при длине тела до 175 см)}$$

$$\text{РМТ (кг)} = P - 105 \text{ (при длине тела 175-185 см)}$$

$$\text{РМТ (кг)} = P - 110 \text{ (при длине тела более 185 см)}$$

При оценке трофического статуса (ТС) важно учитывать величину отклонения фактической МТ от обычной (исходной до болезни) ее величины, которая определяется расчетным методом:

$$\text{отклонение МТ (\%)} = \frac{\text{обычная МТ} - \text{фактическая}}{\text{обычная МТ}} \times 100$$

Оценка отклонения МТ при прогрессирующей ее потере за определенный промежуток времени характеризует выраженность НП и позволяет контролировать эффективность ее направленной коррекции (таблица 13).

Таблица 13

Критерии отклонения фактической МТ

| Дискретность измерения | Значимая потеря МТ % | Выраженная потеря МТ % |
|------------------------|----------------------|------------------------|
| 1 нед. | < 2 | > 2 |
| 1 мес. | от 2 до 5 | > 5 |
| 3 мес. | от 5 до 7,5 | > 7,5 |
| 6 мес. | от 7,5 до 10 | > 10 |

Примечания: значимые кратковременные изменения МТ в течение нескольких дней отражают, прежде всего, колебания водного баланса организма;

В настоящее время в качестве наиболее информативного соматометрического показателя скрининговой оценки состояния питания че-

ловека принят индекс массы тела (индекс Кетле – ИМТ), определяемый по отношению фактической МТ (кг) к квадрату длины тела (м²). Классификация ТС по показателю ИМТ представлена в таблице 14.

Таблица 14

Классификация ТС по показателю ИМТ

| Характеристика ТС | ИМТ, кг/м ² роста |
|----------------------------|------------------------------|
| Нормальный (эйтрофический) | 20-25 |
| Пониженное питание | 19-20 |
| Гипотрофия I ст. | 17-19 |
| II ст. | 15-17 |
| III ст. | < 15 |
| Повышенное питание | 25-30 |
| Ожирение I ст. | 30-35 |
| II ст. | 35-40 |
| III ст. | > 40 |

Примечания:

- для лиц моложе 25 лет представленные показатели ИМТ следует уменьшить на 0,5 кг/м² роста;
- при ИМТ < 10 у женщин и < 12 кг/м² роста у мужчин, как правило, наблюдается летальный исход;
- наличие ИМТ < 19 кг/м² роста, как правило, является показанием для назначения нутриционной поддержки.

На основании полученных путем измерения показатели ОП (см) и КЖСТ (мм) расчетным методом определяется окружность мышц плеча (ОМП), отражающая состояние мышечной массы обследуемого (соматический пул белка):

$$\text{ОМП (см)} = \text{ОП (см)} - 0,314 \times \text{КЖСТ (мм)}$$

Полученные показатели сравниваются с имеющимися стандартами (таблица 15).

Таблица 15

Соматометрические стандарты оценки ТС

| Пол | ОП, см | ОМП, см | КЖСТ, мм |
|---------|--------|---------|----------|
| Мужчины | 29 | 25,7 | 10,5 |
| Женщины | 28 | 23,5 | 14,5 |

При отклонении изучаемых показателей не более чем на 10 % от стандарта имеется эйтрофический (оптимальный) ТС.

Перечисленные показатели достаточно информативны для оценки состояния мышечной массы и жировых депо и позволяют диагностировать истощение мышечной массы (ОМП менее 90 % от стандарта) или БЭН (ОМП и КЖСТ менее 90 % от стандарта).

При показателях ОМП менее 23 см у мужчин и менее 21 см у женщин, как правило, имеет место снижение адаптационных резервов организма. Критерии оценки степени выраженности имеющейся НП приведены в таблице 16.

Таблица 16

Критерии оценки ТС в зависимости от степени выраженности дефицита ОП, ОМП и КЖСТ

| Степень выраженности НП | ОП см | | КЖСТ мм | | ОМП см | |
|-------------------------|---------|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| | Мужчины | Женщины | Мужчины | Женщины | Мужчины | Женщины |
| Нормальное 90-100 % | 29-26 | 28-25 | 10,5-9,5 | 14,5-13 | 25,7-23 | 23-21 |
| Легкая 80-90 % | 26-23 | 25-22,5 | 9,5-8,4 | 13-11,6 | 23-20,4 | 21-18,5 |
| Средняя 70-80 % | 23-20,5 | 22,5-19,5 | 8,4-7,4 | 11,6-10,2 | 20,4-17,5 | 18,5-16,5 |
| Тяжелая < 70 % | < 20,5 | < 19,5 | < 7,4 | < 10,2 | < 17,5 | < 16,5 |

Клинические и функциональные критерии

Зачастую у онкологических пациентов клинические и функциональные критерии предшествуют соматическим сдвигам.

Клиническое обследование больных является важным этапом для диагностики нарушений ТС, и его необходимо начинать с изучения диетологического анамнеза, основными вопросами которого являются:

- количественный и качественный состав потребляемой за сутки пищи, а также ее объем, принимаемый за один раз;
- режим питания и распределение рациона питания по энергетической ценности в течение суток (утренний или вечерний варианты насыщаемости);
- состояние аппетита и его изменения (парциальная или то-

тальная анорексия, булимия);

- особенности питания (вегетарианство, соблюдение «модных» диет, постов и т.п.);
- наличие тошноты, рвоты, признаков нарушенного пищеварения (диарея);
- динамика массы тела;
- возникающие проблемы с питанием (глотание, жевание, непереносимость определенных продуктов).

Желательно, чтобы изучение диетологического анамнеза заканчивалось хотя бы приближенной оценкой соответствия суточного рациона питания пациента его расчетным потребностям.

При оценке клинических показателей ТС важную информацию можно получить при оценке состояния волосяного покрова, кожи, ногтей, слизистых, языка, а также подкожной жировой клетчатки и мышечной массы.

Следует обратить внимание на состояние пищеварительной функции (мальдигестия, мальабсорбция), наличие отеков, а также на имеющиеся заболевания, которые могут вызывать дисбаланс трофической цепи организма.

Ведущими клиническими признаками развивающегося синдрома патологической редукции МТ являются: быстро прогрессирующая и значимая потеря МТ (таблица 13); ИМТ менее 19 кг/м² роста; выраженная и стойкая астенизация; снижение или утрата профессиональной работоспособности.

Лабораторные и морфологические показатели

Существующие критерии лабораторной оценки ТС направлены, прежде всего, на определение степени обеспеченности организма белком. Белковый статус основывается на изучении двух белковых пулов – соматического и висцерального – путем определения отклонения их от нормативных величин.

Лабораторные методы характеризуют, прежде всего, висцеральный пул белка (37 % от общего белка организма), состояние кроветворения и иммунитета.

Общий белок сыворотки крови – совокупность высокомолекулярных азотсодержащих соединений. Общий белок сыворотки составляет 65-85 г/л. Плазма крови содержит на 2-4 г/л белка больше за

счет фибриногена, отсутствующего в сыворотке.

Альбумин – низкомолекулярный белок с периодом полураспада 21 день. Синтезируется в печени со скоростью 0,1-0,2 г на 1 кг МТ в сутки. Содержание в крови 35-50 г/л. Выполняет транспортную функцию, образуя временные комплексы с билирубином, желчными кислотами, гормонами, минеральными веществами, витаминами, а также с лекарственными веществами. Обладает антиоксидантной активностью («мусорщик» свободных радикалов) и поддерживает оптимальную микроциркуляцию.

Необходимо отметить, что при наличии адекватного белкового обеспечения больного и сохраненных функциях печени, за сутки последняя может синтезировать до 20 г белка, 50-60 % которого составляет альбумин (10-12 г/сут).

Поскольку альбумин за счет своих лигандных связей обеспечивает эффективный транспорт в организме различных лекарственных средств, следует учитывать, что при гипоальбуминемии < 25 г/л возрастает риск пониженной чувствительности пациентов к проводимой химиотерапии и более частого развития ее побочных осложнений. О наличии гипоальбуминемии свидетельствует и пониженный альбумин-глобулиновый коэффициент (менее 1,15 при отсутствии аутоиммунных заболеваний).

Трансферрин-бета-глобулин сыворотки крови с периодом полураспада около 8 дней. Содержание в крови 2-4 г/л. Пониженное его содержание в сыворотке крови свидетельствует о снижении белок-синтезирующей функции печени.

К группам повышенного риска относятся пациенты с уровнем трансферрина менее 1,75 г/л. Информативность данного показателя снижается при наличии у больных анемии (Hb < 100 г/л).

Наибольшей чувствительностью в отношении раннего выявления и последующего мониторинга состояния висцерального пула белков обладают преальбумины с весьма незначительным периодом полураспада.

К ним относятся *тироксинсвязывающий преальбумин (ТСПА, транстиретин)* и *ретинолсвязывающий белок (РСБ)* с периодом полураспада 2 суток и 12 часов соответственно. Столь короткий период полураспада ТСПА и РСБ, незначительность их пула во внесосуди-

стом пространстве и быстрота синтеза в печени позволяет рекомендовать их в качестве наиболее информативных маркеров ранней диагностики истощения висцерального пула белков.

К этим белкам может быть отнесена и *сывороточная холинэстераза*, снижение активности которой в сыворотке крови также свидетельствует о нарушении белоксинтезирующей функции печени.

Критерии оценки белкового и иммунного статуса представлены в таблице 17.

Таблица 17

Критерии оценки белкового и иммунного статуса в зависимости от степени выраженности трофической недостаточности

| Показатели | Стандарты | Степень выраженности трофической недостаточности | | |
|-------------------|-----------|--------------------------------------------------|----------|---------|
| | | легкая | средняя | тяжелая |
| Общий белок г/л | ≥ 65 | 65-55 | 55-45 | < 45 |
| Альбумин г/л | ≥ 35 | 35-30 | 30-25 | < 25 |
| Трансферрин г/л | ≥ 2 | 2,0-1,8 | 1,8-1,6 | $< 1,6$ |
| Преальбумины мг/л | > 160 | 160-140 | 140-110 | < 110 |
| Лимфоциты, клетки | > 1200 | 1200-1000 | 1000-800 | < 800 |

В таблице 18 представлена разработанная нами карта многокомпонентной оценки ТС, которая включает наиболее часто определяемые соматометрические и лабораторные показатели.

Таблица 18

Критерии оценки недостаточности питания

| Показатель | Исходные данные | Стандарты 3 бал. | Недостаточность питания | | |
|-------------------------|-----------------|---------------------|-------------------------|----------|---------|
| | | | легкая | средняя | тяжелая |
| | | | 2 бал. | 1 бал. | 0 бал. |
| Отклонение ФМТ от РМТ % | | 100-90 | 90-80 | 80-70 | < 70 |
| ИМТ кг/м ² | | 25-19 | 19-17 | 17-15 | < 15 |
| Окружность плеча, см: | | | | | |
| | мужчины | 29-26 | 26-23 | 23-20 | < 20 |
| женщины | 28-25 | 25-22,5 | 22,5-19,5 | $< 19,5$ | |

| | | | | | |
|-------------------------------|--|----------|---------|-----------|-------|
| КЖСТ, мм: | | | | | |
| мужчины | | 10,5-9,5 | 9,5-8,4 | 8,4-7,4 | <7,4 |
| женщины | | 14,5-13 | 13-11,6 | 11,6-10,1 | <10,1 |
| Окружность мышц плеча, см: | | | | | |
| мужчины | | 25,7-23 | 23-20,5 | 20,5-18 | <18 |
| женщины | | 23,5-21 | 21-18,8 | 18,8-16,5 | <16,5 |
| Общий белок, г/л | | ≥65 | 65-55 | 55-45 | <45 |
| Альбумин, г/л | | ≥35 | 35-30 | 30-25 | <25 |
| Трансферрин, г/л | | ≥2 | 2,0-1,8 | 1,8-1,6 | <1,6 |
| Лимфоциты, тыс. | | ≥1,2 | 1,2-1,0 | 1,0-0,8 | <0,8 |
| Сумма баллов | | 27 | 27-18 | 18-9 | <9 |

Для объективизации степени выраженности недостаточности питания предлагается каждый из приведенных показателей оценивать в баллах.

При наличии данных, соответствующих стандарту, изучаемый показатель получает максимальную оценку, равную 3 баллам (в зависимости от количества изучаемых показателей определяется и конечная сумма баллов). При уменьшении величины того или иного показателя в зависимости от выраженности этого снижения дается и соответствующая меньшая оценка в баллах. Затем рассчитывается суммарная величина баллов и определяется имеющаяся у больного выраженность и тип имеющейся недостаточности питания.

Согласно международной классификации болезней X-го пересмотра (МКБ 10) расстройства питания и нарушения обмена веществ относятся к IV классу заболеваний, объединенных в четыре блока: недостаточность питания (E40-E46), другие виды недостаточности питания (E50-E64), ожирение и другие виды избыточности питания (E65-E68), нарушения обмена веществ (E70-E90).

Для выявления того или иного типа недостаточности питания (белковая, белково-энергетическая и смешанная) необходим комплексный подход, так как каждый отдельный критерий оценки ТС не является абсолютно доказательным.

Основные дифференциально-диагностические критерии различных типов недостаточности питания представлены в таблице 19.

Таблица 19

Основные дифференциально-диагностические критерии различных типов недостаточности питания

| Алиментарный маразм (Е41 по МКБ 10) | Квашиоркор (Е40 по МКБ 10) | Маразматический квашиоркор (Е42 по МКБ 10) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Тусклые, сухие, тонкие волосы</p> <p>Атрофия лицевых мышц, втянутые щеки, сухая с пониженным тургором морщинистая кожа</p> <p>Масса тела резко уменьшена</p> <p>Резко выступающие кости скелета, истощение запасов жира</p> <p>Атрофия скелетных мышц (истощение соматического пула белка)</p> <p>Висцеральный пул белков (общий белок, альбумин) сохранен или незначительно снижен</p> <p>Втянутый живот, висцероптоз, атрофические процессы, запоры</p> | <p>Ломкие, легко выпадающие волосы с нарушенной пигментацией (полоски обесцвечивания – симптом флага)</p> <p>Лунообразное лицо, чешуйчатая кожа, периферические отеки</p> <p>Масса тела нормальная, может быть повышена</p> <p>Одутловатые черты лица, сохранены запасы жира</p> <p>Соматический пул белка сохранен или незначительно снижен (ОМП)</p> <p>Истощен висцеральный пул белка (снижено содержание общего белка, альбумина, преальбуминов)</p> <p>Увеличенный в размерах живот, асцит, нарушенное пищеварение (мальдигестия, мальабсорбция), поносы</p> | <p>Пониженная масса тела (при отеках может быть сохранена или понижена незначительно)</p> <p>Атрофия мышц и подкожной клетчатки</p> <p>Истощение соматического и висцерального пулов белка</p> |

Примеры формулировки диагнозов:

- эйтрофическое состояние;
- белково-энергетическая недостаточность (гипотрофия) тяжелой степени по типу маразма;
- белково-энергетическая недостаточность (гипотрофия) средней степени тяжести по типу маразматического квашиоркора;
- острая белковая недостаточность тяжелой степени по типу квашиоркора;
- алиментарно-конституциональное ожирение 2 ст., острая белковая недостаточность легкой степени по типу квашиоркора.

Категории онкологических больных, которым показано назначение активной НМТ:

1. Наличие быстро прогрессирующей потеря массы тела, составляющей более 2 % за неделю, более 5 % за месяц или более 10 % за квартал.

2. Наличие признаков исходная ТН (индекс МТ <19 кг/м² роста, гипопроотеинемия < 60 г/л, гипоальбуминемия < 30 г/л, Нв < 100 г/л, абсолютная лимфопения < 1000 клеток.

3. Имеющие высокий риск развития быстро прогрессирующей ТН вследствие возникшей невозможности оптимального естественного питания (анорексия, тошнота, рвота, мукозиты, энтеральная недостаточность и др.) или присоединением инфекционных осложнений, усиливающих выраженность явлений гиперкатаболизма.

Скрининговые методы. Предназначены для раннего выявления у онкологических больных признаков уже имеющейся или наличия высокого риска развития быстро прогрессирующей НП, в связи с чем им показано назначение нутриционной поддержки.

Согласно рекомендациям Европейского общества химиотерапевтов (ESMO) 2008 года ответы онкологических больных всего на 3 ниже изложенных вопроса позволяют выявить лиц с признаками недостаточности питания, что является показанием для назначения им НП.

1. Отметили ли Вы (самопроизвольное, спонтанное) снижение массы тела за последнее время? (Нет – 0 баллов; Да – 2 балла)

2. Если ДА, то на сколько? (1-5 кг – 1 балл; 6-10 кг – 2 балла; 11-15 кг – 3 балла; более 15 кг – 4 балла; неизвестно – 2 балла)

3. Имеете ли вы снижение аппетита и, как следствие, снижение объема питания? (Нет – 0 баллов; Да – 1 балл).

Критерии оценки:

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

- 2 балла и более – показана нутриционная поддержка.

Другие скрининговые методы выявления НП представлены в Приложениях 1-4.

Выбор метода нутриционной поддержки (НП)

Первой и наиболее важной ступенью НП онкологических больных является оптимизация их естественного питания с учетом их вкусовых предпочтений с исключением алиментарных факторов риска опухолевого роста и включения в рацион онкосупрессивных

пищевых факторов. Назначение онкологическим больным НП показано во всех случаях, когда энергетическая ценность потребляемого за сутки обычного лечебного рациона становится ниже величины основного обмена (женщины < 20, мужчины < 25 ккал/кг в сутки). При этом следует придерживаться определенной целесообразной последовательности выбора методов проводимой активной НП: сипинг – зондовое питание – парентеральное питание. Естественно, что указанные методы клинического питания ни в коей мере не должны противопоставляться друг другу и в интересах достижения оптимизации НП больных могут применяться сочетанно.

Алгоритм нутритивной поддержки онкологических больных представлен на рисунке 2.

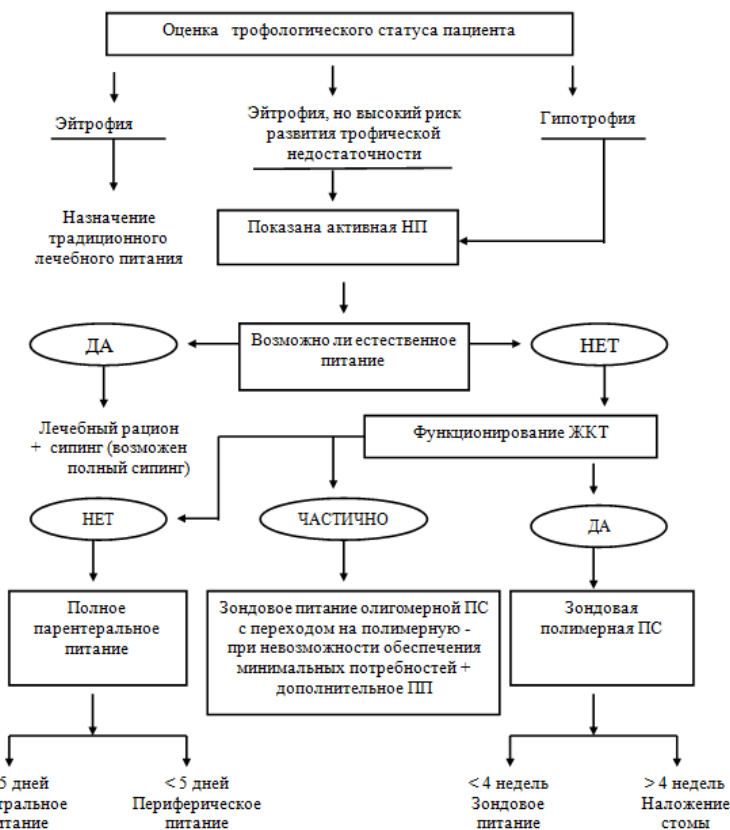


Рис. 2. Алгоритм нутритивной поддержки онкологических больных.

Примечания:

- полный сипинг назначается при сохраненной глотательной способности, но при невозможности потребления больными натуральных продуктов или блюд (мукозиты);
- при невозможности установить питающий зонд, но сохранной функции пищеварения показано наложение стомы;
- назначение активной НП целесообразно при наличии оценочного прогноза жизни и лечения пациентов, составляющего более 3-х месяцев.

Выбор того или иного метода клинического питания определяется конкретной клинической ситуацией, однако, следует еще раз подчеркнуть, что при прочих равных условиях предпочтение всегда следует отдавать пероральному или зондовому методу алиментации больных.

Это обусловлено тем, что ЖКТ является начальным этапом трофической цепи человека, в значительной мере предопределяющим последующую ассимиляцию нутриентов.

Необходимо помнить, что регенераторная трофика слизистой оболочки тонкой кишки на 50 %, а толстой кишки на 80 % зависит от наличия внутрипросветного субстрата (эпителий кишечника полностью обновляется каждые трое суток). При этом между регенераторным потенциалом слизистой и барьерной функцией кишечника имеется прямая взаимосвязь.

Следует помнить, что в условиях постагрессивной реакции организма именно кишечник может являться основным, не дренированным эндогенным очагом инфекции и источником неконтролируемой транслокации микробов и их токсинов в кровь (в кишечнике человека содержится до 2-3 кг микробной массы).

Именно этот механизм является не только наиболее частой причиной развития инфекционных осложнений, но и лежит в основе формирования синдрома системной воспалительной реакции, а также присоединяющейся на этом фоне полиорганной несостоятельности. Наряду с этим, энтеральное питание в 4-6 раз дешевле и не имеет столь серьезных осложнений, как парентеральное.

Рекомендуемый эмпирический объем субстратного обеспечения больных в зависимости от их состояния и выраженности гиперметаболизма-гиперкатаболизма представлен в таблице 20.

Таблица 20

Рекомендуемый объем субстратного обеспечения больных
в зависимости от их состояния и выраженности
гиперметаболизма-гиперкатаболизма

| Объем субстратного обеспечения | Энергия, ккал/кг в сутки | Белок, г/кг в сутки | Примечания |
|--------------------------------|--------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Минимальный | 20-25 | 1-1,2 | Нестабильное состояние больного |
| Средний | 25-30 | 1,3-1,5 | Стабильное состояние с умеренными проявлениями гиперметаболизма-гиперкатаболизма |
| Максимально рекомендуемый* | 35-40 | 1,6-2 | Стабильное состояние с выраженными проявлениями гиперметаболизма-гиперкатаболизма |

Примечания:

- патологические состояния, которые могут сопровождаться выраженными проявлениями гиперметаболизма-гиперкатаболизма: геморрагический инсульт, тяжелая ЧМТ, тяжелая сочетанная травма, ожоги с индексом Франка > 30, тяжелый инфицированный деструктивный панкреатит, сепсис;
- субстратное обеспечение является наиболее оптимальным, если на 1 г белка приходится 25-30 небелковых ккал и 1 ммоль калия;
- на 1 г азота приходится 90-130 небелковых ккал;
- большинство стабильных онкологических больных относятся к группе с умеренными проявлениями гиперметаболизма-гиперкатаболизма;
- показано повышенное (в 5-10 раз выше среднесуточной потребности) потребление нутриентов, обладающих выраженным антиоксидантным и цитопротективным лечебным воздействием (ретинол, токоферол, аскорбиновая кислота, биофлавоноиды, убихинон, ω -3-жирные кислоты, фосфолипиды, цинк, селен).

Критерием эффективности проводимой НП является текущий мониторинг соматометрических, лабораторных и функциональных показателей трофологического статуса больного. Назначение большего объема субстратного обеспечения онкологическим больным требует дополнительной аргументации, так как далеко не всегда мы можем добиться желаемого эффекта, а чрезмерная нутритивная те-

рапия на фоне выраженной дисфункции трофической цепи может привести к усугублению метаболических нарушений и общего состояния пациентов.

Энтеральное питание

Энтеральное питание – процесс субстратного обеспечения организма через желудочно-кишечный тракт необходимыми питательными веществами путем перорального потребления маленькими глотками (Sip feeding – сипинг) или введения через зонд (Tube feeding – зондовое питание) специальных искусственно созданных питательных смесей.

Во всех случаях, когда пациенты находятся в сознании и у них сохранена глотательная функция, следует максимально использовать возможности естественного перорального питания, применяя в качестве дополнительного источника их субстратного обеспечения современные высокобиологически ценные хорошо сбалансированные ПС методом сипинга. При выраженной слабости пациентов и (или) наличии явных трудностей при приеме обычной пищи, возможен перевод их на полный сипинг – дробный прием маленькими глотками (лучше через соломинку) соответствующей ПС в необходимом объеме.

Основным показанием для назначения онкологическим больным зондового питания (ЗП) является невозможность реализации оптимального питания естественным пероральным путем, в том числе с использованием современных ПС методом сипинга (менее 60 % от суточной потребности на протяжении 5 дней) при сохраненной функциональной способности пищеварительной системы и прогнозируемой продолжительности жизни более 2-3 мес.

Энтеральные питательные смеси (ПС) – заданные сочетания макро- и микронутриентов биотехнологического или синтетического происхождения, обладающие высокой питательной ценностью и определенным воздействием на структурно-функциональные и метаболические процессы организма.

Достоинства современных энтеральных питательных смесей:

- содержат все эссенциальные нутриенты (кроме модульных ПС);
- являются хорошо сбалансированными по макро- и микроэле-

ментному составу;

- имеют относительно легкую усвояемость и отвечают всем требованиям диетотерапии (механическое и химическое щажение);
- удобны для дозирования и применения;
- не содержат лактозу, глютен и холестерин;
- позволяют осуществлять длительную дифференцированную алиментацию больных в зависимости от клинической ситуации.

Энтеральные ПС различаются по своему химическому составу, физическим свойствам, а также содержанию энергии и белка (таблица 21).

Таблица 21

Классификация энтеральных питательных смесей

| По химическому составу | По физическим свойствам | По содержанию энергии | По содержанию белка |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Полимерные: - без ПВ - содержащие ПВ 2. Олигомерные (полуэлементные) 3. Метаболически направленные: - при сахарном диабете и стрессорной гипергликемии - при печеночной недостаточности - при почечной недостаточности - при дыхательной недостаточности - при иммунодефицитных состояниях 4. Модульные | 1. Порошкообразные 2. Жидкие, готовые к употреблению | 1. Изокалорические 1 мл – 1 ккал 2. Гипокалорические 1 мл < 1 ккал 3. Гиперкалорические 1 мл > 1 ккал | 1. Изонитрогенные 35-50 г/л 2. Гипонитрогенные менее 35 г/л 4. Гипернитрогенные более 50 г/л |

Примечания. ПВ – пищевые волокна.

В таблицу не включены:

- глюкозо-электролитные химусподобные ПС (Глюкосалан, Регидрон, Гастролит и др.), используемые для раннего восстановления гомеостатирующей функции тонкой кишки и поддержания водно-электролитного баланса организма;
- химически точные ПС, не имеющие регистрации в РФ.

Энтеральные ПС также различаются по способу их применения: предназначенные для перорального и зондового применения (большинство ПС) и предназначенные только для перорального питания методом сипинга.

Полимерные энтеральные ПС

Составляют основную (базисную) группу смесей, предназначенных для зондового или перорального питания различных категорий пациентов.

Содержат все необходимые эссенциальные нутриенты. Позволяют осуществлять субстратное обеспечение организма по всем направлениям практически неограниченное время. Различают полимерные ПС без пищевых волокон (Нутризон порошок, Нутризон, Нутризон Энергия, Нутриэн Стандарт, Нутрикомп Стандарт, Фрезубин ВП Энергия и др.) и содержащие пищевые волокна (ПВ), созданные по принципу «все включено» (Изосурс Энерджи, Нутризон Энергия с ПВ, Нутрикомп Файбер Ликвид, Фрезубин Оригинал и Энергия с ПВ и др.). Приложение 5.

При необходимости длительного (более 7-10 дней) применения полимерных ПС в виде полного сипинга или зондового питания предпочтение следует отдавать смесям, содержащим пищевые волокна, которые подразделяются на растворимые (ферментируемые) и нерастворимые (неферментируемые).

Растворимые (ферментируемые) ПВ, являясь основным субстратом для питания облигатной кишечной микрофлоры способствуют не только ее воспроизводству (бифидо- и лактогенный эффект), но и служат источником образования вследствие микробного гидролиза короткоцепочечных жирных кислот (бутират), оказывающих выраженный местный трофический (регенераторный) и противовоспалительный эффекты, способствуя тем самым поддержанию барьерной функции кишечника.

Наряду с этим, растворимые ПВ обладают хорошим антидиарейным действием.

Нерастворимые (неферментируемые) ПВ увеличивают в кишечнике объем каловых масс и обладают биоэнтеросорбирующим действием. Применение последних в большей мере показано при наличии запоров.

Следует отметить, что длительное пероральное применение энтеральных ПС, которые предназначены для зондового питания, име-

ет у больных определенные ограничения из-за их вкусового однообразия и не всегда приятных органолептических свойств.

Поэтому для перорального потребления существует весьма разнообразная линейка энтеральных ПС специально предназначенных для сипинга.

Отличительными особенностями подобных ПС являются наличие малообъемных упаковок (125-200 мл) с прилагаемыми соломинками для употребления смеси мелкими глотками, высокая питательная насыщенность и разнообразие вкусовой гаммы.

Наличие последней позволяет больным выбирать ПС с учетом часто меняющихся у них вкусовых предпочтений, что важно для лучшего ее усвоения.

Характеристика некоторых ПС, предназначенных для перорального сипинга представлена в таблице 22.

Таблица 22

Характеристика некоторых ПС,
предназначенных для перорального сипинга

| Название | Объем, мл | Белок, г/флакон | Энергетическая ценность, ккал/флакон | Наличие ПВ, г |
|-------------------------------|-----------|-----------------|--------------------------------------|----------------|
| Нутридринк | 200 | 12 | 300 | - |
| Нутридринк Компакт Протеин | 125 | 18 | 300 | 4,5 (один вид) |
| Нутрикомп Дринк Плюс | 200 | 12 | 300 | 1,3 (один вид) |
| Суппорган напиток | 200 | 20 | 300 | 3 |
| Ресурс 2 + фибер | 200 | 18 | 400 | 5 |
| Фортикер | 125 | 11,5 | 300 | 2,3 |
| Фрезубин Напиток | 200 | 15 | 400 | - |
| Фрезубин Напиток с ПВ | 200 | 15 | 400 | 2,5 |
| Эншур 2 | 200 | 17 | 400 | 5 |

Примечания:

1. Потребление указанных ПС может осуществляться как дополнительное питание (частичный сипинг) 2-3 р/день (лучше всего в качестве отдельного приема пищи) или в качестве единственного источника полноценного питания (полный сипинг) дробно 5-6 р/день;

2. Во избежание явлений кишечной диспепсии прием ПС (имеют высокую питательную плотность) следует осуществлять медленно (15-20 мин) мелкими глотками (лучше через прилагаемую соломинку).

Олигомерные (полуэлементные) сбалансированные ПС (Нутризон эдванст Пептисорб, Нутриэн Элементаль, Нутрикомп Пептид Ликвид, Пептамен, Пептамен АФ, Сурвимед). Содержат гидролизат сывороточного белка в виде олигопептидов с различной длиной аминокислотной цепи и небольшое количество свободных аминокислот, легко усваивающиеся среднепечечные триглицериды (50-70%), мальтодекстрин глубокого гидролиза, а также все незаменимые микронутриенты в соответствии с суточной потребностью в 1500 ккал.

Указанные ПС создают максимальный функциональный покой органам пищеварения, относительно легко усваиваются и в тоже время имеют оптимальное соотношение азот/ небелковые ккал и содержат все эссенциальные микронутриенты.

Они предназначены для перорального или зондового питания пациентов с выраженными нарушениями процессов как внутриполостного (мальдигестия), так и пристеночного (мальабсорбция) пищеварения.

Основным показанием для назначения олигомерных ПС является плохая переносимость больными (желудочная и кишечная диспепсия) не только натуральных продуктов лечебного питания, но и полимерных ПС. Это наиболее часто наблюдается при холестазах, панкреатической недостаточности, портальной гипертензии, тяжелых энтеропатиях, в ряде случаев и при выраженном истощении больных.

Вместе с тем следует учитывать, что относительно длительное применение олигомерных ПС сопровождается угнетением выработки не только собственных ферментов ЖКТ (детренирующий эффект), но и кишечных гормонов, оказывающих прямое влияние как на деятельность пищеварительно-транспортного конвейера, так и на последующую ассимиляцию нутриентов.

Наряду с этим, олигопептиды могут являться питательным субстратом для условно патогенной кишечной микрофлоры, способствуя ее избыточному росту.

В этой связи не рекомендуется длительное применение олигомерных ПС (более 10 дней) в качестве единственного источника энтерального питания.

В тех случаях, когда больные вынуждены длительно использовать олигомерные ПС (плохо купируемая энтеропатия, холестаз, портальная гипертензия, синдром короткой кишки), их введение целесообразно сочетать с пре- и метабиотиками.

При назначении олигомерной ПС следует учитывать, что чем глубже гидролиз белка (наиболее глубокий гидролизат белка содержит Нутризон эдванст Пептисорб), тем хуже ее органолептические свойства, что практически исключает возможность перорального потребления ее (использовать только для зондового питания). Остальные ПС, имеющие меньший гидролиз белка, хотя и имеют несколько горьковатый вкус, могут применяться и перорально.

Сравнительный химический состав наиболее часто используемых в РФ у взрослых пациентов олигомерных ПС представлен в Приложении 6.

Специальные метаболически направленные ПС имеют адаптированный химический состав с учетом наиболее значимых метаболических нарушений, которые обусловлены той или иной органной недостаточностью. Применение этих смесей способствует целенаправленной коррекции имеющейся метаболической дисфункции. При нарушениях углеводного обмена широко используются метаболически направленные ПС типа «Диабет» (Дибен, Нутризон эдванст Диазон и Диазон НР Энергия, Нутрикомп Диабет, Нутриэн Диабет, Новасурс Диабет и др.). Химический состав этих ПС создан с учетом необходимости снижения постпрандиальной гипергликемии (имеют низкий гликемический индекс) и уменьшения явлений имеющейся инсулинорезистентности. Применение указанных ПС позволяет не только стабилизировать показатели гликемии и в этой связи избежать или снизить потребность больных в назначении гипогликемических препаратов, но и позволяет обеспечивать их всеми необходимыми питательными веществами. При этом следует учитывать, что ПС типа «Диабет» содержат большое количество растворимой клетчатки, обладающей бифидо – и лактогенным, а также трофическим в отношении слизистой оболочки кишечника эффектом.

Дыхательная недостаточность. Гипотрофия может приводить к истощению силы и функциональных резервов дыхательной мускулатуры, что сопровождается нарушениями вентиляции легких и альвеолярно-капиллярной диффузии газов, а также выработки легочного сурфактанта. Другой возможной причиной развития дыхательной недостаточности у онкологических больных является рецидивирующая на фоне часто имеющегося иммунодефицита пневмония, особенно в случаях наличия у больных ХОБЛ. Возникающая у этих больных одышка, сопровождается повышенной работой дыхательной мускулатуры, что усиливает явления гиперметаболизма и гиперкатаболизма.

Для данной категории пациентов в качестве высокобиологически ценного источника дополнительного питания могут применяться специализированные ПС типа «Пульмо» (Нутриэн Пульмо, Оксеп). Особенности формулы последних являются: пониженное содержание углеводов (25 % от общей ЭЦ); повышенное содержание легко усвояемых жиров, обладающих наибольшей энергетической ценностью при низком ДК=0,7; увеличенное количество антиоксидантов и включение фармаконутриентов, обладающих противовоспалительным действием (ω -3-ЖК, гамма-линоленовая кислота).

Печеночная недостаточность. Может нередко наблюдаться у онкологических больных на фоне гепатотоксического воздействия применяемых химиопрепаратов. Крайним проявлением печеночной недостаточности развивающейся на фоне токсического гепатита является печеночная энцефалопатия, обязательной составляющей которой является метаболическая дисфункция. Последняя характеризуется катаболической направленностью обмена, гипераммониемией и аминокислотным дисбалансом (снижение пула разветвленных и повышение количества ароматических аминокислот и метионина), нарастающей гипопротеинемией и саркопенией, лабильной гликемией на фоне инсулинорезистентности, гипертриглицеридемией и гипохолестеринемией. Повышение содержания в крови у данной категории ароматических аминокислот сопровождается гиперпродукцией в ЦНС ложных нейротрансмиттеров.

Специально предназначенные для этих больных ПС типа «Гепа» (Нутриэн Гепа, Нутрикомп Гепа Ликвид) имеют наиболее высокое содержание незаменимых аминокислот с разветвленной цепью (валин, лейцин, изолейцин) и низкое ароматических аминокислот (фенилаланин, тирозин, триптофан) и метионина. Основная цель назначения подобных специализированных ПС – купирование явлений энцефалопатии, катаболической направленности обмена и повышение индекса Фишера. Указанные ПС могут применяться как методом перорального сипинга, так и при зондовом питании.

Почечная недостаточность. Метаболическая дисфункция у таких больных на стадии нарушенной азотовыделительной функции почек характеризуется азотемией, повышенным катаболизмом при одновременном снижении синтеза белка, транзиторной гипергликемией, повышенной скоростью окисления глюкозы и инсулинорезистентностью, гиперлипидемией, увеличением концентрации ЖК, развитием почечного ацидоза и нарушением выделения жидкости и

электролитов. Реализация НП больных при наличии почечной недостаточности представляет определенные трудности и требует дифференцированного подхода в преддиализном и диализном периодах их лечения. Потребности больных в энергии и белке в зависимости от клинических проявлений ПН представлены в таблице 23.

Таблица 23

Субстратные потребности пациентов с ОПН
в питательных веществах

| | | | |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------|
| Энергия | 25–30 | (не более 35) | ккал/кг/день |
| Углеводы | 3–5 | (не более 7) | г/кг/день |
| Липиды | 0,8–1,2 | (не более 1,5) | г/кг/день |
| Аминокислоты | Заменяемые + незаменимые аминокислоты | | |
| Консервативная терапия | 0,6–0,8 | (не более 1,0) | г/кг/день |
| Диализ | 0,8–1,2 | | г/кг/день |
| + гиперкатаболизм | | (не более 1,5) | г/кг/день |
| Витамины | Мультивитаминные препараты (вит. С < 200 мг) | | |
| Водорастворимые витамины | 1–2 амп. | (2сут. дозы) | ежедневно |
| Жирорастворимые витамины | 2–4 амп. | | еженедельно |
| Микроэлементы | Препараты мультимикроэлементов | | |
| | 2–4 амп. | | еженедельно |
| Электролиты | Потребности должны рассчитываться индивидуально. Может быть гипокалиемия и/или гипофосфатемия после начала полного ПП или энтерального питания | | |

При этом больным с ХПН в до- и диализный периоды следует соблюдать определенные принципы лечебного питания (таблица 24).

Таблица 24

Основные принципы питания больных с ХПН

| Додиализный период | Диализный период |
|------------------------------------|-------------------------------------|
| Ограниченное количество жидкости* | Ограниченное количество жидкости** |
| Меньше натрия (не более 2,5 г/сут) | Меньше натрия (не более 2,5 г/сут) |
| Меньше калия (не более 2 г/сут) | Меньше калия (не более 2 г/сут) |
| Меньше фосфора (не более 1 г/сут) | Меньше фосфора (не более 1 г/сут) |
| Меньше белка (0,6-1,0 г/кг/сут)*** | Достаточно белка (1,2-1,5 г/кг/сут) |
| Достаточно энергии (30-35 ккал/кг) | Достаточно энергии (30-40 ккал/кг) |

Примечания:

* додиализный период – диурез, мл/сут + перспирация 10 мл/кг/сут

** при гемодиализе - 1000 мл + диурез, мл/сут; при перитонеальном диализе – 1000 мл + диурез, мл/сут + ультрафильтрат, мл

*** Если потребление белка вынужденно снижается до 0,6 г/кг/день, то его дефицит следует корректировать путем добавления незаменимых аминокислот и/или кетоналогов аминокислот (Кетостерил по 1 таблетке на 5 кг массы тела в день или 0.1 г/кг идеальной массы тела в сутки).

Необходимо помнить, что пациенты, находящиеся на хронической заместительной терапии (гемодиализ или перитонеальный диализ), нередко имеют признаки БЭН (30 %) и подвержены риску ее развития. Следует учитывать, что гемодиализ сам по себе является катаболическим состоянием, сопровождаемым потерями с диализатом до 10-13 г аминокислот. При перитонеальном диализе может теряться до 8-9 г белка и до 125 г глюкозы.

Все ПС типа «Нефро» или «Ренал» полностью отвечают необходимым требованиям по содержанию натрия, калия и фосфора, но отличаются по содержанию в них белка и энергии.

Нутриэн Нефро при изокалорическом разведении имеет пониженное содержание белка с высокой долей незаменимых аминокислот (23 г/л), что позволяет его рекомендовать больным с ХПН, прежде всего, в додиализный период. Ренилон (7,5 г/100 мл) или Нефродиал (7 г/100 мл) имеют повышенное содержание белка и более показаны больным, получающим диализ, когда возрастают потребности в белке. При этом Ренилон (1 мл-2 ккал) и Нефродиал (1 мл – 2 ккал) являются еще и гиперкалорическими ПС, что важно для коррекции часто имеющегося у данной категории больных энергетического дефицита. Наименьшим фосфорно-белковым коэффициентом обладает Ренилон (0,4), что имеет большое значение для профилактики гиперфосфатемии.

Иммуномодулирующие ПС Были разработаны для коррекции иммунодефицитных состояний, повышения устойчивости организма к инфекции и модификации воспалительного ответа организма. Подобные ПС имеют повышенное содержание белка и включают такие фармаконутриенты как глутамин, аргинин, ω -3-жирные кислоты и нуклеотиды.

В настоящее время исследованиями достаточно высоких доказательных уровней показано, что применение иммунных энтеральных ПС у хирургических больных достоверно снижает количество послеоперационных инфекционных осложнений, уменьшает сроки госпи-

тализации и затраты на их лечение.

Иммунные ПС могут с успехом применяться у стабильных онкологических больных при чрезмерно гиперкатаболических состояниях (тяжелая сочетанная травма, ожоги, ЧМТ, деструктивный панкреатит и др.) и высоком риске развития инфекционных осложнений. Представителями иммуномодулирующих ПС, зарегистрированных в РФ, являются Импакт Орал и Энтерал, Нутриэн Иммун, Реконван, Нутрикомп Иммунный Ликвид.

Модульные ПС. Представляют собой обогащенный концентрат одного (белковый, жировой или углеводный) или нескольких макро- или микронутриентов. При этом необходимо сразу отметить, что модульные ПС не являются сбалансированными и не должны применяться в качестве единственного источника зондового питания пациентов. Они могут использоваться в качестве дополнения к сбалансированному ПС с целью модификации, например, их макронутриентного состава (повышение содержания белка или энергетической ценности), а также в качестве дополнительного источника перорального питания к обычному лечебному рациону больных для повышения его биологической ценности.

Преимущества жидких готовых к употреблению питательных смесей:

- имеют строго стандартизированный состав и осмолярность;
- являются стерильными;
- герметичность упаковки минимизирует контакт с ПС, что позволяет существенно снизить риск микробной контаминации;
- возможность более длительного их использования при необходимости зондового питания (флаконы – 8 часов, мешки – 24 часа, против 4 – 6 часов при использовании растворов приготовленных из порошкообразных ПС или перелитых из тетрапаков в энтеральные системы);
- имеют низкую вязкость и хорошую текучесть;
- обладают обволакивающим слизистую оболочку действием, что особенно важно при мукозитах;
- обеспечивают максимальное химическое и механическое щажение ЖКТ;
- удобны для применения больными в любых условиях;
- требуют меньших трудозатрат и позволяют экономить время

персонала.

Указанные выше ПС могут быть с успехом использованы для дополнительной пероральной алиментации онкологических больных на всех этапах их лечения: предоперационный или предхимиотерапевтический периоды, питание на фоне ПХТ осложненной мукозитами, реабилитация после оперативного лечения и между курсами ПХТ.

Таким образом, основными факторами, предопределяющими дифференцированный выбор энтеральных ПС, являются выраженность явлений гиперметаболизма и гиперкатаболизма, состояние пищеварительной функции больных, уровень имеющейся гликемии, а также наличие у них той или иной органной недостаточности. Все энтеральные ПС не требуют специальной обработки.

Противопоказания для энтерального питания представлены в таблице 25.

Таблица 25

Противопоказания для энтерального питания

| Абсолютные | Относительные |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Рефрактерный шок | Острый панкреатит (ферментативная фаза) <i>(исключение назоеюнальный зонд за Трейтцовой связкой)</i> |
| Анурия (при отсутствии острого замещения почечных функций); | Частая рвота <i>(возможно при наличии назоеюнального зонда)</i> |
| Ишемия кишечника | Высокий остаточный объем желудка <i>(более 1л/сут- возможно через назоинтестинальный зонд)</i> |
| Перфорация кишечника | Выраженные явления мальдигестии и мальабсорбции <i>(обильная диарея более 4-х раз/сут- возможно применение олигомерных ПС)</i> |
| Продолжающееся острое ЖКТ кровотечение | Высокопродуктивный проксимальный кишечно-кожный свищ <i>(возможно при установке зонда дистальнее свища)</i> |
| Механическая и паралитическая кишечная непроходимость | |
| Наличие пищевой аллергии на компоненты данной ПС | |
| Тяжелая гипоксемия (pO_2 менее 50 мм рт. ст.) | |
| Тяжелый ацидоз ($pH < 7,2$; $pCO_2 > 80$ мм рт. ст.) | |
| Гиперлактатемия более 3-4 ммоль/л | |

Парентеральное питание

Метод нутриционной поддержки, при котором все необходимые для обеспечения оптимального трофического гомеостаза питательные вещества вводятся в организм, минуя пищеварительный тракт.

Основным показанием для назначения больным парентерального питания (ПП) является невозможность должного субстратного обеспечения больных через ЖКТ.

Варианты парентерального питания. В зависимости от объема субстратного обеспечения больных в нутриентах различают:

– полное ПП, при котором адекватное внутривенное обеспечение пациентов различными субстратами проводится по всем направлениям (вода, электролиты, энергетические и пластические субстраты, витамины и микроэлементы). Реализуется только через центральные вены;

– дополнительное (смешанное, неполное) ПП – внутривенное введение субстратов проводится практически по всем направлениям, но как дополнение к недостаточному энтеральному питанию больных, может осуществляться как через центральные, так и периферические вены;

– частичное ПП – имеет вспомогательное значение и применяется для направленной коррекции дефицита тех или иных субстратов, путем использования отдельных компонентов необходимых питательных веществ, например, витамины, микроэлементы или энергетические субстраты (глюкоза, жировые эмульсии).

При назначении полного ПП больных должны решаться три основные задачи:

- внутривенное введение воды и основных электролитов;
- энергетическое и пластическое обеспечение организма с оптимизацией усвоения введенных внутривенно источников энергии и азота;
- введение всех эссенциальных микроэлементов и витаминов, необходимых для обеспечения всех метаболических процессов.

Основными показаниями для назначения периферического ПП являются кратковременность его проведения (до 5-7 дней), наличие противопоказаний для катетеризации центральных вен, а также катетерного сепсиса и бактериемии.

Проведение периферического ПП противопоказано при плохих

периферических венах, необходимости введения больших объемов жидкости (>3 л) или высокоосмолярных питательных растворов (> 850 мосм/л).

При реализации периферического ПП, во избежание развития флебитов и тромбозов, рекомендуется каждые 48 часов менять место введения питательных растворов и запрещается вводить растворы с осмолярностью более 850 мосм/л.

В случаях необходимости назначения полного ПП и введения больших объемов растворов с высокой концентрацией питательных субстратов и осмолярностью выше 850 мосм/л используется центральный венозный доступ. Обязательным условием эффективности ПП является предварительное купирование грубых расстройств водно-электролитного баланса и кислотно-основного равновесия, восполнение выраженного дефицита ОЦК, устранение расстройств центральной гемодинамики и кислородного обеспечения организма в целом. В качестве парентерально вводимых источников синтеза белка в настоящее время используются растворы синтетических аминокислот различной концентрации (5-15%), которые подразделяются на стандартные (общего назначения) и специальные (метаболически направленные), предназначенные для больных с почечной или печеночной недостаточностью, а также для детей.

Суточная потребность в белке и рекомендуемая скорость инфузии АК для пациентов различного возраста представлена в таблице 26.

Таблица 26

Суточная потребность в белке и
рекомендуемая скорость инфузии аминокислот

| Возраст | Суточная потребность в белке, г/кг в сутки | Скорость инфузии, г/кг в час |
|--------------------------|--------------------------------------------|------------------------------|
| До 1 года | 2,5-3,5 | не более 0,1 |
| 1-7 лет | 2-2,5 | |
| 8-15 лет | 1,5-2 | |
| Старше 15 лет и взрослые | 1-2 | |

Примечания:

1. При нестабильном состоянии больных рекомендуется минимальная дозировка АК;

2. В случаях выраженного гиперкатаболизма при относительно стабильном состоянии пациентов и удовлетворительной азотвыделительной функции почек может применяться максимально рекомендуемая дозировка АК.

При назначении полного ПП применяют концентрированные растворы АК (10-15 %), имеющие высокое содержание азота. Для периферического ПП применяются только 5-6 % растворы синтетических АК, имеющие осмолярность менее 850 мосм/л.

Необходимый для инфузии объем выбранного раствора АК с учетом реальной потребности конкретного пациента может быть рассчитан по формуле:

$$V \text{ мл/сут} = \frac{MT \times Пср}{A \times 6,25} \times 100$$

V – необходимый объем раствора АК, мл; MT – масса тела, кг;
Пср – средняя суточная потребность больного в условном белке, г/кг;
A – количество общего азота в 100 мл раствора, г.

Энергетические субстраты. При реализации ПП основным и наиболее часто используемым источником энергии является концентрированный (10-40 %) раствор глюкозы, минимальная ежедневная потребность в которой составляет около 150 г/сут, что позволяет, с одной стороны, предотвратить развитие «голодного кетоза» и чрезмерную активацию глюконеогенеза, а с другой – обеспечить энергией, прежде всего, клетки ЦНС, активно использующие глюкозу для этих целей.

Долевое участие глюкозы в энергетическом обеспечении организма в зависимости от клинической ситуации может составлять от 40 до 60 %.

Наличие у тяжелых больных исходной гиперлактатемии 3-4 ммоль/л (маркер преобладающего в организме анаэробного гликолиза) является противопоказанием не только к назначению глюкозы, но и активному проведению искусственного питания любой категории пациентов.

Следует помнить, что скорость усвоения организмом поступающей глюкозы на фоне нередко имеющейся, особенно у инкурабельных больных, инсулинорезистентности может существенно снижаться. В этой связи введение глюкозы лучше осуществлять в постепенно нарастающем темпе с учетом частого (3-4 р/сут) лабораторного мониторинга имеющегося уровня гликемии и начинаться со скоростью не более 0,3 г/кг/час.

Суточная потребность в глюкозе и рекомендуемая скорость ее введения для пациентов различного возраста представлена в таблице 27.

Таблица 27

Суточная потребность в глюкозе и рекомендуемая скорость ее введения

| Возраст | Суточная потребность в глюкозе, г/кг в сутки | Скорость инфузии, г/кг в час |
|--------------------------|----------------------------------------------|------------------------------|
| До 1 года | 12-15 | не более 0,5 |
| 1-7 лет | 9-12 | |
| 8-15 лет | 7-9 | |
| Старше 15 лет и взрослые | 4-6 | |

Примечания.

1. При наличии у больных избыточной массы тела (МТ) и ожирения расчет следует осуществлять на рекомендуемую (идеальную), а при белково-энергетической недостаточности (гипотрофии) на фактическую МТ.

2. Минимальная потребность в глюкозе взрослых составляет 2 г/кг/сут.

3. При начальном введении концентрированных растворов глюкозы, особенно в ранний постагрессивный период, когда могут наблюдаться явления инсулинорезистентности, следует использовать меньший темп ее введения (0,2-0,3 г/кг), при котором имеет место оптимальное ее окисление и подавление глюконеогенеза на 80 %. Обязательный многократный в течение суток (3-6 раз) контроль уровня гликемии.

4. При введении глюкозы со скоростью более 0,5 г/кг/час может наблюдаться не адекватная утилизация глюкозы с развитием гипергликемии, возрастает выработка CO₂, что может усугублять дыхательную недостаточность.

5. При наличии устойчивой гипергликемии более 8 ммоль/л следует уменьшить скорость инфузии глюкозы до 0,2 г/кг в час, а при гипергликемии более 10 ммоль/л использовать инсулиновое прикрытие.

6. Растворы глюкозы 20 % концентрации и выше в связи с их высокой осмолярностью должны вводиться только в центральные вены.

Не менее важным энергетическим субстратом являются жиры. Сходные преимущества жировых эмульсий:

– высокая энергетическая ценность (1 г жира – 9,3 ккал; 10 % эмульсия содержит 1,1 ккал/мл, а 20 % – 2 ккал/мл);

– изотоничность растворов, что позволяет осуществлять их введение в периферические вены без раздражающего действия на сосудистую стенку в месте введения;

- возможность доставки энергетического субстрата в малом объеме, что предупреждает перегрузку системы кровообращения;
- снижение нагрузки на инсулярный аппарат поджелудочной железы и инсулиновые рецепторы клеток, что весьма важно в условиях постагрессивной инсулинорезистентности и при наличии сахарного диабета;
- являются донаторами эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот, обеспечивающих структурную целостность и «текучесть» клеточных мембран;
- позволяют предупреждать гипофосфатемию и дефицит холина, что особенно важно при проведении ПП у истощенных пациентов;
- способствуют более быстрому купированию у больных явлений гиперметаболизма-гиперкатаболизма и состояния истощения.

Вместе с тем ЖЭ отличаются по воздействию на иммунную систему, а также по своему провоспалительному и противовоспалительному эффектам. Так, например, ЖЭ на основе только ДЦТ (соевое масло) могут оказывать иммуносупрессивное и провоспалительное (высокое содержание ω -6 жирных кислот) воздействие. Именно поэтому они не рекомендуются для применения у больных находящихся в критическом состоянии. ЖЭ на основе соевого и оливкового масла, а также смеси ДЦТ/СЦТ иммунонейтральны и подходят для любой категории пациентов, а содержащие ω -3-ЖК (рыбий жир) обладают еще и противовоспалительным действием.

Виды жировых эмульсий:

- на основе соевого масла (только ДЦТ) – Интралипид;
- на основе соевого и кокосового масел, содержащие смесь ДЦТ и СЦТ (50:50) – Липофундин;
- на основе соевого (20 %) и оливкового (80 %) масел – Клинолеик;
- многокомпонентные, содержащие смесь соевого (30 %), СЦТ (30 %), оливкового (25 %) масел и рыбьего (15 %) жира – СмолФлипид или соевого (40 %), СЦТ (50 %) и рыбьего (10 %) жира – Липоплюс 20;
- на основе только рыбьего жира – Омегавен (не использовать при геморрагическом синдроме).

При назначении жировых эмульсий следует обязательно контролировать (особенно в начальный период инфузии) содержание в крови триглицеридов, отражающих процесс их усвоения организмом. При этом забор крови на исследование должен производиться не ра-

нее чем через 4 часа после окончания инфузии эмульсии. При показателях триглицеридов 5 ммоль/л и более введение жировой эмульсии следует на некоторое время (1-2 дня) приостановить. При повторном назначении изначально лучше уменьшить объем и скорость ее введения в 2 раза.

Противопоказаниями к назначению жировых эмульсий являются: семейная гиперлипидемия, выраженная гипербилирубинемия более 90 ммоль/л, посттравматическая жировая эмболия, декомпенсированный сахарный диабет, тяжелые геморрагические диатезы (ДВС), кома неясного генеза, острый инфаркт миокарда, гипогликемия и гипокалиемия, а также общие противопоказания для проведения искусственного питания – выраженные гипо- или гипергидратация, шок, гипоксемия, ацидоз, сердечная декомпенсация, системная гипоперфузия.

При реализации ПП с использованием 3-х флаконов в интересах обеспечения максимальной его эффективности и во избежание различных осложнений следует соблюдать определенные принципы его проведения:

- обязательная одновременность введения пластического и энергетического субстрата – на 1 г. азота должно вводиться не менее 100 небелковых ккал;
- строгое соблюдение соответствующей скорости введения питательных субстратов;
- инфузия высокоосмолярных растворов (более 850 ммоль/л) только в центральные вены;
- максимально приближенное к потребностям пациентов субстратное обеспечение по всем направлениям.

Существенными преимуществами перед традиционным «многофлаконным» вариантом ПП является «одноконтейнерный» вариант субстратного обеспечения больных, основанный на принципе «три в одном». Таковыми являются: высокая технологичность, удобство и простота его применения; исходная сбалансированность пластического и энергетического субстратов; минимизация манипуляций с емкостями, содержащими питательные среды; снижение риска инфекционных и метаболических осложнений; сокращение количества расходных материалов и оборудования.

Контейнеры «три в одном» подразделяются на две категории:

- а) предназначенные для ПП через центральные вены – имеют высокое содержание в 1 л энергии и азота и повышенную в этой свя-

зи осмолярность (более 1000 мосм/л) – Кабивен или Смофкабивен Центральный, Оликлиномель № 7 и № 8, Нутрифлекс 48/150 Липид или 70/180 (Приложение 7);

б) предназначенные для ПП через периферические вены с меньшим содержанием энергии и азота и осмолярностью менее 850 мосм/л – Кабивен или Смофкабивен Периферический, Оликлиномель №4, Нутрифлекс Липид 40/80 (Приложение 7).

При использовании контейнеров «Три в одном» незапланированное прерывание или прекращение инфузии питательных растворов наблюдается на 50-60 % реже, чем при флаконной методике. Это способствует снижению частоты инфицирования питательной смеси и, следовательно, предупреждает возникновение такого грозного осложнения, как катетерный сепсис.

При необходимости проведения полного ПП следует назначать и специально предназначенные для этого комплексы *витаминов и микроэлементов*.

- Солувит – сухая смесь 9 водорастворимых витаминов (С, В₁, В₂, В₆, РР, В₁₂, пантотеновая кислота, биотин, фолиевая кислота). После растворения вводится внутривенно вместе с растворами глюкозы или с ЖЭ.

- Виталипид – содержит 4 жирорастворимых витамина (А, Д, Е, К). Выпускается в 2-х вариантах – для взрослых и для детей младше 11 лет (Виталипид Детский). Вводится внутривенно с ЖЭ.

- Церневит – уникальный порошкообразный поливитаминный комплекс, содержащий одновременно 9 водорастворимых и 3 жирорастворимых витаминов. Разводится путем добавления 5 мл воды для инъекций и включается в состав смесей для ПП взрослых и детей старше 11 лет. При внутримышечном введении препарат растворяют в 2,5 мл воды для инъекций.

- Аддамель – комплекс микроэлементов для внутривенного введения. Содержит цинк, селен, медь, марганец, хром, железо, йод, молибден и фтор в соответствии с их суточной потребностью.

ПП следует продолжать до тех пор, пока больной сможет получать не менее 60-70 % необходимых питательных веществ естественным путем или через зонд. Сокращение парентеральной составляющей НП должно осуществляться несколько опережающими темпами, что обусловлено необходимостью стимуляции аппетита больных по мере наличия относительного энергетического дефицита.

В зависимости от конкретной клинической ситуации полное ПП может иметь следующие режимы:

- круглосуточный – отмечается наилучшая переносимость и асимилиция вводимых субстратов, оптимален для стационарных больных;
- продленный – введение субстратов осуществляется на протяжении 16-20 часов (как правило, хорошо переносится);
- циклический – питательные субстраты вводятся в течение 10-12 часов (относительно хорошо переносится после периода адаптации, удобен при осуществлении ПП в домашних условиях).

Противопоказания для назначения парентельного питания представлены в таблице 28.

Таблица 28

Противопоказания для назначения парентельного питания

| Абсолютные | Относительные |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Рефрактерный шок | Сердечная недостаточность |
| Некупированная гиповолемия | Плохо корригируемая гипертензия |
| Гипоксемия – рО ₂ менее 50 мм рт. ст. | Декомпенсированный сахарный диабет |
| Гиперлактатемия – более 3-4 ммоль/л | Этические соображения (прогнозируемая продолжительность жизни больных менее 2 месяцев при отсутствии каких-либо конструктивной программы дальнейшего их лечения) |
| Ацидоз – рН менее 7,2; | |
| Гиперкапния – рСО ₂ более 80 мм рт. ст. | |
| Тяжелые геморрагические диатезы | |
| Анурия (при отсутствии диализа) | |
| Возможность должного субстратного обеспечения больных через ЖКТ | |

Фармаконутриенты

В последние годы в качестве средств местной метаболической терапии ОКН стали широко применяться различные фармаконутриенты – отдельные питательные вещества, которые в определенных количествах, наряду с известными биологическими эффектами, оказывают фармакологическое воздействие на определенные структурно-функциональные и метаболические процессы организма. Наиболее значимыми из них являются: глутамин, аргинин, ω -3-жирные кислоты, нуклеотиды, бета-каротин, биофлавоноиды, пре- и пробиотики.

L-глутамин – условно незаменимая аминокислота, присутствующая в организме в наибольшем количестве. Синтезируется в скелетных мышцах, выделяется в системный кровоток и используется

практически всеми органами. С учетом того, что мышцы составляют 40 % от массы тела, считается, что общее содержание глутамина в организме составляет примерно 240 г. Основными «потребителями» глутамина при тяжелом состоянии больных являются эпителиоциты слизистой оболочки кишечника (10-14 г/сут), почки (4 г/сут) и иммунокомпетентные клетки (2-4 г/сут). Стресс-индуцированный распад 1 кг мышечной ткани обеспечивает только 9-10 г глутамина, поэтому катаболический выброс его при возросших потребностях организма в условиях стресса ограничен и недостаточен, так как реальная потребность в глутамине составляет не менее 18-22 г/сут.

Отсутствие адекватного количества глутамина существенно изменяет функцию быстрорастущих клеток (энтероцитов, клеток печени, почек, легочных альвеол, лейкоцитов), что позволяет в условиях стресса классифицировать его как «незаменимую аминокислоту».

L-глутамин обладает достаточно широким спектром фармакологических эффектов., являясь важнейшим энергетическим субстратом для эпителиоцитов кишечника, предотвращает стрессорную атрофию слизистой оболочки и повышенную кишечную проницаемость, снижает частоту и выраженность бактериальной транслокации, оказывает мощное антиоксидантное и цитопротективное действие. Наряду с этим он оказывает выраженный азотсберегающий эффект, усиливает мышечный анаболизм и повышает активность иммунокомпетентных клеток. Указанные эффекты L-глутамин позволяют отнести его к категории нутриентов – парафармацевтиков, оказывающих прямое воздействие на структурно-функциональные и метаболические процессы организма. С целью компенсации пониженного уровня глутамин при выраженном катаболическом стрессе в настоящее время имеется реальная возможность его введения как энтерально (Интестамин), так и парентерально (Дипептивен).

Интестамин – жидкая, готовая к употреблению питательная смесь (пластиковые пакеты по 500 мл) применение которой наиболее показано для раннего зондового введения тяжело больным (пострадавшим) пациентам с выраженными нарушениями функциональной деятельности ЖКТ, особенно при синдроме кишечной недостаточности. В 500 мл Интестамин содержатся: 30 г дипептида глутамин; 1 г трибутирина (бутират), являющегося важным энергетическим субстратом для питания энтероцитов; антиоксиданты (1500 мг вит. С, 500 мг вит. Е, 10 мг β-каротина, 300 мкг селена), а также 460 мг натрия, 260 мг калия и 20 мг цинка. Углеводная составляющая пред-

ставлена мальтодекстрином (38,4 г) глубокого гидролиза.

Применение указанной ПС оказывает прямое трофическое воздействие на метаболические процессы слизистой оболочки кишечника, повышая тем самым его барьерную функцию, что особенно важно в ранние сроки (5-7 дней) постагрессивного воздействия на организм.

Для парентерального восполнения дефицита глутамина был синтезирован стабильный его источник в виде дипептида аланил-глутамин (дипептивен). В 100 мл дипептивена содержится 20 г L-аланил-L-глутамин, что соответствует 13,46 г L-глутамин и 8,20 г L-аланин. Осмолярность раствора составляет 921 мосмоль/л. После внутривенного введения дипептид подвергается эндогенному гидролизу с образованием свободных аминокислот, которые используются в качестве пластического и энергетического субстрата. Рекомендуемая суточная доза Дипептивена: 2-4 мл/кг/сут (0,3-0,5 г/кг). Противопоказаниями для его назначения являются тяжелая печеночная или почечная недостаточность, а также выраженный метаболический ацидоз. Получены убедительные данные о том, что назначение L-глутамин онкологическим больным при проводимой химио- и лучевой терапии является эффективной превентивной мерой снижения частоты и выраженности мукозитов (Cerchietti L. и соавт., 2006). В настоящее время L-Глутамин рекомендован Европейской группой по трансплантации костного мозга к использованию в составе нутритивной терапии при ТГСК. По данным Li Y. и соавт. (2009) профилактическое внутривенное введение L-Аланил-L-Глутамин является эффективным методом снижения проницаемости кишечника и нарушения регенераторной функции слизистой оболочки ЖКТ, которые возникают при проведении ХТ и служат причиной различных инфекционных осложнений.

Аргинин – условно незаменимая аминокислота. Стимулирует секрецию гормона роста, инсулина и глюкагона, а также Т-клеточный иммунитет, повышает рецепторную чувствительность лимфоцитов, снижает катаболизм белка. В большом количестве входит в состав иммунных энтеральных ПС.

ω -3-полиненасыщенные жирные кислоты (эйкозопентаеновая и докозогексаеновая кислота) обладают системным цитопротективным и противовоспалительным, ангиопротективным и антиаритмогенным действием (способствуют усвоению клетками кальция и магния), а также способствуют улучшению микроциркуляции (антиагрегационный эффект). Противовоспалительный эффект ЭПК и ДГК реализу-

ется путем образования противовоспалительных эйкозаноидов и ингибирования синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО). Назначение ω -3-жирных кислот в дозе 3-4 г/сут наряду с НП является составной частью мультимодального подхода к лечению больных с раковой кахексией. Многие ПС обогащены указанными жирными кислотами.

Л-карнитин (левокарнитин) – витаминоподобное вещество, синтезируемое в печени и почках. Синтез левокарнитина протекает при участии витаминов С, В₃, В₆, В₉, В₁₂, железа, лизина, метионина и некоторых энзимов. При дефиците хотя бы одного из компонентов может развиваться его недостаточность. Л-карнитин улучшает транспорт через мембраны клеток и усвоение митохондриями длинноцепочечных триглицеридов, способствует выведению из цитоплазмы клеток продуктов их жизнедеятельности. Некоторые энтеральные ПС обогащены левокарнитином.

Критерии продолжительности НП:

- стойкая стабилизация или увеличение МТ;
- нормализация показателей висцерального пула белков крови;
- отсутствие анемии;
- приемлемая физическая активность и качество жизни.

Необходимо отметить, что в настоящее время не получены доказательные клинические данные, свидетельствующие о промоторном воздействии длительного искусственного питания на опухолевый рост у людей.

Этапы нутриционной поддержки онкологических больных:

- при подготовке к хирургическому вмешательству (для больных с имеющимися признаками недостаточности питания);
- в раннем и позднем послеоперационном периоде;
- до, во время и после ПХТ и (или) лучевой терапии;
- при паллиативном лечении.

Таким образом, разумная оптимизация питания онкологических больных является одним из важнейших компонентов медицинского пособия, позволяющим улучшить результаты лечения и качество их жизни. В настоящее время можно констатировать, что многие аспекты клинического питания достаточно хорошо разработаны и апробированы и нет никаких разумных причин не использовать в качестве обязательной сопроводительной терапии при лечении онкологических больных.

ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

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

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

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

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

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

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

картиной костей скелета.

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

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

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

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

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

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

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

В результате разрушения костной ткани и/или хаотического формирования костной массы образуется слабая и хрупкая костная ткань, склонная к переломам. Ключевая роль в данном процессе от-

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

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

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

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

Часто именно боль является первым клиническим симптомом метастазов в костях (в 71 % случаев), при этом более половины больных трактуют ее как непереносимую. Причинами боли могут быть: опухолевая инфильтрация нервных окончаний; механическая стимуляция рецепторов из-за растяжения тканей растущим метастазом; субклинический или клинический перелом; химическая стимуляция рецепторов биологически активными простагландинами (PGE1 и PGE2), высвобождаемыми в больших количествах при остеолизе.

Последний механизм, вероятно, является доминирующим. Для

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

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

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

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

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

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

2) назначение остеомодифицирующих агентов (бисфосфонатов и ингибиторов RANK-лигандов) с момента диагностики костных метастазов, не дожидаясь появления костных осложнений (боли, патологических переломов, компрессии спинного мозга, гиперкальциемии и т.д.);

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

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

Остеомодифицирующие агенты (бисфосфонаты и ингибиторы RANK-лигандов) применяются у пациентов с метастазами в костях с целью профилактики и лечения костных осложнений (таблица 29).

Таблица 29
Дозировка и кратность назначения препаратов для в/в введения

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

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

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

Поэтому принимать препарат необходимо за 1 час до еды, так как возможно взаимодействие с продуктами, содержащими кальций или другие двухвалентные ионы металлов. O'Rourke с соавторами (1993) показали эффективность однократной инфузии препарата в дозе 1500 мг, при этом продолжительность введения должна составлять 4 часа (более быстрая инфузия сопровождается внутрисосудистым связыванием кальция и может привести к развитию острой почечной недостаточности). С целью профилактики нефротоксичности следует обеспечивать достаточное поступление жидкости больному, а также контролировать функцию почек и уровень кальция в сыворотке крови.

Памидроновая кислота – представитель II поколения бисфосфонатов (азотсодержащих), механизм действия которых обусловлен способностью ингибировать процесс модификации белков в остеокластах, что приводит к их апоптозу. Памидроновую кислоту рекомендуется применять в дозе 60-90 мг внутривенно в виде 2-4-часовой инфузии с интервалом в 3-4 недели. Несмотря на подтвержденный дозозависимый эффект памидроната, более высокие дозы его практически не используются из-за побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Ибандроновая кислота – представитель III поколения бисфосфонатов. Бисфосфонат, содержащий один атом азота, зарегистрирован для лечения метастазов в костях и гиперкальциемии в двух формах. Ибандроновая кислота (ИК) применяется в дозе 2-6 мг в сутки в виде 15-минутных внутривенных инфузий 1 раз в 3-4 недели. Применение интенсивного курса терапии ИК в дозе 4 мг в течение 4 последовательных дней приводит к выраженному и длительному снижению интенсивности боли по сравнению с исходным уровнем. В отличие от памидроновой кислоты, увеличение дозы ИК не приводит к нарушению минерализации костной ткани или увеличению частоты побочных эффектов). Для ИК не характерна нефротоксичность, поэтому обязательный мониторинг креатинина и мочевины не требуется. При метаанализе нескольких рандомизированных исследований было показано, что ИК снижает риск КО в среднем на 30 %. Аналогичные результаты показаны при использовании препарата ежедневно внутрь в дозе 50 мг.

Золедроновая кислота – гетероциклический бисфосфонат III поколения, содержащий два атома азота, что определяет более высокий потенциал препарата. Золедроновую кислоту (ЗК) вводят внутривен-

но капельно в дозе 4 мг каждые 3-4 недели 9 месяцев с последующим переходом на введение препарата 1 раз в 3 месяца. ЗК выводится из организма преимущественно в неизменном виде через почки и поэтому возможно ухудшение функции почек: вплоть до острого некроза канальцев, склерозирующего очагового гломерулосклероза и почечной недостаточности. С целью профилактики нефротоксичности перед каждым введением ЗК рекомендуется: тщательный контроль почечной функции; адекватная регидратация; редуцирование дозы ЗК при клиренсе креатинина 30-59 мл/мин. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* установлена способность препарата ингибировать рост клеток эндотелия (возможный антиангиогенный эффект). Отмечено синергическое усиление апоптоза злокачественных клеток ЗК в комбинации с таксанами, тамоксифеном и дексаметазоном.

Деносумаб – полностью человеческое моноклональное антитело с высоким аффинитетом и специфичностью к RANK-лиганду. Структура и механизм действия таргетного препарата аналогичны по структуре и биологическим эффектам остеопротегерину, снижающему функциональную активность остеокластов и тем самым подавляющему процесс резорбции кости. Деносумаб, связывая RANK-лиганд, разрывает «порочный круг» разрушения кости. Это ведет к ускорению репарации кости, уменьшению болевого синдрома, профилактике костных осложнений, повышению функциональной независимости, то есть к улучшению качества жизни пациентов с метастазами в костях в течение длительного времени. Эффективность препарата также доказана в отношении лечения постменопаузального остеопороза у женщин. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы с участием 2046 больных раком молочной железы с костными метастазами и не получавших ранее бисфосфонаты, была оценена эффективность лечения двух остеомодифицирующих агентов: таргетного препарата – деносумаба (вводимого подкожно в дозе 120мг каждые 4 недели) и «классического» бисфосфоната – золедроновой кислоты (в стандартном режиме). Все больные дополнительно ежедневно обязательно принимали кальций (доза – 1200-1500 мг) и витамин D3 (доза – 400-800 Ед).

Во время исследования у меньшего количества пациентов в группе деносумаба возникли КО по сравнению с золедроновой кислотой (31 % против 36 % соответственно). Деносумаб по сравнению с золедроновой кислотой (ЗК) достоверно удлинял интервал до возникновения первого КО на 18 %, снижал на 22 % среднюю частоту

костных осложнений в течение 1 года задерживал время до проведения первой лучевой терапии на кости на 26 %. Кроме того, деносу-маб снижал на 18 % риск развития первого КО или гиперкальциемии. Показатели общей выживаемости и времени до прогрессирования достоверно не различались между группами. При этом более выраженное снижение маркеров метаболизма костной ткани наблюдалось при использовании деносумаба. Частота побочных эффектов была сопоставима в обеих лечебных группах (95,8 % в группе деносумаба и 97,2 % в группе ЗК). У больных в группе ЗК чаще отмечались нарушение функции почек и гриппоподобный синдром (10,4 % в группе деносумаба и 27,3 % в группе ЗК), у больных в группе дено-сумаба – гипокальциемия (3,4 % и 5,5 % соответственно).

Несмотря на коррекцию дозы, в группе ЗК почечная токсичность была выше по сравнению с группой деносумаба (8,5 % против 4,9 %). Деносумаб, являясь антителом, метаболизируется посред-ством неспецифического катаболизма в ретикулоэндотелиальной си-стеме и, поэтому не оказывает токсического воздействия на ткань почек. Серьезные нежелательные явления, ассоциированные с реак-циями острой фазы (гриппоподобный синдром), в течение первых трех дней после начала лечения были зарегистрированы у 10 пациен-тов (1 %), получавших ЗК, и полностью отсутствовали в группе де-носумаба.

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

В 2011 году были представлены результаты интегрированного анализа трех рандомизированных исследований III фазы в отноше-нии частоты, факторов риска и исходов ОНЧ у 5723 больных с солидными опухолями и метастазами в костях, получавших остеомо-дифицирующую терапию. Было показано, что ОНЧ является сравни-тельно редким осложнением, который развился у 37 (1,3 %) больных в группе ЗК и у 52 (1,8 %) больных – в группе деносумаба. Лечение, проведенное больным по поводу ОНЧ, было в основном консерва-тивным, при этом полное излечение произошло более чем у трети больных.

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

Таким образом, деносуаб – полностью человеческое моноклональное антитело с таргетным механизмом действия, направленным на RANK-лиганд, задерживает развитие костных осложнений (патологического перелома, компрессии спинного мозга, необходимости выполнения лучевой терапии или оперативного вмешательства по поводу метастазов в костях, гиперкальциемии). Деносуаб обладает также рядом преимуществ по сравнению со многими бисфосфонатами: отсутствием необходимости контролировать функцию почек и острофазовых реакций, а также удобным (подкожным) способом введения препарата. Использование деносуаба значительно повышает качество жизни больных солидными опухолями с метастазами в костях, снижая интенсивность болевого синдрома и позволяя пациентам продолжать привычный образ жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

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

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

Нутритивный скрининг
(по Kondrup J., Rasmussen H. H., Hamberg O., 2003)

| Таблица 1. Начальный скрининг | | ДА | НЕТ |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Индекс массы тела (ИМТ) < 20 кг/м кв. роста окружность плеча < 25 см) | | |
| 2 | Похудел ли пациент за последние 3 месяца | | |
| 3 | Потребление пищи в течение последней недели было мень- шим, чем обычно | | |
| 4 | Пациент тяжело болен | | |
| Да: Если ответ «Да» на любой из этих вопросов – продолжить оценку по таблице 2. Нет: Если ответ «Нет» на все вопросы, повторная оценка проводится еженедельно | | | |
| Таблица 2. Конечный скрининг | | | |
| Трофологический статус | | Тяжесть заболевания | |
| 0 бал- лов | Нормальный статус (эйтрофия) | 0 бал- лов | Нормальные потребности |
| 1 балл | Потеря веса >5 % за послед- ние 3 мес <i>или</i> потребление пищи за последнюю неделю составило 50-75 % от по- требности | 1 балл | Перелом бедра. Больные с декомпенсацией хронич. забо- леваний: цирроз печени, ХОБЛ, сердечная недостаточ- ность, хронический гемодиал- лиз, диабет. |
| 2 бал- ла | Потеря веса > 5 % за 2 мес <i>или</i> ИМТ 18,5-20,5 кг/м кв роста + ослабленное общее состояние <i>или</i> потребление пищи за последнюю неделю 25-50 % от потребности | 2 бал- ла | Большие абдоминальные опе- рации, инсульт, тяжелая пнев- мония, онкология и онкогема- тология, ожоги (индекс Фран- ка менее 60) |
| 3 бал- ла | Потеря веса > 5 % за 1 мес (> 15 % за 3 мес) <i>или</i> ИМТ < 18,5 кг/м кв. роста + ослаб- ленное общее состояние <i>или</i> потребление пищи за по- следнюю неделю менее 25 % от потребности | 3 бал- ла | ЧМТ, тяжелая сочетанная травма, ожоги (индекс Франка более 60), деструктивный ин- фицированный панкреатит, трансплантация органов и костного мозга, сепсис |
| Баллы | + | Баллы | = Общий балл |
| Если возраст ≥ 70 лет, добавить 1 балл | | | |
| ≥ 3 баллов: имеется нутритивный риск. Составляется план нутриционной под- держки. ≤ 3 баллов: еженедельная оценка. Если, например, намечено большое оператив- ное вмешательство, обсуждается превентивный план нутриционной поддержки. | | | |

Приложение 2

Критерии оценки нутриционного риска
(NRS – Nutritional Risk Screening, 2002),

| Данные о пациенте | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------|
| Фамилия: | Дата рождения: | Пол: |
| Имя: | Вес: | Рост: |
| Отчество: | Палата: | Дата: |
| Имеет ли Ваш пациент нутриционный риск? | | |
| Индекс массы тела (ИМТ) = кг/м² | | |
| 0 = больше 20 | | |
| 1 = от 18 до 20 | | |
| 2 = меньше 18 | Кол-во баллов: | |
| Была ли у пациента непроизвольная потеря веса за последние 3 месяца? | | |
| 0 = нет | | |
| 1 = незначительная (до 3 кг) | | |
| 2 = значительная (более 3 кг) | Кол-во баллов: | |
| Снижался ли за последний месяц перед госпитализацией прием пищи? | | |
| 0 = нет | | |
| 2 = да | Кол-во баллов: | |
| Стрессовый фактор/тяжесть заболевания? | | |
| 0 = нет | | |
| 1 = умеренный (неосложненная операция, воспаление, хроническая болезнь, пролежни, инсульт, воспалительное заболевание кишечника, другие желудочно-кишечные болезни, цирроз, почечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, диабет) | | |
| 2 = тяжелый (множественные травмы, множественные переломы/ожоги, множественные глубокие пролежни, тяжелый сепсис, злокачественная опухоль, тяжелая дисфагия или панкреатит, обширная операция, послеоперационные осложнения) | | |
| Кол-во баллов: | | |
| Общее кол-во баллов: | | |
| 0–2 балла – никаких действий | | |
| 3–4 балла – контроль + осмотр еженедельно/запись в график приема пищи | | |
| ≥ 5 баллов – консультация диетолога | | |

Университетский госпиталь Nottingham: A. Micklewright, S. Pallison, Z. Stanga

Приложение 3

Оценка риска недостаточности питания

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

Приложение 4

Субъективная общая оценка недостаточности питания (протокол SGA)

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

Приложение 5

Полимерные питательные смеси для энтерального питания

| Название ПС | Фирма производи- тель | Фор- ма вы- пус- ка* | Содержание в 1000 мл ПС | | |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|----------------------------|-------------------|--------------------------------|
| | | | Энер- гия (ккал) | Бе- лок (г) | Пище- вые волокна (г) |
| Полимерные изокалорические изонитрогенные питательные смеси | | | | | |
| Изосурс Стандарт | Nestle | ЖС | 1000 | 40 | - |
| Клинугрен Оптимаум | Nestle | ПС | 1000 | 40 | - |
| Нутризон эдванст Нутри- дринк | Nutricia | ПС | 1000 | 40 | - |
| Нутризон | Nutricia | ЖС | 1000 | 40 | - |
| Нутрикомп Стандарт Ликвид | V.Braun | ЖС | 1000 | 38 | - |
| Нутрикомп Файбер Ликвид | V.Braun | ЖС | 1000 | 38 | 15 |
| Нутриэн Реалакт | Инфаприм | ПС | 1000 | 40 | - |
| Нутриэн Стандарт | Инфаприм | ПС | 1000 | 40 | - |
| Нутриэн Стандарт с ПВ | Инфаприм | ПС | 1000 | 43 | 15 |
| Ресурс Оптимаум | Nestle | ПС | 1000 | 40 | 12 |
| Фрезубин Оригинал | Fresenius | ЖС | 1000 | 38 | - |
| Фрезубин Оригинал с ПВ | Fresenius | ЖС | 1000 | 38 | 20 |
| Полимерные гиперкалорические гипернитрогенные питательные смеси | | | | | |
| ИзосурсЭнерджи с ПВ | Nestle | ЖС | 1600 | 61 | 15 |
| Нутризон Энергия | Nutricia | ЖС | 1500 | 60 | - |
| Нутризон Энергия с ПВ | Nutricia | ЖС | 1500 | 60 | 15 |
| Нутризон эдванст Протизон | Nutricia | ЖС | 1280 | 75 | 15 |
| Нутрикомп Энергия Файбер- Ликвид | V.Braun | ЖС | 1500 | 75 | 20 |
| Нутриэн Форт | Инфаприм | ПС | 1250 | 67 | 16 |
| Суппорган | Fresenius | ЖС | 1500 | 100 | 12 |
| Фрезубин Энергия с ПВ | Fresenius | ЖС | 1500 | 56 | 20 |
| Фрезубин ВП Энергия | Fresenius | ЖС | 1500 | 75 | - |

Примечания:

- ПС – порошкообразные питательные смеси, ЖС – жидкие готовые к употреблению питательные смеси, ПВ – пищевые волокна
- В 1500 ккал полимерных ПС содержится полный набор витаминов и минеральных веществ, соответствующий среднесуточной потребности взрослого человека

Приложение 6

Сравнительный химический состав олигомерных ПС (на 100 мл раствора)

| | *Нутриэн Элементаль | **Пептамен Энтерал | **Пептамен Энтерал AF | **Нутризон эдванст Пептисорб |
|--------------------------------------|------------------------|-----------------------|--------------------------|------------------------------------|
| Энергетическая ценность, ккал | 100 | 100 | 152 | 100 |
| Белки, г | 4 | 4 | 9,4 | 4 |
| Жиры, г | 3,2 | 3,9 | 6,5 | 1,7 |
| Углеводы, г | 13,7 | 12,3 | 14 | 18 |
| Калий, мг | 137 | 135 | 230 | 150 |
| Натрий, мг | 80 | 85 | 100 | 100 |
| Хлориды, мг | 114 | 109 | 80 | 125 |
| Кальций, мг | 80 | 86 | 100 | 80 |
| Фосфор, мг | 61 | 76 | 84 | 72 |
| Магний, мг | 23 | 43 | 30 | 23 |
| Железо, мг | 0,8 | 1,3 | 1,6 | 1,6 |
| Цинк, мг | 0,8 | 0,8 | 1,5 | 1,2 |
| Медь, мкг | 82 | 200 | 180 | 180 |
| Марганец, мкг | 82 | 300 | 340 | 300 |
| Йод, мкг | 8,2 | 11 | 20 | 13 |
| Хром, мкг | 1,6 | 4,4 | 7,5 | 6,7 |
| Молибден, мкг | 3,9 | 13 | 18 | 10 |
| Селен, мкг | 3,9 | 4,3 | 10 | 5,7 |
| Фтор, мг | - | - | 0,16 | 0,1 |
| Каротиноиды, мг | - | - | 2,2 | 0,2 |
| Витамин А (ретинол), МЕ | 48 | 440 | 170 | 273 |
| Витамин Е (токоферол), мг | 0,5 | 2,8 | 2,9 | 1,3 |
| Вит. Д (кальциферол), мкг | 0,1 | 0,3 | 1,7 | 0,7 |
| Витамин К, мкг | 3,4 | 5,0 | 9,9 | 5,3 |
| Витамин В ₁ (тиамин), мг | 0,07 | 0,2 | 0,28 | 0,2 |
| Вит. В ₂ (рибофлавин), мг | 0,08 | 0,3 | 0,22 | 0,2 |
| Пантотеновая к-та, мг | 0,3 | 1,5 | 0,94 | 0,5 |
| Витамин В ₆ , мг | 0,1 | 0,4 | 0,29 | 0,2 |
| Ниацин, мг | 0,8 | 3 | 4 | 1,8 |
| Фолиевая к-та, мкг | 11 | 5,8 | 40 | 27 |
| Витамин В ₁₂ , мкг | 0,16 | 0,9 | 0,8 | 0,2 |
| Витамин С, мг | 3,9 | 3,9 | 18 | 10 |
| Биотин, мкг | 6,8 | 4,4 | 5,4 | 4 |
| Холин, мг | 23 | 49 | - | 37 |
| Таурин, мг | - | 8,6 | - | 10 |
| Карнитин, мг | - | 8 | - | - |
| Осмолярность, мОсм/л | 385 | 315 | 380 | 455 |

Примечания:

* порошокобразная ПС** жидкая готовая к употреблению ПС

Состав изокалорического раствора Пептамена, приготовленного из порошка соответствует жидкой готовой к употреблению ПС Пептамен Энтерал.

Приложение 7

Характеристика зарегистрированных в России контейнеров «Три в одном» Оликлиномель (Бакстер)

| | Для периферического питания | | Для центрального питания | | | |
|-------------------------------|-----------------------------|-------|--------------------------|-------|------------------|-------|
| | Оликлиномель № 4 | | Оликлиномель № 7 | | Оликлиномель № 8 | |
| | 1 л | 1,5 л | 1 л | 1,5 л | 1 л | 2 л |
| Аминокислоты, г | 22 | 33 | 40 | 60 | 50 | 100 |
| Азот, г | 3,6 | 5,4 | 6,6 | 9,9 | 8,25 | 16,5 |
| Незаменимые АК, % | 40,5% | 40,5% | 40,5 % | 40,5% | 40,5% | 40,5% |
| Лейцин/изолейцин | 1,2 | 1,2 | 1,2 | 1,2 | 1,2 | 1,2 |
| Коэфф. биол. ценности | 2,5 | 2,5 | 2,5 | 2,5 | 2,5 | 2,5 |
| Жиры, г (Клинолеик) | 20 | 30 | 40 | 60 | 30 | 60 |
| ПНЖК, % | 22 | 22 | 22 | 22 | 22 | 22 |
| α-токоферол, мг/л | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| Отношение токоферол / ПНЖК | 0,75 | 0,75 | 0,75 | 0,75 | 0,75 | 0,75 |
| Глюкоза, г | 80 | 120 | 160 | 240 | 125 | 250 |
| Энергетическая ценность, ккал | 610 | 915 | 1200 | 1800 | 1000 | 2000 |
| Азот/небелк. ккал | 1/144 | 1/144 | 1/158 | 1/158 | 1/97 | 1/97 |
| Осмолярность, мосм/л | 750 | 750 | 1450 | 1450 | 1230 | 1230 |

Примечания:

ОлиКлиномель №4-550Е содержит: 5,5 % АК раствор Синтамина, 10 % ЖЭ Клинолеик (80 % оливковое и 20 % соевое масло), 20 % раствор глюкозы с электролитами;

ОлиКлиномель № 7-1000Е содержит: 10 % АК раствор Синтамина, 20 % ЖЭ Клинолеик (80 % оливковое и 20 % соевое масло) и 40 % раствор глюкозы с электролитами;

Оликлиномель № 8 – 800 содержит: 10 % АК раствор Синтамина, 20% ЖЭ Клинолеик (80 % оливковое и 20 % соевое масло) и 40 % раствор глюкозы без электролитов;

Олеиновая кислота, входящая в состав оливкового масла, оказывает ангиопротективное и антиагрегационное действие, а также способствует уменьшению активности ПОЛ и продукции провоспалительных эйкозаноидов;

Выпуск: Оликлиномель N4-550E объемом 1 л, 1,5 л и 2 л; Оликлиномель N7-1000E объемом 1 л, 1,5 л; 2 л; Оликлиномель N8-800 объемом 2 л.

Продолжение приложения 7

Характеристика зарегистрированных в России двух (Нутрифлекс) и трехкамерных (Нутрифлекс Липид) контейнеров для ПП (В. Braun)

| | Нутрифлекс (на 1 л) | | | Нутрифлекс Липид (на 1 л) | | |
|-------------------------------|---------------------|--------------|---------------|---------------------------|--------|--------|
| | 40/80 | 48/150 | 70/240 | 40/80 | 48/150 | 70/180 |
| АК, г | 40 | 48 | 70 | 40 | 48 | 70 |
| Азот, г | 5,7 | 6,8 | 10 | 5,7 | 6,8 | 10 |
| Незаменимые АК, % | 34 | 34 | 34 | 34 | 34 | 34 |
| Лейцин/изолейцин | 1,7 | 1,7 | 1,7 | 1,7 | 1,7 | 1,7 |
| Кэфф. биологич. ценности | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 | 2,2 |
| Глюкоза, г | 80 | 150 | 240 | 80 | 150 | 180 |
| Жиры, г (Липофундин) | - | - | - | 50 | 50 | 50 |
| ПНЖК, % | - | - | - | 30 | 30 | 30 |
| α-токоферол, мг/л | - | - | - | 11 | 11 | 11 |
| Токоферол / ПНЖК | - | - | - | 0,18 | 0,18 | 0,18 |
| Азот / небелковые ккал | 1/56 | 1/88 | 1/96 | 1/140 | 1/158 | 1/120 |
| Энергетическая ценность, ккал | 480 930* | 790 1240* | 1240 1690* | 930 | 1240 | 1450 |
| Осмолярность, мосм/л | 850 | 1400 | 2100 | 840 | 1215 | 1545 |

Примечания:

Нутрифлекс выпускаются в пластиковых двухкамерных мешках объемом 1000, 1500 и 2000 мл

Применение Нутрифлекса 40/80 и 48/150 без жировой эмульсии будет недостаточно эффективным в отношении белкового синтеза, т.к. на 1 г азота приходится менее 100 небелковых ккал

* Энергетическая ценность Нутрифлекса указана при добавлении 250 мл 20 % липофундина;

Нутрифлекс Липид выпускается в трехкамерных мешках объемом 625, 1250, 1875 и 2500 мл

Нутрифлекс и Нутрифлекс Липид 40/80 могут применяться для периферического

Продолжение приложения 7

Характеристика зарегистрированных в России трехкамерных контейнеров Кабивен для ПП (Fresenius Kabi)

| | Для периферического ПП | Для центрального ПП | | |
|------------------------------------|------------------------|---------------------|---------|---------|
| | 1920 мл | 1026 мл | 1540 мл | 2053 мл |
| АК, г / азот, г | 45/7,2 | 34/5,4 | 51/8,1 | 68/10,8 |
| Азот, г | 7,2 | 5,4 | 8,1 | 10,8 |
| Незаменимые АК, % | 45% | 45% | 45% | 45% |
| Лейцин/изолейцин | 1.45 | 1.45 | 1.45 | 1.45 |
| Коэффициент биологической ценности | 2.8 | 2.8 | 2.8 | 2.8 |
| Жиры, г | 68 | 51 | 60 | 80 |
| ПНЖК, % | 60 | 60 | 60 | 60 |
| d-токоферол, мг/л | 27 | 27 | 27 | 27 |
| Отношение токоферол/ПНЖК | 0.23 | 0.23 | 0.23 | 0.23 |
| Глюкоза, г | 130 | 100 | 150 | 200 |
| Глюкоза/липиды,% | 55/45 | 55/45 | 55/45 | 55/45 |
| Энергетическая ценность, ккал | 1400 | 900 | 1400 | 1900 |
| Азот / небелковый, ккал | 1/160 | 1/140 | 1/140 | 1/140 |
| Осмолярность, мосм/л | 830 | 1060 | 1060 | 1060 |

1. Кабивен Периферический содержит: 5 % раствор Вामина 18 Новум, 20 % Интралипид, 11 % раствор глюкозы
2. Кабивен Центральный содержит: 10 % АК раствор Вамин 18 Новум, 20 % ЖЭ Интралипид и 19 % раствор глюкозы с электролитами.

Продолжение приложения 7

Характеристика зарегистрированных в России трехкамерных контейнеров СмофКабивен для ПП (Fresenius Kabi)

| | Для периферического ПП | | Для центрального ПП | | |
|-------------------------------|------------------------|---------|---------------------|---------|---------|
| | 1200 мл | 1900 мл | 1000 мл | 1500 мл | 2000 мл |
| АК, г / азот, г | 38 | 60 | 50 | 75 | 100 |
| Азот, г | 6,2 | 9,8 | 8 | 12 | 16 |
| Незаменимые АК, % | 52 | 52 | 52 | 52 | 52 |
| Лейцин/изолейцин | 1,48 | 1,48 | 1,48 | 1,48 | 1,48 |
| Коэфф. биол. ценности | 2,7 | 2,7 | 2,7 | 2,7 | 2,7 |
| Жиры, г | 34 | 54 | 38 | 56 | 75 |
| ω -6 : ω -3 | 2,5:1 | 2,5:1 | 2,5:1 | 2,5:1 | 2,5:1 |
| d-токоферол, мг/л | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 |
| Глюкоза, г | 85 | 135 | 125 | 187 | 250 |
| Глюкоза / липиды, % | 50:50 | 50:50 | 58:42 | 58:42 | 58:42 |
| Энергетическая ценность, ккал | 800 | 1300 | 1100 | 1600 | 2200 |
| Азот / небелковый, ккал | 1/107 | 1/107 | 1/108 | 1/108 | 1/108 |
| Осмолярность, мосм/л | 850 | 850 | 1500 | 1500 | 1500 |

Примечания:

1. Смофкабивен центральный содержит: 10 % раствор Аминовена, 20 % Смофлипид (четыре вида масел: рыбий жир – 15 %, оливковое масло – 25 %, соевое масло – 30 %, СЦТ – 30 %) и 42 % раствор декстрозы.
2. Смофкабивен периферический наряду с 5 % раствором аминовена и 10 % раствора смфлипида содержит 13 % раствор декстрозы.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

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

гических больных.

29. Дозировка и кратность назначения препаратов железа для в/в введения.

30. Алгоритм лечения анемии у онкологических больных.

31. Фебрильная нейтропения. Определение. Основные понятия.

32. Группы риска больных с фебрильной нейтропенией.

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

34. Особенности диагностики и лечения инфекционных осложнений у больных старческого возраста.

35. Обследование больных с ФН.

36. Наиболее частые возбудители инфекций у больных с фебрильной нейтропенией.

37. Лечение больных с ФН низкого риска.

38. Лечение больных с ФН высокого риска.

39. Препараты первой линии эмпирической антибактериальной терапии.

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

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

42. Показания к назначению эмпирической антифунгальной терапии.

43. Длительность противогрибковой терапии.

44. Длительность эмпирической антибактериальной терапии.

45. Длительность антимикробной терапии при документированной инфекции.

46. Показания к назначению колониестимулирующих факторов (КСФ) для лечения и профилактики фебрильной нейтропии.

47. Показания для первичной профилактики фебрильной нейтропии.

48. Показания для вторичной профилактики фебрильной нейтропии.

49. Нутритивная недостаточность. Определение. Основные понятия.

50. Патогенез нутритивной недостаточности у онкологических больных.

51. Диагностика нутритивной недостаточности. Оценка риска недостаточности питания.

52. Диагностика нутритивной недостаточности. Индекс нарушения питания по G. P. Vuzby (ИНР).

53. Диагностика нутритивной недостаточности. Рекомендации Ев-

ропейского общества химиотерапевтов (ESMO) 2008.

54. Диагностика нутритивной недостаточности. Оценка индекса массы тела по Кетле.

55. Виды лечебного питания.

56. Энтеральное питание. Определение. Основные характеристики.

57. Способы энтерального питания.

58. Пути введения энтерального питания.

59. Классификация смесей для энтерального питания.

60. Энтеральное сипинговое питание.

61. Типы смесей для зондового питания.

62. Схема выбора энтерального питания.

63. Расчет энтерального питания.

64. Парентеральное питание. Определение. Основные характеристики.

65. Основные составляющие парентерального питания. Примеры смесей.

66. Режимы парентерального питания.

67. Системы парентерального питания.

68. Расчет парентерального питания.

69. Поливитаминные комплексы для парентерального введения.

70. Противопоказания к парентеральному питанию.

71. Смешанное питание. Определение. Основные характеристики.

72. Алгоритм выбора метода нутритивной поддержки.

73. Костные метастазы. Основные характеристики различных типов.

74. Характеристика процесса костного ремоделирования.

75. Методы диагностики метастазов в костях. Остеосцинтиграфия.

76. Методы диагностики метастазов в костях. Рентгенография.

77. Методы диагностики метастазов в костях. Компьютерная томография.

78. Методы диагностики метастазов в костях. Магнитно-резонансная томография.

79. Методы диагностики метастазов в костях. Позитронно-эмиссионная томография.

80. Основные клинические проявления костных метастазов.

81. Гиперкальциемия у больных с метастазами в костях.

82. Принципы лечения пациентов, имеющих метастазы в костях.

83. Остеомодифицирующие агенты. Золедроновая кислота.

84. Остеомодифицирующие агенты. Клодроновая кислота.

85. Остеомодифицирующие агенты. Памидроновая кислота.
 86. Остеомодифицирующие агенты. Ибандроновая кислота.
 87. Остеомодифицирующие агенты. Ингибиторы RANK-лигандов.
 88. Остеомодифицирующие агенты. Деносумаб.
 89. Осложнения терапии остеомодифицирующими агентами. Остеонекроз челюсти.
 90. Профилактика осложнений терапии остеомодифицирующими агентами.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Инструкция: выберите один или несколько правильных ответов

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

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

2. Современный режим противорвотной терапии представляет комбинацию препаратов

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------|
| а | антагонист NK1-рецепторов | + |
| б | антагонист 5-HT3-рецепторов | + |
| в | кортикостероиды | + |
| г | бензодиазепины | |

3. К способам парентерального питания относятся

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

4. Выберите пути введения энтерального питания

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

5. Укажите показания к применению энтерального питания

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------|
| а | ожоги, травмы | + |
| б | пред-, послеоперационный период | + |
| в | лучевая и химиотерапия | + |
| г | инфекционные заболевания | + |

6. Укажите показания к применению энтерального питания

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|----------------------------|-----------------------------------------|
| а | нутриэн стандарт | |
| б | МД Мил Клинипит | |
| в | нутрикомп АДН Браун Файбер | + |
| г | пептамен | |

7. Выберите гиперкалорийные смеси

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------------------|-----------------------------------------|
| а | нутризон Энергия | + |
| б | нутрикомп АДН Браун Стандарт | |
| в | нутриэн Стандарт | + |
| г | нутридринк | |

8. При почечной недостаточности применяют следующие питательные смеси

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------|-----------------------------------------|
| а | нутриэн Гепа | |
| б | нутриэн Пульмо | |
| в | нутриэн Имму | |
| г | нутриэн Нефро | + |

9. К стимуляторам аппетита относятся

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------|-----------------------------------------|
| а | дексаметазон | + |
| б | метилпреднизолон | + |
| в | дронабинол | + |
| г | анаморелин | + |

10. К абсолютным противопоказаниям для установки эндоскопических гастростом относятся

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|----------------------|-----------------------------------------|
| а | перитонит | + |
| б | коагулопатии | + |
| в | канцероматоз брюшины | + |
| г | асцит | |

11. Системы для парентерального питания

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|-------------------|-----------------------------------------|
| а | «multi-bottle» | |
| б | сипинг | |
| в | «all-in-one» | |
| г | все перечисленные | + |

12. Режимы введения энтерального питания при помощи насоса

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------------|-----------------------------------------|
| а | болусное | + |
| б | прерывистое | + |
| в | непрерывное продленное | + |
| г | «all-in-one» | |

13. Анемия, при которой уровень гемоглобина составляет 74 г/л соответствует

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

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

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

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

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

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

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

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

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для от-метки правиль-ного ответа (+) |
|------------------------|------------------|-------------------------------------------|
| а | $\leq 0,5$ | + |
| б | 2,0 | |
| в | $\geq 0,5$ | |
| г | 0,2 | + |

18. Наиболее частыми возбудителями инфекций у больных с ФН являются

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для от-метки правиль-ного ответа (+) |
|------------------------|-----------------------|-------------------------------------------|
| а | вирусы | |
| б | бактерии | + |
| в | грибы | |
| г | все вышеперечисленные | |

19. В первой линии эмпирической антибактериальной терапии применяются:

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

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

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

21. При определении резистентности грибковой флоры рекомендовано назначение

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

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

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

23. Противопоказания к физической реабилитации онкологических больных

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------|
| а | наличие сопутствующих заболеваний | |
| б | наличие метастазов опухоли | + |
| в | пожилой возраст пациентов | |

24. Противопоказания к физической реабилитации онкологических больных

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| а | рецидив злокачественной опухоли | + |
| б | большой объем хирургического вмешательства | |
| в | большой временной промежуток между операцией и началом реабилитационных мероприятий | |

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

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

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

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

27. При проведении химиотерапии прослеживается в динамике

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

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

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

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

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

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

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

31. Четкая информация о проводившемся ранее лечении необходима

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| а | при назначении антигормонального лечения больным метастатическим раком молочной железы | + |
| б | при лечении больных с рецидивирующим лимфогранулематозом | + |
| в | при лечении больных мелкоклеточным раком легкого с использованием сочетания «циклофосфан + адриамицин (доксорубицин) + винкристин» | + |

32. Осложнения противоопухолевой химиотерапии можно классифицировать по

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------|
| а | степени выраженности | + |
| б | времени возникновения | + |
| в | преимущественному поражению органов и систем | + |
| г | специфичности поражения органов и систем | + |

33. К немедленным (острым) осложнениям химиотерапии относятся

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|-------------------------|-----------------------------------------|
| а | тошнота и рвота | |
| б | анафилактический шок | + |
| в | диарея | |
| г | гипертермия | |
| д | все ответы неправильные | |

34. Ранние побочные реакции (осложнения первого дня химиотерапии)

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|-----------------------|-----------------------------------------|
| а | стоматит | |
| б | нефротоксичность | |
| в | нейротоксичность | |
| г | тошнота и рвота | + |
| д | все ответы правильные | |

35. Какой цитостатик характеризуется уротоксичностью, вызывает лекарственный цистит

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

36. Какие цитостатики чаще всего вызывают пирогенные реакции

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для от-метки правиль-ного ответа (+) |
|------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------|
| а | адриамицин, фарморубин, карминоцин, рубомицин | |
| б | цисплатин, платин, карбоплатин | |
| в | блеоцин, блеомицетин, пепломицин | + |
| г | ломустин, кармустин, семустин | |
| д | циклофосфамид, ифосфамид | |

37. При использовании каких цитостатиков наблюдаются минимальные миелодепрессивные эффекты

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для от-метки правиль-ного ответа (+) |
|------------------------|------------------|-------------------------------------------|
| а | винкристин | + |
| б | блеомицин | + |
| в | проспидин | + |
| г | спиробромин | + |

38. Методы стимуляции кроветворения

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для от-метки правиль-ного ответа (+) |
|------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------|
| а | кортикостероиды | |
| б | гемотрансфузии в небольших объемах | |
| в | нуклеиновокислый натрий | |
| г | лейкоген, петоксил, батилол | |
| д | лейкомакс, неупоген и др. | + |

39. При лейкопении III ст. на фоне химиотерапии необходимо

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

40. Методы предупреждения алопеции при проведении химиотерапии

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

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

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| а | адриамицин (доксорубин) | + |
| б | винкристин, винбластин | + |
| в | эмбихин | + |
| г | митомидин С | + |
| д | при погрешностях внутривенного введения других цитостатиков | |

42. Нефротоксичность характерна для

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------|
| а | ифосфамида | |
| б | L-аспарагиназы | |
| в | тенипозид | |
| г | цисплатина | + |
| д | всех перечисленных цитостатиков | |

43. Методы предупреждения нефротоксичности

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|
| а | введения уромитексана (месны) | + |
| б | сосудорасширяющие средства | |
| в | ондансетрон, тропisetрон, гранisetрон | |
| г | внутривенное введение высоких доз дексазона | |
| д | ни одно из перечисленных средств | |

44. Нейротоксичность наблюдается при проведении химиотерапии

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

45. Флебиты с исходом во флебосклероз наблюдаются при проведении химиотерапии

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

46. Какие осложнения химиотерапии относятся к группе поздних

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

47. Отличия ранней кардиотоксичности от поздней

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

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

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

49. При применении каких цитостатиков может возникнуть лекарственный пульмоцит

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

50. К основным принципам химиотерапии опухолей относят

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

51. Колониестимулирующие факторы используют для

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

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

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

53. В основе дифференциальной диагностики первичных опухолей костей лежит

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

54. Первичные злокачественные опухоли костей необходимо дифференцировать

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

55. Для злокачественной опухоли кости наиболее характерны

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

56. Наиболее частым симптомом злокачественной опухоли кости является

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

57. Достаточным для установления диагноза злокачественной опухоли кости является

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

58. Характерные рентгенологические симптомы для злокачественной опухоли кости

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

59. Термин «симптоматическая терапия» означает

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

60. Суточная потребность организма в белках составляет

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

61. Показанием для применения витамина В₁₂ является

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

62. Наиболее частым возбудителем инфекционных осложнений у онкологических больных является

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

63. Не рекомендуются следующие сочетания

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

64. Для лечения вирусных инфекций (herpes zoster) используются

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

65. Что вызывают факторы роста

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

66. Какие злокачественные опухоли относятся к излечимым с помощью химиотерапии

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

67. Какие злокачественные опухоли относятся к группе резистентных к химиотерапии

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

68. Представители группы этилениминов

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

69. Представители группы производных нитрозомочевины

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

70. Представители группы антиметаболитов

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

71. Представители группы противоопухолевых препаратов «Растительные алкалоиды»

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

72. Антрациклиновые противоопухолевые антибиотики

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

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

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

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

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

75. Какими методами можно скомпенсировать осложнения высокодозной химиотерапии алкилирующими агентами

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

76. Основной целью адьювантной лекарственной терапии является

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

77. Какой вид лечения онкологических больных называется паллиативным

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

| | | |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| | гостных или угрожающих жизни симптомов и осложнений заболевания, | |
| д | вид лечения, после проведения которого в организме больного сохраняются проявления опухолевого заболевания | + |

78. Какой вид лечения онкологических больных называется радикальным

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

79. Какой вид лечения онкологических больных называется симптоматическим

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

80. Что не входит в триаду основных симптомов опухолей костей

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

81. Что уменьшает силу иммунного ответа в организме

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

82. Какова причина неэффективности иммунного ответа

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

83. Какова причина недостаточной эффективности иммунного ответа организма опухоленосителя

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

84. Какой из факторов определяет динамику развития злокачественной опухоли

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------|
| а | пол больного | |
| б | локализация опухоли | |
| в | состояние иммунной системы больного | + |

| | | |
|---|----------------------------|--|
| г | сопутствующая патология | |
| д | состояние окружающей среды | |

85. Где формируется иммунный ответ на чужеродные антигены

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|-------------------------|-----------------------------------------|
| а | в селезенке | + |
| б | в печени | |
| в | в предстательной железе | |
| г | в мягких тканях | |

86. Где формируется иммунный ответ на чужеродные антигены

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|-------------------------|-----------------------------------------|
| а | в лимфатических узлах | + |
| б | в печени | |
| в | в предстательной железе | |
| г | в мягких тканях | |

87. Где формируется иммунный ответ на чужеродные антигены

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|
| а | в скоплениях лимфоидных клеток кишечника | + |
| б | в печени | |
| в | в предстательной железе | |
| г | в мягких тканях | |

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

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

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

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

90. Какие злокачественные опухоли относятся к чувствительным к химиотерапии

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

91. Какие злокачественные опухоли относятся к группе резистентных к химиотерапии

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

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

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

93. Представители группы гонадолиберинов

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

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

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

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

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

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

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

97. Какие препараты можно отнести к модуляторам лечебного действия цитостатиков

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

98. Показания к назначению монокимиотерапии

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

99. Пример регионарной химиотерапии

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

100. Сущность неoadьювантной химиотерапии

| Поле для выбора ответа | Варианты ответов | Поле для отметки правильного ответа (+) |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| а | включение в схему химиотерапии новых противоопухолевых препаратов | + |
| б | использование новых методик химиотерапии (постоянная инфузионная химиотерапия, химиотерапия на фоне гипертермии и т.д.,) | + |
| в | назначение химиотерапии на фоне полной клинической ремиссии | + |

| | | |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| г | назначение химиотерапии на первом этапе специального лечения при местнораспространенных опухолях | + |
| д | назначение химиотерапии на первом этапе специального лечения при операбельных опухолях | |

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кучер М. А. Роль энтерального и парентерального питания при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых и подростков: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – 2011. – 22 с.

2. Луфт В. М. Энтеральное клиническое питание в интенсивной медицине: фармаконутриентная характеристика и возможности дифференцированного применения // Клин. анестезиология и реаниматология. – 2007. – Т. 4, № 5. – С. 1-15.

3. Мартинчик А. Н., Маев И. В., Петухов А. Б. Питание человека (основы нутрициологии). – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. – 572 с.

4. Приказ Минздрава РФ от 25.11.2002 № 363 «Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови» (зарегистрировано в Минюсте России 20.12.2002 № 4062).

5. Руководство по клиническому питанию / под ред. В. М. Луфта. – СПб.: Арт-Экспресс, 2016. – 484 с.

6. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. – 4-е изд., расшир. и доп. / под ред. Н. И. Переводчиковой, В. А. Горбуновой. – М.: Практическая медицина, 2015. – 688 с.

7. Салтанов А. И., Серегин Г. И. Некоторые проблемы энтерального питания в онкологии / Матер. 5-й Межрегион. конф. «Искусственное питание больных в медицине критических состояний». – СПб.: РСЗ АсПЭЦ, 2005. – С. 59-60.

8. Сельчук В. Ю., Абрамов М. Е., Лодыгина К. С. Внутривенные препараты железа для лечения анемии у онкологических больных с солидными опухолями // РМЖ. – 2013. – № 2. – С. 52.

9. Снеговой А. В. и др. Практические рекомендации по под-

держивающей терапии в онкологии // Российское общество клинической онкологии. – 2016. – С. 434-451.

10. Стуков А. Н., Гершанович М. Л., Бланк М. А., Бланк О. А., Вершинина С. Ф., Махнова Е. В., Семиглазова Т. Ю., Филатова Л. В., Чубенко В. А. Осложнения противоопухолевой терапии / под ред. М. Л. Гершановича, М. А. Бланка. – СПб.: Роза ветров, 2013. – 376 с.

11. Хабутия М. Ш., Попова Т. С., Салтанова А. И. Парентеральное и энтеральное питание: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 799 с.

12. Auerbach M., Ballard H., Glaspy J. Clinical update: intravenous iron for anemia // *Lancet*. – 2007. – Vol. 369. – P. 1502-1504.

13. Auerbach M., Ballard H., Trout J., McIlwain M., Ackerman A., Bahrain H. et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22, № 7. – P. 1301-1307.

14. Bohlius J., Wilson J., Seidenfeld J., Piper M., Schwarzer G., Sandercock J. et al. Recombinant human erythropoietin's and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2006. – Vol. 98. – P. 708-714.

15. Cerchietti L. C. A., Navigante A. H., Lutteral M. A. et al. Double-blinded, placebo-controlled trial on intravenous L-alanyl-L-glutamine in the incidence of oral mucositis following chemoradiotherapy in patients with head-and-neck cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2006. – № 65. – P. 1330-1337.

16. Galvez J., Rodriguez-Cabezas M. E., Zarzuelo A. Effects of dietary fiber on inflammatory bowel disease // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2005. – Vol. 6, № 49. – P. 601-608.

17. Glaspy J., Crawford J., Vansteenkiste J., Henry D., Rao S., Bowers P. et al. Erythropoiesisstimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes // *Br. J. Cancer.* – 2010. – Vol. 102. – P. 301-315.

18. Hedenus M., Birgegard G. The role of iron supplementation during epoetin treatment for cancer-related anemia // *Med. Oncol.* – 2009. – Vol. 26, № 1. – P. 105-115.

19. Hedenus M., Nasman P., Liwing J. Economic evaluation in Sweden of epoetin beta with intravenous iron supplementation in anemic patients with lymphoproliferative malignancies not receiving chemotherapy // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2008. – Vol. 33. – P. 365-374.

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

21. Hyltander A, et al. Supportive nutrition on recovery of metabolism, nutritional state, health-related quality of life, and exercise capacity after major surgery: a randomized study // *Clin. Gastroent. Hepatol.* – 2005. – P. 466-474.

22. Li Y., Ping X.L.Y., Liu Y.B. F, Li N.X.J. Clinical trial: prophylactic intravenous alanyl-glutamine reduces the severity of gastrointestinal toxicity induced by chemotherapy-a randomized crossover study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 1, № 30. – P. 452-458.

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

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

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

26. Knox L.S. Nutrition and cancer // *Nursing Clin. North. Am.* – 1995. – Vol. 1, № 18. – C. 97-109.

27. Kondrup J., Rasmussen H. H., Hamberg O. Nutritional Risk

Screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials // Clin. Nutr. – 2003. – Vol. 22. – P. 321-336.

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

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

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

31. Tisdale M. J. Cachexia in cancer patients // Nature Rev. Cancer – 2002. – № 2. – P. 862-871.

32. Tisdale M. J. Cancer cachexia: metabolic alterations and clinical manifestations // Nutrition. – 1997. – Vol. 1, № 13. – P. 1-7.

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