

# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

# ТЕРАПИЯ

№ **15** ТОМ 19  
**2023**

ОНКОЛОГИЯ, ГЕМАТОЛОГИЯ  
И РАДИОЛОГИЯ №1

Цитологическое исследование экссудатов серозных полостей в условиях многопрофильного стационара

8

Причины назначения противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» в онкологии

14

Профессиональные факторы в возникновении новообразований у портовых работников г. Новороссийска

18



umedp.ru

Свежие выпуски  
и архив журнала



# НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

## NOP2030.RU

**СОБИРАЕМ  
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ  
АНАЛИЗИРУЕМ**



Реклама



## ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация



Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018–2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии

Молочная железа (С50)  
ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА  
ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ  
ОТВЕТСТВОРНАЯ ТКАНЬ (С81-96) ГОРЛО  
Молочная железа (С73) ТРАХЕЯ, БРОНХИ, ЛЕГКОЕ  
Меланома кожи  
ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ  
ТЭТ/КТ СЛУЖБЫ СУБЪЕКТА  
ЦИКЛОТРО  
ПРОИЗВОДСТВО  
РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ  
Планарные диагностические гамма-камеры  
ЛИНЕЙНЫЕ УСКОРИТЕЛИ  
ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ  
СИНХРОНИЗАЦИЕЙ ДЛЯ КОНВЕНЦИОНАЛЬНОЙ  
ПО ДЫХАНИЮ ПАЦИЕНТА  
СИСТЕМА  
ДЛЯ  
АМПУЛЫ РАПЕ...  
news@nop2030.ru

# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



[umedp.ru/magazines](http://umedp.ru/magazines)



[elibrary.ru/contents](http://elibrary.ru/contents)



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармако-терапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале [umedp.ru](http://umedp.ru) и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно





# Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



## Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Реклама

Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**  
UMEDP.RU

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- [https://www.instagram.com/umedp\\_/](https://www.instagram.com/umedp_/)
- <https://www.youtube.com/umedportal>

Эффективная фармакотерапия. 2023.  
Том 19. № 15.  
Онкология, гематология и радиология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»  
127422, Москва, ул. Тимирязевская,  
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34  
www.medforum-agency.ru

Руководитель проекта  
«Онкология, гематология и радиология»  
А. РОДИОНОВА  
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

## Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),  
*член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), *д.м.н. (Москва)*  
Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*  
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*  
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.В. ГОРЕЛОВ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Н.А. ДАЙХЕС, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.В. КНЯЗЕВ, *д.м.н. (Москва)*  
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.М. КОРСУНСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.В. КУЗНЕЦОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.М. ЛЕСНЯК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*  
И.А. ЛОСКУТОВ, *д.м.н. (Москва)*  
Л.В. ЛУСС, *академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.Ю. МАЙЧУК, *д.м.н. (Москва)*  
А.Б. МАЛАХОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.Н. МИНУШКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.М. МКРТУМЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Н.М. НЕНАШЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Effective Pharmacotherapy. 2023.  
Volume 19. Issue 15.  
Oncology, Hematology & Radiology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency  
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation  
Phone: 7-495-2340734  
www.medforum-agency.ru

Advertising Manager  
'Oncology, Hematology & Radiology'  
A. RODIONOVA  
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

## Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),  
*Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), *MD, PhD (Moscow)*  
Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*  
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*  
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Nikolay A. DAIKHES, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Oleg V. KNYAZEV, *MD, PhD (Moscow)*  
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Grigory G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Olga M. LESNYAK, *Prof. MD, PhD (St. Petersburg)*  
Igor A. LOSKUTOV, *MD, PhD (Moscow)*  
Lyudmila V. LUSS, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Dmitry Yu. MAYCHUK, *MD, PhD (Moscow)*  
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Sergey Yu. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
David V. NEBIERIDZE, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Olga Sh. OYNOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

## Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)  
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

## Редакционный совет

### Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,  
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,  
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,  
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,  
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

### Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА,  
Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,  
И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

### Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,  
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,  
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,  
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,  
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

### Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,  
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,  
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,  
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,  
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

### Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,  
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

### Неврология и психиатрия

#### Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,  
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,  
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,  
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,  
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,  
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,  
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,  
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

#### Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,  
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,  
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

## Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

## Editorial Council

### Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,  
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,  
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,  
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,  
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

### Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA,  
N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,  
I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

### Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,  
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,  
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,  
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,  
V.A. MAKSIMOV, F Di MARIO

### Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,  
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,  
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,  
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,  
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

### Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,  
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

### Neurology and Psychiatry

#### Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,  
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,  
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,  
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,  
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,  
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSAYA, A.A. SKOROMETS,  
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEV, N.A. SHAMALOV,  
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

#### Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,  
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZNANOV,  
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

### **Онкология, гематология и радиология**

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,  
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,  
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, К.В. ОРЛОВА, И.Г. РУСАКОВ,  
В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

### **Офтальмология**

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,  
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МЯГКОВ, М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

### **Педиатрия**

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,  
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

### **Пульмонология и оториноларингология**

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,  
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

### **Ревматология, травматология и ортопедия**

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,  
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,  
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,  
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,  
Н.В. ЯРЫГИН

### **Урология и нефрология**

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,  
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,  
Е.М. ШИЛОВ

### **Эндокринология**

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,  
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,  
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,  
М.В. ШЕСТАКОВА

### **Эпидемиология и инфекции**

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,  
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,  
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

## Редакция

**Шеф-редактор** Т. ЧЕМЕРИС

**Выпускающие редакторы** Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС,  
С. ЧЕЧИЛОВА

**Журналисты** А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

**Корректор** Е. САМОЙЛОВА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

### **Oncology, Hematology and Radiology**

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,  
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,  
A.A. MESHCHERYAKOV, K.V. ORLOVA, I.G. RUSAKOV,  
V.F. SEMIGLAZOV, A.G. TURKINA

### **Ophthalmology**

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,  
N.I. KURYSHEVA, A.V. MYAGKOV, M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

### **Pediatrics**

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,  
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

### **Pulmonology and Otorhinolaryngology**

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,  
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

### **Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics**

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,  
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,  
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,  
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,  
N.V. YARYGIN

### **Urology and Nephrology**

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,  
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,  
Ye.M. SHILOV

### **Endocrinology**

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,  
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,  
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,  
M.V. SHESTAKOVA

### **Epidemiology and Infections**

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,  
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,  
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

## Editorial Staff

**Editor-in-Chief** T. CHEMERIS

**Commissioning Editors** N. FROLOVA, N. RAMOS,  
S. CHECHILOVA

**Journalists** A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

**Corrector** Ye. SAMOYLOVA

**Art Designers** T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Тираж 15 500 экз. Выходит 7 раз в год.  
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.  
Бесплатная подписка на электронную версию журнала  
на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных  
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов  
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть  
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским  
договором. Информация размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень  
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 15 500 copies. Published 7 times a year.  
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.  
Free subscription to the journal electronic version  
on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.  
Any reproduction of materials and their fragments is possible only  
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion  
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted  
with the instructions for authors and the public copyright agreement.  
The information is available on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed  
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

# Содержание

## Клиническая практика

- К.С. ПАВЛЮК, М.Г. ЛЕОНОВ, Е.Н. СЛАВНОВА,  
А.В. АКОБЯН, Т.В. СИНИЦКАЯ, О.В. ГОСПИРОВИЧ,  
Е.А. АРТЕМОВА  
Возможности цитологического исследования экссудатов  
серозных полостей в диагностике онкопатологии  
в условиях многопрофильного стационара 8

## Обзор

- Е.В. КАРАБИНА, Д.Д. САКАЕВА, О.Н. ЛИПАТОВ  
Причины назначения противоопухолевых лекарственных  
препаратов «вне инструкции» в онкологии 14

## Эпидемиологические исследования

- М.Г. ЛЕОНОВ, Е.С. ХАРБАНДАРИДИ, Г.А. РАХУБА,  
Д.Е. ИСТОМИНА, С.Н. ЧЕРНОВ  
Изучение роли профессиональных факторов  
в возникновении новообразований у работников  
портовых предприятий г. Новороссийска 18

## Медицинский форум

- Онкологический пациент с высоким индексом массы тела:  
особенности диагностики и терапии. Профилактика рака  
у женщин с ожирением 24
- Детоксикационное лечебное питание  
в онкологической практике 32

# Contents

## Clinical Practice

- K.S. PAVLYUK, M.G. LEONOV, E.N. SLAVNOVA,  
A.V. AKOBYAN, T.V. SINITSKAYA, O.V. GOSPIROVIC,  
E.A. ARTEMOVA  
Possibilities of Cytological Examination of Exudates  
from Serous Cavities in the Diagnosis of Oncopathology  
in a Multidisciplinary Hospital

## Review

- E.V. KARABINA, D.D. SAKAEVA, O.N. LIPATOV  
The Reasons for the Off-Label Use of Antitumor  
Drugs in Oncology

## Epidemiological Research

- M.G. LEONOV, E.S. KHARBANDARIDI, G.A. RAKHUBA,  
D.E. ISTOMIN, S.N. CHERNOV  
Study of the Role of Professional Factors  
in the Occurrence of Neoplasms in Employees  
of Port Enterprises of Novorossiysk

## Medical Forum

- Cancer Patient with High Body Mass Index:  
Features of Diagnostics and Therapy.  
Cancer Prevention in Obese Women
- Detox Medical Nutrition in Oncological  
Practice

# Акинзео®

## нетупитант/палоносетрон

**ПЕРВАЯ и ЕДИНСТВЕННАЯ**  
**ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ АНТИЭМЕТИКОВ**  
**ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТОШНОТЫ И РВОТЫ,**  
**ИНДУЦИРУЕМЫХ ХИМИОТЕРАПИЕЙ,**  
**ИМЕЮЩАЯ ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ**  
**В ОДНОЙ КАПСУЛЕ 1,2,\***



Комбинация палоносетрона – мощного антагониста 5-HT<sub>3</sub> рецепторов, и нетупитанта – высокоселективного длительно действующего антагониста NK<sub>1</sub> рецепторов<sup>1,3,4,6</sup>

Полный ответ\*\* на применение **Акинзео®** наблюдался у ~90%\*\*\* пациентов, получающих ВЭХТ с цисплатином<sup>5</sup>

\* Препарат Акинзео показан для профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением высокоэметогенной химиотерапии на основе цисплатина, и для профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением умеренноэметогенной химиотерапии

\*\* Полный ответ отсутствовал в применении резервной терапии (вещь medication)

\*\*\* Полный ответ наблюдался у 89,6% пациентов в течение обеих фаз ТРХТ в острую фазу – у 98,5%, в отсроченную фазу – у 90,4%<sup>5</sup>

Международное рандомизированное двойное слепое исследование фазы III в параллельных группах с участием 1455 пациентов, ранее не получавших химиотерапию и находившихся на умеренно эметогенной (антрациклин-циклофосфамид) химиотерапии. Оценивалась эффективность и безопасность однократной пероральной дозы комбинации нетупитанта 300 мг и палоносетрона 0,5 мг по сравнению с однократной пероральной дозой (0,5 мг) палоносетрона. Все пациенты также получали пероральный дексаметазон только в первый день (12 мг в группе «нетупитант+палоносетрон» и 20 мг в группе палоносетрона). Первичной конечной точкой эффективности был полный ответ (ПО, отсутствие рвоты, отсутствие потребности в применении резервной терапии) в течение отсроченной (25–120 ч) фазы в цикле<sup>15</sup>

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Акинзео® ЛП 005845 от 11.10.2019 (с изменениями от 17.01.2022).

2. Aspro M, et al. *Future Oncol*, 2019;15(10):1067-1084

3. Aspro M, et al. *Ann Oncol*, 2014;25(7):1328-33

4. Price K.L, et al. *ACS Chem Neurosci*, 2016 Dec 21;7(12):1641-1646.

5. Hesketh P.J, et al. *Ann Oncol*, 2014 Jul;25(7):1340-1346.

6. Gralla et al. 2014 pivotal trial as reference

**Краткая информация по медицинскому применению препарата АКИНЗЕО®. Регистрационный номер:** ЛП 005845 от 11.10.2019 (с изменениями от 17.01.2022). **Торговое наименование:** Акинзео®. **Международное непатентованное наименование (МНН):** Нетупитант + палоносетрон. **Лекарственная форма:** Капсулы, 300 мг + 0,5 мг. **Фармакогруппа/терапевтическая группа:** Противорвотное средство, серотониновых рецепторов (5-HT<sub>3</sub>) антагонист. Код АТХ: A04AA055. **Показания к применению:** Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением высокоэметогенной химиотерапии на основе цисплатина; профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением умеренной химиотерапии. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующим веществам или любому другому компоненту препарата. Детский возраст до 18 лет. Беременность. **С осторожностью:** у пациентов со склонностью к увеличению интервала QT. Беременность и период грудного вскармливания; Планирование беременности. Женщины, планирующие беременность, перед началом приема препарата рекомендуется убедиться в ее отсутствии. Необходимо принимать контрацептивы в течение 1 месяца после окончания терапии препаратом Акинзео®, Беременность. Исследования на животных показали токсическое воздействие нетупитанта на репродуктивную функцию, включая развитие тератогенного эффекта у кроликов. Применение препарата Акинзео® во время беременности противопоказано. Период грудного вскармливания. Неизвестно, выделяются ли палоносетрон или нетупитант в грудное молоко. Риск для новорожденного не исключен. Не следует применять препарат Акинзео® в период грудного вскармливания. После окончания терапии препаратом Акинзео® рекомендуется еще в течение 1 месяца воздерживаться от кормления грудью. **Способ применения и дозы:** Для перорального применения. Капсулу необходимо проглатывать целиком независимо от приема пищи. Одну капсулу принять примерно за один час до начала каждого цикла химиотерапии. При одновременном применении с препаратом Акинзео® рекомендуемая пероральная доза дексаметазона должна быть снижена на 50%. **Пациенты пожилого возраста.** Коррекция дозы для пациентов пожилого возраста не требуется. Пациенты старше 75 лет должны принимать препарат с осторожностью в связи с длительным периодом полувыведения активных веществ и ограниченным опытом применения у данной группы пациентов. **Дети.** Эффективность и безопасность применения препарата Акинзео® у детей не установлена. Препарат Акинзео® противопоказан у детей младше 18 лет. **Пациенты с нарушением функции почек.** Коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью от легкой до тяжелой степени не требуется. У пациентов с терминальной стадией заболевания почек, нуждающихся в гемодиализе, данные по эффективности и безопасности препарата Акинзео® у таких пациентов отсутствуют. Применение препарата Акинзео® таким пациентам не рекомендуется. **Пациенты с нарушением функции печени.** Коррекция дозы у пациентов с печеночной недостаточностью от легкой до умеренной степени не требуется. У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени препарат Акинзео® следует использовать с осторожностью в связи с ограниченностью данных о применении препарата Акинзео® у данной группы. **Побочные эффекты:** Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты препарата Акинзео® – головная боль (3,6%), запор (3,0%) и усталость (1,2%). Ни один из этих случаев не был серьезным. Профиль безопасности препарата Акинзео® оценивали в трех двойных слепых активированно-контролируемых исследованиях у 1169 онкологических, получающих по крайней мере один курс высоко- или умеренноэметогенной химиотерапии. **Инфекции и инвазии.** Редко: цистит. **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы.** Нечасто: нейтропения, лейкоцитоз; редко: лейкопения, лейкоцитоз. **Нарушения со стороны обмена веществ и питания.** Нечасто: снижение аппетита; редко: гипонатриемия. **Нарушения психики.** Нечасто: бессонница; редко: острый психоз, смена настроения, нарушение сна. **Нарушения со стороны нервной системы.** Часто: головная боль; нечасто: тошнота; редко: гипестезия. **Нарушения со стороны органов чувств.** Нечасто: головокружение; редко: конъюнктивит, размытое зрение. **Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.** Нечасто: атриовентрикулярная блокада первой степени, кардиомиопатия, нарушение проводимости сердца; редко: аритмия, атриовентрикулярная блокада второй степени, блокада ножек пучка Гиса, недостаточность митрального клапана, ишемия миокарда, желтуха, нарушение ритма. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.** Часто: запор; нечасто: боль в животе, диарея, диспепсия, метеоризм, тошнота; редко: дисфагия, обложенный язык. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей.** Нечасто: алопеция, крапивница. **Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани.** Редко: боль в спине. **Общие нарушения.** Часто: усталость; нечасто: астения; редко: жар, боль в груди, изменение вкуса/ощущения. **Случаи из исследований.** Нечасто: повышение уровня печеночных трансаминаз, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня креатинина в крови, удлиненный интервал QT в ЭКГ; редко: повышение уровня билирубина в крови, повышение уровня креатининфосфорнойазы в крови, снижение сегмента ST в ЭКГ, отклонение сегмента ST\* в ЭКГ, повышение уровня пропранолола. **Передозировка.** Специальной информации о передозировке препаратом Акинзео® при терапии нет. Из-за противорвотной активности нетупитанта и палоносетрона, рвота, вызванная лекарственными средствами, может быть неэффективной. В случае передозировки препаратом Акинзео® ввиду высокого объема распределения нетупитанта и палоносетрона диализ может быть неэффективен. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Запор. Так как палоносетрон может увеличивать время прохождения в кишечнике, пациентов, страдающих от запоров или с признаками подострой непроходимости кишечника, следует наблюдать после приема. **Серотониновый синдром.** Сообщения о случаях серотонинового синдрома с использованием 5-HT<sub>3</sub> антагонистов в качестве монотерапии, либо в сочетании с другими серотонинергическими лекарственными средствами, (в том числе селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторами обратного захвата норадреналина и серотонина (ИОЗНС)). Рекомендуется соответствующее наблюдение пациентов с серотониновым синдромом. **Синдром удлиненного интервала QT.** В исследовании ЭКГ у здоровых добровольцев принимавших нетупитант перорально по 200 или 600 мг, в сочетании с палоносетроном, 0,5 мг или 1,5 мг, клинически значимого влияния на параметры ЭКГ выявлено не было. Однако, поскольку препарат Акинзео® содержит антагонист рецепторов 5-HT<sub>3</sub>, следует проявлять осторожность при его одновременном приеме с лекарственными средствами, которые увеличивают интервал QT для пациентов, у которых диагностировалось, или может развиться удлинение интервала QT. За более подробной информацией о препарате обратиться к инструкции по медицинскому применению препарата Акинзео®, капсулы, 300 мг + 0,5 мг. ООО «Берлин-Хем/А. Менарини». Распространяется по лицензиям Хелсинг Хельска СА, Швейцария.

Распространяется по лицензиям Хелсинг Хельска СА, Швейцария. Для специалистов здравоохранения.

RU-AKY-06-2023-v01-print. Дата одобрения: 12.05.2023.

ООО «Берлин-Хем/А.Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б. Тел.: (495)-785-01-00, доб. 158; факс: (495)-785-01-01

**БЕРЛИН-ХЕМИ**  
**МЕНАРИНИ**



# Возможности цитологического исследования экссудатов серозных полостей в диагностике онкопатологии в условиях многопрофильного стационара

К.С. Павлюк<sup>1</sup>, М.Г. Леонов, д.м.н.<sup>2, 3</sup>, Е.Н. Славнова, д.м.н.<sup>4</sup>, А.В. Акобян<sup>1</sup>, Т.В. Синицкая<sup>1</sup>, О.В. Госпирович<sup>1</sup>, Е.А. Артемова<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Михаил Генрихович Леонов, novonko@yandex.ru

Для цитирования: Павлюк К.С., Леонов М.Г., Славнова Е.Н. и др. Возможности цитологического исследования экссудатов из серозных полостей в диагностике онкопатологии в условиях многопрофильного стационара. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (15): 8–12.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-15-8-12

*Цитологические критерии опухолей в выпотных жидкостях связаны с определенными субъективными трудностями, одной из которых является дифференциальная диагностика пролиферирующего мезотелия и злокачественных клеток.*

**Цель исследования** – показать возможности цитологического исследования экссудатов из серозных полостей в диагностике онкопатологии.

**Материал и методы.** За период 2018–2021 гг. цитологическому исследованию были подвергнуты 10 082 образца выпотных жидкостей серозных полостей: плевральной – 8166 (81%), абдоминальной – 1512 (15%), перикардальной – 404 (4%). Проводилось микроскопическое исследование традиционных препаратов, в сложных диагностических случаях выполнялось иммуноцитохимическое (ИЦХ) исследование.

**Результаты.** Традиционный цитологический метод анализа выпотных жидкостей показал наличие метастатических поражений серозных полостей у женщин в 672 случаях (58%), главным образом за счет прогрессирования рака молочной железы (26%). У мужчин в основном регистрировались плевриты за счет метастазирования аденокарциномы легкого – 266 случаев (23%). Применение ИЦХ-исследования повышало диагностическую точность цитологического метода с 62 до 93% и специфичность с 95 до 99%.

**Заключение.** Разработан алгоритм проведения ИЦХ-исследований, отличающихся по количеству используемых моноклональных антител, для определения гистологической формы злокачественной опухоли и органа – источника метастазирования. В ряде случаев при проведении ИЦХ-исследований двух-трех моноклональных антител может быть вполне достаточно для подтверждения гистологической формы опухоли. При необходимости можно выполнить дополнительные ИЦХ-исследования без значительных потерь времени на получение результатов.

**Ключевые слова:** иммуноцитохимия (ИЦХ), моноклональные антитела, злокачественные новообразования, плевральная жидкость, асцитическая жидкость, традиционная цитология, жидкостная цитология

## Введение

Значимость цитологического исследования в современной медицине бесспорна. В отличие от гистологического оно выполняется не на тканевом, а на клеточном уровне. Клиническая цитология отличается от других методов клинической лабораторной диагностики тем,

что ее целью является выявление атипичных клеток с установлением цитоморфологического диагноза при неопухолевых и опухолевых процессах. Определение на клеточном уровне признаков злокачественности экссудатов связано с некоторыми субъективными трудностями, одной из которых является дифферен-



циальная диагностика клеток мезотелия с признаками пролиферации и клеток, подозрительных по принадлежности к аденокарциноме. Выраженная реактивность серозного покрова полостей, десквамация и регенеративная способность мезотелия обуславливают большое разнообразие клеточного состава.

Необходимо отметить и тот факт, что нередко злокачественные клетки в экссудатах серозных полостей не удается обнаружить даже при поздних стадиях заболевания в силу недостаточного их количества в исследуемом материале [1]. В последнее время широкое внедрение метода жидкостной цитологии и иммуноцитохимического (ИЦХ) исследования позволило значительно снизить фактор субъективизма [2].

В связи с этим очень важно организовать оптимальный менеджмент в морфологических и клиничко-диагностических лабораториях (КДЛ), установить цитологические критерии дифференциальной диагностики опухолей при исследовании выпотных жидкостей и разработать алгоритм проведения ИЦХ-исследований. Признаки атипичности клеток при различных поражениях перекрещиваются с признаками злокачественности, что создает определенные трудности в идентификации природы поражения и может служить причиной ложноположительного или ложноотрицательного цитологического диагноза [3, 4].

Задача цитолога – донести до клинициста информацию о том, как важно соблюдать и выполнять пакет инструкций, сформированный в цитологической лаборатории, который представляет алгоритм направления биологического материала, приготовления цитологических препаратов, а также проведения микроскопического исследования и интерпретации полученных результатов.

*Цель исследования* – показать возможности цитологического исследования экссудатов серозных полостей в диагностике онкопатологии.

## Материал и методы

Работа выполнена на базе Центра грудной хирургии ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского» в КДЛ. За период 2018–2021 гг. цитологическому исследованию были подвергнуты 10 082 образца выпотной жидкости серозных полостей (плевральной – 8166 (81%), абдоминальной – 1512 (15%), перикардиальной – 404 (4%)) пациентов, находящихся на обследовании в поликлинических и других стационарных отделениях больницы по поводу подозрения на наличие злокачественного новообразования (чаще рака легкого).

Перед проведением пункции серозных полостей для оценки распространенности опухолевого процесса всем пациентам выполнялось комплексное обследование с использованием лучевых (ультразвуковое скани-

рование, рентгенологическое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография) и других диагностических методов. Пункции серозных полостей с диагностической и/или лечебной целью выполняли врачи-хирурги по общепринятым методикам.

К полученной выпотной жидкости добавляли антикоагулянт (раствор цитрата натрия 5% в расчете 5 мл на 100 мл жидкости или гепарин 1 мл (5000 МЕ) на 500 мл жидкости). При этом весь полученный экссудат направляли для исследования в КДЛ. На первом, преаналитическом этапе исследования медицинский лабораторный техник оценивал физико-химические свойства, наличие осадка до и после центрифугирования на обычной центрифуге. Стеклопрепараты для ИЦХ-исследования готовили двумя методами: жидкостным (с использованием предметных стекол с поли-L-лизиновым покрытием) на цитоцентрифуге Cytospin 4 и традиционным. Полученные микропрепараты фиксировали по методу Май – Грюнвальда и окрашивали по Романовскому – Гимзе.

На аналитическом этапе проводили микроскопическое исследование традиционных препаратов, в сложных диагностических случаях выполняли ИЦХ-исследование с использованием панели моно- или поликлональных антител различных фирм-производителей. Чаще всего использовали следующие панели антител: к общим цитокератинам (AE1/AE3), эпителиальному антигену Ber-EP4, раково-эмбриональному антигену, эпителиальному мембранному антигену, мезотелиальному антигену HBME-1, Vimentin, Calretinin, Mesotelin, тиреоидному фактору транскрипции 1 (TTF-1), цитокератинам (СК) 7, 20, 5/6, Napsin, CA-125, маркеру опухоли Вильмса (WT-1), хромогранину А, синаптофизину, CD56, рецепторам эстрогенов, рецепторам прогестерона, Melan A, S100, тиреоглобулину.

## Результаты

Как видно из табл. 1, в 2020 г. количество цитологических исследований в КДЛ уменьшилось на 34% в сравнении с 2019 г. Это связано с эпидемиологическими ограничениями, обусловленными новой коронавирусной инфекцией COVID-19. В 2021 г. количество исследований увеличилось на 12% в сравнении с 2020 г. Ретроспективный анализ результатов морфологического исследования, полученных с 2019 по 2021 г., показал, что традиционным цитологическим методом в выпотных жидкостях у женщин метастатические поражения серозных полостей (плевральной и абдоминальной) диагностировались чаще – 672 случая (58%) от общего количества метастатических поражений серозных полостей, главным образом за счет прогрессирования рака молочной железы (26%) (рис. 1). При этом опу-

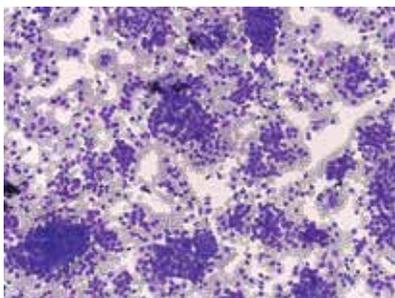
*Таблица 1. Количество цитологических исследований, проведенных в КДЛ ГБУЗ «НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского» (2018–2021 гг.)*

Цитологический материал	2018		2019		2020		2021	
	Количество	%	Количество	%	Количество	%	Количество	%
Всего исследований	48 308	100	47 403	98	31 911	66	38 030	78

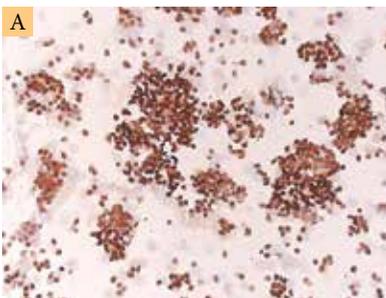


**Таблица 2. Верификация метастатических эксудатов при различных опухолях легких, диагностированных цитологическим и ИЦХ-исследованиями, подтвержденных данными патогистологического иммуногистохимического исследований**

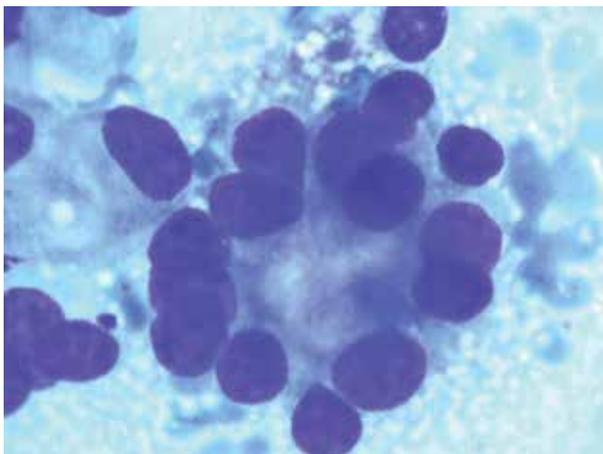
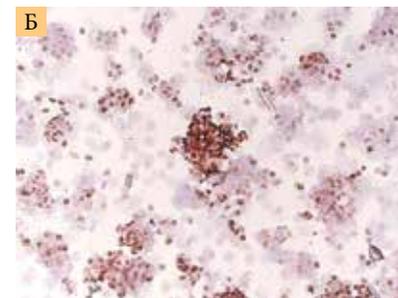
Плоскоклеточный рак	Аденокарцинома	Мелкоклеточный рак	НЭО	Всего
35 (25,36 %)	75 (54,35%)	16 (11,59%)	12 (8,70%)	138 (100%)



**Рис. 1. Цитограмма метастатического эксудата при раке молочной железы.  $\times 10$ , окраска по Романовскому – Гимзе**



**Рис. 2. ИЦХ-исследование метастатического эксудата при раке молочной железы: А – экспрессия ER (+); Б – экспрессия PR (+)**



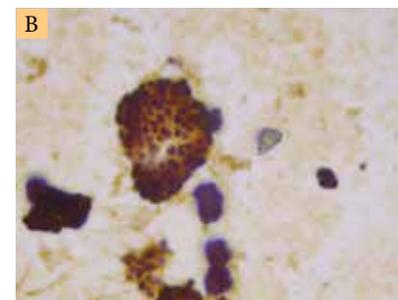
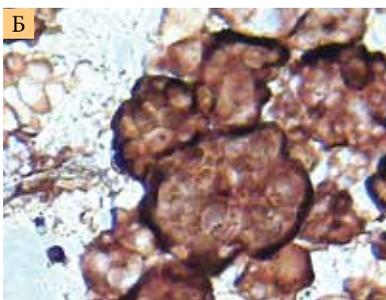
**Рис. 3. Цитограмма метастатического эксудата с наличием клеток аденокарциномы легкого.  $\times 100$ , окраска по Романовскому – Гимзе**

холевые клетки при проведении ИЦХ-исследования экспрессировали рецепторы эстрогенов и прогестерона (рис. 2). У мужчин метастатические плевриты были обусловлены в основном метастазированием аденокар-

циномы легкого – 266 случаев (23%) (рис. 3). При этом опухолевые клетки при проведении ИЦХ-исследования экспрессировали эпителиальный маркер Her-EP4 (+), цитокератины CK7 (+), TTF1 (+) (рис. 4).

По морфологической структуре метастатические эксудаты с наличием клеток аденокарциномы легкого выявлялись чаще (в 75 (54,3%) случаях), чем метастазы плоскоклеточного рака (35 (25,36%)). Метастатические эксудаты при остальных гистологических формах рака легких представлены меньшим числом наблюдений: мелкоклеточного рака (16 (1,59%)), нейроэндокринных опухолей (12 (8,7%)) (табл. 2).

В представленной табл. 2 цитологические и иммуногистохимические заключения, полученные при исследовании опухолей легкого, лимфатических узлов средостения и плевры, сопоставлены с результатами гистологического и иммуногистохимического исследования, что позволило оценить точность цитологического и ИЦХ-исследований при метастатических эксудатах опухолей различного гистогенеза (рис. 5–8). Наибольшие трудности дифференциальной диагностики возникали при воспалительных процессах и метастатических эксудатах, так как часто реактивно измененный мезотелий приобретает признаки атипии,



**Рис. 4. ИЦХ-исследование метастатического эксудата с наличием клеток аденокарциномы легкого: А – положительная экспрессия Her-EP4 (+) клетками аденокарциномы легкого; Б – положительная экспрессия CK7 (+) клетками аденокарциномы легкого; В – положительная экспрессия TTF1 (+) клетками аденокарциномы легкого**

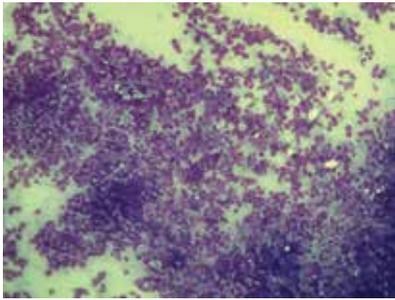


Рис. 5. Цитограмма метастатического экссудата при мелкоклеточном раке легкого.  $\times 10$ , окраска по Романовскому – Гимзе

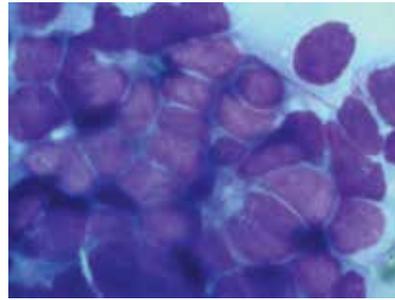


Рис. 6. Цитограмма метастатического экссудата при мелкоклеточном раке легкого.  $\times 100$ , окраска по Романовскому – Гимзе

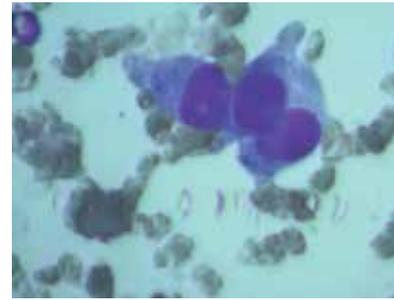


Рис. 7. Цитограмма метастатического экссудата при меланоме.  $\times 100$ , окраска по Романовскому – Гимзе

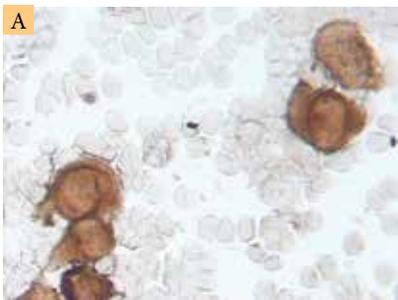


Рис. 8. Метастатический экссудат при меланоме. А – ИЦХ-исследование: положительная экспрессия MelanA (+) клетками меланомы; Б – ИЦХ-исследование: положительная экспрессия S100 (+) клетками меланомы

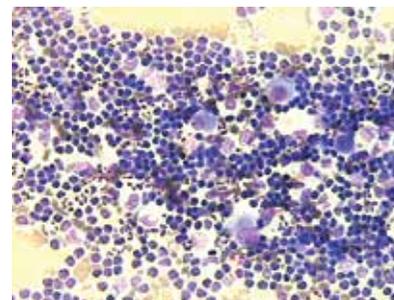
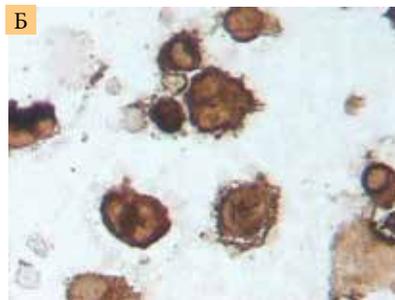


Рис. 9. Цитограмма реактивного выпота.  $\times 10$ , окраска по Романовскому – Гимзе

полиморфизма, что может вызвать ошибочное предположение о наличии метастазов злокачественного новообразования (рис. 9).

Во всех случаях при цитологическом заключении «метастатический экссудат с наличием клеток злокачественного новообразования» проводилось ИЦХ-исследование с использованием эпителиального маркера BerEp4 и/или CD 45 (LCA) и Vimentin. При положительной экспрессии BerEp4 и отрицательной – Vimentin цитолог делал заключение «метастатический экссудат с наличием клеток рака». При наличии плевральных экссудатов выполнялось ИЦХ-исследование с антигенами TTF1 (маркер для аденокарциномы легкого и рака щитовидной железы). В случае экспрессии TTF1(+) и отсутствия экспрессии тиреоглобулина (-) делалось заключение: «метастатический экссудат с наличием клеток аденокарциномы легкого». Необходимо помнить, что тиреоглобулин в клетках опухоли легкого всегда отрицательный. В случае положительной экспрессии TTF1 (+) и тиреоглобулина (+) опухолевыми клетками цитологическое заключение: «метастатический экссудат с наличием клеток папиллярного или фолликулярного рака щитовидной железы».

В результате проведенного морфологического исследования 5800 экссудатов, собранных за последние три года, в 20% случаев выпотная жидкость из серозных полостей была обусловлена наличием злокачественного процесса, в 30% – воспалительным генезом и в 35% – лимфоидным характером (табл. 3).

Таким образом, применение ИЦХ-исследования в сложных случаях повышает диагностическую точность цитологического метода диагностики метастатических экссудатов с 62 до 93% и специфичность с 95 до 99%. Необходимо отметить, что правильно классифицировать плевральный выпот по клеточному составу с использованием только цитологического исследования можно при туберкулезе легких; плеврите, обусловленном пневмонией; синдроме трансудата у пациентов с сердечно-сосудистой недостаточностью. Выпотная жидкость у пациентов с плевритами неопухоловой этиологии имеет мезотелиально-лимфоцитарный, гранулоцитарно-макрофагальный, макрофагально-гистиоцитарный клеточный состав.

### Заключение

Цитологическое исследование жидкостей серозных полостей составляет важную часть в повседневной работе цитологической лаборатории и является

Таблица 3. Морфологическая характеристика выпотных жидкостей (n = 5800)

Характер выпота	Количество исследований	%
Выпот лимфоидного характера	2030	35
Выпот воспалительного характера	1740	30
Выпот с наличием клеток злокачественного новообразования	1160	20
Прочие	870	15
Всего	5800	100



одним из методов морфологической диагностики патологического процесса. Исследование выпотных жидкостей позволяет врачу получить информацию о патогенезе образования выпота, корректно выбрать тактику лечения и спрогнозировать динамику развития заболевания.

Сформированный продуктивный клиническо-лабораторный диалог значительно повышает информативность цитологической диагностики. Проанализировав результаты использования различных подходов, отличающихся по количеству используемых моно- или поликлональных антител для определения гистологической формы и органной принадлежности

опухоли, мы разработали алгоритм проведения ИЦХ-исследования выпотных жидкостей. А именно: цитолог после просмотра материала, приготовленного традиционным методом, может принимать абсолютно взвешенные поэтапные решения о дальнейших диагностических действиях. В отдельных конкретных случаях проведения ИЦХ-исследования двух-трех моноклональных антител может быть вполне достаточно для определения гистологической формы опухоли и ее органной принадлежности, а при необходимости нужно выполнить дополнительные ИЦХ-исследования без значительных потерь времени в получении результатов. ☺

## Литература

1. Леонов М.Г., Новик В.И., Беляева С.А. и др. Цитологическая диагностика рака яичников: пособие для врачей. Краснодар: ООО «Три-Мил», 2016. 28 с.
2. Egan A.M., McPhillips D., Sarkar S., et al. Malignant pleural effusion. QJM. 2014; 107 (3): 179–184. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hct245>.
3. Борисова О.В. Современные возможности цитологического метода при исследовании экссудатов из серозных полостей: дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 194 с. <https://www.disscat.com/content/sovremennyye-vozmozhnosti-tsitologicheskogo-metoda-v-issledovanii-pleuralnykh-i-peritonealnykh>.
4. Волченко Н.Н., Борисова О.В. Диагностика злокачественных опухолей по серозным полостям: цитологический атлас. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 144 с. <https://www.labirint.ru/books/559863/>.

## Possibilities of Cytological Examination of Exudates from Serous Cavities in the Diagnosis of Oncopathology in a Multidisciplinary Hospital

K.S. Pavlyuk<sup>1</sup>, M.G. Leonov, PhD<sup>2,3</sup>, E.N. Slavnova, PhD<sup>4</sup>, A.V. Akobyan<sup>1</sup>, T.V. Sinitskaya<sup>1</sup>, O.V. Gospirovich<sup>1</sup>, E.A. Artemova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Krasnodar Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after S.V. Ochapovsky

<sup>2</sup> Novorossiysk Oncological Dispensary No. 3

<sup>3</sup> Kuban State Medical University

<sup>4</sup> P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute

Contact person: Mikhail G. Leonov, [novonko@yandex.ru](mailto:novonko@yandex.ru)

*Cytological criteria of tumors in exudate fluids are associated with certain subjective difficulties, one of which is the differential diagnosis of proliferating mesothelial and malignant neoplasm cells.*

**The study aimed** to show the possibilities of cytological examination of exudates from serous cavities in the diagnosis of oncopathology.

**Material and methods.** From 2018 to 2021, 10,082 serous cavity effusions (pleural – 8,166 (81%), abdominal cavity – 1,512 (15%), pericardial – 404 (4%)) were included in the cytological examination. Microscopic examination of traditional preparations was carried out, and immunocytochemical (ICC) examination was carried out in difficult diagnostic situations.

**Results.** Analysis of the study showed that by the traditional cytological method in effusion fluids in women, metastatic lesions of the serous cavities were diagnosed in 672 cases (58%), mainly due to the progression of breast cancer (26%). In men, pleurisy was mainly due to metastasis of adenocarcinoma of the lung – 266 cases (23%). ICC research increased the diagnostic accuracy of cytological examination by 62–93% and the specificity – by 95–99%.

**Conclusions.** An algorithm has been developed for conducting ICS studies, differing in the number of monoclonal antibodies used, to determine the histological form of a malignant tumor and the source organ of metastasis. In specific cases, conducting ICR studies with 2–3 monoclonal antibodies may be quite enough to confirm the histological form of the tumor and, where necessary, perform additional ICR studies without significant loss of time for obtaining results.

**Key words:** immunocytochemistry (ICC), monoclonal antibodies, malignant tumors, pleural fluid, ascitic fluid, conventional cytology, liquid-based cytology

# ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТОШНОТЫ И РВОТЫ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ<sup>1</sup>



## Оницит<sup>®</sup>

палонсетрона гидрохлорид для инъекций  
0,25 мг/5 мл

**ДЛИТЕЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА  
В ТЕЧЕНИЕ 5 ДНЕЙ<sup>2</sup>**



Полный ответ в острой фазе у 81% пациентов<sup>3,\*</sup>



1 инъекция = 5 дней профилактики<sup>2</sup>



Рекомендован международными  
и российскими клиническими протоколами<sup>4-7</sup>



Применяется у детей с 1 месяца<sup>1</sup>

\* Многоцентровое рандомизированное двойное слепое стратифицированное исследование III фазы (N = 570). Пациенты были рандомизированы для получения палонсетрона в дозе 0,25 мг или 0,75 мг либо ондансетрона в дозе 32 мг внутривенно однократно за 30 мин до начала умеренно эметогенной химиотерапии. Первичной конечной точкой была доля пациентов, у которых не было рвотных эпизодов и потребности в применении резервных препаратов (полный ответ, ПО) в течение 24 часов после введения химиотерапии (острая фаза). Вторичные конечные точки включали эффективность во время отсроченной фазы (≤5 дней после химиотерапии) и общую переносимость. Полный ответ на однократное внутривенное введение палонсетрона в дозе 0,25 мг при умеренноэметогенной химиотерапии (отсутствие рвоты и отсутствие потребности в резервном препарате) в острой фазе (0–24 ч) наблюдался у 81% пациентов, в отсроченной фазе (24–120 ч) — у 74,1% пациентов, совокупно у 78,5% пациентов. В доклинических исследованиях палонсетрона в дозах 0–120 мг/кг у крысы и у обезьяны не выявлено эмбриотоксичности. Побочные реакции оценивались у пациентов детской популяции, получавших до 4 циклов химиотерапии. **Часто наблюдаемые побочные реакции** (от > 1/100 до < 1/100): со стороны сердечно-сосудистой системы: удлинение интервала QT на электрокардиограмме, нарушение проводимости, синусовая тахикардия; со стороны нервной системы: головная боль. **Нечасто наблюдаемые побочные реакции** (от > 1/1000 до < 1/100): со стороны сердечно-сосудистой системы: диспепсия, боль в животе, сухость слизистой оболочки рта, метеоризм, понижение аппетита, анорексия, икота, боль в верхней части живота; со стороны мочевыделительной системы: задержка мочи, глюкозурия; со стороны кожи и подкожной ткани: алергический дерматит, зудящая сыпь; со стороны костно-мышечной системы: артралгия; со стороны органов чувств: раздражение глаз, амблиопия, ухудшение зрения, шум в ушах; изменение лабораторных показателей: гипо- или гиперкальциемия, гипонатриемия, гипохлоремия, гипербилирубинемия, нарушение метаболизма; прочие: повышенная утомляемость, слабость, повышение температуры тела, привкус — чувство «жара», гриппоподобный синдром. **Очень редко наблюдаемые побочные реакции** (< 1/10000): со стороны иммунной системы: гиперчувствительность, анафилактический (анафилактикоидный) шок и реакции. **Реакции в месте введения препарата:** жжение, уплотнение, дискомфорт и боль. **Дети и подростки в возрасте от 1 месяца до 17 лет.** В клинических исследованиях у детей по профилактике и лечению тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно и высокоэметогенной), 402 пациента получали однократную дозу палонсетрона (0,003 мг/кг, 0,01 мг/кг или 0,02 мг/кг). Следующие частые или нечастые побочные реакции были зарегистрированы при приеме препарата Оницит<sup>®</sup>, ни одна из данных реакций не вышла в группу частотности > 1%. Побочные реакции оценивались у пациентов детской популяции, получавших до 4 циклов химиотерапии. **Часто наблюдаемые побочные реакции** (от > 1/100 до < 1/100): со стороны нервной системы: головная боль. **Нечасто наблюдаемые побочные реакции** (от > 1/1000 до < 1/100): со стороны сердечно-сосудистой системы: удлинение интервала QT на электрокардиограмме, нарушение проводимости, синусовая тахикардия; со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, дискINESИЯ; со стороны кожи и подкожной ткани: алергический дерматит, зуд, крапивница, кожные реакции; прочие: повышение температуры тела, реакция в месте введения препарата (жжение, уплотнение, боль). **ПРЕДОЗИРОВКА.** До настоящего времени случаев передозировки отмечено не было, тем не менее, при усилении какого-либо из указанных побочных эффектов, необходимо провести симптоматическую терапию. При маловероятном случае передозировки, рекомендуется проведение поддерживающей терапии. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ.** Палонсетрон главным образом метаболизируется изоферментом CYP2D6, при участии также изоферментов CYP3A4 и CYP1A2. В применяемых концентрациях палонсетрон не угнетает и не стимулирует образование цитохрома P450. **Метоклопрамид:** в клинических исследованиях не было выявлено взаимодействия палонсетрона с метоклопрамидом, который является ингибитором изофермента CYP2D6. **Ингибиторы и индукторы изофермента CYP2D6:** возможно совместное применение с дексаметазоном и рифампицином (индукторы изофермента CYP2D6), в амбулаторном, хлорпромазином, циметидином, доксорубином, флуоксетином, галоперидолом, пароксетином, хинидином, ранитидином, ритонавиром, сертралином и тербинафином (ингибиторы изофермента CYP2D6). **Глюкокортикостероиды:** совместное применение с глюкокортикостероидами безопасно. **Другие лекарственные препараты:** возможно применение вместе с анальгетиками, спазмолитическими, антихолинэргическими препаратами, другими противорвотными средствами. **Противоопухолевые препараты:** палонсетрон не снижает активность противоопухолевых препаратов (цисплатин, циклофосфамид, цитарабин, доксорубин, митоминин). **Серотонинергические препараты:** одновременное применение палонсетрона с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и нордренадина повышает риск развития серотонинергического синдрома (измененное состояние сознания, нестабильность функции периферической нервной системы и нервно-мышечные нарушения). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Оницит<sup>®</sup> может вызвать увеличение времени прохождения содержимого по кишечнику. Поэтому требуется специальный контроль состояния пациентов с симптомами подострой непроходимости кишечника или запорами в анамнезе. В связи с приемом палонсетрона в дозе 750 мг выявлены два случая развития запора с колостазом, потребовавшие госпитализации пациентов. Во всех исследуемых дозах палонсетрон не вызывал клинически значимого удлинения интервала QT (QTc). Специальное исследование с акцентом на оценку влияния на интервал QT/QTc было проведено при участии здоровых добровольцев для получения исчерпывающих данных, демонстрирующих влияние палонсетрона на интервал QT/QTc. Однако, как и в случае других антагонистов рецепторов 5-HT<sub>3</sub>, следует соблюдать осторожность при применении палонсетрона у пациентов с удлинением или вероятностью возникновения удлинения интервала QT, включая пациентов с личным или семейным анамнезом удлинения интервала QT, с нарушениями электролитного баланса, застойной сердечной недостаточностью, брадикардиями, нарушениями проводимости и пациентов, получающих антиаритмические препараты или другие лекарственные средства, которые вызывают удлинение интервала QT или с нарушениями электролитного баланса. Перед применением антагонистов рецепторов 5-HT<sub>3</sub> необходимо скорректировать гипокальциемию и гипомагниемии. Были получены сообщения о серотонинергическом синдроме при применении антагонистов 5-HT<sub>3</sub> в качестве монотерапии или в комбинации с другими серотонинергическими препаратами (включая селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина-норадренадина (ИОЗСН)). Поэтому, рекомендуется надлежащее наблюдение пациентов в отношении симптомов, сходных с серотонинергическим синдромом. Препарат Оницит<sup>®</sup> не следует назначать для профилактики или лечения тошноты и рвоты после проведения химиотерапии, за исключением случаев проведения другой химиотерапии. Один флакон препарата содержит менее чем 1 ммоль натрия (23 мг), т.е. не содержит натрия. В доклинических исследованиях палонсетрон только в очень высоких концентрациях может блокировать ионные каналы, участвующие в деполаризации и реполяризации желудочков, а также пролонгировать продолжительность потенциала действия. Влияние палонсетрона на интервал QT оценивалось в двойном слепом рандомизированном исследовании в параллельных группах с применением плацебо и положительным контролем (моксифлоксацином) у взрослых мужчин и женщин. Целью являлась оценка эффектов ЖК палонсетрона, вводимого внутривенно в однократных дозах 0,25 мг, 0,75 мг или 2,25 мг 221 здоровым добровольцам. Исследование не продемонстрировало влияния на продолжительность интервала QT/QTc, а также на любой другой интервал ЖК в дозах до 2,25 мг. Клинически значимых изменений ЧСС, атриовентрикулярной проводимости и сердечной реполяризации отмечено не было. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА.** По рецепту.

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения ОНИЦИТ.** Регистрационный номер: ЛП 000716 от 29.09.2011 (обновлено 12.07.2022). Торговое название препарата: Оницит<sup>®</sup>. Международное непатентованное название: палонсетрон (palonosetron). **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у взрослых, при первичном и повторном курсах; профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у детей и подростков в возрасте от 1 месяца до 17 лет, при первичном и повторном курсах. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к палонсетрону либо к другим компонентам препарата; беременность и период кормления грудью; детский возраст до 1 месяца. **СОСТОРОЖНОСТЬ.** Следует соблюдать осторожность при назначении пациентам: с реакцией гиперчувствительности к другим антагонистам 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов; с нарушением сердечного ритма и проводимости, получающим антиаритмические средства и бета-адреноблокаторы, и пациентам со значительными нарушениями электролитного баланса; со склонностью к увеличению интервала QT (врожденный синдром удлинения интервала QT). **ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ.** Дети и подростки в возрасте от 1 месяца до 17 лет: данные фармакокинетики были получены в подгруппе пациентов детского возраста с онкологическими заболеваниями (n = 280) после внутривенного введения однократной дозы палонсетрона (0,01 мг/кг или 0,02 мг/кг). При повышении дозы от 0,01 мг/кг до 0,02 мг/кг наблюдалось дозозависимое увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC<sub>0-∞</sub>). После внутривенного введения однократной дозы палонсетрона 0,02 мг/кг, максимальные концентрации в плазме (C<sub>max</sub>) в конце 15-й минуты введения сильно варьировались во всех возрастных группах и были ниже у пациентов моложе 6 лет, чем у пациентов более старшего детского возраста. Средний период полувыведения составил 29,5 часов во всех возрастных группах и варьировался от 20 до 30 часов во всем возрастным группам после введения 0,02 мг/кг. Общий клиренс в организме (л/ч/кг) у пациентов в возрасте от 12 до 17 лет соответствовал клиренсу у здоровых взрослых пациентов. Отсутствовали значительные различия в объеме распределения (л/кг). Пациенты с почечной недостаточностью: коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью не требуется. Нет данных о применении препарата Оницит<sup>®</sup> у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, у которых осуществляется гемодиализ. Пациенты с печеночной недостаточностью: коррекция дозы у пациентов с печеночной недостаточностью не требуется. Пациенты пожилого возраста: коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** Исследования на животных не показывают прямое или опосредованное влияние на беременность, развитие эмбриона/плода, родоразрешение или постнатальное развитие. Клинические исследования по применению палонсетрона во время беременности не проводились. Препарат не рекомендуется применять во время беременности. Грудное вскармливание. Поскольку нет данных о выделении палонсетрона в грудное молоко, во время лечения кормление грудью должно быть прекращено. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у взрослых. Препарат Оницит<sup>®</sup> вводится внутривенно в течение не менее 30 секунд до начала химиотерапии. Эффект препарата по предотвращению тошноты и рвоты, вызываемых проведением химиотерапии, возрастает при одновременном назначении глюкокортикостероидов. **Профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у детей и подростков в возрасте от 1 месяца до 17 лет.** Препарат Оницит<sup>®</sup> вводится внутривенно в течение не менее 15 минут в дозе 0,02 мг/кг (максимально до 1,5 мг) за 30 минут до начала химиотерапии. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Часто встречаемые побочные реакции** (от > 1/100 до < 1/10): головная боль — до 9%; головокружение, запор — до 5%; диарея. **Нечасто наблюдаемые побочные реакции** (от > 1/1000 до < 1/100): со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, брадикардия, понижение артериального давления (АД), extrasystoles, миокардиальная ишемия, синусовая тахикардия, синусовая аритмия, суправентрикулярные extrasystoles, удлинение QT интервала, повышение АД; изменение окраски вен, варикозное расширение вен; со стороны нервной системы: сонливость, бессонница, парестезия, периферическая чувствительная нейропатия, чувство беспокойства, эйфория, гиперсемия; со стороны пищеварительной системы: диспепсия, боль в животе, сухость слизистой оболочки рта, метеоризм, понижение аппетита, анорексия, икота, боль в верхней части живота; со стороны мочевыделительной системы: задержка мочи, глюкозурия; со стороны кожи и подкожной ткани: алергический дерматит, зудящая сыпь; со стороны костно-мышечной системы: артралгия; со стороны органов чувств: раздражение глаз, амблиопия, ухудшение зрения, шум в ушах; изменение лабораторных показателей: гипо- или гиперкальциемия, гипонатриемия, гипохлоремия, гипербилирубинемия, нарушение метаболизма; прочие: повышенная утомляемость, слабость, повышение температуры тела, привкус — чувство «жара», гриппоподобный синдром. **Очень редко наблюдаемые побочные реакции** (< 1/10000): со стороны иммунной системы: гиперчувствительность, анафилактический (анафилактикоидный) шок и реакции. **Реакции в месте введения препарата:** жжение, уплотнение, дискомфорт и боль. **Дети и подростки в возрасте от 1 месяца до 17 лет.** В клинических исследованиях у детей по профилактике и лечению тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно и высокоэметогенной), 402 пациента получали однократную дозу палонсетрона (0,003 мг/кг, 0,01 мг/кг или 0,02 мг/кг). Следующие частые или нечастые побочные реакции были зарегистрированы при приеме препарата Оницит<sup>®</sup>, ни одна из данных реакций не вышла в группу частотности > 1%. Побочные реакции оценивались у пациентов детской популяции, получавших до 4 циклов химиотерапии. **Часто наблюдаемые побочные реакции** (от > 1/100 до < 1/100): со стороны нервной системы: головная боль. **Нечасто наблюдаемые побочные реакции** (от > 1/1000 до < 1/100): со стороны сердечно-сосудистой системы: удлинение интервала QT на электрокардиограмме, нарушение проводимости, синусовая тахикардия; со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, дискINESИЯ; со стороны кожи и подкожной ткани: алергический дерматит, зуд, крапивница, кожные реакции; прочие: повышение температуры тела, реакция в месте введения препарата (жжение, уплотнение, боль). **ПРЕДОЗИРОВКА.** До настоящего времени случаев передозировки отмечено не было, тем не менее, при усилении какого-либо из указанных побочных эффектов, необходимо провести симптоматическую терапию. При маловероятном случае передозировки, рекомендуется проведение поддерживающей терапии. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ.** Палонсетрон главным образом метаболизируется изоферментом CYP2D6, при участии также изоферментов CYP3A4 и CYP1A2. В применяемых концентрациях палонсетрон не угнетает и не стимулирует образование цитохрома P450. **Метоклопрамид:** в клинических исследованиях не было выявлено взаимодействия палонсетрона с метоклопрамидом, который является ингибитором изофермента CYP2D6. **Ингибиторы и индукторы изофермента CYP2D6:** возможно совместное применение с дексаметазоном и рифампицином (индукторы изофермента CYP2D6), в амбулаторном, хлорпромазином, циметидином, доксорубином, флуоксетином, галоперидолом, пароксетином, хинидином, ранитидином, ритонавиром, сертралином и тербинафином (ингибиторы изофермента CYP2D6). **Глюкокортикостероиды:** совместное применение с глюкокортикостероидами безопасно. **Другие лекарственные препараты:** возможно применение вместе с анальгетиками, спазмолитическими, антихолинэргическими препаратами, другими противорвотными средствами. **Противоопухолевые препараты:** палонсетрон не снижает активность противоопухолевых препаратов (цисплатин, циклофосфамид, цитарабин, доксорубин, митоминин). **Серотонинергические препараты:** одновременное применение палонсетрона с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и нордренадина повышает риск развития серотонинергического синдрома (измененное состояние сознания, нестабильность функции периферической нервной системы и нервно-мышечные нарушения). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Оницит<sup>®</sup> может вызвать увеличение времени прохождения содержимого по кишечнику. Поэтому требуется специальный контроль состояния пациентов с симптомами подострой непроходимости кишечника или запорами в анамнезе. В связи с приемом палонсетрона в дозе 750 мг выявлены два случая развития запора с колостазом, потребовавшие госпитализации пациентов. Во всех исследуемых дозах палонсетрон не вызывал клинически значимого удлинения интервала QT (QTc). Специальное исследование с акцентом на оценку влияния на интервал QT/QTc было проведено при участии здоровых добровольцев для получения исчерпывающих данных, демонстрирующих влияние палонсетрона на интервал QT/QTc. Однако, как и в случае других антагонистов рецепторов 5-HT<sub>3</sub>, следует соблюдать осторожность при применении палонсетрона у пациентов с удлинением или вероятностью возникновения удлинения интервала QT, включая пациентов с личным или семейным анамнезом удлинения интервала QT, с нарушениями электролитного баланса, застойной сердечной недостаточностью, брадикардиями, нарушениями проводимости и пациентов, получающих антиаритмические препараты или другие лекарственные средства, которые вызывают удлинение интервала QT или с нарушениями электролитного баланса. Перед применением антагонистов рецепторов 5-HT<sub>3</sub> необходимо скорректировать гипокальциемию и гипомагниемии. Были получены сообщения о серотонинергическом синдроме при применении антагонистов 5-HT<sub>3</sub> в качестве монотерапии или в комбинации с другими серотонинергическими препаратами (включая селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина-норадренадина (ИОЗСН)). Поэтому, рекомендуется надлежащее наблюдение пациентов в отношении симптомов, сходных с серотонинергическим синдромом. Препарат Оницит<sup>®</sup> не следует назначать для профилактики или лечения тошноты и рвоты после проведения химиотерапии, за исключением случаев проведения другой химиотерапии. Один флакон препарата содержит менее чем 1 ммоль натрия (23 мг), т.е. не содержит натрия. В доклинических исследованиях палонсетрон только в очень высоких концентрациях может блокировать ионные каналы, участвующие в деполаризации и реполяризации желудочков, а также пролонгировать продолжительность потенциала действия. Влияние палонсетрона на интервал QT оценивалось в двойном слепом рандомизированном исследовании в параллельных группах с применением плацебо и положительным контролем (моксифлоксацином) у взрослых мужчин и женщин. Целью являлась оценка эффектов ЖК палонсетрона, вводимого внутривенно в однократных дозах 0,25 мг, 0,75 мг или 2,25 мг 221 здоровым добровольцам. Исследование не продемонстрировало влияния на продолжительность интервала QT/QTc, а также на любой другой интервал ЖК в дозах до 2,25 мг. Клинически значимых изменений ЧСС, атриовентрикулярной проводимости и сердечной реполяризации отмечено не было. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА.** По рецепту.





<sup>1</sup> Тульский областной  
клинический  
онкологический  
диспансер

<sup>2</sup> Башкирский  
государственный  
медицинский  
университет

<sup>3</sup> Клинический  
госпиталь  
«Мать и дитя»

# Причины назначения противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» в онкологии

Е.В. Карабина<sup>1, 2</sup>, Д.Д. Сакаева, д.м.н.<sup>2, 3</sup>, О.Н. Липатов, д.м.н.<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Елена Владимировна Карабина, kev-251@yandex.ru

Для цитирования: Карабина Е.В., Сакаева Д.Д., Липатов О.Н. Причины назначения противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» в онкологии. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (15): 14–17.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-15-14-17

*Интеграция прецизионной диагностики и терапии в рутинную практику онкологов, активное применение ингибиторов иммунных контрольных точек для лечения злокачественных новообразований, совершенствование методов диагностики редких форм злокачественных новообразований потенциально увеличивают риск количества агностического применения противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции». Существование указанных тенденций в условиях возрастающего числа регистраций новых противоопухолевых агентов и показаний требует активного изучения причин назначения онкологами противоопухолевых лекарственных препаратов не в соответствии с инструкцией. Изучение причин применения лекарственных препаратов «вне инструкции» в онкологии позволит получить детальную информацию о целесообразности и безопасности подобных назначений у пациентов со злокачественными новообразованиями на разных этапах лечения опухолевого процесса. Данная статья посвящена осмыслению причин назначения противоопухолевых лекарственных препаратов не в соответствии с инструкцией по медицинскому применению в онкологии.*

**Ключевые слова:** off-label, противоопухолевая лекарственная терапия, злокачественные новообразования, онкология

## Введение

Применение лекарственных препаратов «вне инструкции» (off-label) весьма распространено в онкологии [1–5]. Интеграция прецизионной диагностики и терапии в рутинную практику онкологов, активное применение ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ) для лечения злокачественных новообразований (ЗНО), совершенствование методов диагностики редких форм ЗНО потенциально увеличивают риск количества агностического применения противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции». Существование указанных тенденций в условиях возрастающего числа регистраций новых противоопухолевых агентов и показаний требует активного изучения причин назначения онкологами противоопухолевых лекарственных препаратов не в соответствии с инструкцией. На основании решения Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» применение препарата «вне инструкции» представляет собой намеренное применение лекарственного препарата с медицинской целью не в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата или инструкци-

ей по медицинскому применению [6]. Согласно определению Food and Drug Administration (FDA, Управления по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств, США), «off-label use – это применение по показанию, в лекарственной форме, режиме дозирования, для популяции или по иным параметрам применения, не упомянутым в утвержденной инструкции». В литературе упоминается синоним термина off-label use – an unlabeled use [7].

## Причины назначения лекарственных препаратов «вне инструкции» в онкологии

На первый взгляд, наиболее очевидными причинами использования противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» у онкологических пациентов являются отсутствие вариантов лечения при редких формах ЗНО и при исчерпанности возможностей зарегистрированной терапии [5, 8–12], а также отсутствие альтернативных опций при противопоказаниях к стандартным методам лечения. Однако в 2021 г. А.К. Herbrand и соавт. показали, что 45% всех запросов по возмещению затрат на применение противоопухолевых агентов не в соответствии с инструкцией в Швейцарии касались терапии первой линии и 31% – вто-

рой линии [3]. Подобные смещения в сторону первой линии терапии могут быть объяснены несколькими причинами. Во-первых, в инструкциях по медицинскому применению зарегистрированных лекарственных препаратов зачастую не отражен весь спектр показаний, для которых имеются убедительные доказательства безопасности и эффективности [13]. В качестве примера E.G.E. de Vries и соавт. приводят противоопухолевый препарат оксалиплатин, широко используемый при раке желудка и поджелудочной железы, который лицензирован FDA и Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) только для лечения колоректального рака [13]. На 20 ноября 2022 г. в 16 из 21 инструкции по медицинскому применению зарегистрированного на территории Российской Федерации лекарственного препарата оксалиплатин в качестве показаний обозначены: адъювантная терапия рака ободочной кишки III стадии (стадия С по классификации Дьюка) после радикальной резекции первичной опухоли – в комбинации с фторурацилом/кальция фолином; диссеминированный колоректальный рак – в комбинации с фторурацилом/кальция фолином; метастатический колоректальный рак (в качестве терапии первой линии) – в комбинации с фторурацилом/кальция фолином и бевацизумабом; рак яичников (в качестве второй линии терапии); в дозе 85 мг/м<sup>2</sup> [14]. Исходя из определений off-label use, данных FDA и Советом Евразийской экономической комиссии, применение лекарственного препарата оксалиплатин в РФ при раке пищевода, желудка, поджелудочной железы и ряде других ЗНО, ставшее рутинной практикой на основании актуальных практических и клинических рекомендаций [15, 16], представляет собой ситуацию использования данного агента не в соответствии с инструкцией. Кроме того, применение оксалиплатина в комбинации с фторурацилом/кальция фолином и бевацизумабом после первой линии терапии колоректального рака также относится к ситуации применения указанного препарата не в соответствии с инструкцией. Весьма интересно то, что на сайте Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) две из 18 инструкций по медицинскому применению лекарственного препарата оксалиплатин отличаются перечнем и формулировкой показаний (ЛП-№(000132)-(РГ-РУ)-050221 и ЛП-001094-120911)<sup>1</sup> [14]. При этом на основании инструкции лекарственного препарата оксалиплатин ЛП-№(000132)-(РГ-РУ)-050221 меняется спектр показаний для назначения данного агента: лечение рака ободочной кишки III стадии после хирургического удаления опухоли; лечение метастатического рака толстой и прямой кишки (колоректального рака); лечение рака яичников у пациенток, у которых терапия другими препаратами не дала эффекта [14]. Указанная формулировка допускает применение оксалиплатина при раке яичников во второй и последующих линиях терапии. Описанные выше ситуации могут быть связаны с отсутствием у производителя коммерческого стимула легализовать изменения в инструкции по медицинскому применению. Как правило, это происходит вследствие завершения срока действия патента на лекарственное средство при наличии дженериков

или вследствие ограничения мотивации фармацевтических компаний в отношении проведения исследований, касающихся изучения новых показаний, по причине высоких финансовых затрат и недостатка времени на проведение многолетних клинических испытаний при редких вариантах ЗНО.

C. Verbaanderd и соавт. считают, что процесс регистрации новых терапевтических показаний влечет за собой высокую административную нагрузку и значительные затраты, в то время как окупаемость инвестиций для фармацевтической промышленности крайне низка [17].

B. Sahragardjoonegani и соавт. провели интересное исследование, в котором продемонстрировали существенное снижение вероятности добавления новых показаний после выхода на рынок дженериков [18]. За 23-летний период наблюдения (1997–2020) из 197 лекарственных препаратов, которые впоследствии были выведены на рынок в виде дженериков, только у 64 (32%) в инструкции по медицинскому применению было добавлено одно новое показание, у 22 – два показания и у 12 – три или более показаний. Вероятность расширения перечня показаний достигла пика выше 4% между седьмым и восьмым годами до появления дженериков, а затем снизилась почти до нуля через 15 лет после одобрения FDA [18]. Группа лекарственных препаратов, для которых наблюдался выход дженериков, имела в общей сложности 116 новых показаний. Добавление показаний в пострегистрационный период было в наибольшей степени распространено среди препаратов, применявшихся для лечения новообразований [18].

Второй причиной назначений противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» в ранних линиях терапии является наличие данных агентов в актуальных рекомендациях по лечению ЗНО. J. Wagner и соавт. сравнили показания 47 лекарственных препаратов, одобренных FDA в период с 2011 по 2015 г. для лечения онкогематологических заболеваний и ЗНО у взрослых, с показаниями препаратов, рекомендованных экспертами Национальной сети по внедрению знаний в области онкологии (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) [19]. Исследователи установили, что данные препараты были одобрены FDA по 69 показаниям, тогда как в рекомендациях NCCN фигурировали 113 показаний, среди которых только 69 (61%) соответствовали инструкциям по медицинскому применению (по состоянию на 25 марта 2016 г.) [19].

Через 21 месяц авторы повторно изучили инструкции по медицинскому применению 47 лекарственных препаратов. Согласно результатам этого анализа, шесть из 44 показаний (14%), имевшихся ранее в рекомендациях NCCN и не совпадавших с показаниями FDA, получили одобрение регулятора [10]. Четыре показания из шести одобрены на основе данных рандомизированных контролируемых исследований, два показания – на основе результатов испытаний II фазы, включивших более 50 участников [19]. Кроме того, авторы указали, что только 23% показаний, то есть десять показаний из 44 имевшихся в рекомендациях NCCN и не одобренных FDA, подтверждались данными рандомизированных контролируемых исследований, тогда как остальные 34 не содержали ссылок либо были основаны

<sup>1</sup> На сайте ГРЛС для трех из 21 торговых наименований лекарственного препарата оксалиплатин с регистрационными номерами ЛСР-000614/09-0202209, ЛСР-005403/09 и ЛП-004370 инструкции по медицинскому применению отсутствуют (на 20.11.2022) [14].

на небольших контролируемых испытаниях или отчетах о случаях лечения заболеваний [19].

Вдохновленные этой работой, R. Kurzrock и соавт. провели углубленный повторный анализ 44 нестандартных показаний, перечисленных в Руководстве NCCN по клинической практике в области онкологии (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, NCCN Guidelines) [4]. В рекомендациях NCCN из 44 показаний «вне инструкции» 14 были одобрены FDA и/или подтверждены данными рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Кроме того, 13 показаний имели незначительные отличия от инструкций, одобренных FDA ( $n = 8$ ), либо фактически им соответствовали ( $n = 5$ ). Семь показаний «вне инструкции», имевшихся к РКИ, демонстрирующих значительную эффективность (частота ответа  $> 50\%$ ). Из 17 оставшихся показаний, не соответствующих инструкциям, восемь относились к показаниям, обуславливающим назначение лекарственных препаратов при редких видах ЗНО и при ЗНО с небольшим количеством доступных вариантов лечения (медиана частоты ответа – 43%). Позже два показания были удалены из рекомендаций NCCN, поскольку стали доступны новые методы лечения с лучшей эффективностью и/или безопасностью [4]. Отмечено, что мнение лидеров медицинского сообщества, отраженное в профессиональных рекомендациях и научной литературе, оказывает большее влияние на использование лекарственных препаратов, чем инструкция по медицинскому применению [20].

Третья причина раннего назначения противоопухолевых лекарственных препаратов off-label может быть обусловлена появлением многообещающих доказательств эффективности того или иного лекарственного препарата до внесения изменений в инструкцию по его применению (например, опубликованы позитивные результаты рандомизированных исследований, планируется обновление инструкции, которая еще не изменена, при этом новое показание не отражено в актуальных рекомендациях).

A.M. Schmitt и соавт., изучая характеристики и выживаемость пациентов с доступом и без доступа к запланированному назначению противоопухолевых агентов «вне инструкции» в трех крупных онкологических центрах Швейцарии (с января 2015 г. по июль 2018 г.), указали на то, что пембролизумаб в качестве препарата первой линии терапии немелкоклеточного рака легкого был запрошен на возмещение расходов девять раз до регистрации этого показания [21]. Первые данные о преимуществах общей выживаемости при использовании пембролизумаба в терапии первой линии PD-L1-позитивного немелкоклеточного рака легкого по вышеуказанному показанию были опубликованы в октябре 2016 г. [22], а официальное одобрение Швейцарского органа по надзору за лекарственными препаратами и медицинскими изделиями (Swissmedic) получено через шесть месяцев [21].

Четвертая причина назначения противоопухолевых лекарственных препаратов off-label в более ранних линиях терапии ЗНО ассоциирована с шаблонным переносом информации из

инструкции по медицинскому применению оригинального препарата на дженерики. Как правило, инструкции к ним не всегда полностью совпадают. Кроме того, встречаются ситуации, при которых отличаются инструкции по медицинскому применению даже среди дженериков. На 20 ноября 2022 г. только в трех из семи инструкций по медицинскому применению лекарственного препарата эверолимус (форма выпуска – таблетки 2,5 мг, 5 мг, 10 мг и 5 мг, 10 мг), зарегистрированных на территории Российской Федерации (РФ), в качестве показаний обозначены: распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак при неэффективности антиангиогенной терапии; распространенные и/или метастатические нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта, легкого и поджелудочной железы; гормонозависимый распространенный рак молочной железы у пациенток в постменопаузе в комбинации с ингибитором ароматазы после предшествующей эндокринной терапии; субэпидимальные гигантоклеточные астроцитомы, ассоциированные с туберозным склерозом у пациентов в возрасте старше трех лет при невозможности выполнения хирургической резекции опухоли; ангиолипома почки, ассоциированная с туберозным склерозом, не требующая немедленного хирургического вмешательства (ЛП-008130-050522; ЛСР-002260/10-090921; ЛП-006455-100920; ЛП-001690-290322; ЛСР-002260/10-081019) [14]. На сайте ГРЛС две из семи инструкций по медицинскому применению лекарственного препарата эверолимус отличаются перечнем и формулировкой показаний (ЛП-№(000744)-(ПГ-RU)-040522 и ЛП-007051-270521) [14]. Одной из причин как раннего, так и более позднего назначения противоопухолевых агентов «вне инструкции» в онкологии может быть ориентировка врача на класс-эффект того или иного лекарственного препарата. Несмотря на схожий механизм действия, эффективность и безопасность разных препаратов внутри одного класса, показания в инструкциях по медицинскому применению могут отличаться. Попытка проецирования доказанной эффективности одного препарата на результат применения другого препарата с идентичным механизмом действия без доказательной базы может быть сопряжена с высокими рисками для пациента и врача (например, замена бевацизумаба в комбинации FOLFOX на афлиберцепт в той же комбинации; замена ниволумаба во второй линии почечно-клеточного рака на пембролизумаб).

## Выводы

Изучение причин применения противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» в онкологии позволит получить детальную информацию о целесообразности и безопасности подобных назначений у пациентов со злокачественными новообразованиями на разных этапах лечения опухолевого процесса. ☺

*Информация о конфликте интересов.*

*Конфликт интересов отсутствует.*

*Информация о спонсорстве.*

*Данная работа не финансировалась.*

## Литература

1. Joerger M., Schaer-Thuer C., Koeberle D., et al. Off-label use of anticancer drugs in eastern Switzerland: a population-based prospective cohort. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2014; 70 (6): 719–725.

2. Saiyed M.M., Ong P.S., Chew L. Off-Label drug use in oncology: a systematic review. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2017; 42 (3): 251–258.
3. Herbrand A.K., Schmitt A.M., Briel M., et al. Association of supporting trial evidence and reimbursement for off-label use of cancer drugs. *JAMA Netw. Open.* 2021; 4 (3): e210380.
4. Kurzrock R., Gurski L.A., Carlson R.W., et al. Level of evidence used in recommendations by the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines beyond Food and Drug Administration approvals. *Ann. Oncol.* 2019; 30 (10): 1647–1652.
5. Wei G., Wu M., Zhu H., et al. Off-label use of antineoplastic drugs to treat malignancies: evidence from China based on a nationwide medical insurance data analysis. *Front. Pharmacol.* 2021; 12: 616453.
6. Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016 No 87 “On approval of the rules of good pharmacovigilance practice of the Eurasian Economic Union” [cited by Jan 08, 2021]. Available: <https://www.altaru.ru/tamdoc/16sr0087/> (In Russ.) [Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 87. Таможенные документы [цитировано 08.01.2021]. Доступно по: <https://www.altaru.ru/tamdoc/16sr0087/>].
7. The pharma marketing glossary. URL:<http://www.glossary.pharma-mkting.com/offlabel.htm>.
8. Smieliauskas F., Sharma H., Hurley C., et al. State insurance mandates and off-label use of chemotherapy. *Health Econ.* 2018; 27 (1): e55–e70.
9. Herrero Fernandez M., Molina Villaverde R., Arroyo Yustos M., et al. The off-label use of antineoplastics in oncology is limited but has notable scientific support in a university hospital setting. *Front. Pharmacol.* 2019; 10: 1210.
10. Gordon N., Goldstein D.A., Tadmor B., et al. Factors associated with off-label oncology prescriptions: the role of cost and financing in a universal healthcare system. *Front. Pharmacol.* 2021; 12: 754390.
11. Fung A., Yue X., Wagle P.R., et al. Off-label medication use in rare pediatric diseases in the United States. *Intractable Rare Dis. Res.* 2021; 10 (4): 238–245.
12. Lim M., Shulman D.S., Roberts H., et al. Off-label prescribing of targeted anticancer therapy at a large pediatric cancer center. *Cancer Med.* 2020; 9 (18): 6658–6666.
13. de Vries E.G.E., Cherny N.I., Voest E.E. When is off-label off-road? *Ann. Oncol.* 2019; 30 (10): 1536–1538.
14. Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru>
15. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии. <https://rosoncoweб.ru/standarts/RUSSCO/>
16. Академия онкологов России. <https://oncology-association.ru>.
17. Verbaanderd C., Rooman I., Meheus L., et al. On-label or off-label? Overcoming regulatory and financial barriers to bring repurposed medicines to cancer patients. *Front. Pharmacol.* 2020; 31 (10): 1664.
18. Sahragardjoonegani B., Beall R.F., Kesselheim A.S., et al. Repurposing existing drugs for new uses: a cohort study of the frequency of FDA-granted new indication exclusivities since 1997. *J. Pharm. Policy Pract.* 2021; 14 (1): 3.
19. Wagner J., Marquart J., Ruby J., et al. Frequency and level of evidence used in recommendations by the National Comprehensive Cancer Network guidelines beyond approvals of the US Food and Drug Administration: retrospective observational study. *BMJ.* 2018; 360: k668.
20. Eaton A.A., Sima C.S., Panageas K.S. Prevalence and safety of off-label use of chemotherapeutic agents in older patients with breast cancer: estimates from SEER-Medicare data. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2016; 14 (1): 57–65.
21. Schmitt A.M., Walter M., Herbrand A.K., et al. Characteristics and survival of patients with cancer with intended off-label use – a cohort study. *BMJ Open.* 2022; 12 (5): e060453.
22. Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G. et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (19): 1823–1833.

## The Reasons for the Off-Label Use of Antitumor Drugs in Oncology

E.V. Karabina<sup>1,2</sup>, D.D. Sakaeva, PhD, Prof.<sup>2,3</sup>, O.N. Lipatov, PhD, Prof.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Tula Regional Clinical Oncology Center

<sup>2</sup> Bashkir State Medical University

<sup>3</sup> Clinical Hospital “Mother and Child”

Contact person: Elena V. Karabina, kev-251@yandex.ru

*The integration of precision diagnostics and therapy into the routine practice of oncologists, the active use of immune checkpoint inhibitors for the treatment of malignant tumors, and the improvement of diagnostic methods for rare forms of malignant tumors potentially increase the risk of the number of agnostic use of “off-label” anticancer drugs.*

*The existence of these trends in the context of an increasing number of registrations of new antitumor agents and indications requires an active study of the reasons for the prescription of off-label antitumor drugs by oncologists.*

*The study of the reasons for the use of off-label drugs in oncology will provide detailed information on the feasibility and safety of such prescriptions in patients with malignant tumors at different stages of the treatment of the tumor process. This article is devoted to understanding the reasons for prescribing off-label anticancer drugs in oncology.*

**Key words:** off-label, antitumor drug therapy, malignant tumors, oncology



<sup>1</sup> Новороссийский государственный морской университет им. адмирала Ф.Ф. Ушакова

<sup>2</sup> Кубанский государственный медицинский университет

<sup>3</sup> Новороссийский онкологический диспансер № 3

<sup>4</sup> Новороссийский клинический центр Федерального медико-биологического агентства

# Изучение роли профессиональных факторов в возникновении новообразований у работников портовых предприятий г. Новороссийска

М.Г. Леонов, д.м.н.<sup>1, 2, 3</sup>, Е.С. Харбандариди<sup>2</sup>, Г.А. Рахуба<sup>4</sup>,  
Д.Е. Истомина<sup>4</sup>, С.Н. Чернов<sup>3</sup>

Адрес для переписки: Михаил Генрихович Леонов, povonko@yandex.ru

Для цитирования: Леонов М.Г., Харбандариди Е.С., Рахуба Г.А. и др. Изучение роли профессиональных факторов в возникновении новообразований у работников портовых предприятий г. Новороссийска. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (15): 18–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-15-18-22

По данным научной литературы, при изучении состояния здоровья работников, занятых различными видами деятельности на портовых предприятиях, выявлено, что у них высок риск заболеваний органов зрения, патологии ЛОР-органов и эндокринной системы. Ряд исследователей считают, что работа в порту является фактором, повышающим риск заболеваний мочевыделительной системы. По другим данным, портовая работа повышает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Многими авторами представлены результаты, подтверждающие негативное влияние профессиональной деятельности в порту на здоровье человека, которая увеличивает риск развития таких хронических неинфекционных заболеваний, как сахарный диабет и злокачественные новообразования.

Рост онкологической заболеваемости остается проблемой во всем мире, а успехи в диагностике и лечении не приводят к существенному снижению заболеваемости и смертности. Несомненно, приоритетными причинами, определяющими рост онкологической заболеваемости населения, являются различные факторы окружающей среды, в том числе и профессиональная вредность.

**Материал и методы.** В исследовании проведен метаанализ научной литературы о взаимосвязи профессиональной вредности у работников портовых и береговых служб и возможного возникновения злокачественных новообразований.

Выполнен сравнительный анализ уровня заболеваемости, в том числе онкологической патологии по результатам заключений врачебных комиссий при проведении углубленных медицинских осмотров среди двух групп работников портовых предприятий г. Новороссийска – основной (береговой службы – 7950 человек) и контрольной (административного персонала – 352 человека) за 2020–2021 гг.

**Целями исследования** являлись анализ литературы о влиянии на здоровье работников портовых предприятий профессиональной вредности, установление возможной закономерности между последней и возникновением новообразований у портовиков г. Новороссийска.

**Результаты и их обсуждение.** Помимо негативного влияния экологогигиенического неблагополучия, одним из ведущих факторов, оказывающих канцерогенный эффект, является производственная вредность, где лидирующими остаются химические канцерогены, выделяющиеся при различных технологических процессах: бенз(а)пирен, никель, хром, мышьяк, формальдегид, полициклические ароматические углеводороды. По данным мировой литературы, доля профессиональных злокачественных новообразований составляет от 4 до 28% по отношению к умершим от всех онкологических заболеваний.

**Заключение.** Среди работников портовых предприятий имеет место повышенная производственно-обусловленная заболеваемость в виде таких заболеваний, как злокачественные новообразования. На основе проведенного анализа следует обозначить важные направления развития трудовых мер – активизация разработки, внедрение и совершенствование систем управления профессиональными рисками, своевременное и качественное проведение специальной оценки условий труда и углубленных медицинских осмотров работников и др.

**Ключевые слова:** профессиональные заболевания, канцерогены, риск развития злокачественных опухолей, профилактика онкозаболеваний



Согласно утверждению Международной организации труда, онкологические заболевания являются одной из частых причин смерти, связанных с профзаболеваниями. Доля онкологической патологии, вызванной воздействием вредных профессиональных факторов, в структуре онкологических заболеваний составляет 8–16%. По сведениям Тамперского университета (Финляндия), смертность от злокачественных новообразований в Европе, связанная с профессиональными заболеваниями, в общей структуре смертности среди женщин составляет 2,1%, среди мужчин – 13,6%. Негативный вклад воздействия профессиональных факторов на уровень смертности в зависимости от локализации патологического процесса – от 1% при раке предстательной железы до 25% при раке носовых пазух и легкого, а на канцерогенных производствах – от 2 до 38% [1–5]. По данным ВОЗ, от злокачественных опухолей, обусловленных воздействием профессиональных канцерогенов, ежегодно погибает около 200 тыс. человек. Международное агентство по изучению рака (МАИР) отмечает, что около 80 веществ, которые могут оказывать негативное влияние на организм человека, являются безусловно или вероятно канцерогенными и около 100 – предположительно канцерогенными [2, 5].

В свете вышеизложенного недооценка влияния производственных факторов в генезе злокачественных новообразований сохраняет свою актуальность не только как медицинская, но и как социально-экономическая проблема. В настоящее время вопрос верификации профессионального рака является наиболее сложным в клинической медицине и в частности в профпатологии. Это объясняется тем, что в большинстве случаев трудно установить взаимосвязь возникновения опухолевого процесса с этиологическим производственным фактором, так как нередко на организм воздействует комбинация факторов (химических, физических, биологических). Оказывает влияние и образ жизни. Необходимо иметь в виду и то, что морфологически и клинически возникшие опухоли, вызванные воздействием профессиональных канцерогенов, не отличаются от онкологических заболеваний, обусловленных другими причинами. При этом длительный латентный период профессионального рака затрудняет установление подобной взаимосвязи, особенно среди лиц, ушедших из профессии [1].

Немаловажное значение в возникновении профессионального рака отводится неоднородности популяции в группах (возрастно-половые, генетические различия в возможности метаболизировать канцерогены, менталитет, состояние здоровья и др.). Вероятность возникновения профессионального рака зависит от дозы и длительности воздействия канцерогенного фактора [6–8].

Влияние неблагоприятных факторов окружающей среды, профессиональной вредности проявляется,

с одной стороны, в форме прямого токсического действия, а с другой – путем подавления компенсаторно-защитных функций и тем самым усиливает восприимчивость организма к негативному действию среды. Кроме этого, вероятность возникновения профессионального рака определяется современным состоянием производственного технологического процесса, техники безопасности и охраны труда, использованием средств индивидуальной защиты и др. Это особенно важно для России, где до настоящего времени продолжают использовать морально устаревшее оборудование и технологии. Износ оборудования на некоторых предприятиях и производствах составляет до 90%, обеспеченность средствами индивидуальной защиты не превышает 60–70% [9].

В последние десятилетия в РФ отмечено увеличение числа работников, занятых на вредных и опасных производствах, а наибольшая их доля приходится на негосударственные формы собственности. Более 75% предприятий в стране относятся к опасным и неблагоприятным по условиям труда, из них немногим более четверти соответствуют санитарному законодательству [1].

По данным Минтруда России, в последние годы отмечается высокий уровень профессиональной патологии у работников морских и речных портов, чему способствует сложный комплекс вредных и опасных производственных факторов. Возможно воздействие вредных и (или) опасных производственных факторов, таких как загазованность и запыленность воздуха, повышенная или пониженная температура воздуха, недостаточная освещенность рабочей зоны, повышенный уровень шума на рабочем месте, повышенные или пониженные влажность и подвижность воздуха, прямая и отраженная блескость, расположение рабочего места на значительной высоте и др.

Установлено также онкогенное действие нефти, продуктов переработки ее и каменноугольной смолы, которые вызывают, в частности, развитие рака кожи, гортани и полости носа [2, 10, 11–15]. Имеющиеся эпидемиологические данные, а также оценка профессиональных факторов канцерогенного риска свидетельствуют о том, что около 50 химических веществ, сложных смесей и факторов, которые чаще всего встречаются у работников портовых предприятий и морского транспорта, повышают риск развития злокачественных опухолей и являются доказанно канцерогенными. Наиболее распространенными и активными считаются полиароматические углеводороды (ПАУ) – 7,12-диметилбензотрацен, 3,4-бенз(а)пирен, 20-метилхолантрен и др. Наивысшую опасность среди них представляет бенз(а)пирен. У работников, связанных с этими химическими канцерогенами, отмечают увеличение частоты встречаемости опухолей легких, реже – желудка и мочевого пузыря. Бенз(а)пирен содержится в продуктах термической переработки горючих ископаемых (нефтепродуктов).



Он является составной частью в ПАУ в сложных смесях, в адсорбированном состоянии – на взвешенных частицах (разных видах пыли). Бенз(а)пирен поступает в организм ингаляционным (основным) и кожным путями. Обладает местным и системным канцерогенным эффектом [4, 16]. Изучение связи профессиональной деятельности работников портовых предприятий и возникновения у них новообразований является актуальным для разработки мероприятий по снижению вредных влияний и реабилитационных мероприятий в группах риска, связанных с выполнением такого вида работ.

Новороссийск с населением около 400 тыс. человек является крупным административным и промышленным центром на побережье Краснодарского края, одного из значимых экономических регионов России. Экономическую основу города составляют предприятия нефтяной, цементной, судоремонтной промышленности, морского, торгового и лесного портов. Хозяйственно-промышленная инфраструктура, транспортные потоки определяют сложную и значительную антропогенную нагрузку. Интегральный индекс экологического загрязнения города равен 3. Это служит основанием считать экологическое состояние окружающей среды г. Новороссийска неблагоприятным.

Описанная ситуация в значительной степени отражается на состоянии здоровья, особенно в группах профессионального риска. Причиной, негативно влияющей на общую резистентность и обменные процессы человека, в первую очередь следует рассматривать профессиональное место пребывания, формирующее факторы, влияющие на его здоровье. Оценка такового проводилась на заключениях врачебной комиссии при осуществлении углубленного медицинского осмотра за период 2020–2021 гг. Все обследуемые были разделены на две группы. Первую группу составили непосредственно работающие в береговой зоне (основная группа) – 7950 человек, из них 6,5% женщины (517 работниц). Вторую группу – административные служащие (контрольная группа) – 352 человека, доля женщин 7,1% (25 работниц).

В первой группе обследуемых было выявлено 2210 человек с хроническими заболеваниями различных органов и систем, что составило 27,8% от всех работников предприятия. Заболевания типа ОРВИ в исследование не включались.

В структуре патологии преобладали хронические заболевания органов зрения (хронические блефароконъюнктивиты, прогрессирующая миопия) и ЛОР-органов (хронический гайморит, хронический тонзиллит, нейросенсорная двусторонняя тугоухость и др.) – 702 человека, или 31,8% от всей выявленной патологии. На втором месте – заболевания эндокринной системы (сахарный диабет 2-го типа и аутоиммунный тиреоидит) – 516 человек, или 23,3%. Третье место разделили заболевания мочевыделительной системы (хрониче-

ский пиелонефрит, мочекаменная болезнь и др.) и желудочно-кишечного тракта (язвенный колит, хронический эрозивный гастрит, хронический панкреатит) – по 405 работников, или по 18,3%. Четвертое место заняли новообразования – 102 человека, или 4,6%. На долю прочей патологии (сердечно-сосудистые заболевания и др.) пришлось 80 сотрудников, или 3,6%.

Распределение по возрасту позволило выявить возрастание удельного веса лиц с хроническими заболеваниями с увеличением их возраста: 16,6% в возрасте 40–49 лет, 33,4% – 50–59 лет и 50,1% в возрасте 60–69 лет. Распределение по стажу позволило установить подобную же тенденцию: 16,6% со стажем 16–20 лет, 33,0% – 21–25 лет и 50,5% – со стажем 26–30 лет.

В этот же календарный период был обследован административный персонал (контрольная группа) работников портового предприятия. Хронические заболевания выявлены у 52 человек, или 14,8%. В структуре патологии преобладали сердечно-сосудистые заболевания (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и др.) – 25, или 48,0%. На втором месте – заболевания мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь и др.) – 17, или 32,7%. На третьем месте – заболевания органов зрения (прогрессирующая миопия, синдром сухого глаза, спазм аккомодации и др.) и ЛОР-органов (хронический ларингит, хронический тонзиллит и др.) – восемь человек, или 15,4%. Количество выявленных новообразований составило три (5,8%).

Распределение по возрасту во второй группе позволило выявить также постепенное возрастание удельного веса лиц с хроническими заболеваниями с увеличением возраста, однако наибольший процент заболевших, по сравнению с первой основной группой, регистрировался в более старшем возрастном периоде: 10,1% в 40–49 лет, 29,2% в 50–59 лет и 59,8% в возрасте 60–69 лет. Распределение по стажу позволило установить подобную тенденцию: 10,5% больных со стажем 16–20 лет, 24,3% со стажем 21–25 лет и 65,3% со стажем 26–30 лет. Из 102 работников первой группы преобладали злокачественные опухоли у 19 человек (18,6%). Структурно: рак шейки матки – у одной женщины (1,4%), опухоли кишечника – у троих (4,3%), рак мочевого пузыря – у семерых (8,9%), злокачественные опухоли кожи – у шестерых (5,8%), рак легких – у двоих (2,9%). Доброкачественные (миома матки, заболевания кожи и подкожной клетчатки, ободочной кишки и др.) обнаружены у 83 работников (81,4%).

Во второй группе административного персонала был диагностирован один случай рака шейки матки, что составило 33,3% от всех новообразований.

Данные сравнительного анализа двух групп работников портовых предприятий г. Новороссийска могут лишь косвенно свидетельствовать о более



высоком проценте выявления онкологической патологии среди лиц, работающих непосредственно с профессиональной вредностью. Однако по данному вопросу нужна экспертиза профессиональных комиссий. Необходимо проведение профилактических мероприятий, направленных на улучшение условий труда, техническую модернизацию производственных процессов с целью снижения канцерогенного влияния в рабочей зоне, усовершенствование средств индивидуальной защиты органов дыхания, кожи и др. Важным условием профилактики новообразований является повышение качества проведения первичных и периодических медицинских осмотров согласно действующему законодательству. В целях профилактики неблагоприятного влияния канцерогенов работающие должны использовать средства индивидуальной защиты. В первичной профилактике ведущая роль принадлежит экспертизе профессиональной пригодности (предварительным и периодическим медицинским осмотрам) – соблюдению медицинских регламентов допуска к работе в соответствии с приказом Минздрава России от 29.01.2021 № 29н (в ред. приказа Минздрава России от 01.02.2022 № 44н) «Об утверждении порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников, перечня медицинских противопоказаний, предусмотренных частью 4 статьи 213 Трудового кодекса Российской Федерации, перечня медицинских противопоказаний к осуществлению работ с вредными и (или) опасными производственными факторами, а также работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры» для установления медицинских противопоказаний к работе в условиях воздействия вредных производственных факторов, выявления признаков их воздействия.

Важную роль в первичной профилактике онкозаболеваний должна играть экспертиза профессиональной пригодности – строгое выполнение регламента допуска работников к выполнению профессиональной деятельности. При проведении профилактических осмотров необходимо выявлять медицинские противопоказания для работы в условиях воздействия канцерогенных производственных факторов и устанавливать признаки их воздействия на организм человека. При решении экспертных вопросов у больных с впервые диагностированным опухолевым процессом необходимо учитывать интенсивность и длительность воздействия производственных канцерогенных факторов, соблюдение работником и работодателем правил техники безопасности и гигиенических регламентов, а также длительность постконтактного периода. Число лиц, которые могут подвергнуться воздействию канцерогенных факторов, должно быть максимально ограничено. В диагностике и решении экспертных вопросов при злокачественных новообразованиях в качестве

ориентировочной экспозиционной оценки – уровня достигнутого индивидуального канцерогенного риска – должны использоваться методики расчета канцерогенного риска: для химических веществ в соответствии с Р2.1.10.1920-04 «Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду», для ионизирующих излучений в соответствии с СанПиН 2.6.1.2523-09 «Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009)». При этом каждый работник должен быть информирован об уровне канцерогенного риска.

Большое значение имеют изучение и оценка эпидемиологических данных в отношении злокачественных новообразований. Необходимо создание национального регистра лиц, работающих (работавших) в контакте с канцерогенами, который может явиться составной частью создаваемого национального регистра больных профессиональными заболеваниями и находящихся в группе риска. Назрел вопрос создания подобного территориального регистра. Кроме того, перечень профессиональных заболеваний в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 27.04.2012 № 417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний» должен пересматриваться с определенной периодичностью.

## Выводы

Работа с профессиональной вредностью способствует развитию негативных изменений в состоянии здоровья. Полученные данные должны стать основой для разработки системы профилактических мероприятий, осуществляемых на портовых предприятиях г. Новороссийска, и их проведения. Имеющиеся на вооружении методы не позволяют в полной мере доказать прямое влияние вредных веществ на возникновение новообразований. Мы можем лишь косвенно предполагать высокую потенциальную токсическую и генетическую опасность техно-антропогенных факторов, в первую очередь химических агентов, для здоровья населения.

Условия труда определяются прежде всего вредными производственными факторами (шумом, физическими перегрузками, неблагоприятными микроклиматическими условиями, загрязнением воздуха химическими соединениями и др.). Среди работников портовых предприятий имеет место повышенная производственно-обусловленная заболеваемость в виде таких заболеваний, как злокачественные новообразования. На основе проведенного анализа следует обозначить важные направления развития трудовых охранительных мер – активизация разработки, внедрение и совершенствование систем управления профессиональными рисками, своевременное и качественное проведение специальной оценки условий труда и углубленных медицинских осмотров работников и др. ☺



## Литература

1. Старинский В.В., Сосновская Е.Я., Грецова О.П. и др. Современные аспекты профессиональной онкопатологии. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2014; 6: 41–45.
2. Серебряков П.В. Канцерогенные факторы физической природы (краткий обзор данных Международного агентства по изучению рака). Гигиена труда и медицинская экология. 2017; 3 (56): 53–54.
3. Денисова Е.С., Буторина Н.В. Исследование вредных производственных факторов на рабочих местах плавсостава. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016; 8 (4): 495–498.
4. Бабанов С.А., Будащ Д.С., Байкова А.Г. и др. Профессиональные злокачественные новообразования легких и других локализаций и потенциально опасные производственные канцерогены. Consilium Medicum. 2017; 11 (19): 29–46.
5. Work-related cancer-OSHA. Available at: [http://osha.Europa.eu/en/OSHA\\_world\\_day/occupational\\_cancer](http://osha.Europa.eu/en/OSHA_world_day/occupational_cancer) (accessed 15 January 2013).
6. Леонов М.Г., Шелякина Т.В. Современные возможности профилактики и ранней диагностики рака шейки матки. М.: Вузовская книга, 2012. 288 с.
7. Ахматханов Х.У. Создание модели скрининга рака шейки матки в условиях Чеченской Республики: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2021. 213 с.
8. Тхагапсо А.А. Совершенствование ранней диагностики рака мочевого пузыря и его рецидивов: дис. ... канд. мед. наук. Бишкек, 2016. 207 с.
9. Ильницкий А.П., Степанова С.А. Краткий анализ профессионально обусловленной онкологической заболеваемости в России за 2000–2005 годы. Первичная профилактика рака. 2006; 1 (3): 16–20.
10. Серебряков П.В. Особенности экспертизы профессионального канцерогенного риска. Гигиена и санитария. 2015; 2 (94): 69–72.
11. Профессиональная патология. Национальное руководство / под ред. Н.Ф. Измерова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 784 с.
12. Мухин Н.А., Косарев В.В., Бабанов С.А. и др. Профессиональные болезни. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 496 с.
13. Измеров Н.Ф. Медицина труда. Введение в специальность. М.: Медицина, 2002. 390 с.
14. Милишников В.В., Еловская Л.Т., Бурмистрова Т.Б. и др. Предварительные и периодические медицинские осмотры работников асбестовых производств. Медицина труда и промышленная экология. 2000; 11: 4–9.
15. Остапкович Е.В. Влияние промышленной пыли хризотил-асбеста на верхние дыхательные пути рабочих (клинико-морфофункциональные исследования). Журнал ушных, носовых и горловых болезней. 1985; 6: 46–49.
16. Крюков Н.В., Турченко В.Н., Гамаюнов С.Ю. Анализ особенностей условий труда работников портового хозяйства. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017; 4 (2): 318–322.

### Study of the Role of Professional Factors in the Occurrence of Neoplasms in Employees of Port Enterprises of Novorossiysk

M.G. Leonov, PhD<sup>1,2,3</sup>, E.S. Kharbandaridi<sup>2</sup>, G.A. Rakhuba<sup>4</sup>, D.E. Istomina<sup>4</sup>, S.N. Chernov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Novorossiysk State Maritime University named after Admiral F.F. Ushakov

<sup>2</sup> Kuban State Medical University

<sup>3</sup> Novorossiysk Oncological Dispensary No. 3

<sup>4</sup> Novorossiysk Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency

Contact person: Mikhail G. Leonov [novonko@yandex.ru](mailto:novonko@yandex.ru)

*According to the scientific literature, when studying the health status of workers engaged in various activities at port enterprises, it was revealed that they have a high risk of diseases of the visual organs, pathology of the ENT organs and the endocrine system. A number of researchers believe that working at the port is a factor that increases the risk of diseases of the urinary system. According to other data, port work increases the risk of cardiovascular diseases. Many authors have presented results confirming the negative impact of professional activity in the port on human health, which increases the risk of developing such chronic non-communicable diseases as diabetes mellitus and malignant neoplasms.*

*The increase in cancer incidence remains a problem worldwide, and advances in diagnosis and treatment do not lead to a significant reduction in morbidity and mortality. Undoubtedly, the priority reasons determining the growth of oncological morbidity of the population are various environmental factors, including occupational harmfulness.*

**Key words:** occupational diseases, carcinogens, risk of malignant tumors, prevention of cancer



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК  
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

**MBOOKSHOP**

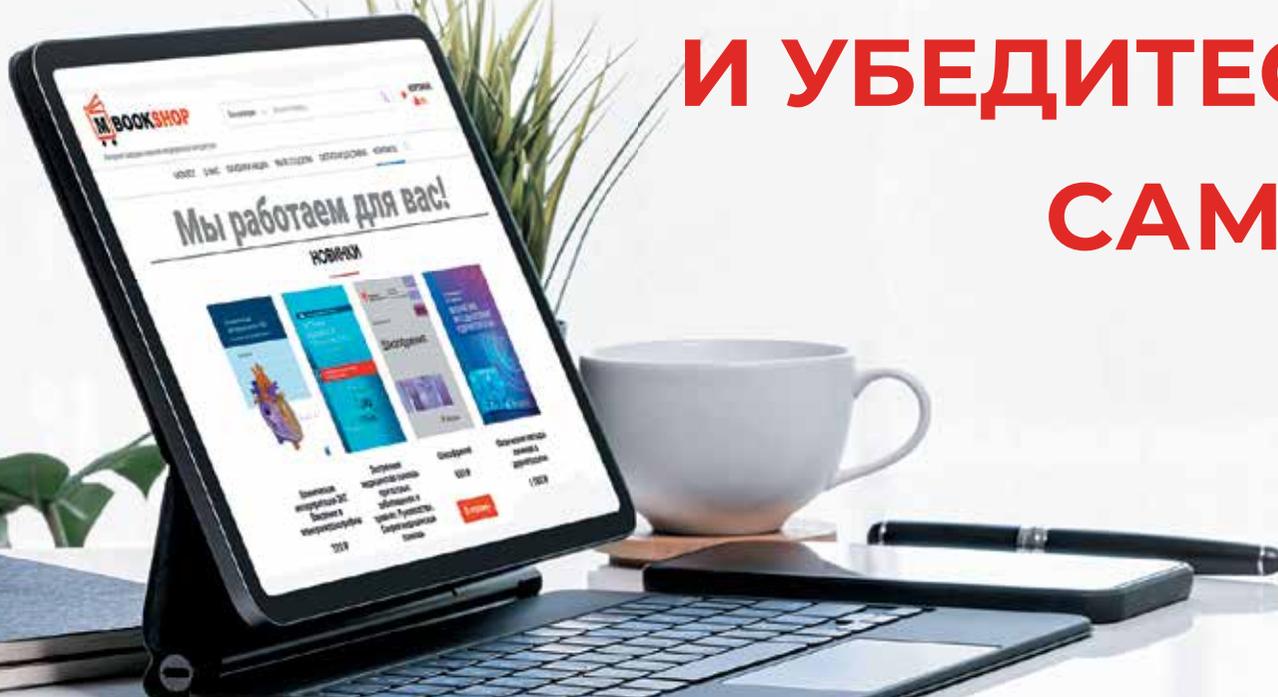
**WWW.MBOOKSHOP.RU**



Нужна медицинская книга?  
Закажите:

- на сайте [www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте [zakaz@medcongress.ru](mailto:zakaz@medcongress.ru)

**У НАС ДЕШЕВЛЕ!  
СРАВНИТЕ ЦЕНЫ  
И УБЕДИТЕСЬ  
САМИ!**





# Онкологический пациент с высоким индексом массы тела: особенности диагностики и терапии. Профилактика рака у женщин с ожирением

*В рамках конгресса, посвященного Всемирному дню борьбы с ожирением, прошла Всероссийская конференция Российского общества акушеров-гинекологов «Женское здоровье и ожирение». Специалисты обсудили онкологические риски, которые увеличиваются у пациента с лишним весом, особенности диагностики и терапии у онкологических больных с высоким индексом массы тела, а также вопросы профилактики рака.*

## Профилактика рака молочной железы

**К**ак отметил Валерий Витальевич РОДИОНОВ, д.м.н., заведующий отделением патологии молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, несмотря на значительный рост заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) в мире – почти на 30% за последние 10 лет, смертность от этой патологии снизилась более чем на 10%. Это заслуга ранней диагностики и качественного лечения, прежде всего системной терапии рака молочной железы. Отечественные онкологи насчитали 70 этиологических факторов РМЖ. На самом деле медицинская наука еще крайне мало знает о причинах возникновения рака молочной железы. Среди обратимых – состояние репродуктивной системы, менопаузальная гормональная терапия, образ жизни, метаболический синдром (то самое ожирение), пролиферативные процессы в молочной железе, повышенная маммографическая плотность молочных желез. Среди необратимых факторов – возраст, пол, генетическая пред-

расположенность (наиболее известные мутации – генов BRCA1 и BRCA2). К 80 годам риск заболеть раком молочной железы у женщин с генетическими мутациями достигает почти 90%. Эти же мутации приводят к увеличению заболеваемости раком яичников.

Предмет отдельного разговора – пролиферативные процессы в молочной железе, сказал докладчик. Бытует мнение, что мастопатия, или, как сейчас принято говорить, фиброзно-кистозная болезнь, едва ли не облигатный предрак. На самом деле все зависит от степени пролиферативных процессов, которые протекают в ткани молочной железы. При непролиферативных формах фиброзно-кистозной болезни риски абсолютно не повышаются. А вот атипичная пролиферация увеличивает шансы развития рака молочной железы почти в пять раз. Увеличение маммографической плотности на 1% увеличивает риск развития рака молочной железы на 3%.

Можно ли рассчитать риск рака молочной железы? Для этого есть специальные калькуляторы, с каждым годом их становится все больше и больше. Наиболее

известной и получившей широкое распространение является так называемая прогностическая модель Гейла (Gail model), которая разработана в США. Модифицированная NSABR модель Гейла принимает во внимание возраст пациентки, расу, возраст менархе, возраст первых родов, число родственников первой линии с инвазивным раком молочной железы, число биопсий молочной железы и наличие атипичной гиперплазии. Если пятилетний риск в соответствии с этой моделью превышает 1,7%, то, соответственно, эта женщина автоматически относится к группе высокого риска.

Существуют ли какие-то реальные методы профилактики рака молочной железы? Для кого какой метод является предпочтительным? Это зависит, безусловно, от самих факторов, степени риска, возраста, менопаузального статуса, сопутствующих заболеваний и предпочтений пациентки.

Основные методы профилактики – тщательное наблюдение, химиопрофилактика, риск-редуцирующая хирургия и здоровый образ жизни.

При тщательном наблюдении нельзя предотвратить развитие рака, но по крайней мере можно диагностировать его на самых ранних стадиях и получить хоро-



## Всероссийская конференция Российского общества акушеров-гинекологов «Женское здоровье и ожирение»

шие результаты лечения, поэтому в данном случае это не первичная профилактика, а вторичная.

В России маммографический скрининг предполагает выполнение рентгеновской маммографии в возрасте от 40 до 75 лет один раз в два года. Он входит в программу диспансеризации взрослого населения.

А как должен происходить скрининг у женщин из группы высокого риска? К ним относят прежде всего пациенток, которые являются носителями мутации генов BRCA1 и BRCA2 и ряда других генов с высокой пенетрантностью. В соответствии с российским регламентом, самообследование и консультации гинеколога этой группе пациенток нужно проводить начиная с 18 лет. Консультация гинеколога – один раз в 6–12 месяцев. Что касается маммографии, то носители генов должны ее проходить начиная уже с 30 лет, а магнитно-резонансную томографию (МРТ) – с 25 лет. Причем эти исследования необходимо выполнять ежегодно. И обязательно, чтобы они шли парой, то есть нельзя один метод противопоставлять другому.

Можно ли снизить риск развития рака молочной железы с помощью лекарственных препаратов – химиопрофилактики? По данным метаанализа, проведенного в 2019 г. и включавшего пять исследований, три из которых были посвящены селективным модуляторам эстрогеновых рецепторов и два – ингибиторам ароматазы, тамоксифен уменьшает риск развития рака молочной железы на 32%. Вместе с тем установлено, что на фоне приема тамоксифена более чем на четверть увеличивается риск осложнений.

Препарат ралоксифен относится к той же группе, что и тамоксифен. Он обладает меньшим спектром побочных эффектов, но исследования показывают, что он уступает тамоксифену в плане профилактики рака молочной железы. Ингибиторы ароматазы демонстрируют

еще большее протективное действие. Риск развития рака молочной железы при использовании этой группы препаратов снижается на 53%, и количество осложнений при этом не увеличивается, а, наоборот, уменьшается. Сравнение тамоксифена с ингибиторами ароматазы показало, что тамоксифен на 33% менее эффективен в плане профилактики рака молочной железы.

В.В. Родионов остановился на вопросе, кому из пациенток стоит предлагать химиопрофилактику. Согласно рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network), она необходима женщинам, входящим в группу высокого риска: в пре- и постменопаузе, 35 лет и старше, с пятилетним риском развития рака молочной железы (1,7% и более по модели Гейла) или при наличии долькового рака *in situ* (LCIS). Тамоксифен назначается женщинам как в пре-, так и в постменопаузе в течение пяти лет, ралоксифен – женщинам в постменопаузе, ингибиторы ароматазы (эксеместан или анастрозол) – также в постменопаузе в течение пяти лет. Насколько оправдано использование того же тамоксифена для профилактики рака молочной железы? Тамоксифен уменьшает риск заболевания, если речь идет о гормонозависимом раке молочной железы. Но препарат никак не снижает вероятность при риске развития гормононегативного рака молочной железы, рецептор-негативного рака молочной железы и протокового рака *in situ*. Вторая проблема: тамоксифен увеличивает в два раза крайне серьезные осложнения – тромбэмболические и рак эндометрия. Поэтому возникла необходимость искать новые альтернативы этим препаратам, пусть менее эффективные, но по крайней мере не несущие серьезных осложнений, сопряженных с использованием селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов.

В 2013 г. опубликован метаанализ, включивший более 18 000 иссле-

дований. Он был инициирован любопытной закономерностью: эпидемиологические исследования показали, что в регионах, где население использует в пищу в большом количестве крестоцветные, меньше женщин, страдающих раком молочной железы. Метаанализ подтвердил, что при диете, богатой крестоцветными, риск развития рака молочной железы действительно снижается на 15%.

В состав этих продуктов питания (различные виды капусты, салаты, репа, редька) входит индол-3-карбинол, который относится к группе фитонутриентов. Фундаментальные исследования продемонстрировали, что индол-3-карбинол обладает мультитаргетным действием. Прежде всего это связано с нормализацией соотношения метаболитов 2-гидроксиэстраона, который обладает антипролиферативной активностью, и 16 $\alpha$ -гидроксиэстраона, который, наоборот, является канцерогенным метаболитом. Их воздействие приводит к прочной связи с эстрогеновыми рецепторами на поверхности клеток, тем самым индуцируется каскад пролиферативных сигналов к ядру, клетка начинает активно делиться.

Спектр действия молекулы индол-3-карбинола таков: она блокирует рецепторы эстрогеновых рецепторов подобно селективным модуляторам эстрогеновых рецепторов, в частности тамоксифену; препятствует фосфорилированию тирозинкиназ, блокирует каскад пролиферативных сигналов и клеточный цикл в фазе G1; индуцирует в клетках апоптоз, прежде всего митохондриальный; подавляет активность опухолевых стволовых клеток и нормализует процессы эпителиально-мезенхимального перехода.

На основе молекулы фармакологи стали широко тиражировать различные лекарственные препараты. В нашей стране единственным зарегистрированным лечебным препаратом на основе индол-3-карбинола является Индинол Форто.



## Всероссийская конференция Российского общества акушеров-гинекологов «Женское здоровье и ожирение»

Он хорошо себя показал в лечении пациентов с доброкачественной дисплазией молочной железы. В плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании, проведенном в России, участвовали 11 центров. Результаты показали, что на фоне приема Индинола Форто не только уменьшается интенсивность болевого синдрома, но и происходят определенные объективные изменения, связанные прежде всего с уменьшением размеров кист. Избавить женщину от кист практически невозможно, но если стабилизировать их рост или уменьшить размеры, это уже большое достижение.

Экспериментальные данные на культуре клеток также продемонстрировали положительный антипролиферативный эффект индол-3-карбинола. Кроме того, субстрат как бы препятствует миграции клеток, то есть его потенциально можно рассматривать как противоопухолевый препарат. Индол-3-карбинол нормализует действие второй копии ДНК и таким образом восстанавливает функцию гена BRCA. Это безусловно актуально при генетически детерминированных видах рака молочной железы. А при спорадических видах рака в 30–40% случаев также меняется структура гена, нарушается его функция.

Риск-редуцирующая хирургия – это самый радикальный метод профилактики РМЖ. Исследования, пионером которых является Mayo Clinic в США, показывают, что риск-редуцирующая мастэктомия (РРМЭ) на 90% снижает риск развития опухоли. Метаанализ, охвативший более 2500 пациентов в четырех исследованиях, продемонстрировал, что риск-редуцирующая мастэктомия снижает риск развития рака молочной железы на 93%.

Тубовариоэктомию также снижает риск развития опухоли молочной железы. И это логично при BRCA2-индуцированном РМЖ, потому что он на 70–80% является гормонозависимым. Но, как оказалось, овариоэктомию снижает

и риск развития BRCA1-индуцированного рака молочной железы, который на 70–80% является гормононезависимым.

В 2017 г. опубликованы результаты проспективного мультицентрового исследования, включавшего огромное количество пациентов и стран, которые расставили все точки над *i*. Оказалось, что профилактическая овариоэктомию на 82% снижает риск развития рака молочной железы только у одной когорты – носителей BRCA2-мутации моложе 50 лет.

Поэтому рекомендации NCCN 2020 г. по РРМЭ касаются женщин с мутациями генов, ассоциированных с высоким риском РМЖ (BRCA1/2, CDH1, ATM), с отягощенным семейным анамнезом или, вероятно, с дольковым раком *in situ* (LCIS) либо в случае проведения лучевой терапии на грудную клетку в возрасте до 30 лет.

Эффективность РРМЭ у женщин с мутациями других генов, ассоциированных с двукратным или более риском РМЖ (PTEN, TP53, CHEK2, NBN, NF1, PALB2, STK11), а также при отсутствии отягощенного семейного анамнеза неизвестна.

В.В. Родионов рассказал, какие рекомендации по РРМЭ существуют в нашей стране. До определенного момента не было никакой законодательной базы, которая позволяла бы хоть каким-то образом развивать направление риск-редуцирующей хирургии. Но в 2020 г. вышли российские рекомендации по доброкачественной дисплазии, в разработке которых непосредственное участие принимал Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, включившие пункт, согласно которому женщинам с мутацией вышеназванных генов при наличии пролиферативных процессов может быть предложено выполнение профилактической мастэктомии, при условии обсуждения вреда и пользы данного вмешательства.

Для овариоэктомии определен возраст: после 35–40 лет и реализации репродуктивной функции. Для РРМЭ возраст не установлен, однако понятно, что чем раньше выполняется эта операция, тем ниже риск развития рака в дальнейшем. Но на проблему риск-редуцирующих операций нужно посмотреть и с другой стороны, призвал спикер. Очевидно, что в большинстве случаев профилактическая хирургия требует выполнения реконструкций. После РРМЭ с одномоментной реконструкцией в 11% случаев развиваются ранние осложнения, в 12% – поздние. Среди них кровотечения, инфекции, пневмоторакс, смещение имплантата, капсулярная контрактура. В результате в 9% случаев требуется ревизионная хирургия, то есть выполнение повторных хирургических вмешательств.

И еще на один момент обратил внимание В.В. Родионов. Опрос, проведенный в Mayo Clinic, включил более 500 женщин при сроке наблюдения 14,5 лет. Он показал, что после РРМЭ две трети из них меньше стали думать о раке, 70% не пожалели, что выполнили профилактические операции, 11% так и не поняли, нужны они им были или нет. И практически каждая пятая женщина пожалела о том, что выполнила риск-редуцирующую операцию: не устроил эстетический результат, операция оставила психологический отпечаток – сказалась на ощущении себя как женщины.

«Сегодня можно определить такой подход к РРМЭ, – сделал вывод спикер. – Обязанность онколога – информировать пациентку о реальных рисках, которые у нее на самом деле есть. И здесь, конечно, важна помощь медицинских генетиков. А за пациенткой сохраняется право самой решать, делать профилактическую операцию или нет. И, наконец, здоровый образ жизни: повышение двигательной активности, нормализация веса и уменьшение употребления алкоголя – эти простые



## Всероссийская конференция Российского общества акушеров-гинекологов «Женское здоровье и ожирение»

рецепты на 40% снижают риск развития рака молочной железы в постменопаузе.

Заканчивая выступление, В.В. Родионов сформулировал принципы профилактики РМЖ. Здоровый

образ жизни – всем. Риск-редуцирующая терапия – женщинам с атипической пролиферацией, LCIS, повышенной маммографической плотностью и носителям мутации BRCA2. Риск-редуциру-

ющая хирургия – прежде всего пациенткам из группы высокого риска, то есть носителям генов с высокой пенетрантностью, особенно если есть соответствующий семейный анамнез.

### Высокий индекс массы тела у онкологических больных

**В** начале своего выступления Светлана Викторовна ХОХЛОВА, д.м.н., заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, обратила внимание на то, что буквально 10 лет назад онкологи даже не думали называть ожирение фактором риска. А сегодня оно стоит уже на втором месте после курения в череде причин, приводящих к развитию злокачественных заболеваний.

Какие опухоли, по данным многочисленных исследований, чаще всего возникают вследствие ожирения? В этом направлении было проведено большое количество работ, в основном метаанализы популяционных исследований, где было доказано, что 13 видов рака связывают именно с лишним весом. При этом каждое увеличение индекса массы тела (ИМТ) на 5 кг/м<sup>2</sup> увеличивает риск развития онкологических процессов. Исследователи обращают внимание: многое зависит от того, как долго человек страдал ожирением, учитывается даже детский и молодой возраст. Чем дольше у пациента был лишний вес, тем выше риск развития онкологической патологии.

Сегодня считается, что существует три так называемых механизма развития опухолевого процесса. Первый механизм – в результате действия ароматазы на тестостерон, который уже с возрастом

в большем проценте образуется у женщин в жировой ткани. Под влиянием ароматазы он переходит в эстрогены, которые являются фактором риска увеличения пролиферации и в эпителии молочной железы, и в эпителии эндометрия.

Вторым механизмом считается выработка инсулина, инсулинорезистентность. Высокое содержание инсулина приводит к снижению инсулиноподобного фактора риска, таким образом увеличивается биодоступность инсулиноподобного фактора. Этот механизм связан с прогестероном. Наверное, это единственный гормон, который оказывает протективное действие на эпителий эндометрия и молочной железы, а инсулин приводит к снижению прогестерона.

Третий механизм: в так называемых адипоцитах содержится в большом количестве лептин, при этом снижается адипонектин (а именно этот гормон обладает таким же протективным свойством, как прогестерон, то есть защищает эпителий от повышенной пролиферации и миграции), увеличиваются интерлейкины, фактор некроза опухоли – все это приводит к так называемому холодному воспалению. Результат – увеличивается ангиогенез, снижается апоптоз, развивается онкологическая патология.

Все перечисленные механизмы приводят к увеличению и пролиферации, и миграции клеток, а следовательно, к повышению риска развития рака.

В последние годы ученые стали больше изучать влияние ожире-

ния на развитие рака. Исследователи находят, что интерлейкины, лептин, которые выделяют жировой тканью, способствуют росту и выживанию опухолевых стволовых клеток, которые стимулируют эпителиально-мезенхимальный переход. То есть можно предположить, что у пациентов, страдающих ожирением, быстрее происходит прогрессирование процесса, скорее развивается метастазирование и возникают опухоли уже на более распространенных стадиях заболевания. Далее С.В. Хохлова остановилась на особенностях диагностики и лечения онкологических больных с повышенной массой тела. Во многих популяционных исследованиях, которые изучали связь ожирения с онкологическим процессом, было показано, что при хирургическом лечении рака молочной железы ожирение увеличивает риск развития лимфедемы. Известно, что лучевая терапия, а также любые диагностические методики – УЗИ, МРТ – затруднены у пациентов с ожирением. Вся аппаратура в основном ориентирована на больных среднего веса. Поскольку ожирение сопряжено с гемодилюцией, это приводит к снижению концентрации маркеров. То есть у пациента, который проходит скрининговое обследование, онкомаркеры могут показывать нормальное значение только из-за того, что у больного имеется высокий индекс массы тела.

Есть и такая особенность: пациентки с ожирением менее привержены к программам онкоскрининга в связи с психологическими проблемами, болевыми ощущениями, неприспособленностью оборудования и часто неделикатным отношением медперсонала.



## Всероссийская конференция Российского общества акушеров-гинекологов «Женское здоровье и ожирение»

Нередко ожирение у женщин приводит к развитию определенной онкологической патологии – рака молочной железы и рака эндометрия. Эти опухоли находятся на первом месте среди ЗНО, когда именно ожирение способствует развитию онкологического процесса.

Если посмотреть на профили пациентов с повышенной массой тела, то, согласно многим исследованиям, именно у пациентов с раком молочной железы, страдающих ожирением, выше Ki-67, то есть у них больше пролиферация. Исследование АТАС по изучению именно гормонотерапии в адъювантном режиме у пациенток с рецептор-положительным РМЖ статистически доказало, что у пациенток с индексом массы тела больше 35 кг/м<sup>2</sup> достоверно чаще развивается рецидив заболевания и чаще выявляется отдаленное метастазирование, чем, например, у женщин с нормальным телосложением (ИМТ меньше 23 кг/м<sup>2</sup>). Авторы объясняют это тем, что до 2012 г. дозы всех химиопрепаратов рассчитывались на пациентов с идеальным весом, и фиксированная доза анастрозола 1 мг в день просто недостаточна для пациентов с ожирением.

Большое исследование с участием 53 816 женщин, проведенное в Дании, выявило связь рака молочной железы с ожирением. Оно показало, что у пациенток с высоким индексом массы тела выше риск развития отдаленного метастазирования и риск смерти. Другие исследования, тоже с большим количеством пациентов, также продемонстрировали, что у пациентов с высоким индексом массы тела с меньшим успехом протекает и адъювантное лечение, и гормонотерапия – хуже эффект от гормонотерапии и ниже выживаемость.

Такая ситуация не только у рецептор-позитивных пациентов. Было проведено небольшое исследование, куда были включены пациентки с трижды негативным

раком молочной железы, которым проводили адъювантную химиотерапию. Была отмечена та же тенденция: среди пациентов с высокой массой тела отмечается достоверно меньшая выживаемость. Далее С.В. Хохлова говорила про рак эндометрия. В большом метаанализе, охватившем 26 исследований, отмечена та же закономерность: с увеличением индекса массы тела на 5 кг/м<sup>2</sup> происходит увеличение рака эндометрия более чем на 50%. Это связано как со стимуляцией эстрогенами, так и с инсулиноподобным фактором роста. Если раньше – до 2010 г. – считалось, что больше всего ожирение характерно для пациентов с высокодифференцированным эндометриоидным раком, то все последние данные говорят о том, что ожирение связано и с редкими опухолями эндометрия (серозной, светлоклеточной), и с карциносаркомой. Смертность среди пациенток с индексом массы тела до 35 и выше 40 кг/м<sup>2</sup> различается более чем в три раза, то есть чем выше индекс массы тела, тем меньше выживаемость этих больных. Данная закономерность доказана на больших когортах пациенток. Тема «ожирение и рак» начала активно развиваться в последние 10 лет, поэтому клинических исследований, которые бы изучали новые препараты в лечении онкологической патологии у пациентов с ожирением, нет. Есть только небольшие данные по использованию препарата метформин, который блокирует инсулиноподобный фактор роста и сигнальный путь mTOR.

Было проведено небольшое исследование II фазы, где использовали метформин вместе с химиотерапией у пациентов с раком эндометрия. У пациентов с диабетом риск смерти снижался на 12%, но в период использования химиотерапии в лечении рака эндометрия было показано, что и без диабета у пациентов была лучше общая выживаемость, чем у пациентов, не получавших

метформин. Сейчас проводится большое исследование III фазы как раз по изучению применения химиотерапии вместе с метформином и без него в первой линии терапии распространенного рака эндометрия.

Что сегодня изменилось в лечебной тактике пациентов с ожирением? С.В. Хохлова напомнила: во многих исследованиях показано, что эффективность химиотерапии, как и гормонотерапии, меньше именно у пациентов с ожирением. Так, по результатам метаанализа, проведенного Американским обществом клинических онкологов на базе MEDLINE, низкая эффективность лечения связана с тем, что расчет препаратов производится на идеальный вес, то есть не на фактический вес пациента, и ряд препаратов имеют фиксированную дозу, недостаточную для пациентов с ожирением. В 40% случаев пациенты получали неадекватную дозу препаратов, которая основывается на идеальной массе тела. Вместе с тем многие врачи признаются, что боятся вводить большие дозы из-за высокой токсичности. Поэтому еще в 2012 г. Американское общество клинических онкологов разработало руководство для клинической практики по дозированию химиопрепаратов для пациентов с ожирением, куда включены пациенты с раком молочной железы, яичников, толстой кишки и раком легкого.

Сегодня и в России есть определенные рекомендации проводить химиотерапию из расчета фактической массы тела, особенно если это касается вопросов адъювантного лечения рака всех локализаций. Клиницисты должны достаточно тщательно подходить к контролю токсичности у этих пациентов, более тщательно, чем у пациентов с нормальным индексом массы тела. И если приходится в связи с токсичностью редуцировать дозы, то при нормализации показателей дозы нужно восстанавливать, обратила внимание С.В. Хохлова.



## Всероссийская конференция Российского общества акушеров-гинекологов «Женское здоровье и ожирение»

### К проблеме ожирения и гинекологического рака

**Т**ему продолжила Ольга Валерьевна НОВИКОВА, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФВУ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, руководитель Центра лечения гинекологического рака в клинике Фомина.

Согласно данным по Российской Федерации<sup>1</sup>, на первом месте среди онкологических заболеваний у женщин стоит рак молочной железы с частотой около 22%, на долю гинекологического рака (рак эндометрия, далее следуют рак шейки матки и злокачественные новообразования яичников) приходится в общей сложности 18%. К сожалению, на протяжении многих лет наблюдается тенденция к значительному росту заболеваемости раком эндометрия. За 10 лет в нашей стране прирост составил 29%. Заболеваемость раком шейки матки увеличилась на 14%. А заболеваемость раком яичников остается практически стабильной – 5%. Не менее 40% случаев рака эндометрия ассоциировано с ожирением, а по оценкам некоторых авторов – до 60%.

Высокий индекс массы тела увеличивает риск развития злокачественных новообразований различных локализаций. Крупное популяционное когортное исследование включало более 5 млн человек, у которых было диагностировано более 160 случаев рака. Оценивали риск рака 22 локализаций, и оказалось, что 17 из них ассоциированы

с ожирением. При этом наиболее значимые показатели увеличения риска наблюдались именно для рака эндометрия, была отмечена линейная зависимость увеличения частоты рака эндометрия от роста ИМТ<sup>2</sup>.

Ожирение приводит к увеличению не только заболеваемости, но и смертности от рака различных локализаций. По результатам проспективного когортного исследования, проведенного в США и охватившего более 11 000 женщин, умерших от рака, риск смерти при ИМТ более 40 кг/м<sup>2</sup> возрастал на 88%. При этом для рака эндометрия увеличение относительного риска составило более чем шесть раз, для рака шейки матки – 3,2 раза, для рака яичников – 51%<sup>3</sup>.

Наиболее значимая связь ожирения с раком эндометрия установлена у женщин в постменопаузе. Когортное исследование, включавшее 33 000 женщин в постменопаузе, сравнивало относительный риск рака для пациенток с индексом массы тела более 30 против ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup>. Относительный риск для рака 1-го типа (эндометриоидная аденокарцинома grade 1–2) составил 4,22. Относительный риск для рака 2-го типа, считающегося гормононезависимым, с менее благоприятными прогностическими вариантами в виде серозного, светлоклеточного и рака high grade, оказался несколько меньше, но также повышен почти в три раза<sup>4</sup>. Индекс массы тела влияет на риск

рака эндометрия, и показатели зависят от степени ожирения. По результатам исследования<sup>5</sup>, для рака эндометрия 1-го типа (гормонозависимого) относительный риск возрастает и увеличен в семь раз при ожирении (ИМТ более 40 кг/м<sup>2</sup>). Важный результат этого исследования: при ожирении также возрастает риск рака эндометрия 2-го типа. Здесь относительный риск несколько ниже, однако при ожирении (ИМТ более 40 кг/м<sup>2</sup>) он составляет 3,1 раза.

Патогенез рака эндометрия достаточно хорошо изучен, и факторы разделены на три основных блока: различные нарушения, приводящие к гиперэстрогении; инсулинорезистентность, увеличение уровня инсулина и инсулиноподобных факторов роста, в частности инсулиноподобного фактора роста 1; увеличение медиаторов воспаления в жировой ткани, что также запускает механизмы канцерогенеза<sup>6</sup>. Понимание механизмов рака, естественно, позволяет обсуждать возможности профилактики рака эндометрия: изменение образа жизни, бариатрическую хирургию и лекарственную профилактику. Снижение веса статистически значимо ассоциировано со снижением риска рака эндометрия. По результатам анализа 13 исследований, включавших 58 000 женщин, у 708 из них был диагностирован рак эндометрия, и относительный риск уменьшался при снижении веса на 40%<sup>7</sup>.

По результатам проспективного исследования, проведенного в Швеции, при медиане наблюде-

<sup>1</sup> Злокачественные новообразования в России в 2020 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2021.

<sup>2</sup> Bhaskaran K., Douglas I., Forbes H., et al. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet*. 2014; 384 (9945): 755–765.

<sup>3</sup> Calle E.E., Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat. Rev. Cancer*. 2004; 4 (8): 579–591.

<sup>4</sup> McCullough M.L., Patel A.V., Patel R., et al. Body mass and endometrial cancer risk by hormone replacement therapy and cancer subtype. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2008; 17 (1): 73–79.

<sup>5</sup> Setiawan V.W., Hannah P.Y., Pike M.C., et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J. Clin. Oncol*. 2013; 31 (20): 2607–2618.

<sup>6</sup> Onstad M.A., Schmandt R.E., Lu K.H., et al. Addressing the role of obesity in endometrial cancer risk, prevention, and treatment. *Review J. Clin. Oncol*. 2016; 34 (35): 4225–4230.

<sup>7</sup> Zhang X., Rhoades J., Caan B.J., et al. Intentional weight loss, weight cycling, and endometrial cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2019; 29 (9): 1361–1371.



## Всероссийская конференция Российского общества акушеров-гинекологов «Женское здоровье и ожирение»

ния 18 лет бариатрическая хирургия значимо снижала частоту рака эндометрия, относительный риск составил 0,56, то есть практически в половину уменьшалась частота рака эндометрия у пациенток, у которых выполнялась операция и наблюдалось в последующем снижение массы тела<sup>8</sup>.

В отношении лекарственной профилактики на сегодняшний день исследований крайне мало. Одно из них – использование внутриматочной левоноргестрелсодержащей системы – в настоящее время только начинается. Пока есть предварительные результаты<sup>9</sup>, показывающие, что пациентки с ожирением 3-й степени хорошо переносят лечение, однако необходимы отдаленные результаты, подтверждающие снижение частоты рака эндометрия при длительном использовании профилактики локальными гестагенами.

Основной метод лечения рака эндометрия – хирургический. Естественно, при ожирении хирургическое лечение имеет особенности. В первую очередь возникают проблемы визуализации. Пациентки с ожирением имеют высокие анестезиологические риски. Выше частота периоперационных осложнений, особенно при лапаротомии в сравнении с лапароскопией. Перспективным методом лечения таких пациенток является роботическая хирургия. Исследования показали, что благодаря ей уменьшаются частота конверсии, длительность госпитализации пациенток и осложнения<sup>6,10</sup>.

Примерно у 10% пациенток при морбидном ожирении и сопутствующей патологии хирургическое лечение невозможно. В таких случаях даже при начальном раке используется метод лучевой терапии. Проблема рака эндометрия у мо-

лодых – ситуация крайне редкая, на возраст 18–44 года в Российской Федерации приходится всего лишь 5% всех случаев. Однако эти пациентки более чем в 80% случаев на момент установления диагноза не имеют даже одного ребенка. Естественно, встает вопрос о возможности их лечения с сохранением фертильности. На сегодняшний день в клинических рекомендациях Минздрава России указано, что гормонотерапия может использоваться у молодых пациенток с начальным раком эндометрия.

Выступающая представила результаты проспективного исследования, которое на сегодняшний день является одним из наиболее крупных в мире по числу включенных пациенток<sup>11</sup>.

«На протяжении 10 лет мы лечили пациенток с диагнозом “атипическая гиперплазия эндометрия” (228 больных) и с диагнозом “начальный рак эндометрия” (190 больных), – говорит О.В. Новикова. – Излечения достигли 96% пациенток с диагнозом “атипическая гиперплазия” и 88% пациенток с диагнозом “начальный рак эндометрия”. Беременность наступила у половины женщин, планировавших беременность после излечения, роды состоялись у 42% пациенток. Выбранный метод терапии отличается высокой частотой рецидивов: для атипической гиперплазии эндометрия – 26%, для рака эндометрия – 36%. В нашем исследовании у пациенток с атипической гиперплазией эндометрия ожирение наблюдалось в 29% случаев и в 25% – у пациенток с диагнозом “рак эндометрия”, то есть треть пациенток страдали ожирением, поэтому я хотела бы остановиться на некоторых аспектах, связанных с проведением гормонотерапии у пациенток

с лишним весом. Когда мы анализировали факторы полного ответа на гормонотерапию, оказалось, что индекс массы тела не является статистически значимым прогностическим фактором полного ответа на гормонотерапию. Отсутствие полного ответа при атипической гиперплазии наблюдали всего лишь у 4% пациенток, и, возможно, мы не получили статистической значимости просто из-за высокой эффективности метода. Для рака эндометрия частота полного ответа была несколько ниже, однако индекс массы тела также не являлся прогностически значимым фактором полного ответа для начального рака эндометрия». О.В. Новикова отметила побочные эффекты различных вариантов гормонотерапии. Использование высоких доз медроксипрогестерона ацетата приводит к прибавке веса у 36% пациенток. Что касается агонистов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона, наибольший опыт онкологов связан с препаратами гозерелин и бусерелин-депо. В настоящее время нередко происходит неверное назначение препарата бусерелин-депо для лечения атипической гиперплазии и начального рака эндометрия, пациентки нередко получают этот препарат в виде монотерапии, что не является правильным и не прописано в клинических рекомендациях. Поэтому на сегодняшний день препарат бусерелин-депо должен назначаться только в сочетании с локальными гестагенами и может применяться у пациенток с ожирением с высокими показателями эффективности.

При раке яичников влияние ожирения на заболеваемость значительно меньше, чем при раке эндометрия. По результатам метаанализа, опубликованного в 2013 г. и включавшего

<sup>8</sup> Anveden Å., Taube M., Peltonen M., et al. Long-term incidence of female-specific cancer after bariatric surgery or usual care in the Swedish obese subjects study. *Gynecol. Oncol.* 2017; 145 (2): 224–229.

<sup>9</sup> Derbyshire A.E., Allen J.L., Gittins M., et al. PROgesterone therapy for endometrial cancer prevention in obese women (PROTEC) trial: a feasibility study. *Cancer Prev. Res. (Phila.)* 2021; 14 (2): 263–274.

<sup>10</sup> Lindfors A., Heshar H., Adok C., et al. Long-term survival in obese patients after robotic or open surgery for endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2020; 158 (3): 673–680.



## Всероссийская конференция Российского общества акушеров-гинекологов «Женское здоровье и ожирение»

более 13 000 пациенток<sup>12</sup>, не было выявлено связи между индексом массы тела и частотой наиболее распространенного гистологического варианта серозного рака high grade, также не увеличивалась частота эндометриоидного рака high grade, было установлено небольшое, но статистически значимое увеличение на 13% относительного риска серозного рака low grade и на 20% – эндометриоидного рака low grade. Получена статистически малозначимая связь с увеличением частоты относительного риска муцинозного рака и светлоклеточного рака яичников. Значимое увеличение на 20–25% было установлено для пограничных опухолей яичников при увеличении индекса массы тела на каждые 5 кг/м<sup>2</sup>. То есть для рака яичников увеличение риска относится к отдельным гистологическим вариантам.

Ретроспективное многоцентровое исследование<sup>13</sup> показало, что ожирение не влияет на частоту рецидивов рака яичников, и безрецидивная выживаемость не отличалась у пациенток с ожирением или без него.

Рак вульвы является крайне редким вариантом гинекологического рака, на его долю приходится не более 5% среди всего гинекологического рака, что крайне затрудняет накопление материала и проведение исследований. На сегодняшний день наиболее крупным исследованием по раку вульвы в стадии IB и выше является многоцентровое исследование, включавшее 29 центров<sup>14</sup>. Изучали плоскоклеточный рак вульвы.

Среди более чем 1600 пациенток, включенных в исследование, индекс массы тела был оценен у 849 больных. Сравнивали пациенток с индексом массы тела менее 30 кг/м<sup>2</sup> и более. По результатам анализа данных было установлено, что на фоне ожирения в два раза повышается частота локальных рецидивов при раке вульвы, нет различий в частоте отдаленных метастазов, снижается время до рецидивов, на 36% снижается показатель безрецидивной выживаемости. Патогенез влияния ожирения на рак вульвы на сегодняшний день пока не ясен. В отношении рака шейки матки данных больше, обратила внимание О.В. Новикова. Метаанализ данных 128 000 пациенток показал, что избыточный вес не влияет на заболеваемость раком шейки матки<sup>15</sup>. Ожирение, по данным различных исследований типа «случай – контроль» и когортных, показало увеличение риска рака шейки матки на 8–40%. Патогенез изменения риска рака шейки матки на фоне ожирения также не совсем ясен, поскольку ведущим звеном в канцерогенезе при раке шейки матки является инфицирование вирусом папилломы человека.

Возможно, увеличение риска рака шейки матки связано с недостаточным скринингом пациенток с ожирением. По данным датского когортного исследования, пациентки с ожирением реже участвуют в скрининге рака шейки матки, у них выше частота получения неудовлетворительных мазков, ПАП-тестов, что может в последующем

являться причиной увеличения частоты инвазивного рака шейки матки<sup>16</sup>. В ретроспективном когортном исследовании, включавшем более 900 000 женщин, в результате скрининга было зарегистрировано 490 случаев рака шейки матки. Было показано, что при ожирении не возрастает частота тяжелой дисплазии и аденокарциномы *in situ*, однако частота инвазивного рака статистически значимо выше, что, возможно, также отражает ситуацию со скринингом. Пациентам редко ставится диагноз на этапе предрака, что приводит к увеличению частоты инвазивного рака шейки матки<sup>17</sup>.

О.В. Новикова подвела итог выступлению: ожирение значимо увеличивает риск рака эндометрия. В постменопаузе увеличение составляет 50% на каждые 5 кг/м<sup>2</sup> возрастания индекса массы тела. Понимание взаимосвязи ожирения и рака эндометрия позволяет разрабатывать меры профилактики: изменение образа жизни, приводящее к снижению веса; бариатрическая хирургия; лекарственная профилактика. У пациенток репродуктивного возраста, страдающих ожирением, возможно консервативное лечение рака эндометрия с сохранением фертильности, и показатели излечения будут достаточно высокими. Ожирение ассоциировано с увеличением частоты рака шейки матки и некоторых гистологических вариантов рака яичников. Ожирение ухудшает прогноз при раке вульвы за счет увеличения частоты локальных рецидивов и времени до них. 🍀

<sup>11</sup> Novikova O.V., Nosov V.B., Panov V.A., et al. Live births and maintenance with levonorgestrel IUD improve disease-free survival after fertility-sparing treatment of atypical hyperplasia and early endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2021; 161 (1): 152–159.

<sup>12</sup> Olsen C.M., Nagle C.M., Whiteman D.C., et al. Obesity and risk of ovarian cancer subtypes: evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Endocr. Relat. Cancer.* 2013; 20 (2): 251–262.

<sup>13</sup> Hew K.E., Bakhru A., Harrison E., et al. The effect of obesity on the time to recurrence in ovarian cancer: a retrospective study. *Clinical Ovarian and Other Gynecologic Cancer.* 2013; 6 (1–2): 31–35.

<sup>14</sup> Klapdor R., Hillemanns P., Wölber L., et al. Association between obesity and vulvar cancer recurrence: an analysis of the AGO-CaRE-1 study. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2020; 30 (7): 920–926.

<sup>15</sup> Poorolajal J., Jenabi E. The association between BMI and cervical cancer risk: a meta-analysis. *Eur. J. Cancer Prev.* 2016; 25 (3): 232–238.

<sup>16</sup> Urbute A., Kjaer S.K., Kesmodel U.S., et al. Women with obesity participate less in cervical cancer screening and are more likely to have unsatisfactory smears: Results from a nationwide Danish cohort study. *Prev. Med.* 2022; 159: 107072.

<sup>17</sup> Clarke M.A., Fetterman B., Cheung L.C., et al. Epidemiologic evidence that excess body weight increases risk of cervical cancer by decreased detection of precancer. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36 (12): 1184–1191.



# Детоксикационное лечебное питание в онкологической практике

На сегодняшний день нутритивная недостаточность у пациентов со злокачественными новообразованиями считается одним из факторов, определяющих тяжесть заболевания и прогноз лечения. В рамках XXVI Российского онкологического конгресса 17 ноября 2022 г. состоялся сателлитный симпозиум компании «ЛЕОВИТ», посвященный вопросам применения детоксикационного лечебного питания в онкологической практике. Ведущие российские эксперты обсудили современные способы коррекции нутритивной недостаточности у онкологических больных на этапе предоперационной подготовки и в послеоперационном периоде, а также подробно рассмотрели вопросы применения специализированных диетических продуктов со сбалансированным составом отечественного производства (ЛЕОВИТ ONCO) для снижения интоксикации организма, улучшения общего состояния и повышения качества жизни пациентов до, во время и после проведения противоопухолевого лечения.

## Детоксикационное питание при онкологических заболеваниях

Открывая симпозиум, Татьяна Львовна ПИЛАТ, д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда им. акад. Н.Ф. Измерова» ФМБА России, подробно рассказала об особенностях применения специализированных диетических продуктов для детоксикации организма в качестве дополнительного средства нутритивной поддержки онкологических больных. Она отметила, что, по данным Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (ESPEN), от 46 до 88% онкологических пациентов имеют нутритивную недостаточность<sup>1</sup>. Среди общих причин нарушений потребления питательных веществ у больных раком выделяют органические и метаболические изменения. К органическим относят нарушения глотания, связанные с болезненностью в горле, липкой слюной, поражением полости рта, дисфагией, болью при глотании, а также частичную или полную желудочно-кишечную непроходимость, острый или хронический

лучевой энтерит. Метаболические нарушения – ухудшение вкуса, обоняния и аппетита вследствие болезни или терапии, изменение предпочтений в еде, отвращение к еде, раннее чувство насыщения, тошнота, рвота, депрессия, стресс, слабость, апатия, интоксикация, снижение массы тела и энергообмена<sup>2</sup>.

Метаболические нарушения обусловлены несколькими факторами:

- развитием злокачественных новообразований и перифокального воспаления;
- формированием кахексии за счет нарушения метаболизма;
- длительным приемом высокотоксичных лекарств;
- оперативным вмешательством;
- лучевой терапией;
- стрессом.

Эти факторы приводят к накоплению в организме пациента токсичных продуктов метаболизма (эндо- и экзотоксины), требующих проведения мер по интенсивной детоксикации.

При онкологических заболеваниях возникает так называемый синдром

эндогенной интоксикации – процесс накопления организмом промежуточных и конечных продуктов обмена веществ, что приводит к запуску катаболических процессов при одновременном снижении процессов эндогенной детоксикации. Развивающаяся при онкологических заболеваниях эндогенная интоксикация может быть следствием нарушения процессов метаболизма или являться непосредственной причиной развития патологических реакций. На развитие эндотоксикоза при онкологической патологии влияют продукты распада и метаболизма раковых клеток, факторы, продуцируемые клетками опухоли, провоспалительные медиаторы, высвобождающиеся из очагов перифокального воспаления, метаболиты лекарственных препаратов, применяемых при полихимиотерапии или образующихся в результате оперативного вмешательства, лучевой терапии<sup>3</sup>.

Докладчик подчеркнула, что одной из важнейших причин катаболического кризиса, сопровождающегося потерей массы тела, в онкологической практике является интоксикация. Основными причинами интоксикации служат

<sup>1</sup> Ravasco P. Nutrition in cancer patients. J. Clin. Med. 2019; 8 (8): 1211.

<sup>2</sup> Хубутя М.Ш. Парентеральное и энтеральное питание: национальное руководство / под ред. М.Ш. Хубутя, Т.С. Поповой, А.И. Салтанова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 800 с.

<sup>3</sup> Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Измерова Н.И. Детоксикационное питание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 688 с.



## XXVI Российский онкологический конгресс

окислительно-метаболический стресс, воспалительный процесс, образование эндотоксинов в результате жизнедеятельности опухоли, токсичность терапии. Кроме того, любое снижение массы тела пациента с онкологическим заболеванием, независимо от исходной массы тела, сопровождается выбросом адипоцитов и депонированных токсинов в кровь, поскольку жировая ткань является депо токсических веществ<sup>4</sup>.

На сегодняшний день Национальным институтом рака США разработаны критерии токсичности у онкологических больных<sup>5</sup>.

Однако предложенная американскими специалистами шкала токсичности не учитывает раннее проявление интоксикации. В частности, при разработке критериев оценки токсичности не учтены следующие факторы: интоксикация может быть причиной опухолевого процесса; опухоль является источником и фактором синтеза множественных эндотоксинов; жизнедеятельность организма и снижение массы тела сопровождаются выбросом токсинов; стресс приводит к интоксикации, а интоксикация усугубляет все метаболические нарушения. Фактически интоксикация при раке присутствует всегда, несмотря на активное существование компенсаторно-защитных механизмов, которые со временем истощаются<sup>3</sup>.

Поэтому пациентам с онкологическим заболеванием детоксикация должна проводиться с момента постановки диагноза. Детоксикация лечебным и профилактическим питанием – важная и наиболее физиологичная составляющая патогенетического лечения и реабилитации при онкологических заболеваниях. Продукты лечебного питания для онкологических больных должны обеспечивать детоксикацию организма, защиту печени, инактивацию и выведение токсинов и естественных метаболитов, активацию процессов клеточного дыхания, стимуляцию противоопухолевого

и противоинфекционного иммунитета, восстановление метаболизма, поддержание гомеостаза. Основной целью лечебного питания больных является снятие явлений интоксикации, восполнение энергетических и сбалансированных биохимических потребностей организма.

Вещества, поступающие в организм с лечебным питанием, воздействуют на I и II фазы метаболизма токсических веществ экзогенного и эндогенного происхождения – ксенобиотиков. Как известно, процесс детоксикации включает два последовательных этапа: реакции окисления, редукции, гидролиза, гидратации ксенобиотиков и конъюгации. Реакции I фазы детоксикации осуществляются ферментами цитохрома P450. Для нормальной работы системы цитохрома P450 необходимы определенные ферменты, ко-факторы и другие вещества, которые относятся к нутриентам: железо, медь, рибофлавин (B<sub>2</sub>), пиридоксин (B<sub>6</sub>), фолиевая кислота, витамин B<sub>12</sub>, глутатион, аминокислоты с разветвленной цепью, флавоноиды, фосфолипиды. В результате I фазы детоксикации образуются токсические метаболиты-свободные радикалы, для инактивации которой требуется II фаза детоксикации, где все процессы происходят за счет реакций глюкуроноидации, сульфатации, конъюгации глутатиона и аминокислот, метилирования. Необходимыми участниками этих реакций являются аминокислоты, микроэлементы и витамины.

Следует подчеркнуть, что антиоксидантная защита клетки не функционирует без поступления в организм определенных компонентов с продуктами питания. К компонентам антиоксидантной системы организма относят такие биологически активные вещества пищи, как витамины С, Е, А, железо, медь, селен, цинк, глюкоза, фруктоза, цистеин, глутатион, металлотионеин, бета-каротин и др. Ферментативными антиоксидантами являются супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпе-

роксидаза и церулоплазмин, которые являются металлозависимыми.

Д.м.н. Т.Л. Пилат отметила, что детоксикация питанием – сложный многоэтапный процесс. Принципиальные подходы к разработке и использованию методов детоксикационного питания отражены в современных и зарубежных руководствах<sup>3</sup>.

В частности, эксперты ESPEN отмечают, что энтеральное питание способствует повышению концентрации общего белка и альбумина в крови онкологических больных. Однако они подчеркивают, что избыточное введение белка повышает летальность и обеспечение питательными веществами не должно превышать способность организма к их утилизации. Важно, что эксперты ESPEN не рекомендуют использование рутинного энтерального белкового питания при химио- и лучевой терапии. Такое энтеральное питание не оказывает влияния на реакцию опухоли, проводимую терапию и нежелательные эффекты, связанные с ней, следовательно, не считается полезным. Для восполнения энергетических и пластических потребностей, стимуляции иммунитета у больных раком дополнительно к проводимым лечебным мероприятиям необходимо включать детоксикационное питание<sup>6</sup>.

Клиническую эффективность детоксикационного питания оценивают по определенным маркерам на различных стадиях интоксикации. На первой стадии наглядным показателем уровня интоксикации является количественное изменение продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и каталазы. Как известно, диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, являющиеся продуктами ПОЛ, обладают серьезным повреждающим действием и токсическим эффектом. На второй стадии основным маркером интоксикации считается концентрация общего белка. Снижение концентрации общего белка указывает на высокую интенсивность

<sup>4</sup> Матвеева И.И., Зубрихина Г.Н., Горожанская Э.Г. и др. Оксид азота и эндогенная интоксикация у онкологических больных. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2008; 19 (4): 55–60.

<sup>5</sup> Laviano A., Di Lazzaro L., Koverech A. Nutrition support and clinical outcome in advanced cancer patients. Proc. Nutr. Soc. 2018; 77 (4): 388–393.

<sup>6</sup> Arends J., Bachmann P., Baracos V., et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin. Nutr. 2017; 36 (1): 11–48.



токсического процесса в организме. Кроме того, в качестве маркеров интоксикации рассматривают уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), билирубина, кислотной и щелочной фосфатазы. На этой стадии интоксикации оценивается степень декомпенсации печени. При этом уровень ЛДГ является маркером анаэробного токсикоза, уровни АЛТ и АСТ отражают процессы нарушенной мембранной проницаемости, ката- и анаболизма. Билирубин – мембранотоксин, характеризующий функцию печени, а щелочная фосфатаза отражает активность клеточных дестабилизаций. В свою очередь каталаза характеризует уровень антиоксидантной защиты. На третьей стадии информативными маркерами эндогенной интоксикации служат уровни свободного альбумина, креатинина, мочевины. Определение уровня свободного альбумина в плазме крови используют в качестве маркера интоксикации, поскольку интенсификация транспортной функции альбумина по захвату токсических метаболитов приводит к уменьшению его концентрации в свободном виде. Уровень мочевины характеризует интенсивность обмена аминокислот, а креатинина – белкового обмена<sup>7</sup>. По данным докладчика, с 2004 по 2022 г. российскими экспертами проведено 15 исследований эффективности и безопасности детоксикационного питания в терапии и реабилитации пациентов с различными видами интоксикации, в том числе при онкопатологии, заболеваниях органов бронхолегочной системы, метаболическом синдроме, вирусных инфекциях. В рамках исследований изучали специализированный продукт для детоксикации организма. В состав продукта входили следующие вещества:

- серосодержащая аминокислота, способствующая восстановлению глутатиона;
- коферменты и кофакторы детоксикации;

- метаболические энергокорректоры и антиоксиданты прямого и непрямого действия;
- общетонизирующие и адаптогенные вещества;
- активаторы и ингибиторы, обеспечивающие I и II фазы детоксикации;
- растительные экстракты с противовоспалительным, гепатопротекторным, антимутагенным эффектами;
- триада кислот (янтарная, лимонная, аскорбиновая), которые участвуют в цикле Кребса, улучшают процессы метаболизма, клеточного дыхания и энергообеспечения тканей;
- сорбенты и пищевые волокна (водорастворимые).

Исследования по использованию питания для детоксикации в течение разных периодов (от 14 дней до одного года) показали аналогичные положительные результаты независимо от вида токсического воздействия (экзо- или эндогенный). На фоне применения детоксикационного питания у пациентов наблюдались улучшение общего состояния, работоспособности, качества жизни, биохимических маркеров интоксикации, снижение уровня токсинов в органах и тканях, а также повышение антиоксидантной защиты. При различных видах патологии, в частности у пациентов с COVID-19 и онкологических больных, была отмечена выраженная тенденция к улучшению биохимических показателей – маркеров интоксикации. Так, наблюдался рост антиокислительной активности, снижались уровни АЛТ, АСТ, холестерина, мочевины, креатинина, С-реактивного белка и скорость оседания эритроцитов. Полученные данные говорят об универсальности механизма детоксикации питанием вне зависимости от вида интоксикации. На сегодняшний день российскими специалистами разработаны специализированные продукты лечебного энтерального питания для детоксикации организма онкологических больных: белковый детоксикационный коктейль

и напиток детоксикационный для онкологических больных серии ЛЕОВИТ ONCO.

Лечебное питание ЛЕОВИТ ONCO предназначено для использования в качестве перорального питания для замены одного или более приемов пищи, в дополнение к пероральному питанию (сипинг), а также энтерального питания. Эмульсионная форма готового питания обеспечивает щадящую диету пациентам при наличии препятствий для прохождения пищи, с симптомами раздраженного кишечника, энтеропатиями различного генеза, мукозитами. Лечебное питание ЛЕОВИТ ONCO может применяться при сахарном диабете 2 типа: в одной порции белкового коктейля содержится 0,75 хлебной единицы, детоксикационного напитка – 1,5 хлебной единицы. Продукты ЛЕОВИТ ONCO разрешены для использования у детей с 12 лет, не содержат генетически модифицированных компонентов.

Далее лектор представила результаты исследований эффективности и безопасности лечебного питания продуктами серии ЛЕОВИТ ONCO, проведенных на базе онкологического отделения опухолей головы и шеи ФГБУ НКЦО ФМБА России. В исследовании приняли участие 40 пациентов с раком гортани IV стадии. Пациенты были разделены на группы: основную, получавшую нутритивную поддержку продуктом ЛЕОВИТ ONCO, и группу, не получавшую нутритивной поддержки в процессе лечения. Всем пациентам проводили комплексное лечение: полихимиотерапию, хирургическую и лучевую терапию.

Для оценки эффективности лечебного питания у пациентов проводили общеклиническое обследование, исследовали лабораторные анализы. Оценку переносимости лечебного питания ЛЕОВИТ ONCO и его влияния на качество жизни пациентов осуществляли при помощи анкет-опросников ежедневно. Результаты исследования продемонстрировали, что на фоне детоксикационного питания у пациентов улучшался аппетит, снижалась

<sup>7</sup> Власова А.П., Лещанкина Н.Ю., Власова Т.И. и др. Эндогенная интоксикация в неотложной абдоминальной хирургии. Новые подходы к коррекции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 320 с.



## XXVI Российский онкологический конгресс

скорость потери массы тела, уменьшалась частота таких симптомов, как утомляемость, гастроинтестинальные проявления (тошнота, метеоризм, расстройство стула), боли в горле. Кроме того, после применения продуктов лечебного питания ЛЕОВИТ ONCO отмечено существенное улучшение биохимических показателей, в частности концентрации холестерина, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина, показателя ПОЛ, а также нормализация уровня глюкозы в крови. Таким образом, на фоне применения лечебного питания ЛЕОВИТ ONCO у пациентов с раком гортани отмечен выраженный детоксикационный эффект.

Другое клиническое исследование проводили в отделении физиотерапии клиники ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России с участием 202 пациентов с раком молочной железы (РМЖ) I–III стадии. Пациентов разделили на группы: основная группа получала лечебное питание ЛЕОВИТ ONCO, курс реабилитации и физио-

терапии, в группе сравнения пациенты проходили курс реабилитации и физиотерапии без лечебного питания, а контрольная группа получала только медицинскую реабилитацию. Для оценки эффективности лечебного питания ЛЕОВИТ ONCO пациентам проводили стандартные исследования и анкетирование. В ходе наблюдения было установлено, что у пациентов основной группы, получающих нутритивную поддержку белковым детоксикационным коктейлем ЛЕОВИТ ONCO со второго – четвертого дня после операции, наблюдали высокие показатели концентрации белка и альбумина в сыворотке крови. Причем они были выше нижней границы нормы, не снижались после окончания поддержки и продолжали нарастать в отдаленном периоде.

Д.м.н. Т.Л. Пилат подчеркнула, что специализированное питание должно быть сбалансированным и учитывать повышенные потребности пациента не только в белке, но и в энергии для

восстановления организма. Белки требуют огромного количества энергии для своего усвоения, поэтому пациентам необходима углеводная поддержка. Углеводная поддержка онкологических больных направлена на адаптацию желудочно-кишечного тракта и его подготовку к началу самостоятельного питания, а также подготовку организма к белковой пище, которая тяжелее усваивается. Углеводы, получаемые пациентами до операции, позволяют уменьшить послеоперационный катаболизм, инсулинорезистентность, гипергликемию<sup>8</sup>.

На сегодняшний день выделяют следующие этапы нутритивной поддержки: предоперационный, послеоперационный, поддерживающий, восстанавливающий, паллиативной поддержки. Применение продуктов ЛЕОВИТ ONCO на каждом этапе нутритивной поддержки способствует снижению интоксикации организма, улучшению общего состояния и повышению качества жизни онкологических больных.

### Мультидисциплинарный подход к медицинской реабилитации пациентов с раком молочной железы

Как отметила Инна Сергеевна ЕВСТИГНЕЕВА, к.м.н., доцент кафедры физической терапии, спортивной медицины и медицинской реабилитации ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заведующая отделением физиотерапии Клиники им. профессора Ю.Н. Касаткина, проблема лечения и реабилитации больных РМЖ сохраняет свою актуальность в связи с высоким уровнем заболеваемости во всем мире. Ежегодно в мире верифицируется до 1,5 млн первичных случаев РМЖ и умирает более 500 тыс. женщин. В России каждый год выявляется более 53 тыс. новых случаев РМЖ, ежедневно заболевают 106 женщин. Учитывая сложившуюся негативную тенденцию, в 2019 г. в нашей стране была разработана и утверждена Национальная онкологическая программа, которая предусматривает в том числе медицинскую реабилитацию пациентов после радикального лечения, вос-

становление и возвращение человека к трудовой деятельности. Следует отметить, что более 60% пациентов сообщают о функциональных нарушениях во время или после лечения злокачественных новообразований молочной железы. Лечение РМЖ – длительный непрерывный процесс, сопровождающийся большим количеством побочных эффектов. У пациентов с РМЖ и сопутствующими хроническими заболеваниями на фоне терапии особенно высок риск достижения критического порога нетрудоспособности. К наиболее распространенным последствиям противоопухолевого лечения можно отнести болевой синдром, тошноту и рвоту, постмастэктомический синдром, химиоиндуцированную полинейропатию, остеопороз, артериальную гипертензию, кардиоваскулярные осложнения, нутритивную недостаточность, ограничения активности, депрессию, социальную адаптацию.

Если учесть, что более 40% женщин заболевают в трудоспособном возрасте, становится понятной высокая значимость проблемы реабилитации этой категории больных.

На сегодняшний день в ряде документов, подготовленных Минздравом России, определен порядок реализации мероприятий по медицинской реабилитации больных в соответствии с профилем заболевания. В современные клинические рекомендации «Рак молочной железы» также включены правила организации медицинской реабилитации пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы.

Докладчик подчеркнула, что мультидисциплинарный подход предполагает совместное ведение пациента с РМЖ врачами разных специальностей для оптимизации процессов диагностики и лечения. В мультидисциплинарную команду должны входить врач-онколог, врач физической реабилитационной медицины, а также радио-, химиотерапевты, психолог. Для каждого пациента должен разрабатываться индивидуаль-

<sup>8</sup> Лысыков Ю.А. Углеводы в клиническом питании. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013; 2: 89–110.



ный план медицинской реабилитации с учетом общего состояния, возраста, стадии процесса, профессии и условий труда. Необходимыми компонентами медицинской реабилитации являются нутритивная поддержка и физические упражнения. При этом устойчивая приверженность и мотивация пациента считаются наиболее важной целью любой программы реабилитации. Основной тренд онкореабилитации – раннее начало (пререабилитация). Реабилитация начинается не после, а одновременно с лечением, а иногда и предшествует ему. Важными условиями являются строго обоснованный выбор технологий реабилитации и этапность выполнения мероприятий. Основная цель пререабилитации – предотвратить и уменьшить тяжесть связанных с лечением физических нарушений и психологических расстройств. Согласно международным рекомендациям, пререабилитация начинается с момента установки диагноза. Уже на этапе пререабилитации пациентам показаны физические упражнения, психологическая и нутритивная поддержка. По данным клинического исследования с участием 202 пациентов РМЖ, проведение комплексной пререабилитации в течение одного месяца до начала лечения ассоциируется с улучшением пятилетней выживаемости для пациентов с III стадией заболевания. Согласно клиническим рекомендациям ESPEN, целесообразно начинать энтеральное питание не менее чем за 14 дней до операции не только пациентам с исходными признаками истощения, но и больным, для которых невозможно будет обеспечить полноценное питание в раннем послеоперационном периоде<sup>6</sup>. На этапе пререабилитации при онкологических заболеваниях необходимо использовать специализированные пищевые продукты для лечебного и профилактического питания. Коктейль белковый восстанавливающий ЛЕОВИТ ONCO – сбалансированное по составу легкоусвояемое питание для онкологических больных. Коктейль ЛЕОВИТ ONCO предназначен для ускоренного восстановления организма, улучшает метаболизм и способствует профилактике осложнений, оказывает общеукрепляющее, регенерирующее

и эпителизирующее действие. Данный продукт благотворно влияет на процессы пищеварения и состояние желудочно-кишечного тракта больных, повышает устойчивость к инфекционным заболеваниям. Важно, что коктейль ЛЕОВИТ ONCO способствует повышению физической и психологической выносливости, улучшению качества жизни пациентов с онкологическим заболеванием. Поэтому коктейль ЛЕОВИТ ONCO больным РМЖ можно назначать за 14 дней до начала оперативного лечения.

В соответствии с клиническими рекомендациями, в пред- и послеоперационном периоде, а также во время самой операции следует придерживаться концепции ускоренной реабилитации (fast-track) онкологических больных, которая включает комплексное обезболивание, раннее энтеральное питание, ранний отказ от применения зондов и дренажей, активацию и вертикализацию пациентов в первые сутки после операции. Применение данной тактики снижает риск ранних послеоперационных осложнений, ускоряет восстановление нормальной активности пациентов РМЖ и сокращает сроки их пребывания в стационаре.

По словам И.С. Евстигнеевой, лечебная гимнастика также является важной частью физической реабилитации больных РМЖ. В раннем послеоперационном периоде с целью увеличения объема движений, уменьшения болевого синдрома больным РМЖ следует назначать комплекс лечебно-гимнастических упражнений. Кроме того, в этот период применяют технологии физической терапии (лазерная, магнитная терапия, электростатический массаж, пневмокомпрессия).

Далее докладчик представила данные исследования, целью которого было оценить роль лечебного питания и физических факторов в комплексе медицинской реабилитации в раннем послеоперационном периоде. Под наблюдением находились женщины в возрасте 35–70 лет, которым проводилось хирургическое лечение по поводу установленного диагноза РМЖ IB, IIA, IIB, IIIA стадий. Пациенты были рандомизированы на группы. Пациенты основной группы получали курс ре-

билитации и нутритивную поддержку ЛЕОВИТ ONCO на этапе пререабилитации и в течение всего времени наблюдения, в группе сравнения пациенты проходили курс реабилитации без лечебного питания, в группе контроля не применяли методы медицинской реабилитации и лечебное питание. Каждый курс реабилитации включал процедуры флюктуоризации, лечебную физкультуру, индивидуальные занятия с медицинским психологом.

В основной группе пациенты первые четыре суток получали детоксикационный напиток ЛЕОВИТ ONCO – безбелковый легкоусвояемый продукт, предназначенный для снижения интоксикации организма после операций, при и после химио-, лучевой терапии. Напиток ЛЕОВИТ ONCO снижает окислительный стресс, оказывает антиоксидантное, общеукрепляющее и оздоравливающее действия, поддерживает антитоксическую функцию печени. На четвертые сутки после оперативного вмешательства пациенты получали коктейль белковый детоксикационный ЛЕОВИТ ONCO. Анализ результатов исследования продемонстрировал выраженные различия между группами в отношении динамики изменений показателей уровня белка и альбумина у пациентов после оперативного лечения РМЖ. В отличие от пациентов из групп сравнения и контроля, у пациентов основной группы, получавших лечебное питание ЛЕОВИТ ONCO, в послеоперационном периоде были отмечены высокие показатели концентрации белка и альбумина в сыворотке крови, причем они были выше нижней границы нормы, не снижались после окончания и продолжали нарастать в отдаленном периоде. Также у пациентов изучали изменения показателей белковых фракций. Как известно, анализ электрофорограмм белков позволяет установить, за счет какой фракции у больного имеется увеличение или дефицит белка. У пациентов из группы контроля, которые не получали курс медицинской реабилитации, показатели острофазных компонентов фракции альфа-1- и альфа-2-глобулинов были выше, чем у пациентов, получавших лечебное питание. В свою очередь показатели



## XXVI Российский онкологический конгресс

концентрации гамма-глобулина были выше в основной группе.

Кроме того, в ходе исследования сравнивали выраженность болевого синдрома в группах пациентов после оперативного лечения РМЖ. Отмечено более выраженное обезболивающее действие комбинации расширенной методики флюктуирующих токов и энтерального питания в основной группе пациентов с РМЖ, получающих лечебное питание ЛЕОВИТ ONCO и курс физической реабилитации. При этом показано, что для восстановления двигательной функции воздействия флюктуирующими токами целесообразно использовать расширенные методики с захватом плечевой области и мышц предплечья.

Следует отметить, что в основной группе пациентов было отмечено снижение риска развития асептического послеоперационного воспалительного процесса. Благодаря бактериостатическому эффекту флюктуирующих токов, его локальному противовоспалительному действию, а также противовоспалительному и регенерирующему действиям лечебного питания ЛЕОВИТ ONCO, у пациентов зафиксировано отсутствие микроабсцессов и клеточной инфильтрации. Через три месяца после оперативного лечения РМЖ у пациентов основной группы отсутствовали признаки развития патологического рубцевания в области послеоперационного шва. Полученные данные позволяют сделать вывод о целесообразности назначения реабилита-

ционных мероприятий с включением физических факторов и нутритивной поддержки в раннем послеоперационном периоде у пациентов РМЖ. Подводя итог, И.С. Евстигнеева подчеркнула, что применение методов медицинской реабилитации и нутритивной поддержки в предоперационном и раннем послеоперационном периодах у пациентов РМЖ снижает риск послеоперационных осложнений, таких как гнойно-воспалительные процессы, приводит к быстрому купированию болевого синдрома, ускорению регенерации и эпителизации, повышению функциональной способности, восстановлению двигательного стереотипа движений верхней конечности и улучшению белкового обмена.

### Периоперационное питание как фактор ускоренной реабилитации после операций на толстой кишке

С заключительным докладом, посвященным вопросам периоперационного питания в целях ускоренной реабилитации после операций на толстой кишке, выступила Инна Андреевна ТУЛИНА, к.м.н., доцент кафедры хирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Она напомнила слушателям, что на территории России во многих регионах до сих пор существует традиционная периоперационная доктрина, которая включает в себя полное ограничение подвижности пациентов на несколько дней после операции, исключение любого питания, рутинное использование дренажей, медленное возвращение к нормальному питанию после операции. Безусловно, такой подход значительно ограничивает восстановление пациентов после операции, способствует развитию осложнений и ухудшению прогноза больных. С начала 2000-х гг. в клиническую практику во всем мире активно внедряется новая периоперационная доктрина в соответствии с протоколом ускоренного восстановления (fast-track), направленного на сокращение продолжительности госпитализации за счет снижения

метаболического стресса организма пациента. С точки зрения докладчика, новая стратегия ускоренной реабилитации пациентов является наиболее перспективной, поскольку обеспечивает быстрое восстановление и снижение риска осложнений после операций. В условиях отечественной хирургической практики реализация программы ускоренной реабилитации направлена не только на сокращение койко-дней в стационаре, но и на улучшение общего состояния пациента в ранние сроки, восстановление в течение двух-трех дней после операции навыков самостоятельного питания и передвижения. В колоректальной хирургии протокол fast-track осуществляется в несколько этапов. Этап предоперационной подготовки включает обследование, консультацию анестезиолога с целью оценки рисков и подготовки к операции, госпитализацию. Неотъемлемой частью предоперационной подготовки является программа пререабилитации пациентов, в частности назначение лечебного питания. Особенно важную роль нутритивная поддержка играет у пациентов со злокачественными опухолями желудочно-кишечного тракта и толстой кишки.

У таких пациентов часто встречается недостаточность питания, приводящая к дефициту массы тела. На этом фоне у пациентов развивается тяжелая иммуносупрессия, снижается нутритивный статус, что способствует повышению риска осложнений в послеоперационном периоде, замедленному восстановлению функции желудочно-кишечного тракта и увеличению продолжительности пребывания в стационаре<sup>9</sup>. Для оценки нутритивного статуса в клинической практике используют несколько вариантов опросников и шкал. Наиболее эффективной шкалой для оценки динамики нутритивного статуса онкобольных, находящихся на специфическом лечении, является субъективная глобальная оценка состояния питания SGA (Subjective Global Assessment). Следует отметить, что использование шкалы SGA при всей ее точности требует обязательного участия квалифицированного врача. В проспективном наблюдательном исследовании с участием 149 пациентов, перенесших плановую резекцию при колоректальном раке, было показано, что, в соответствии с классификацией SGA, до хирургического вмешательства 32,2% больных имели мальнутрицию средней степени (SGA-B – легкая и средняя степень недоедания) и 3,4% – тяжелую степень мальнутриции

<sup>9</sup> Hu W.-H., Cajas-Monson L.C., Eisenstein S., et al. Preoperative malnutrition assessments as predictors of postoperative mortality and morbidity in colorectal cancer: an analysis of ACS-NSQIP. Nutr. J. 2015; 14: 91.



(SGA-C – тяжелая степень недоедания). Отмечено, что пациенты с синдромом мальнутриции подвергались высокому риску развития послеоперационных осложнений и повторных госпитализаций<sup>10</sup>.

В ряде других работ оценивалось прогностическое значение динамики показателей нутритивного и иммунологического статуса пациентов с колоректальным раком в пред- и послеоперационном периоде, прежде всего уровня альбумина и общего числа лимфоцитов. Показано, что у пациентов со сниженными показателями уровня альбумина и общего числа лимфоцитов в предоперационном периоде почти в два раза чаще встречались рецидивы опухоли по сравнению с пациентами с нормальными значениями альбумина и лимфоцитов.

Таким образом, результаты исследований убедительно доказывают, что нутритивный индекс коррелирует с отдаленными исходами у онкологических больных и является ценным биомаркером в прогнозировании<sup>11,12</sup>. Применение продуктов лечебного питания – один из ключевых этапов программы пререеабилитации пациентов с колоректальным раком. По данным исследований, трехуровневая (тримодальная) пререеабилитация пациентов с колоректальным раком, получающих лечение, должна включать нутритивную поддержку, курс физических упражнений и психологическую поддержку. Данный подход к оптимизации физического и психического здоровья в предоперационном периоде способствует более эффективному восстановлению пациентов с колоректальным раком после оперативного вмешательства, по сравнению с реабилитацией, начатой после операции<sup>13</sup>.

Введение в рацион больных колоректальным раком белкового питания перед операцией позволяет не допустить резкого снижения концентрации альбумина, общего белка, трансферрина в крови, а также приводит к уменьшению числа послеоперационных осложнений<sup>14</sup>.

И.А. Тулина отметила, что эффективность применения специализированных продуктов для нутритивной поддержки серии ЛЕОВИТ ONCO подтверждена в клинических исследованиях и реальной практике. Накопленные данные свидетельствуют, что на фоне использования продуктов для лечебного питания ЛЕОВИТ ONCO у онкологических больных отмечается снижение уровня С-реактивного белка, увеличение концентрации общего белка и альбумина. Введение в рацион продуктов лечебного питания в рамках комплексной тримодальной пререеабилитации способствует профилактике воспаления и послеоперационных осложнений, снижению риска рецидива, общей интоксикации организма и увеличению выживаемости больных колоректальным раком<sup>15</sup>.

По словам докладчика, стратегия ведения хирургических пациентов в соответствии с протоколом fast-track в сочетании с малоинвазивными вмешательствами позволяет добиться максимальных результатов лечения колоректального рака. При этом наиболее важными условиями, влияющими на раннюю реабилитацию пациентов в послеоперационном периоде, являются раннее начало приема продуктов лечебного питания, ранняя мобилизация и применение малоинвазивных хирургических методов.

На примере пациента, перенесшего роботическую низкую переднюю резекцию прямой кишки, И.А. Тулина

продемонстрировала преимущества раннего введения продуктов лечебного питания. В первые сутки после операции пациент начинал получать воду и углеводное питание (напиток ЛЕОВИТ ONCO) в объеме 200 мл. На вторые сутки объем воды увеличили до 800–1000 мл, углеводного питания – до 400 мл. В рацион начинали добавлять жидкую протертую пищу. На третьи – шестые сутки после операции пациент дополнительно начинал получать белковое питание (коктейль белковый ЛЕОВИТ ONCO) с постепенным увеличением объема (200–400 мл).

На фоне раннего приема продуктов ЛЕОВИТ ONCO – углеводного напитка детоксикационного и белкового коктейля восстанавливающего – у пациента появился аппетит, было отмечено ускоренное возвращение функциональных способностей после оперативного вмешательства, улучшение общего общефизического статуса. Продукты линейки ЛЕОВИТ ONCO хорошо переносятся, обладают положительными органолептическими свойствами, легко усваиваются и нравятся пациентам. Применение продуктов ЛЕОВИТ ONCO в качестве нутритивной поддержки в пре- и послеоперационном периоде обеспечивает комплаентность онкологических пациентов к лечебному питанию, снижение операционного стресса, а также способствует восстановлению содержания макро- и микронутриентов в организме и более быстрому восстановлению больных. В заключение И.А. Тулина подчеркнула, что ключевым фактором успешного хирургического лечения колоректального рака является максимально раннее включение лечебно-профилактического питания в качестве обязательного компонента медицинской реабилитации пациентов. ☺

<sup>10</sup> Lohsiriwat V. The influence of preoperative nutritional status on the outcomes of an enhanced recovery after surgery (ERAS) programme for colorectal cancer surgery. *Tech. Coloproctol.* 2014; 18 (11): 1075–1080.

<sup>11</sup> Cao X., Zhao G., Yu T., et al. Preoperative prognostic nutritional index correlates with severe complications and poor survival in patients with colorectal cancer undergoing curative laparoscopic surgery: a retrospective study in a single Chinese institution. *Nutr. Cancer.* 2017; 69 (3): 454–463.

<sup>12</sup> Tokunaga R., Sakamoto Y., Nakagawa S., et al. Prognostic nutritional index predicts severe complications, recurrence, and poor prognosis in patients with colorectal cancer undergoing primary tumor resection. *Dis. Colon. Rectum.* 2015; 58 (11): 1048–1057.

<sup>13</sup> Minnella E.M., Bousquet-Dion G., Awasthi R., et al. Multimodal prehabilitation improves functional capacity before and after colorectal surgery for cancer: a five-year research experience. *Acta Oncol.* 2017; 56 (2): 295–300.

<sup>14</sup> Kabata P., Jastrzebski T., Kąkol M., et al. Preoperative nutritional support in cancer patients with no clinical signs of malnutrition – prospective randomized controlled trial. *Support Care Cancer.* 2015; 23 (2): 365–370.

<sup>15</sup> Manoglu B., Sokmen S., Bisgin T., et al. Inflammation-based prognostic scores in geriatric patients with rectal cancer. *Tech. Coloproctol.* 2022. Online ahead of print.

НОВОСТИ  
СТАТЬИ  
ЖУРНАЛЫ  
МЕРОПРИЯТИЯ  
ВИДЕО  
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ  
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

## Медицинский портал для врачей

Акушерство  
и гинекология  
Аллергология  
и иммунология  
Анестезиология  
и реаниматология  
Гастроэнтерология  
Дерматовенерология  
Инфекционные  
болезни  
Кардиология  
Неврология  
Онкология  
Организация  
здравоохранения  
Оториноларингология  
Офтальмология  
Педиатрия  
Психиатрия  
Пульмонология  
Ревматология  
Терапия  
Урология  
Эндокринология

### uMEDp

(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса.

**5105**  
статей

*Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.*

*uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.*

# Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



## Преимущества



**Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи** – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



**Таргетированная рассылка** – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



**Собственная оборудованная видеостудия** в Москве



**Качество подключений** к трансляции на неограниченное число участников



**Обратная связь с аудиторией** – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



**Учет подключений к просмотру и итоговая статистика**



**Запись видео публикуется** на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)



МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ  
UMEDP.RU



Диалог  
с экспертом



1000+  
онлайн-участников



Изображения в 2 окна  
(презентация, спикер)



700+  
просмотров записи  
вебинара на YouTube

## Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



## 3 – 8 ИЮЛЯ 2023 ГОДА IX ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ «БЕЛЫЕ НОЧИ 2023»

Площадка Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи» традиционно объединяет специалистов из разных регионов России и зарубежных стран, помогает наладить новые связи, привлечь к сотрудничеству и обмену опытом, технологиями. Убежден, что работа форума внесет значительный вклад в борьбу с онкологическими заболеваниями.



*Михаил Альбертович Мурашко,  
Министр здравоохранения  
Российской Федерации*

## Май

10 ср	Лекция Петра Владимировича Царькова Лапароскопическая лимфодиссекция при раке ободочной кишки	САМАРА
11 чт	Вебинар с профессором И.А. Золотухиным Патогенетические звенья хронических заболеваний вен и геморроя – совместная работа сосудистого хирурга и колопроктолога	ОНЛАЙН
24 ср	37-й вебинар Российской школы колоректальных хирургов Хирургический практикум: рак левой половины ободочной кишки	ОНЛАЙН
25 чт	Съезд хирургов Актуальные вопросы колоректальной хирургии	Тула
27 сб	38-й вебинар Российской школы колоректальных хирургов Мультидисциплинарный подход к лечению проктологических пациентов	ОНЛАЙН

## Сентябрь

15 пт	Российская школа колоректальной хирургии - 2023	МОСКВА
16 сб	Российская школа колоректальной хирургии - 2023	МОСКВА
17 вс	Российская школа колоректальной хирургии - 2023	МОСКВА

## Октябрь

20 пт	59-й мастер-класс Российской школы колоректальных хирургов Хирургический практикум: рак правой половины ободочной кишки	САМАРА
21 сб	60-й мастер-класс Российской школы колоректальных хирургов Общая проктология: узкие вопросы узкой специальности	САМАРА

## Ноябрь

7 вт	22-й онлайн онкологический консилиум ККМХ ПМГМУ им. И.М. Сеченова Нейроэндокринные опухоли толстой кишки	ОНЛАЙН
17 пт	39-й вебинар Российской школы колоректальных хирургов Хирургический практикум: рак поперечно-ободочной кишки	ОНЛАЙН
18 сб	40-й вебинар Российской школы колоректальных хирургов Острые вопросы «острой» проктологии	ОНЛАЙН

## Декабрь

15 пт	41-й вебинар Российской школы колоректальных хирургов Хирургический практикум: брюшно-анальная резекция прямой кишки	ОНЛАЙН
16 сб	42-й вебинар Российской школы колоректальных хирургов Малоинвазивная проктология - что нового?	ОНЛАЙН
26 вт	23-й онлайн онкологический консилиум ККМХ ПМГМУ им. И.М. Сеченова Наследственный колоректальный рак и наследственные синдромы	ОНЛАЙН

