

Возможности поддерживающей терапии при опухолях системы крови и у пациентов со злокачественными новообразованиями

В.Б. Ларионова, А.В. Снеговой

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Вера Борисовна Ларионова larionova1951@yandex.ru

Поиск путей улучшения результатов лечения онкологических больных остается трудной и до конца не решенной задачей. Современное противоопухолевое лечение за счет интенсивности и молекулярно-биологической направленности позволяет добиться более высокой эффективности и теоретически снизить частоту осложнений. При этом «повышение эффективности» в современной онкологии действительно существует, но «снижение частоты осложнений» далеко от своего решения. Во многом проблемы диагностики, лечения и мониторинга осложнений связаны с воздействием на сложные физиологические процессы, протекающие в организме онкологического больного. Своевременное проведение современных и адекватных программ профилактики и лечения этих осложнений определяет понятие «поддерживающая терапия», которая обеспечивает не менее половины эффективности противоопухолевого лечения.

В 1990 г. была организована Международная ассоциация по поддерживающей терапии в онкологии (Multinational Association of Supportive Care in Cancer, MASCC). Основными задачами ассоциации стали создание системы поддерживающей терапии, ее популяризация, накопление научного материала по данному разделу. В работе MASCC использовали опыт не только онкологов, но и специалистов, работающих практически во всех областях медицины. Поддерживающая терапия обеспечивает профилактику и лечение осложнений, возникающих при развитии злокачественного заболевания, на всех этапах противоопухолевого лечения, в период реабилитации, а также у пациентов в терминальной фазе.

Важным этапом в развитии поддерживающей терапии в России стало проведение ежегодных конференций в г. Москве при поддержке MASCC. Россия включена в европейскую группу MASCC и состав рабочей группы по поддерживающей терапии и паллиативной помощи общества химиотерапевтов (ESMO). В России 1 июня 2017 г. было создано Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии (Russian Society of Supportive care in Oncology, RASSC). В течение последних лет в нашей стране разработаны основные направления поддерживающей терапии. Сегодня поддерживающая терапия является обязательной составляющей противоопухолевых программ, что позволяет пациенту на всех этапах лечения справиться с тяжелыми, но потенциально обратимыми расстройствами жизненно важных органов. Это реальный путь к повышению эффективности лечения и улучшению качества жизни онкологических пациентов.

Ключевые слова: этап создания и развития поддерживающей терапии, кластерная классификация осложнений противоопухолевого лечения, токсичность

Для цитирования: Ларионова В.Б., Снеговой А.В. Возможности поддерживающей терапии при опухолях системы крови и у пациентов со злокачественными новообразованиями. Онкогематология 2020;15(3):107–27.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-107-127



Possibilities of supportive therapy in patients with blood system tumors and malignant neoplasms

V.B. Larionova, A.V. Snegovoy

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Finding opportunities to improve treatment outcomes of cancer patients remains a difficult and unresolved problem. Modern anticancer treatment due to the intensity and molecular biological orientation allows achieving higher efficiency and theoretically reducing the complications frequency. At the same time, the “increase in efficiency” in the modern oncology really exists, but a “decrease in the incidence of complications” is far from its solution. In many ways, the problems of diagnosis, treatment and monitoring of complications are associated with the impact on complex physiological processes in the body of an oncological patient. Timely implementation of modern and adequate programs for the prevention and treatment of these complications defines the concept of “supportive therapy”, which provides at least half of the effectiveness of anticancer treatment.

The Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) was formed in 1990. The main tasks of the association were the creation of supportive care system, its popularization and accumulation of scientific data. The MASCC was used not only oncologists experience, but also of specialists working in almost all areas of medicine. Supportive therapy provides prevention and treatment of complications from the moment of malignant disease develops, at all stages of anticancer treatment, during the rehabilitation period, and in patients in the terminal phase.

An important stage in the development of maintenance care in Russia was the holding of annual conferences in Moscow with the support of MASCC. Russia is included in the European MASCC group and in working group on supportive therapy and palliative care of the Chemotherapists Society (ESMO). The Russian Society of Supportive care in Oncology (RASSC) was organized in Russia on June 1, 2017. In recent years, the main directions of supportive care have been developed in our country. Today, supportive therapy is an obligatory component of anticancer programs, which allows the patient to cope with severe but potentially reversible disorders of vital organs at all stages of treatment. This is a real way to increase the treatment efficacy and improve the quality of life of cancer patients.

Key words: stage of organization and development of supportive care, cluster classification of anticancer treatment complications, toxicity

For citation: Larionova V.B., Snegovoy A.V. Possibilities of supportive therapy in patients with blood system tumors and malignant neoplasms. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(3):107–27. (In Russ.).

Введение

Современная медицина развивается чрезвычайно быстрыми темпами. Разработка новых подходов и интенсификация режимов химиотерапии позволили увеличить эффективность лечения больных с опухолями системы крови и пациентов со злокачественными новообразованиями. Это стало возможно и благодаря своевременному проведению современных программ поддерживающей терапии.

Отрицательной стороной химиотерапии остаются побочные эффекты противоопухолевых препаратов, обусловленные низкой селективностью действия большинства из них, что служит серьезным ограничением в достижении их максимального лечебного действия. Этиология, патогенез, клинические проявления осложнений, структура и методы их лечения у пациентов с опухолями системы крови имеют отличительные клинические черты: скоротечность, полиэтиологичность, однообразие клинических симптомов, выраженную тяжесть состояния в условиях тяжелой иммуносупрессии, нередко депрессии одного или нескольких ростков кроветворения, а также частое сочетание поражений органов и систем.

В последние годы отмечено значительное увеличение числа больных пожилого возраста с выраженной сопутствующей соматической патологией (хронической почечной, печеночной, сердечной недостаточностью, тяжелым сахарным диабетом, гипертонической болезнью и т. п.). У них ограничены возможности адекватной химиолучевой терапии. Нередко этим пациентам предлагается лишь паллиативное лечение. В современной литературе нет единых стандартизованных критериев отбора пожилых больных для варианта химиотерапии. Врачу необходимо сделать выбор терапевтического подхода, прогнозировать соотношение вреда и пользы противоопухолевой терапии, оценить способность конкретного пожилого пациента перенести химиотерапию и определить ее влияние на продолжительность и качество жизни. Качество жизни этих пациентов нередко зависит от степени органических нарушений, которые развиваются в процессе противоопухолевого лечения. У них также чаще развиваются токсические осложнения противоопухолевой терапии. Это обусловлено не только сопутствующей патологией, но и истощением функциональных резервов

организма, которое снижает толерантность к химиотерапии и изменяет фармакодинамику лекарственных препаратов. Результаты подавляющего большинства исследований свидетельствуют о целесообразности проведения у таких больных адекватного противоопухолевого лечения, а при необходимости — его интенсификации. В последние годы увеличилась эффективность лечения этих пациентов.

В зарубежной литературе вопросам поддерживающей терапии уделяется значительное внимание. Вместе с тем в отечественной практике эти подходы в большей степени носят спорадический характер по отдельным разделам. Данные литературы, посвященной этому вопросу, подтверждают сложность проблемы. На протяжении многих лет онкологи пытались разработать надежные и эффективные методы профилактики и лечения токсичности цитостатиков.

Историческая справка развития направления поддерживающей терапии

Наибольший опыт в организации и развитии поддерживающей терапии принадлежит профессору Jean Klastersky из Бельгийского онкологического института имени Jules Bordet. Он создал концепцию one foot (одна нога там, другая здесь). Ее суть заключается в непосредственной связи микробиологической лаборатории с онкологической клиникой. Это позволило решать все вопросы, связанные с диагностикой и лечением инфекционных осложнений у онкологических больных при непосредственном участии онкологов. В середине 80-х годов прошлого века на конференции, посвященной проблеме миелотоксичности и инфекционным осложнениям, Jean Klastersky представил доклад «Как управлять и эффективно лечить инфекции онкологических больных». Его выступление вызвало бурное обсуждение. Была продемонстрирована возможность синергизма антибиотиков и показана эффективность этого подхода у онкологических пациентов с нейтропенией. В это же время в Америке химиотерапевт Richard Gralla из Memorial Sloan Kettering (Нью-Йорк, США) сделал доклад о том, что многие пациенты отказываются от лечения цисплатином из-за выраженной тошноты, рвоты и слабости, несмотря на высокую эффективность терапии. Таким образом, онкологи разных стран объединились в понимании

значимости переносимости лекарственного противоопухолевого лечения.

В феврале 1987 г. профессор Hans-Jorg Senn и медицинская сестра Agnes Glaus организовали 1-ю международную конференцию по поддерживающей терапии в Санкт-Галлене (Швейцария), в которой приняли участие онкологи из 29 стран. Конференция носила мультидисциплинарный характер и вызвала критику со стороны онкологов, которые считали этот инновационный подход неправильным и не видели необходимости в привлечении врачей других специальностей. По итогам этой конференции было принято много важных решений. При этом все участники единогласно высказались, что поддерживающая терапия должна быть пациент-ориентированной.

В ноябре 1987 г. в Балтиморе (США) Prof. Jean Klastersky и Dr. Stephen Schimpff провели конференцию по поддерживающей терапии, которая была посвящена контролю инфекционных осложнений и профилактике тошноты и рвоты. Эти вопросы были обсуждены и на следующей конференции, которая проходила в июне 1988 г. в Брюсселе (Бельгия).

Значимость проблемы объединила усилия 2 профессоров Hans-Jorg Senn и Jean Klastersky, которые организовали и провели 2-ю международную конференцию по поддерживающей терапии в 1990 г. в Санкт-Галлене (Швейцария). Была организована Международная ассоциация по поддерживающей терапии в онкологии (Multinational Association of Supportive Care in Cancer, MASCC), утвержден выпуск журнала Journal of Supportive Care in Cancer. Основными задачами ассоциации стали создание системы поддерживающей терапии, ее популяризация, накопление научного материала по данному разделу и объединение всех врачей, принимающих участие не только в лечении онкологических больных, но и в коррекции осложнений [1]. В работе MASCC использовали опыт не только онкологов, но и специалистов, работающих практически во всех областях медицины.

Программы поддерживающей терапии обеспечивали профилактику и лечение осложнений, возникающих при развитии злокачественного заболевания, на всех этапах противоопухолевого лечения, в период реабилитации, а также у пациентов в терминальной фазе (рис. 1). В 2008 г. MASCC ввела в употребление термин “supportive care”, или «поддерживающая терапия».

Поддерживающая терапия [2]:

- профилактика и лечение нежелательных явлений, возникающих в результате злокачественного заболевания или при проведении противоопухолевого лечения;
- коррекция нежелательных явлений — восстановление физических и психологических функций на протяжении всего противоопухолевого лечения, а также в период реабилитации;

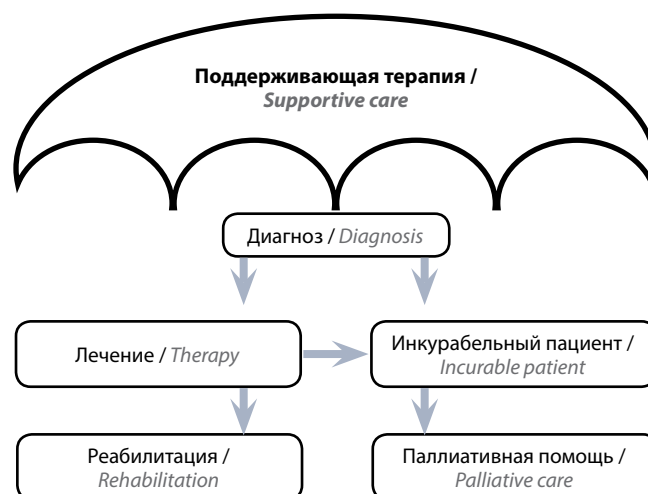


Рис. 1. Система поддерживающей терапии Международной ассоциации по поддерживающей терапии в онкологии (MASCC), 2008 (адаптировано из [2] с изменениями с разрешения авторов)

Fig. 1. Supportive care system of The Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC), 2008 (adapted from [2] with permission of the authors)

- интенсивная реабилитация, профилактика рецидива заболевания, увеличение выживаемости и помощь пациентам в терминальной фазе (рис. 2).

Таким образом, онкологи разных стран объединились в понимании значимости переносимости лекарственного противоопухолевого лечения и недостатка знаний и компетенции в поддерживающей терапии.

Применение термина «поддерживающая терапия» для всех пациентов, получающих противоопухолевое лечение, не вызвало сомнения, за исключением группы больных, у которых химиотерапия проводилась с паллиативной целью. Когда речь идет о таких пациентах, трудно определить ту грань, которая разделяет понятия «поддерживающая терапия» и «паллиативная помощь». Для разрешения споров между специалистами по поддерживающей терапии и паллиативной медицине экспертами MASCC было принято решение разграничить эти виды помощи фактом проведения лечения в целях достижения непосредственного противоопухолевого эффекта. Были сформулированы основные отличия (табл. 1):

- **поддерживающая терапия** проводится всем пациентам, которые получают лечение в целях достижения непосредственного противоопухолевого эффекта;
- **паллиативная помощь** — этап оказания помощи онкологическим больным, когда выполнение эффективной противоопухолевой терапии невозможно.

Разделение поддерживающей терапии и паллиативной помощи является важным моментом и для российской онкологии (рис. 3).

При применении таргетной терапии эта граница разделения стерлась и многие «инкурабельные» пациенты начали получать целенаправленное лечение, приводящее к длительной стабилизации заболевания.

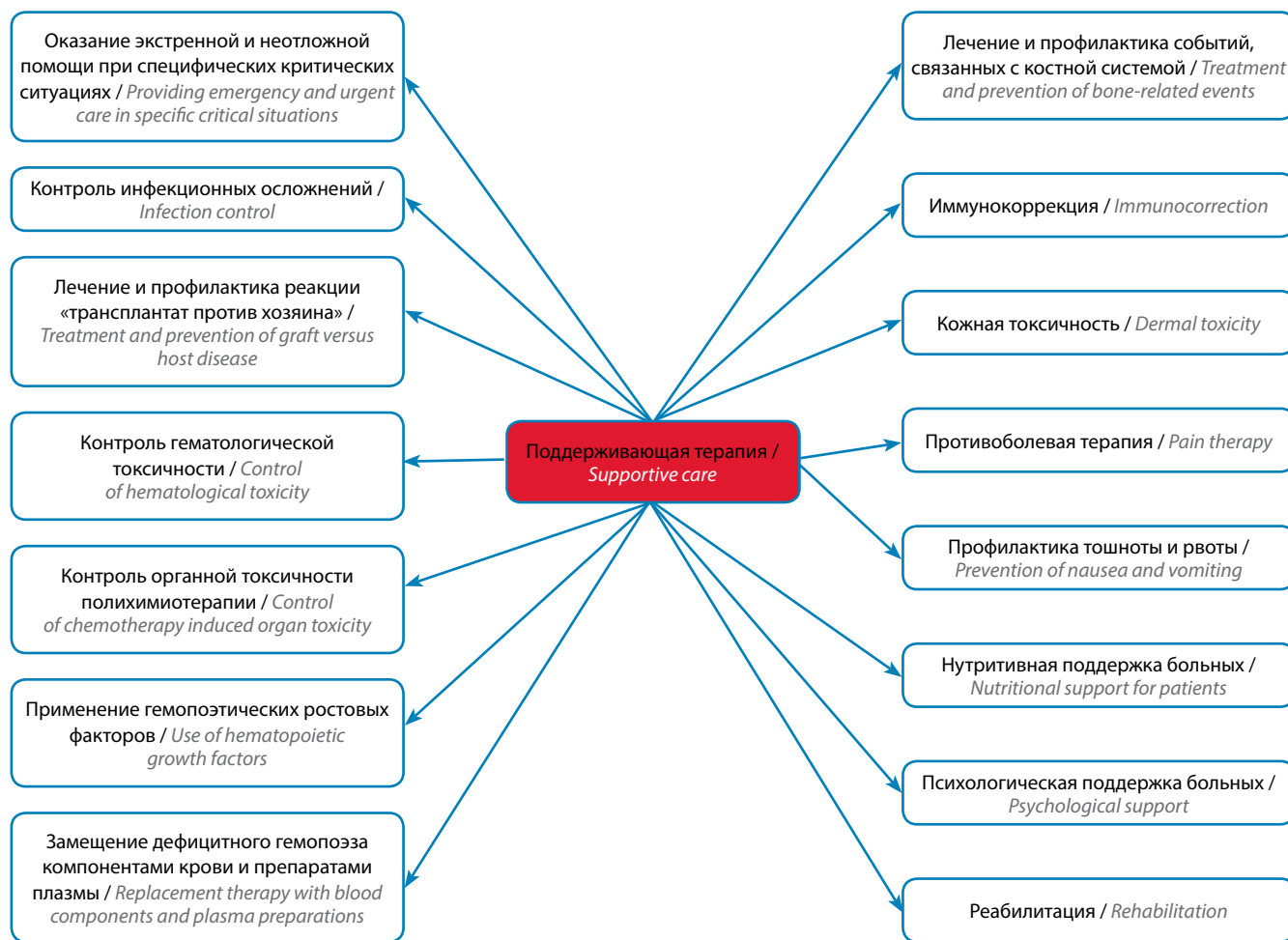


Рис. 2. Основные задачи поддерживающей терапии
Fig. 2. Main goals of supportive care

Таблица 1. Отличия поддерживающей терапии и паллиативной помощи
Table 1. Differences between supportive and palliative care

Поддерживающая терапия Supportive care	Паллиативная помощь Palliative care
Цель <i>Purpose</i>	
<p>Повышение эффективности лечения и увеличение выживаемости за счет:</p> <ul style="list-style-type: none"> • профилактики развития нежелательных явлений; • лечения нежелательных явлений; • реабилитации <p>Improving the treatment efficacy and increasing survival due to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prevention of adverse events; • treatment of adverse events; • rehabilitation 	<p>Коррекция симптомов, вызванных заболеванием при исчерпанности возможности лечения:</p> <ul style="list-style-type: none"> • оценка и лечение болевого синдрома; • оценка и лечение физиологических нарушений; • психосоциальная и духовная поддержка <p>Correction of symptoms caused by the disease when treatment options are exhausted:</p> <ul style="list-style-type: none"> • assessment and treatment of pain; • assessment and treatment of physiological disorders; • psychosocial and spiritual support
Результат <i>Result</i>	
<p>Увеличение выживаемости и улучшение качества предстоящей жизни</p> <p>Improving survival and quality of life ahead</p>	<p>Улучшение качества оставшейся жизни</p> <p>Improving the quality of remaining life-time</p>

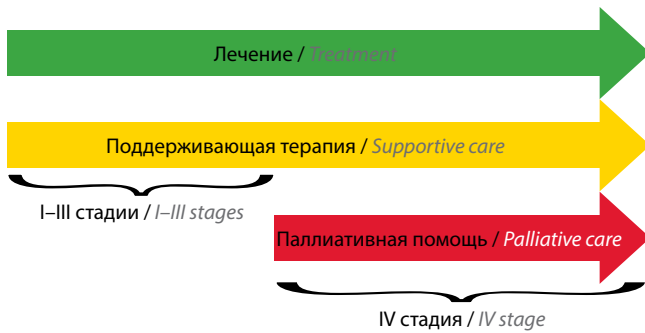


Рис. 3. Разделение поддерживающей терапии и паллиативной помощи в России

Fig. 3. Separation of supportive and palliative care in Russia



Рис. 4. Изменение парадигмы токсичности

Fig. 4. Changing the toxicity paradigm

Однако были отмечены другие виды токсичности (рис. 4). Эти пациенты стали нуждаться не в паллиативной помощи, а в поддерживающей терапии для коррекции токсичности [3].

Российское направление поддерживающей терапии

В настоящее время в России поддерживающая терапия является важным направлением в онкологии, создана на основе принципов, разработанных MASCC в 2008 г. Первый в России семинар по поддерживающей терапии состоялся в Екатеринбурге в 2009 г. Это послужило дальнейшему развитию в нашей стране

данного направления. С этой целью проводятся обучающие и научные мероприятия. Наиболее перспективным оказался межрегиональный проект Школы по поддерживающей терапии для российских врачей. В плане обучения экспертами были представлены основные принципы проведения поддерживающей терапии онкологическим пациентам при развитии осложнений и новые достижения в этой области. Также проводился тестовый контроль по практическим рекомендациям, который подробно обсуждали в процессе мероприятий. Результаты тестирования показали недостаточную информированность практикующих онкологов в вопросах поддерживающей терапии, что еще раз определило значимость дальнейшего обучения. С этой целью были созданы российские практические рекомендации по поддерживающей терапии в онкологии [4].

Российское направление поддерживающей терапии наряду с общими международными тенденциями отличается рядом уникальных проектов, не имеющих аналогов в мире. Были созданы первые в мире online-калькуляторы, позволяющие онкологу быстро принять решение по персонализации методов коррекции рациональной поддерживающей терапии у пациентов при анемии, нейтропении и выборе остеомодифицирующих агентов (рис. 5) [5].

Важным этапом в развитии поддерживающей терапии в России стало проведение ежегодных конференций. Первое такое научное мероприятие состоялось в мае 2015 г., 2-е — в мае 2016 г. в Москве при поддержке MASCC. Мультидисциплинарность конференций объединила не только онкологов, но и врачей смежных специальностей (терапевтов, кардиологов, гастроэнтерологов, гепатологов, анестезиологов, реаниматологов, организаторов здравоохранения). Активно обсуждались вопросы паллиативной помощи онкологическим пациентам. Результатом данного мероприятия стало принятие важного решения о необходимости развития этого направления в России и дальнейшего сотрудничества с MASCC. Большим событием 2015 г.



Рис. 5. Индивидуализация поддерживающей терапии. Свидетельства на online-калькуляторы

Fig. 5. Personalization of supportive therapy. Online calculator certificates

стало включение России в европейскую группу MASCC и состав рабочей группы по поддерживающей терапии и паллиативной помощи общества химиотерапевтов (ESMO). В России 1 июня 2017 г. было создано Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии (Russian Society of Supportive care in Oncology, RASSC), и 12 октября 2017 г. в Москве проведена 1-я международная конференция по поддерживающей терапии RASSC.

Таким образом, в течение последних лет в мире и в нашей стране были сформулированы основные направления поддерживающей терапии, которые обеспечивают не менее половины успеха в лечении онкологических больных [6].

Кластерная классификация осложнений противоопухолевой терапии

Количество публикаций, посвященных осложнениям химиотерапии, увеличивается лавинообразно. При анализе данных обращает на себя внимание, что часть работ демонстрирует изолированность возникновения различных осложнений и односторонность характеристики. Как правило, отмечается не более 5 видов осложнений: печеночная, легочная, почечная, сердечная, кожная токсичность. Создается впечатление, что у одного больного не может быть 2 и более осложнений, каждое из которых требует поддерживающей терапии по нескольким направлениям. Однако практика клинической онкологии показывает, что сочетанные осложнения встречаются у большинства больных и их коррекция требует полимодальности в поддерживающей терапии. На сегодняшний день проводится изучение системных и специфических для препаратов метаболических путей, которые помогут идентифицировать генетические различия, играющие важную роль в эффективности и прогнозировании токсичности химиотерапии [7].

Многие виды осложнений объединены общим патогенезом, временем, причинно-следственной связью. Уже в самой распространенности осложнений заложены трудности для ее клинической оценки и лечения (рис. 6, табл. 2).

Взаимосвязь между распространенностью и лечением осложнений при химиотерапии представлена в **новой кластерной классификации**, в которой все осложнения разделены на 3 временных кластера: немедленные, краткосрочные и длительные (рис. 7) [8].

Немедленные осложнения [9–12], как правило, связаны с инфузией противоопухолевых препаратов. Это анафилактические и анафилактоидные реакции. Распространенность подобных реакций достаточно высока. Эти реакции имеют схожую клиническую картину: крапивница, покраснение, сыпь, зуд, гипертензия, отек Квинке, одышка и бронхоспазм. Отличительной чертой является отсутствие хрипов в легких при анафилактоидной реакции.

Анафилактические реакции связаны с молекулами IgE и довольно часто развиваются после нескольких

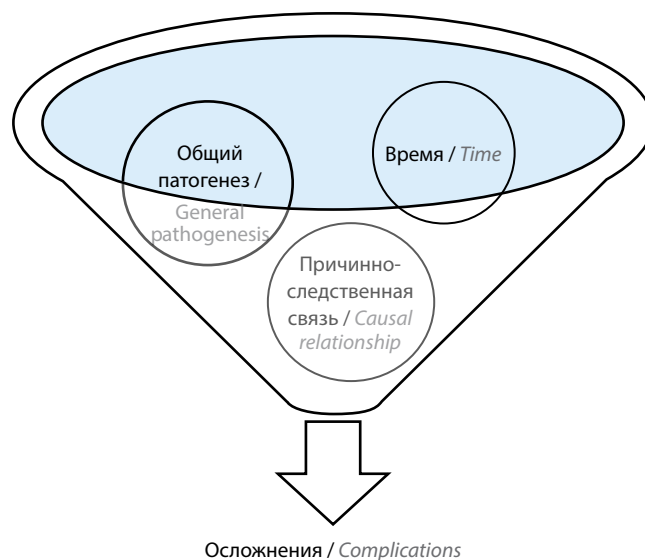


Рис. 6. Факторы, обуславливающие осложнения химиотерапии (адаптировано из [7] с изменениями и дополнениями с разрешения авторов)
Fig. 6. Factors contributing to chemotherapy complications (adapted with modifications and additions from [7] with permission of the authors)

Таблица 2. Взаимосвязь между противоопухолевыми препаратами и наиболее частыми осложнениями (адаптировано из [8] с изменениями с разрешения авторов)

Table 2. The relationship between antineoplastic drugs and the most frequent complications (adapted with modifications from [8] with permission of the authors)

Противоопухолевый препарат Antineoplastic drug	Осложнения Complications
Антиметаболиты Antimetabolites	Лейкопения, анемия, диарея, мукозиты, тошнота, рвота Leukopenia, anemia, diarrhea, mucositis, nausea, vomiting
Ингибиторы топоизомеразы I Topoisomerase I inhibitors	Лейкопения, нейтропения, диарея Leukopenia, neutropenia, diarrhea
Алкилирующие производные Alkylating agents	Нейротоксичность, сенсорные нарушения, повреждение почечных канальцев, тошнота, рвота, ототоксичность, тромбоцитопения Neurotoxicity, sensory impairment, renal tubular damage, nausea, vomiting, ototoxicity, thrombocytopenia
Ингибиторы EGFR EGFR inhibitors	Гипертензия, артериальная тромбоэмболия, перфорация кишечника, синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии, кардиомиопатия, почечные повреждения, геморрагии Hypertension, arterial thromboembolism, bowel perforation, reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, cardiomyopathy, renal damage, hemorrhages

Примечание. EGFR — рецептор эпидермального фактора роста.

Note. EGFR — epidermal growth factor receptor.

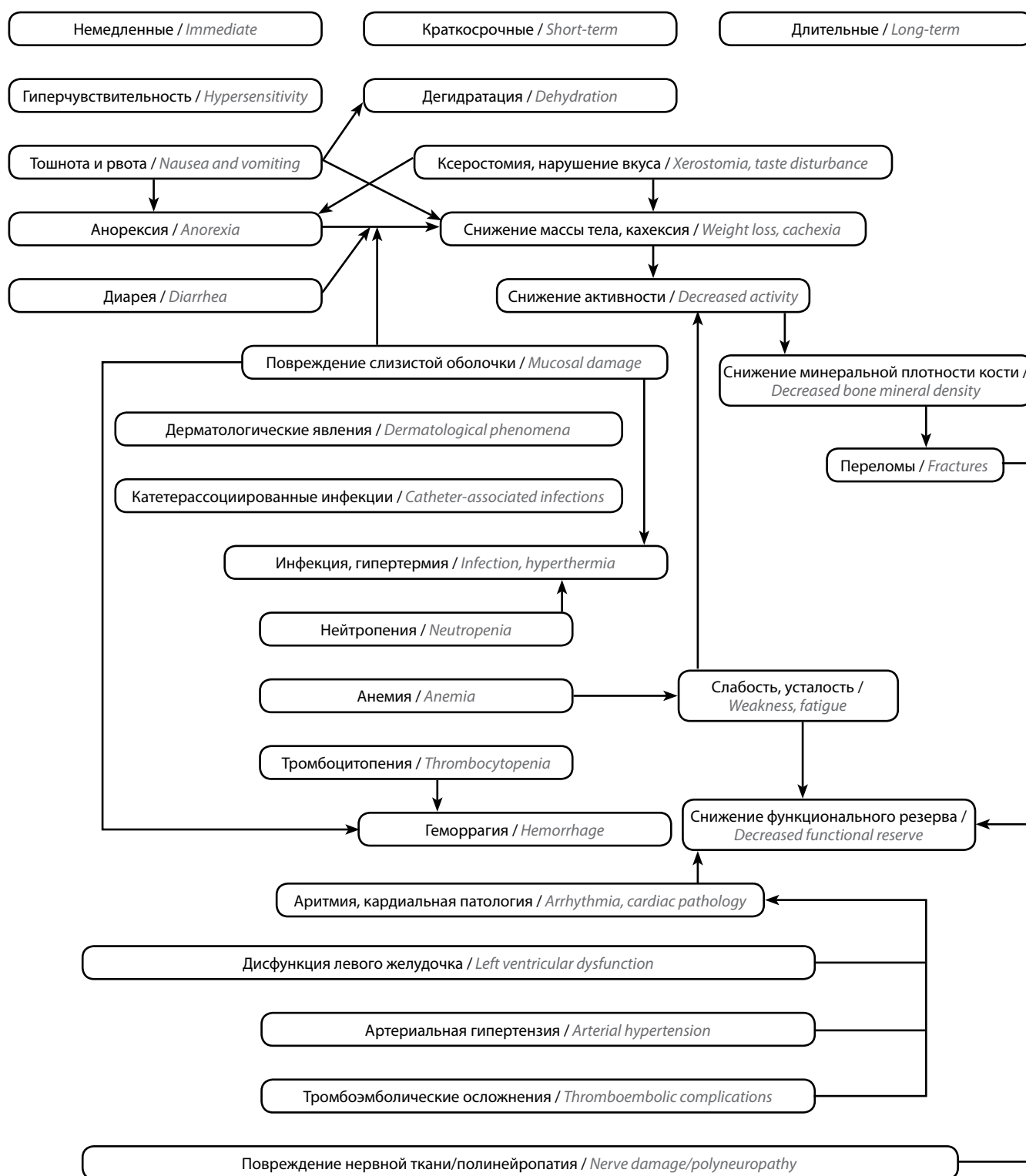


Рис. 7. Кластерная классификация осложнений (адаптировано из [8] с изменениями с разрешения авторов)
 Fig. 7. Cluster classification of complications (adapted with modifications from [8] with permission of the authors)

циклов химиотерапии и отмечаются в 12–19 % наблюдений при инфузии препаратов платины, в 8–45 % – при введении паклитаксела, в 5–20 % – при введении доцетаксела. Частота тяжелых анафилактических реакций невысока и составляет 5 % для всех препаратов, для ритуксимаба – до 10 %.

Анафилактические реакции обусловлены массивным выбросом цитокинов. Часто проявляются в первые 10–60 мин инфузии и встречаются в 40 % случаев при инфузии трастузумаба, в 77 % – при введении ритуксимаба, в 16–19 % – при лечении цетуксимабом и примерно в 5 % – при применении панитумумаба.

К данному «временному» виду осложнений относится нейротоксичность, которая наблюдается при введении оксалиплатина у 80–95 % больных, имеет невыраженный характер и проходит спустя несколько недель после лечения.

Кратковременные осложнения характеризуются возникновением на 1–2-й неделе лечения и заканчиваются к моменту окончания противоопухолевой терапии. На сегодняшний день **гематологические осложнения** противоопухолевой терапии, в частности **анемия**, являются наиболее частыми [13]. В клинической практике для коррекции этого вида осложнений применяют гемотрансфузии, рекомбинантные человеческие эритропоэтины, кофакторы, стимулирующие гемопоэз (препараты железа, витамины и др.). Тем не менее их общая эффективность при лечении анемии на фоне химиотерапии часто не приносит желаемых результатов. Это связано с тем, что лечение анемии, индуцированной химиотерапией, строится на основании идеологии восстановления уровня гемоглобина за счет рекомбинантного человеческого эритропоэтина или гемотрансфузии [14]. Практически все противоопухолевые препараты, включая таргетные, воздействуют на тот или иной росток кроветворения, вызывая цитопению разной степени. Механизм связан с воздействием на клетки-предшественники (прогениторы) гемопоэза с повреждением стромы и микроокружения костного мозга [15].

Анемия наблюдается у 30–90 % онкологических больных [16]. При множественной миеломе, лимфомах, лейкозах анемия регистрируется у 70 % больных [17, 18], при солидных опухолях — у 40 %. Ее частота зависит от стадии и типа опухоли [19], при химиотерапии — от режима лечения [20, 21]. Миелосупрессивный эффект при использовании цитостатиков усиливается с каждым курсом химиотерапии [21]. Это подтверждено также результатами исследования ECAS (The European Cancer Anaemia Survey, Европейское наблюдательное исследование по распространенности анемии у онкологических больных), которые показали, что доля пациентов с анемией до начала лечения составляла 19,5 %, а к 5-му курсу их число увеличивалось до 46,7 % [17].

Анемия ухудшает качество жизни больных, оказывает неблагоприятное влияние на выживаемость [22]. Гипоксия опухолевой ткани при анемии может ассоциироваться с резистентностью к химио- и лучевой терапии, стимуляцией генетических мутаций и неоангиогенеза, которые затрудняют контроль опухолевого роста [7]. Снижение парциального напряжения кислорода в тканях приводит к изменению биологии опухолевой клетки. Фактор, индуцированный гипоксией (HIF-1), играет важную роль в адаптации тканей к гипоксии. В норме этот фактор подвергается деградации после устранения гипоксии, в то время как у онкологических больных он стабилизируется. Это способствует активации биологических процессов, сигнальных путей и мутации многих генов (рис. 8) [7].

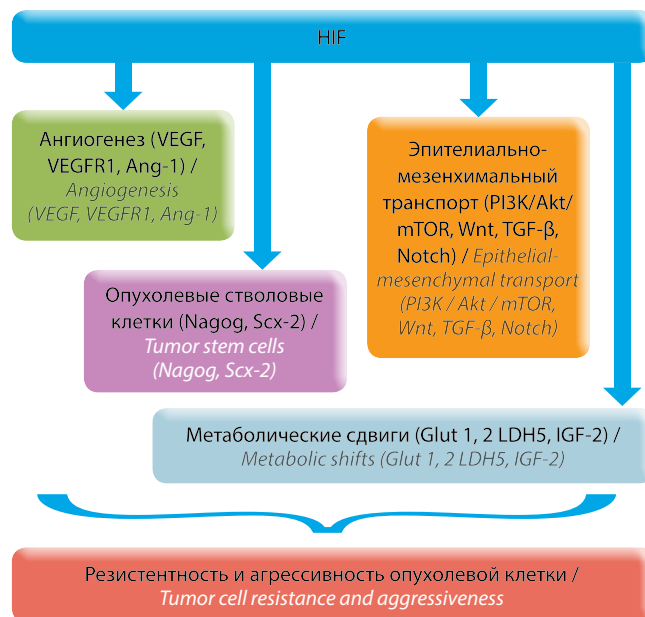


Рис. 8. Влияние фактора, индуцированного гипоксией (HIF), на резистентность и агрессивность опухолевой клетки (адаптировано из [7] с изменениями с разрешения авторов)

Fig. 8. Influence of hypoxia-induced factor (HIF) on tumor cell resistance and aggressiveness (adapted with modifications from [7] with permission of the authors)

В результате развивается резистентность к химиотерапии, повышается пролиферативный потенциал (агрессивность) опухолевой клетки. В многочисленных исследованиях с помощью многофакторного анализа подтверждена связь низких показателей гемоглобина и/или гипоксии опухолевой ткани с ухудшением прогноза и снижением общей выживаемости при многих типах опухолей [18]. По данным метаанализа 60 исследований показано увеличение риска смерти при лимфоме на 67 %, при раке легкого — на 19 %, при раке предстательной железы — на 47 %, при опухолях головы и шеи — на 75 % [23]. При этом эффективное лечение анемии может привести к улучшению качества жизни и повышению выживаемости больных со злокачественными опухолями; теоретически — к замедлению прогрессирования процесса и повышению эффективности противоопухолевой терапии [24].

Развитие анемии у пациентов с опухолями системы крови и солидными новообразованиями обусловлено разными причинами: нарушением метаболизма железа, угнетением эритроидного роста в костном мозге, повышением уровня воспалительных цитокинов, гемолизом эритроцитов, преобладанием катаболических процессов в результате опухолевой интоксикации, относительным дефицитом эндогенного эритропоэтина (рис. 9) [25].

Нейтропения. Как известно, противоопухолевые препараты оказывают влияние на активно делящиеся клетки, в результате чего небольшая часть активных гемопоэтических стволовых клеток и митотический пул подвергаются цитотоксическому действию. В ответ

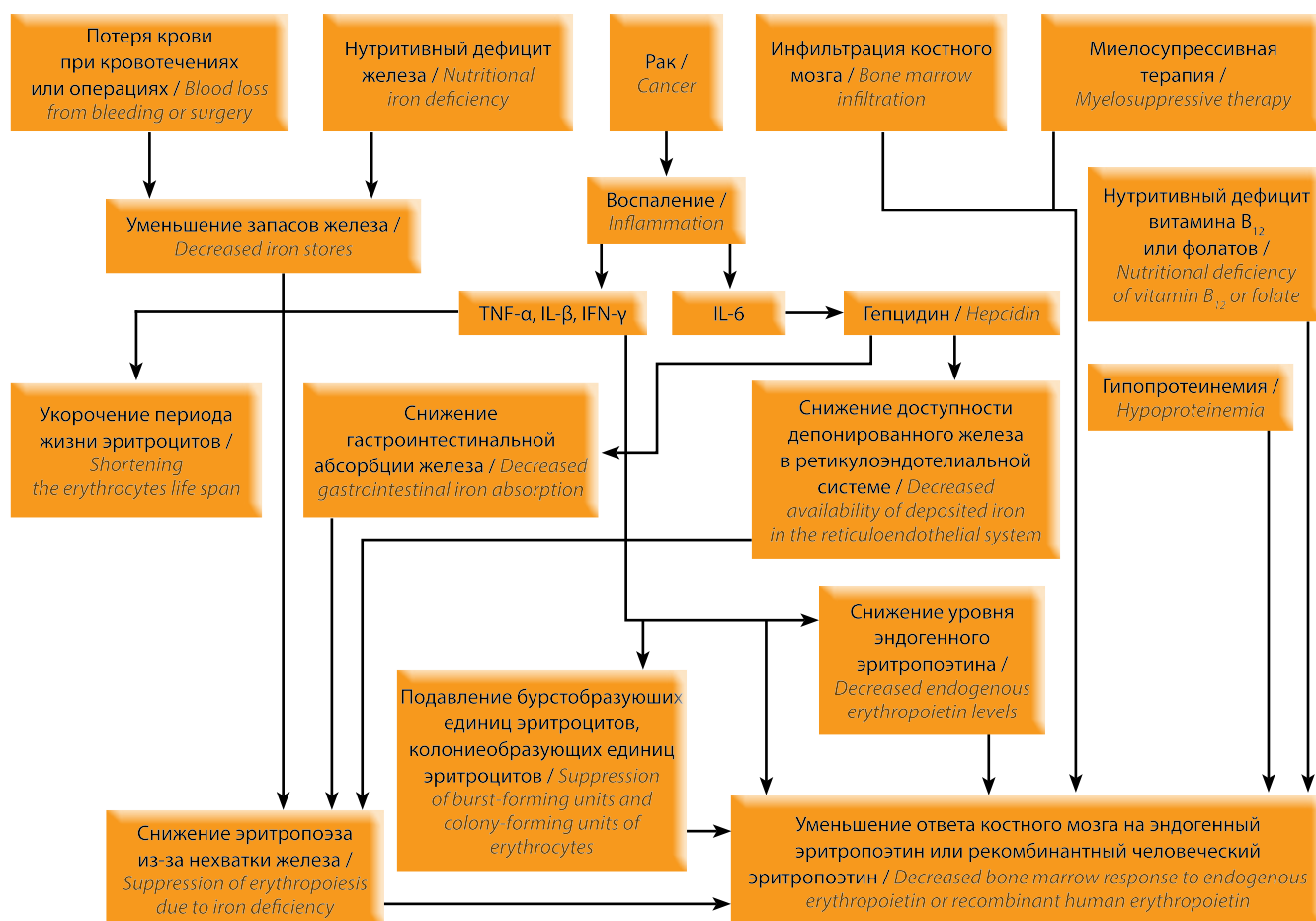


Рис. 9. Причины развития анемии клетки (адаптировано из [25] с изменениями с разрешения авторов)

Fig. 9. Causes of cell anemia (adapted with modifications from [25] with permission of the authors)

на это неактивные гемопоэтические стволовые клетки выходят из состояния покоя и замещают погибшие гемопоэтические клетки, что приводит к некоторому «компенсаторному» увеличению повреждения костного мозга. Снижение уровня постмитотического пула и уменьшение числа периферических нейтрофилов наблюдаются не сразу, примерно через 3 дня после химиотерапии. Миелотоксический эффект химиопрепаратов развивается в разные сроки. Так, например, алкилирующие агенты и антрациклины вызывают развитие нейтропении через 1–3 нед. Временной интервал в развитии нейтропении связан с воздействием на разные пулы нейтрофилов. В любом случае снижение уровня нейтрофилов предшествует снижению других клеточных показателей, так как период продолжительности жизни, например, эритроцитов составляет 120 сут, тромбоцитов — 10–12 сут. Глубина нейтропении зависит от состояния пациента и режима лечения. В среднем период восстановления составляет 12 сут. Однако, несмотря на способность костного мозга восстанавливать гранулоцитопоез, пациенты с исходным уровнем нейтрофилов ниже 1×10^6 мл⁻¹ имеют 50 % риск развития инфекционных осложнений, а при увеличении этого периода более чем на 1 нед — 100 % [26].

Плановое назначение рекомбинантных форм гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (рфГ-КСФ) увеличивает количество нейтрофилов через расширение митотического пула, ускорение созревания и мобилизации постмитотического пула [27, 28]. Важным аспектом при применении рфГ-КСФ в целях профилактики фебрильной нейтропении остается срок назначения после химиотерапии (рис. 10). Введение рфГ-КСФ в момент наименьшего значения уровня нейтрофилов (надир) малоэффективно, так как костный мозг поврежден и не может ответить на проводимую стимуляцию. Митотический пул начинает расширяться через 48 ч, достигая максимума к 72 ч, в то время как зрелые нейтрофилы в эти 48 ч составляют значительный процент, затем начинают снижаться. Поэтому назначение рфГ-КСФ в первые 24 ч после химиотерапии неэффективно (см. рис. 10) [27, 28]. Также рфГ-КСФ не следует назначать непосредственно перед химиотерапией. Это увеличивает повреждение костного мозга за счет так называемого priming effect (эффект воспламенения), который связан с увеличением количества «химиочувствительных» клеток костного мозга (см. рис. 10) [27, 28]. Кроме непосредственного влияния на активацию гранулоцитопоеза в костном

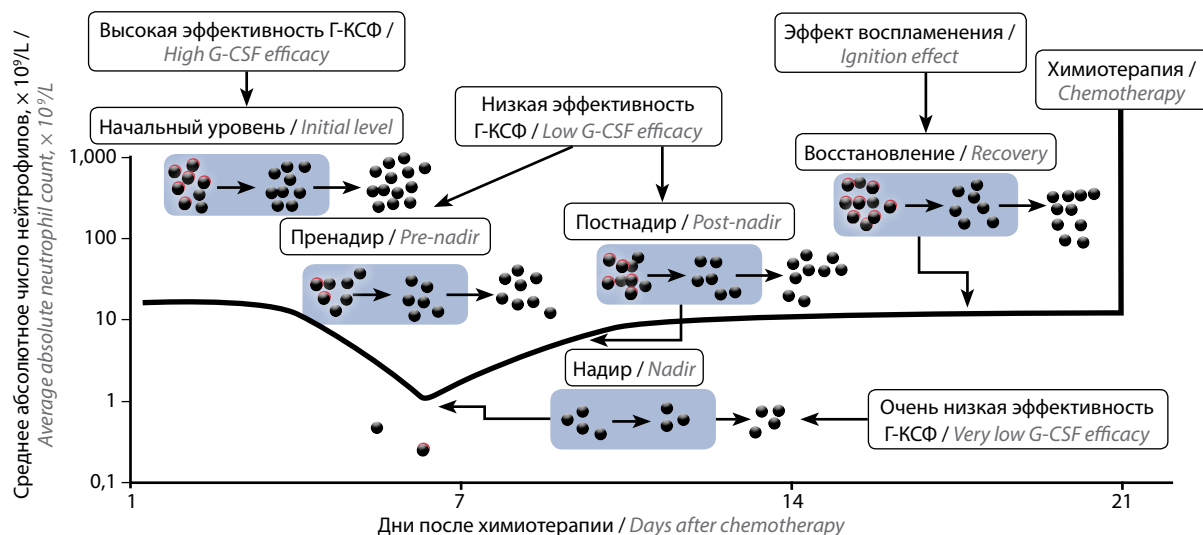


Рис. 10. Эффективность гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в различные сроки после химиотерапии (адаптировано из [27, 28] с изменениями с разрешения авторов)

Fig. 10. Efficiency of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) at different time points after chemotherapy (adapted with modifications from [27, 28] with permission of the authors)

мозге рГ-КСФ улучшает миграцию и адгезию зрелых циркулирующих нейтрофилов [29]. Назначение рГ-КСФ приводит к увеличению количества рецепторов к рГ-КСФ, число которых уменьшается на фоне химиотерапии, что способствует повышению активности зрелых нейтрофилов и защите пациента от бактериальной инфекции [30].

Гастроинтестинальные осложнения (ГИО). Многие противоопухолевые препараты воздействуют на быстроделящиеся клетки эпителия желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что приводит к развитию различных ГИО, которые имеют системный характер в результате индукции и амплификации цитокиновых путей.

Одним из наиболее частых проявлений ГИО выступает **диарея, индуцированная химиотерапией**. По данным рандомизированных исследований, частота встречаемости этого осложнения колеблется от 5 до 47 % [31]. Диарея обычно развивается на 2–14-й дни после противоопухолевой терапии. В частности, при болюсном введении 5-фторурацила она возникает у 50 % пациентов, иринотекана — у 80 %. Использование таргетной терапии (ингибиторы тирозинкиназы, эпидермального фактора роста), а также ингибиторов иммунных контрольных точек не привело к снижению частоты диареи. При введении трастузумаба диарея наблюдается в 12–30 % случаев, сунитиниба — в 20 %, бортезомиба — в 30 %, сорафениба — в 33 %, иматиниба — в 45 %, лапатиниба и гефитиниба — в 40–60 %, эрлотиниба — в 55–60 % [32–42].

На сегодняшний день большинство рекомендаций описывает лишь симптоматическое лечение диареи, индуцированной химиотерапией. Патофизиология данного ГИО не рассматривается и не учитывается при выборе терапии, в то время как поддержка секреторных, сорбционных и пропульсивных функций ЖКТ зависит от согласованной работы целого ряда анатомо-

функциональных и биохимических систем организма, включая нервную, мышечную, гормональную, иммунологическую, а также ферментативную систему. Кроме этого, многие специализированные клетки ЖКТ находятся под контролем различных клеточных и молекулярных механизмов [43].

Еще одним фактором, способствующим развитию диареи на фоне противоопухолевой терапии, является генетический полиморфизм ферментов, участвующих в метаболизме препаратов. В частности, к снижению катаболизма 5-фторурацила и развитию диареи приводят мутации в гене дигидропиридиндегидрогеназы (*DPYD*), локализованным в хромосоме 1 (локус 1p22). Так, в Англии в год около 75 тыс. пациентов получают лечение с включением 5-фторурацила, примерно у 15 % из них развивается диарея III степени, при этом от 1 до 5 % больных погибают [44].

Механизм развития диареи на фоне иринотекана имеет свои отличительные особенности. Выделяют 2 типа диареи. Острая диарея развивается в 1-е сутки инфузии и связана с ингибированием ацетилхолинэстеразы, в результате чего увеличивается холинэргическая стимуляция двигательной активности ЖКТ, или с атрофией ресничек эпителия и гибелью крипт в тонкой кишке. Это сопровождается повышением продукции муцина (секреторная диарея). Отсроченная (поздняя) диарея регистрируется через 24 ч после окончания введения препарата. В патогенезе отсроченной диареи основная роль принадлежит образованию особого метаболита SN-38, который в 100–1000 раз токсичнее самого иринотекана. В случае нарушения работы глюкуронилтрансферазы SN-38 не связывается с желчью, а выводится в неизменном виде, вызывая тяжелые нарушения в слизистой оболочке ЖКТ. Данный механизм наиболее часто наблюдается при синдроме Жильбера, а также при полиморфизме трансмембранных

транспортеров (ABCB1, ABCC1, ABCG2 и SLCO1B1) [18, 44–47].

Патофизиология диареи на фоне лечения ингибиторами тирозинкиназы обусловлена избытком секреции хлоридов, возникающей в результате дисрегуляции эпидермального фактора роста, прямым ингибированием репарации эпителия ЖКТ, разрушением крипт тонкой кишки, нарушением перистальтики, изменением микрофлоры и нарушением метаболизма поступающих нутриентов. Несмотря на то что с этими препаратами были связаны большие надежды, они не менее токсичны, чем цитотоксические. Диарея на фоне лечения ингибиторами тирозинкиназы является одним из частых осложнений и встречается у 28–66 % больных [40, 48–50].

Иммуноопосредованные диареи развиваются при использовании препаратов пембролизумаба и ниволумаба, ингибирующих иммунные контрольные точки PD-1, PD-L1, CTLA-4. Они обусловлены неконтролируемой инфильтрацией Т-хелперами и Т-киллерами на фоне повышенного уровня воспалительных цитокинов IL-2, TNF, INF- γ . Гистологические изменения, происходящие в стенке кишечника, носят характер острых или хронических воспалительных инфильтратов, криптитов или абсцессов крипт [31, 51]. Основными формами иммуноопосредованной диареи являются диффузные или сегментарные неспецифические колиты.

Большинство видов диареи имеет зависимость от доз препаратов, что требует при ее развитии прекращать лечение. Возобновление последующей терапии зависит от степени тяжести диареи (редукция дозы или отмена препарата).

К ГИО также относятся мукозиты и стоматиты. *Мукозиты* — воспалительные или язвенные повреждения слизистой оболочки ротовой полости и/или органов ЖКТ вследствие применения противоопухолевых препаратов или лучевой терапии. Мукозиты наблюдаются в 8–15 % случаев при химиотерапии и в 20–25 % — на фоне лучевой терапии. *Стоматиты* — воспалительные изменения слизистой оболочки ротовой полости, которые возникают только на фоне таргетной терапии (афинитор, бевацизумаб, эрлотиниб, сорафениб, gefитиниб, лапатиниб и др.) [52].

Среди наиболее распространенных ГИО отмечают *тошноту и рвоту*, которые чрезвычайно тяжело переносятся больными. Многим кажется, что тошнота и рвота развиваются и лечатся параллельно. Однако они не являются сутью одного феномена. Когда степень рвоты может быть объективно оценена путем подсчета числа рвотных актов, тошнота — субъективный феномен, для которого необходимы индивидуальные методы оценки. Следует учитывать еще и тот факт, что в большинстве проведенных исследований конечной целью были полные эффекты, под которыми понималось отсутствие рвоты и применение дополнительной антиэметической терапии, но не контроль тошноты. Изучение препара-

тов против тошноты и их рациональное внедрение в ближайшие годы должны стать приоритетным направлением.

Наиболее часто используется классификация, в которой выделяют острые и отсроченные тошноту и рвоту, а также условно-рефлекторную — тошнота и рвота ожидания [53, 54]. Острые тошнота и рвота развиваются в течение 24 ч от начала введения химиопрепаратов. Отсроченные тошнота и рвота возникают после высокоэметогенных курсов химиотерапии через 24 ч и продолжаются 2–5 сут. Рвота ожидания возникает, как правило, перед повторным курсом химиотерапии в ответ на появление ощущений, связанных с этим циклом (запах, вид процедурного кабинета). Обычно рвота ожидания возникает к 3–4-му циклу химиотерапии, если на предыдущих химиотерапевтических режимах контроль тошноты и рвоты был недостаточным [53, 54]. Недавно большинство организаций, занимающихся разработкой рекомендаций по антиэметикам, одобрили новую четырехуровневую классификацию эметогенности препаратов (высоко-, умеренно, низко- и минимально эметогенные) [55]. Основным принципом классификации является тот факт, что ее используют для оценки эметогенности монохимиотерапии, тогда как рассмотрение различных комбинаций даже небольшого количества препаратов с их многообразием доз и путей введения способно вызвать трудности для интерпретации классификации.

Один из главных механизмов реализации рвотного действия большинства цитостатиков — стимуляция хеморецепторной триггерной зоны с последующей передачей возбуждения в рвотный центр. На эту область могут оказывать воздействие как сами цитостатики, проникая через гематоэнцефалический барьер, так и периферические нервные импульсы из ЖКТ. Центральный механизм представляется весьма важным, так как блокада блуждающего нерва сама по себе способна полностью предотвратить рвоту, вызываемую цитостатиками. При этом основным событием является воздействие цитостатика на энтерохромаффинные клетки ЖКТ, высвобождающие серотонин [56].

Значительным продвижением в лечении тошноты и рвоты стало создание группы эффективных хорошо переносимых препаратов — антагонистов 5-НТ₃-рецепторов серотонина [57]. В результате этого появился комбинированный режим дексаметазона с антагонистами 5-НТ₃-рецепторов, который изучали при умеренно эметогенных схемах химиотерапии [57]. Результаты исследований показали, что эффективность данного подхода составляет 80 % для бесплатиновых режимов и 60–70 % — при лечении препаратами платины [58–60].

Подходы к терапии отсроченной тошноты разработаны недостаточно [54, 57]. Стероиды играют важную роль в профилактике отсроченной тошноты [61], и дексаметазон является более эффективным, чем селективные антагонисты 5-НТ₃-рецепторов. Это показано в метаанализе 10 рандомизированных

исследований ($n = 4157$), где не получено статистически значимого выигрыша для профилактики отсроченной тошноты от применения комбинации антагонистов 5-НТ₃-рецепторов с дексаметазоном по сравнению с монотерапией дексаметазоном [62]. Также при умеренно эметогенных курсах химиотерапии их эффективность в комбинации с дексаметазоном не превосходит монотерапию дексаметазоном (47 % против 41 %) [2].

Появление антагониста 5-НТ₃-рецепторов 2-го поколения — палонсетрона (онизит) — усилило контроль как острых, так и отсроченных тошноты и рвоты. Эффективность палонсетрона при сравнении с препаратами антагонистов 5-НТ₃-рецепторов 1-го поколения (ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, доласетрон) доказана в отсроченную фазу при высоко- и умеренно эметогенных схемах химиотерапии [63, 64]. Включение антиэпилептических препаратов (оланзапин) позволило усилить этот контроль [62].

Одним из перспективных направлений лечения рефрактерных и отсроченных тошноты и рвоты является использование класса препаратов — антагонистов нейрокининовых (NK₁) рецепторов. По результатам проведенных исследований для клинической практики одобрены 2 препарата — апрепитант и фосапрепитант. Апрепитант — сильный и селективный антагонист NK₁-рецепторов, показавший активность при добавлении к антагонисту 5-НТ₃-рецепторов и дексаметазону [65]. Фосапрепитант — водорастворимое пролекарство апрепитанта. Показано, что однократное введение фосапрепитанта при высокоэметогенных режимах химиотерапии (цисплатин в дозе более 60 мг/м²) эффективно, как 5-дневный прием апрепитанта [66, 67].

Интересной является разработка комбинированных антиэметических препаратов, таких как NEPA (нетупитант + палонсетрон), которые контролируют эметические реакции в разные фазы. В исследовании подтверждена эффективность NEPA при умеренно эметогенной химиотерапии [68] и показана эффективность NEPA в комбинации с дексаметазоном при высокоэметогенных режимах химиотерапии [69].

Дерматологические осложнения [54, 70–73]. Алопеция отмечается в 2–50 % случаев, но наиболее часто — при лечении доксорубицином [74]. Акральная эритема, или ладонно-подошвенный синдром, фиксируется у 6–42 % больных, а при использовании капецитабина — у 50 %. Паронихии и другие реакции, связанные с ногтевой пластиной или ложем, встречаются примерно в 14 % случаев при лечении цетуксимабом или эрлотинибом, в 25 % — при применении панитумумаба, в 40 % — при использовании таксанов.

Кожная сыпь наблюдается у 39 % больных при применении гемцитабина, у 6–21 % — при терапии иринотеканом, топотеканом, до 100 % — при лечении пеметрекседом. При использовании ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) — иматиниба,

цетуксимаба, панитумумаба — ее частота составляет около 90 %, эрлотиниба — 60–75 %, лапатиниба и сорафениба — 40–50 %. Частота наблюдений и тяжесть кожной сыпи превосходит таковую при применении «классических» химиопрепаратов.

Кардиоваскулярные осложнения [75–78]. Острая дисфункция левого желудочка отмечена в 1 % случаев при лечении антрациклинами, после инфузии циклофосфамида в интервале до 10 сут — у 7–28 % больных, при применении таксанов — у 2–15 %, при введении сунитиниба и сорафениба — у 10–20 %.

Артериальная гипертензия развивается у 7–47 % больных при использовании ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) (бевацизумаба, сорафениба, сунитиниба) и при введении цисплатина.

Длительные (хронические) осложнения развиваются через 2 нед и более от момента начала лечения или сразу после его окончания. Они могут существовать продолжительный период времени (годы), несмотря на завершение противоопухолевой терапии. Например, после лечения антрациклинами в 5 % случаев развивается хроническая дисфункция левого желудочка, которая может прогрессировать до *сердечной недостаточности*. Применение трастузумаба примерно в 2–8 % случаев также может приводить к развитию серьезной кардиальной патологии. Препараты сунитиниб и сорафениб могут вызывать развитие сердечной недостаточности в 8–10 % случаев, бевацизумаб, дазатиниб, иматиниб — в 4 %. Асимптомная ишемия по данным электрокардиографии встречается примерно у 68 % больных после лечения 5-фторурацилом или капецитабином. Лечение кардиальной патологии, индуцированной противоопухолевой терапией, составляет серьезную нагрузку на бюджет [75, 77].

Венозные тромбозмболические осложнения также относятся к этой группе. При назначении бевацизумаба риск развития осложнения составляет 12 %, талидомида или леналидомида — 19 % [79].

К хроническим осложнениям относится *периферическая полинейропатия*. Она зависит от длительности лечения пациента: чем дольше используют препараты, обладающие повреждающим действием на аксоны нервных окончаний, тем тяжелее и длительнее протекает это нежелательное явление. К сожалению, на сегодняшний день нет ни одной эффективной схемы лечения или профилактики для данного вида токсичности.

Длительное существование патологического процесса всегда приводит к развитию *усталости*, которая отрицательно влияет на все аспекты жизни пациента. При этом значение имеет не столько тяжесть осложнения, сколько его длительность. Усталость как патофизиологическая реакция постепенно становится психосоматическим состоянием, которое является проблемой для лечения [80].

Кластерная теория нашла свое подтверждение в нескольких исследованиях, посвященных оценке

Таблица 3. Взаимосвязь между снижением массы тела и медианой выживаемости

Table 3. Relationship between weight loss and median survival

Заболевание Disease	Медиана выживаемости, нед Median survival, weeks				P
	Нет снижения массы тела No weight loss	Снижение массы тела до 5 % Weight loss up to 5 %	Снижение массы тела от 5 до 10 % Weight loss from 5 to 10 %	Снижение массы тела более 10 % Weight loss over 10 %	
Немелкоклеточный рак легкого Non-small cell lung cancer	20	17	13	11	<0,01
Рак предстательной железы Prostate cancer	46	30	18	9	<0,05
Колоректальный рак Colorectal cancer	43	27	15	20	<0,01

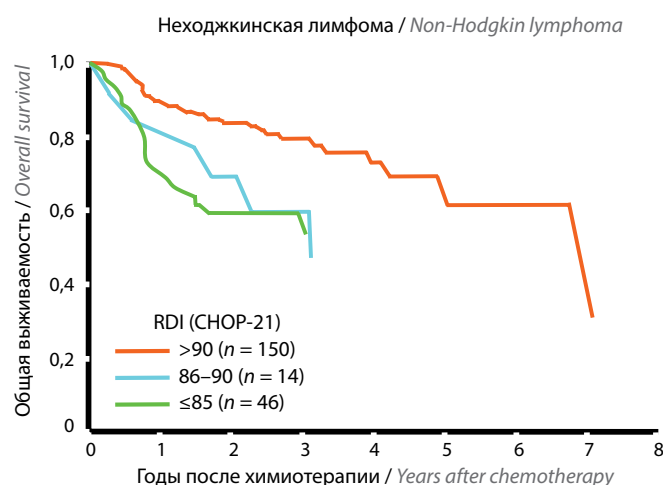
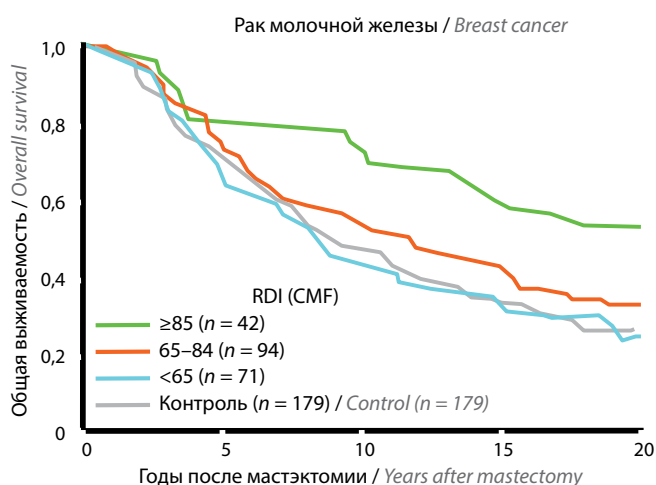


Рис. 11. Безрецидивная и общая выживаемость пациентов в зависимости от запланированной дозы (RDI) (адаптировано из [81] с изменениями с разрешения авторов)

Fig. 11. Relapse-free and overall survival of patients depending on relative dose intensity (RDI) (adapted with modifications from [81] with permission of the authors)

распространенности осложнений у онкологических больных, где показаны основные аспекты теории [82]:

- отсутствие изолированности;
- разнообразность;
- периодичность.

Актуальность и сложность проблемы наиболее четко прослеживаются на примере синдрома анорексии-кахексии, который приводит к гибели 50 % онкологических больных. В связи с этим синдром анорексии-кахексии считают независимым маркером, определяющим выживаемость (табл. 3) [83], особенно для пациентов с благоприятным прогнозом (хороший объективный статус, ранние стадии заболевания). Патологические изменения у этих больных проявляются клинически и становятся очевидными только в рефрактерном состоянии.

Выживаемость пациентов зависит от сохранения запланированной дозы цитостатиков (рис. 11, 12) [81, 84, 85].

При лечении онкологических больных важным параметром является и оценка качества их жизни. Проведение поддерживающей терапии в целях улучшения

качества жизни пациентов можно рассматривать одним из критериев ее эффективности (рис. 13) [86].

Другое важное направление поддерживающей терапии — реабилитация онкологических больных. Контроль массы тела — эффективный метод снижения показателя смертности после проведенного противоопухолевого лечения. В исследовании Н. Рап и соавт. было показано, что при эстрогензависимом раке молочной железы смертность выше на 34 % у больных с ожирением по сравнению с пациентками без ожирения (рис. 14) [87].

Экономическая важность поддерживающей терапии обусловлена данными, отражающими стоимость лечения осложнений, и возможностью экономии этих затрат. Необходимо подчеркнуть, что для фармакоэкономической оценки поддерживающей терапии, в отличие от других медицинских технологий (например, химиотерапии), эта технология «не зарабатывает», а «экономит». В исследовании М. Аарго и соавт. показано, что выполнение клинически одобренных рекомендаций по профилактике тошноты и рвоты при химиотерапии способствовало не только повышению

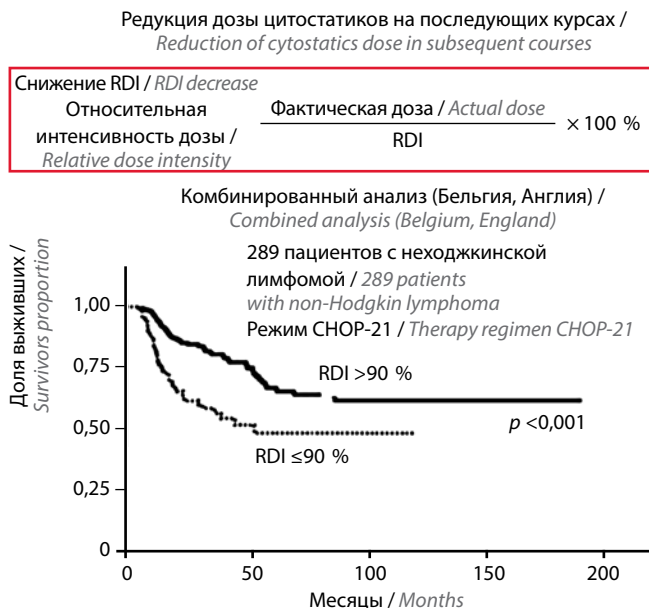


Рис. 12. Снижение общей выживаемости в зависимости от запланированной дозы (RDI) (адаптировано из [84] с изменениями с разрешения авторов)

Fig. 12. Decreased overall survival depending on relative dose intensity (RDI) (adapted with modifications from [84] with permission of the authors)

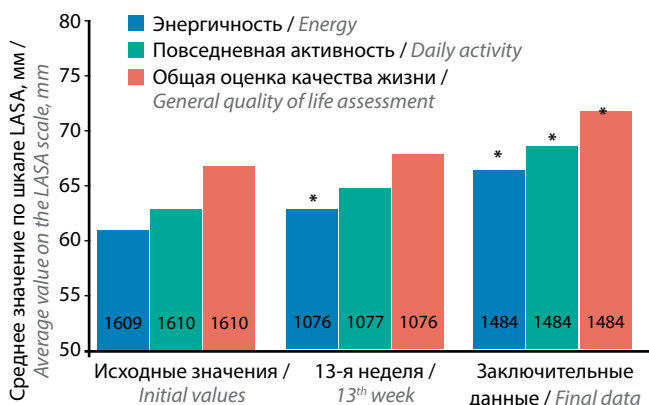


Рис. 13. Улучшение качества жизни на фоне терапии эритропоэтинами

Fig. 13. Improving the quality of life with erythropoietin therapy

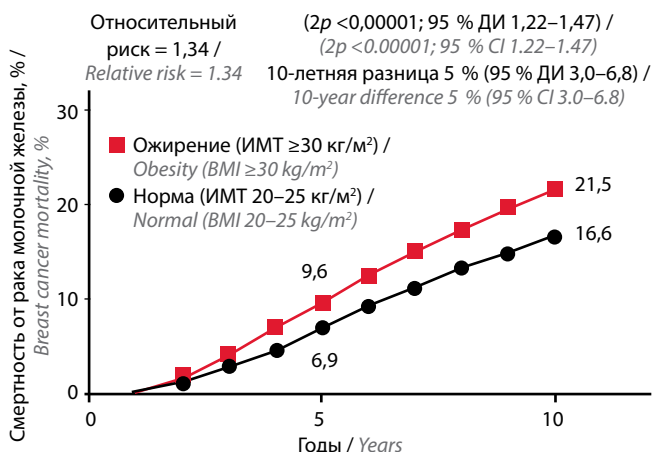


Рис. 14. Влияние ожирения на выживаемость. ИМТ — индекс массы тела; ДИ — доверительный интервал

Fig. 14. Impact of obesity on survival. BMI — body mass index; CI — confidence interval

эффективности антиэметической терапии, но и снижению стоимости лечения. Пациенты меньше обращались за дополнительной помощью, что снизило частоту визитов к врачу и госпитализаций (табл. 4) [88].

Таблица 4. Результаты исследования М. Аapro и соавт. (адаптировано из [88] с изменениями с разрешения авторов)

Table 4. The results of M. Aapro et al. study (adapted with modifications from [88] with permission of the authors)

Параметр Parameter	Профилактика тошноты и рвоты по рекомендациям (n = 287) Prevention of nausea and vomiting as recommended (n = 287)	Профилактика тошноты и рвоты без учета рекомендаций (n = 704) Prevention of nausea and vomiting without taking into account recommendations (n = 704)	p
Визиты к врачу общей практики Visits to therapist	7	29	0,062
Визиты к специалисту Visits to a specialist	3	11	0,002
Экстренные визиты Emergency visits	4	12	0,004
Длительность госпитализации, сут Hospitalization, days	5	10	0,364

Еще один пример, доказывающий экономическую ценность поддерживающей терапии, — рациональное использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора для профилактики фебрильной нейтропении [89].

При оценке спектра осложнений необходимо помнить, что любое осложнение, во-первых, имеет связь с причинами, которые его вызвали, во-вторых, связано со временем возникновения [8]. Например, диарея будет способствовать развитию не только дегидратации организма, но и уменьшению массы тела, возникновению кахексии, переломов и, как следствие, приводить к снижению функционального резерва организма. В результате этого проведение запланированного объема противоопухолевой терапии будет невозможно.

С учетом того, что мы не рассматриваем осложнения противоопухолевой терапии как монополярные, мы провели исследование важной, но малоизученной проблемы у больных с опухолями системы крови, — гипопроteinемии и изучили ее связь с развитием лейкопении, тошноты, ГИО, слабости.

Цели исследования:

- оценить свойства общего белка как предиктивного маркера возможных осложнений на фоне лекарственной противоопухолевой терапии у больных с опухолями системы крови;
- провести регрессионно-факторный анализ и определить, является ли низкий уровень общего белка (<65 г/л) до начала химиотерапии независимым прогностическим маркером развития ГИО (диарея/запоры), лейкопении, тошноты, слабости.

Материалы и методы**Дизайн исследования:**

- проспективный анализ историй болезни онкологических больных в целях выявления распространенности различных осложнений противоопухолевой терапии;
- анализ осложнений, ассоциированных с разными вариантами противоопухолевого лечения.

Для выявления данной зависимости были использованы следующие факторы:

- наличие метастазов в периферических, забрюшинных и лимфатических узлах средостения;
- «третий», «пятый» — число предшествующих курсов химиотерапии;
- «норма», «ниже нормы» — уровень общего белка в сыворотке крови до начала очередного курса химиотерапии.

Для уточнения характера заболевания и степени распространенности процесса анализировали демографические и анамнестические данные: пол, возраст, диагноз, схему и режим лечения, число проведенных курсов терапии и осложнения при них. Выясняли наличие сопутствующей патологии, которая могла влиять на развитие и/или нарастание степени тяжести осложнений.

При оценке степени тяжести тошноты и рвоты использовали модифицированную нами шкалу NCI CTCAE v. 4.0 [90]. Для изучения распространенности эметических реакций применяли специализированные анкеты (MAT) MASCC [91].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием регрессионного анализа. Регрессионный анализ выбран в связи с тем, что не требует априорного разделения факторов на зависимые и независимые, так как все факторы в нем рассматриваются как равноправные. Здесь нет допущения о неизменности всех прочих условий, свойственного регрессионно-корреляционному анализу.

В регрессионном анализе определяли вес каждого фактора, воздействующего на результат, его количественную оценку при исключении остальных факторов и представлении информации о комплексном характере изучаемого явления, выражающемся, в частности, во взаимосвязях и взаимообусловленностях отдельных факторов с результатом.

Цель регрессионного анализа — сконцентрировать исходную информацию, выражая большое число рас-

сматриваемых факторов через меньшее число более емких факторов, которые не поддаются непосредственному измерению.

Важной составляющей для нашего исследования были результаты величин факторного веса — аналоги коэффициентов корреляции, количественные значения выделенных факторов для каждого из имеющихся результатов. Чем больше абсолютная величина факторного веса, тем сильнее связь фактора с результатом. Весовую значимость факторов определяли адекватностью реальной зависимости по критерию Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

В итоге данные о факторных нагрузках позволяют сформулировать выводы о наборе исходных факторов, отражающих тот или иной результат, и об относительном весе отдельного фактора в структуре каждого результата.

В исследование включены данные 20 пациентов. Средний возраст больных составил $34 \pm 1,33$ года. Характеристика пациентов представлена в табл. 5.

Таблица 5. Характеристика больных с опухолями системы крови ($n = 20$)

Table 5. Characteristics of patients with hematological malignancies ($n = 20$)

Характеристика Characteristic	n (%)
Пол: Gender:	
мужской male	12 (60)
женский female	8 (40)
Диагноз: Diagnosis:	
лимфома Ходжкина Hodgkin's lymphoma	14 (70)
неходжкинские лимфомы non-Hodgkin lymphoma	6 (30)
Стадия заболевания: Stage:	
II	4 (20)
III	5 (25)
IV	11 (55)
Число предшествующих курсов химиотерапии: Number of previous chemotherapy courses:	
1–3	13 (65)
4–5	7 (35)
Схема химиотерапии: Chemotherapy regimen:	
BEACOPP14	10 (50)
FNOP21	2 (10)
эпирубин + циклофосфан + винкристин epirubicin + cyclophosphamide + vincristine	2 (10)
CHOP-21	1 (5)
HyperCVAD	1 (5)
ESHAP	1 (5)
ЕНАР	1 (5)
гемцитабин + винбластин + ифосфамид gemcitabine + vinblastine + ifosfamide	1 (5)
ломустин + метотрексат + этопозид lomustine + methotrexate + etoposide	1 (5)

Результаты

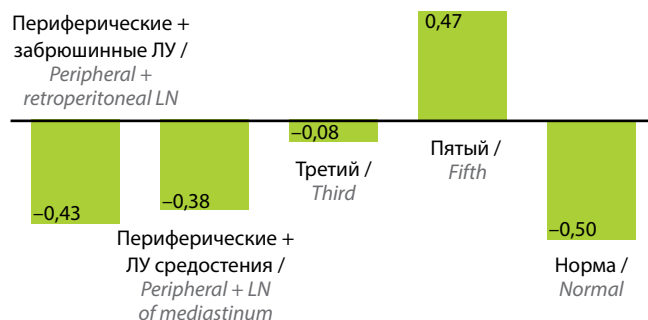
При нормальном исходном уровне общего белка в сыворотке крови на возникновение лейкопении к 14-му дню химиотерапии оказывает существенное влияние фактор «пятый», т. е. только 5 и более предшествующих курсов химиотерапии (факторный вес 0,47) (рис. 15)

Наибольшим влиянием на возникновение лейкопении обладает фактор «ниже нормы», что соответствует уровню белка в сыворотке крови ниже нормы (факторный вес 0,5) (рис. 16).

При выявлении взаимосвязи между нормальным уровнем общего белка в сыворотке крови и тошнотой показано, что наибольшим весом обладает фактор «пятый» (факторный вес 0,34), т. е. длительность лечения (рис. 17).

Функция адекватна реальной зависимости $F/F_{кр} = 0,732/2,5$ /
Function is adequate to real dependence $F/F_{кр} = 0,732/2,5$

Есть / Yes



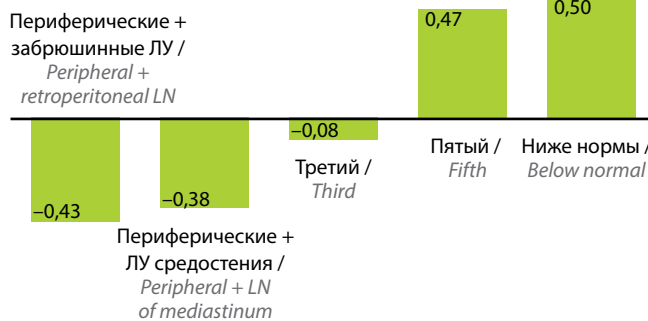
Нет / No

Рис. 15. Регрессионно-факторный анализ взаимосвязи между нормальным уровнем общего белка в сыворотке крови до начала химиотерапии и лейкопенией на 14-й день после химиотерапии. Здесь и на рис. 17–23: ЛУ – лимфатические узлы

Fig. 15. Regression analysis of the relationship between normal serum protein level before chemotherapy and leukopenia on 14th day after chemotherapy. Here and in Fig. 17–23: LN – lymph nodes

Функция адекватна реальной зависимости $F/F_{кр} = 0,732/2,5$ /
Function is adequate to real dependence $F/F_{кр} = 0,732/2,5$

Есть / Yes



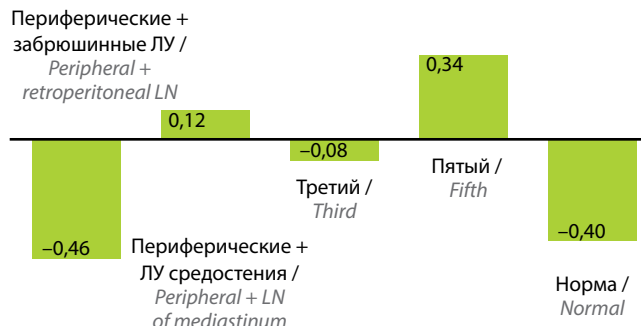
Нет / No

Рис. 16. Регрессионно-факторный анализ взаимосвязи между уровнем общего белка в сыворотке крови ниже нормы до начала химиотерапии и лейкопенией на 14-й день после химиотерапии

Fig. 16. Regression analysis of the relationship between below normal serum protein level before chemotherapy and leukopenia on 14th day after chemotherapy

Функция адекватна реальной зависимости $F/F_{кр} = 0,975/2,5$ /
Function is adequate to real dependence $F/F_{кр} = 0,975/2,5$

Есть / Yes



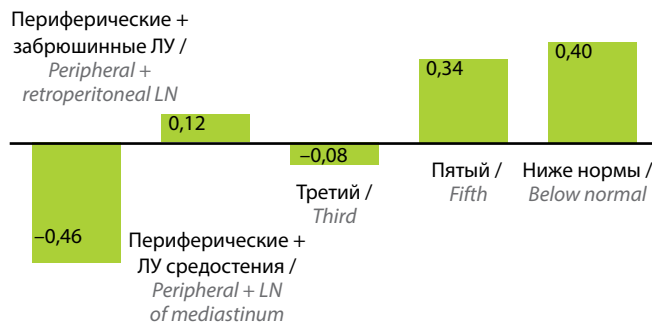
Нет / No

Рис. 17. Регрессионно-факторный анализ взаимосвязи между нормальным уровнем общего белка в сыворотке крови до начала химиотерапии и тошнотой после химиотерапии

Fig. 17. Regression analysis of the relationship between normal serum protein level before chemotherapy and nausea after chemotherapy

Функция адекватна реальной зависимости $F/F_{кр} = 0,975/2,5$ /
Function is adequate to real dependence $F/F_{кр} = 0,975/2,5$

Есть / Yes



Нет / No

Рис. 18. Регрессионно-факторный анализ взаимосвязи между уровнем общего белка в сыворотке крови ниже нормы до начала химиотерапии и тошнотой после химиотерапии

Fig. 18. Regression analysis of the relationship between below normal serum protein level before chemotherapy and nausea after chemotherapy

Наибольшее влияние на возникновение тошноты оказывает фактор «ниже нормы» (факторный вес 0,4) (рис. 18).

Низкий уровень общего белка в сыворотке крови оказывает значимое влияние на развитие обстипации и диареи (факторный вес 0,9). Длительность лечения в объеме до 3 курсов влияет на развитие этих осложнений, однако не рассматривается нами как дополнительный значимый независимый прогностический фактор в связи с низким факторным весом 0,12 (рис. 19, 20).

Согласно данным регрессионного анализа наибольшее значение для развития слабости имеет длительность лечения – фактор «пятый» (факторный вес 0,41) (рис. 21).

Низкий уровень общего белка в сыворотке крови – фактор «ниже нормы» – также является определяющим для развития слабости (факторный вес 0,34) (рис. 22).

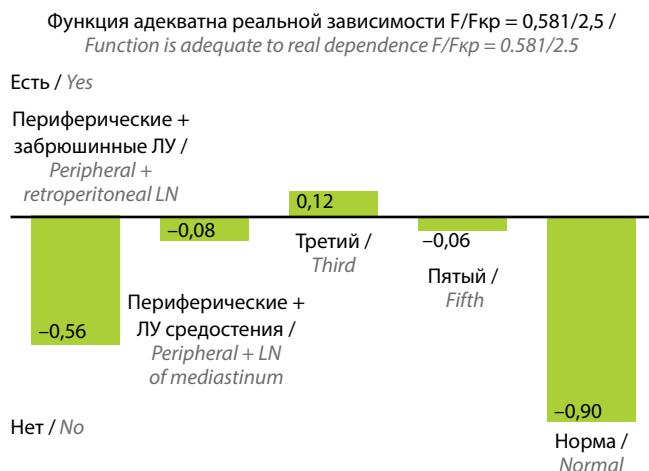


Рис. 19. Регрессионно-факторный анализ взаимосвязи между нормальным уровнем общего белка в сыворотке крови до начала химиотерапии и гастроинтестинальными осложнениями (обстипация (запор)/диарея)
Fig. 19. Regression analysis of the relationship between normal serum protein level before chemotherapy and gastrointestinal complications (constipation/diarrhea)

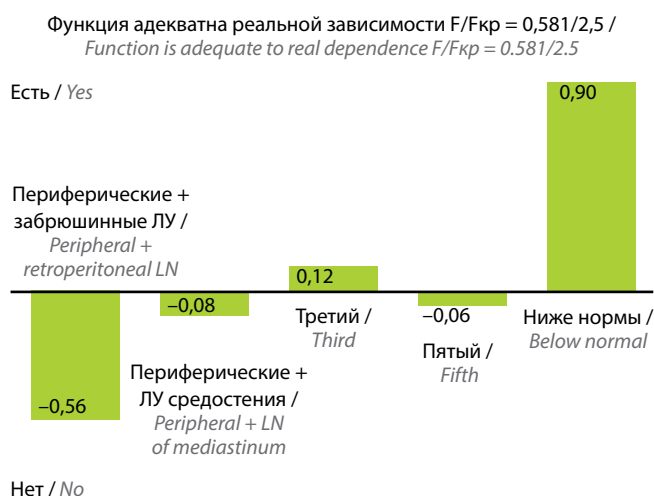


Рис. 20. Регрессионно-факторный анализ взаимосвязи между уровнем общего белка в сыворотке крови ниже нормы до начала химиотерапии и гастроинтестинальными осложнениями (обстипация (запор)/диарея)
Fig. 20. Regression analysis of the relationship between below normal serum protein level before chemotherapy and gastrointestinal complications (constipation/diarrhea)

В результате исследования можно сделать следующие выводы:

- низкий уровень общего белка в сыворотке крови до начала курса химиотерапии — независимый прогностический маркер развития тошноты после лечения;
- низкий уровень общего белка в сыворотке крови до начала курса химиотерапии — независимый прогностический маркер, определяющий лейкопению на 14-й день после химиотерапии;
- низкий уровень общего белка — независимый прогностический маркер развития ГИО;
- наибольшее значение для развития слабости имеют длительность лечения (5 и более курсов химио-

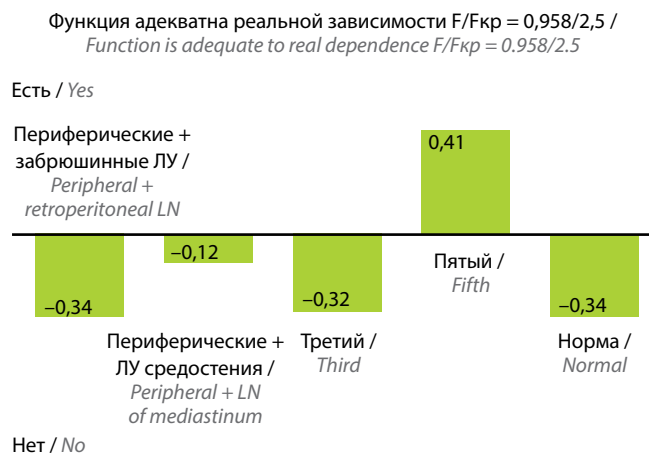


Рис. 21. Регрессионно-факторный анализ взаимосвязи между нормальным уровнем общего белка в сыворотке крови до начала химиотерапии и слабостью
Fig. 21. Regression analysis of the relationship between normal serum protein level before chemotherapy and weakness

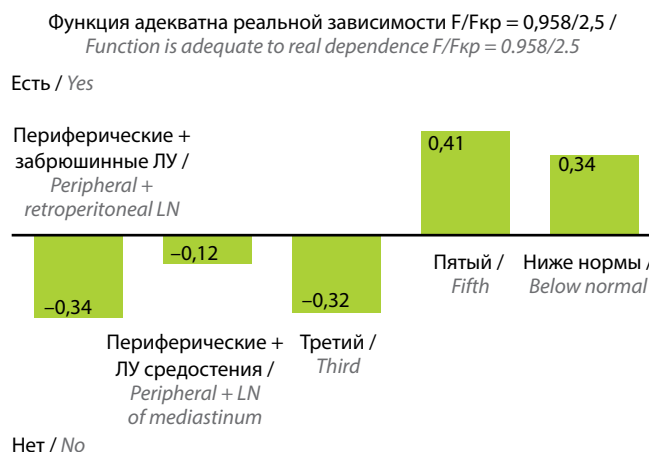


Рис. 22. Регрессионно-факторный анализ взаимосвязи между уровнем общего белка в сыворотке крови ниже нормы до начала химиотерапии и слабостью
Fig. 22. Regression analysis of the relationship between below normal serum protein level before chemotherapy and weakness

терапии) и низкий уровень общего белка в сыворотке крови до начала химиотерапии;

- использование перорального энтерального питания в целях коррекции гипопроteinемии перед началом лечения является необходимым условием для проведения эффективного противоопухолевого лекарственного лечения;
- осложнения, возникающие при противоопухолевом лечении, связаны между собой, и развитие одного осложнения может вести за собой потенцирование или развитие другого. Гипопроteinемия (нутритивная недостаточность) может приводить к развитию лейкопении, тошноты, ГИО, усталости.

Заключение

Современное противоопухолевое лечение за счет интенсивности и молекулярно-биологической направленности позволяет добиться более высокой

эффективности и теоретически снизить частоту осложнений. При этом, если «повышение эффективности» в современной онкологии действительно существует, то «снижение частоты осложнений», к сожалению, далеко от своего решения.

Для достижения эффективности лечения пациентов с опухолями системы крови и со злокачественными новообразованиями необходимо осуществление целого ряда мероприятий, получивших название «поддерживающая терапия». Сегодня поддерживающая терапия базируется на мультидисциплинарном подходе и является обязательной составляющей противо-

опухолевых программ. Ее эффективность в высшей степени зависит от образования врача. Она должна быть технологичной и высокоэффективной, что предъявляет особые требования и к самому больному и его семье. Поддерживающие мероприятия, направленные на уменьшение токсического действия химиопрепаратов, позволяют пациенту на всех этапах лечения справиться с тяжелыми, но потенциально обратимыми расстройствами жизненно важных органов. Это реальный путь к повышению эффективности лечения и улучшению качества жизни онкологических пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Roé E., García Muret M.P., Marcuello E. et al. Description and management of cutaneous side effects during cetuximab or erlotinib treatments: a prospective study of 30 patient. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(3):429–37. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.04.062.
2. Herrstedt J. Supportive Care and palliative care-cooperation or competition? International Symposium on Supportive Care in Cancer, Miami, USA, June 26–28, 2014.
3. Chan A., Lees J., Keefe D. The changing paradigm for supportive care in cancer patients. *Support Care Cancer* 2014;22(6):1441–5. DOI: 10.1007/s00520-014-2229-9.
4. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии (RASSC). Под ред. М.И. Давыдова. 2-е издание, переработанное и дополненное. М.: АБВ-пресс, 2018. 224 с. [Clinical guidelines protocols for supportive therapy in oncology. The Russian Society of Supportive care in Oncology (RASSC). Ed.: M.I. Davydov. 2nd edn, revised. Moscow: ABV-press, 2018. 224 p. (In Russ)].
5. Снеговой А.В., Кононенко И.Б., Ларионова В.Б., Манзюк Л.В. Индивидуализация поддерживающей терапии (коррекция анемии, нейтропении и назначение остеомодифицирующих агентов). Злокачественные опухоли 2015;16(4):28–34. DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s2-28-34. [Snegovoy A.V., Kononenko I.B., Larionova V.B., Manzyuk L.V. Individualization of supportive therapy (correction of anemia, neutropenia and use of osteomodifying agents). *Zlokachestvennyye opukholy* = Malignant Tumors 2015;16(4):28–34. (In Russ)].
6. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. Руководство для врачей. М.: Мед-практика, 2009. 448 с. [Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Samochatova E.V. Supportive therapy and infection control in hematological and oncological diseases. Doctors guidelines. Moscow: Medpraktika, 2009. 448 p. (In Russ)].
7. Zhang G., Yang P., Guo P. et al. Unraveling the mystery of cancer metabolism in the genesis of tumor-initiating cells and development of cancer. *Biochim Biophys Acta* 2013;1836(1):49–59. DOI: 10.1016/j.bbcan.2013.03.001.
8. Sonis S.T., Elting L.S., Keefe D.M. et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004;100(9 Suppl): 1995–2015. DOI: 10.1002/cncr.20162.
9. Gasparini G., Longo R., Torino F. et al. Is tailored therapy feasible in oncology? *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;57(1):79–101. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2005.07.003.
10. Mahler F., Schmidt K., Allgaier H.P. et al. Rational development of lippegfilgrastim, a novel long-acting granulocyte colony-stimulating factor, using glycopegylation technology [abstract]. *Blood* 2013;122:4853.
11. Malhi H., Gores G.J. Cellular and molecular mechanisms of liver injury. *Gastroenterology* 2008;134(6):1641–54. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.002.
12. Wick M.R. Metastases to bone. *Semin Diagn Pathol* 2014;31(1):53–65. DOI: 10.1053/j.semmp.2013.12.001.
13. Bennett C.L., Angelotta C., Yarnold P.R. et al. Thalidomide- and lenalidomide-associated thromboembolism among patients with cancer. *JAMA* 2006;296(21):2558–60. DOI: 10.1001/jama.296.21.2558-c.
14. Wadler S. Treatment guidelines for chemotherapy-induced diarrhea. *Gastroenterol Endosc News* 2004;29–33.
15. Metcalf D. Concise review: hematopoietic stem cells and tissue stem cells: current concepts and unanswered questions. *Stem Cells* 2007;25(10):2390–5. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0544.
16. Kreys E.D., Koeller J.M. Documenting the benefits and cost savings of a large multi-state cancer pathway program from a payer's perspective. *JOP* 2013;9(5):e241–7. DOI: 10.1200/JOP.2012.000871.
17. Maddens S., Charruyer A., Plo I. et al. Kit signaling inhibits the sphingomyelin-ceramide pathway through PLC gamma 1: implication in stem cell factor radioprotective effect. *Blood* 2002;100(4):1294–301.
18. Schwab M., Zanger U.M., Marx C. et al. Role of genetic and nongenetic factors for fluorouracil treatment-related severe toxicity: a prospective clinical trial by the German 5-FU Toxicity Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26(13):2131–8. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.4182.
19. Coleman R.E., Abrahamsson P.A., Hadji P. Handbook of cancer-related bone disease. Bioscientific Ltd. 2010. 221 p.
20. Food and Drug Administration. Jevtana (cabazitaxel) Injection Label Information. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/201023lbl.pdf. Accessed November 12, 2015.
21. Food and Drug Administration. Taxotere(docetaxel) Injection Label Information. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/020449s059lbl.pdf. Accessed November 12, 2015.
22. Снеговой А.В. Рациональная тактика поддерживающей терапии лекарственного противоопухолевого лечения. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2017. 242 с. [Snegovoy A.V. Rational tactics of supportive therapy of drug anticancer treatment. Dissert. DSci. Moscow, 2017. 242 p. (In Russ)].
23. Cella D. Quality of life and clinical decisions in chemotherapy-induced anemia. *Oncology (Williston Park)* 2006;20(8 suppl 6):25–8.
24. Снеговой А.В., Давыдов М.И. Современные возможности поддерживающей

- терапии лекарственного противоопухолевого лечения. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина 2016;2:5–17. [Snegovoy A.V., Davydov M.I. Modern possibilities of supportive therapy of drug anticancer treatment. Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center 2016;2:5–17. (In Russ)].
25. Caro J.J., Salas M., Ward A., Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001;91(12):2214–21. DOI: 10.1002/1097-0142(20010615)91:12<2214::aid-cnrc1251>3.0.co;2-p.
 26. Патология физиологии фиброгенеза и стратегия антифиброзной терапии при хронических заболеваниях печени. Доступно по: <http://www.gastroportal.ru>. Дата обращения 17.02.2016. [Fibrogenesis pathophysiology and antifibrotic therapy in chronic liver diseases. Available at: <http://www.gastroportal.ru>. Access date 17.02.2016. (In Russ)].
 27. Grotto H.Z. Anaemia of cancer: an overview of mechanisms involved in its pathogenesis. *Med Oncol* 2008;25(1):12–21. DOI: 10.1007/s12032-007-9000-8.
 28. Bodey G.P., Buckley M., Sathe Y.S., Freireich E.J. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64(2):328–40. DOI: 10.7326/0003-4819-64-2-328.
 29. Loriot Y., Perlemuter G., Malka D. et al. Drug insight: gastrointestinal and hepatic adverse effects of molecular-targeted agents in cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5(5):268–78. DOI: 10.1038/npcnc1087.
 30. Purohit V., Abdelmalek M.F., Barve S. et al. Role of S-adenosylmethionine, folate, and betaine in the treatment of alcoholic liver disease: summary of a symposium. *Am J Clin Nutr* 2007;86(1):14–24. DOI: 10.1093/ajcn/86.1.14.
 31. Engervall P., Lundahl J. Alterations in adhesion molecule (CD11b/CD18 and CD62L) expression on granulocytes after chemotherapy. *Eur J Clin Invest* 1998;28(11):924–9. DOI: 10.1046/j.1365-2362.1998.00375.x.
 32. The Italian Group for Antiemetic Research. Dexamethasone, granisetron, or both for the prevention of nausea and vomiting during chemotherapy for cancer. *N Engl J Med* 1995;332(1):1–5. DOI: 10.1056/NEJM199501053320101.
 33. Andreyev J., Ross P., Donnellan C. et al. Guidance on the management of diarrhea during cancer chemotherapy. *Lancet Oncol* 2014;15(10):e447–60. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70006-3.
 34. Al-Dasooqi N., Gibson R., Bowen J., Keefe D.M. HER2 targeted therapies for cancer and the gastrointestinal tract. *Curr Drug Targets* 2009;10(6):537–42. DOI: 10.2174/138945009788488440.
 35. Al-Dasooqi N., Bowen J.M., Gibson R.J. et al. Trastuzumab induces gastrointestinal side effects in HER2-overexpressing breast cancer patients. *Invest New Drugs* 2009;27(2):173–8. DOI: 10.1007/s10637-008-9152-1.
 36. Crown J.P., Burris H.A., Boyle F. et al. Pooled analysis of diarrhea events in patients with cancer treated with lapatinib. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112(2):317–25. DOI: 10.1007/s10549-007-9860-9.
 37. Demetri G.D., von Mehren M., Blanke C.D. et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347(7):472–80. DOI: 10.1056/NEJMoa020461.
 38. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009;27(20):3312–8. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.5511.
 39. Fanucchi M.P., Fossella F.V., Belt R. et al. Randomized phase II study of bortezomib alone and bortezomib in combination with docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(31):5025–33. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.1853.
 40. Fukuoka M., Yano S., Giaccone G. et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial). *J Clin Oncol* 2003;21(12):2237–46. DOI: 10.1200/JCO.2003.10.038.
 41. Geyer C.E., Forster J., Lindquist D. et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355(26):2733–43. DOI: 10.1056/NEJMoa064320.
 42. Keefe M.D., Anthony L. Tyrosine kinase inhibitors and gut toxicity: a new era in supportive care. *Curr Opin Support Palliat Care* 2008;2(1):19–21. DOI: 10.1097/SPC.0b013e3282f5273f.
 43. Schnipper L.E., Smith T.J., Raghavan D. et al. American Society of Clinical Oncology identifies five key opportunities to improve care and reduce costs: the top five list for oncology. *JCO* 2012;30(14):1715–24. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.8375.
 44. Wagers A.J., Christensen J.L., Weissman I.L. Cell fate determination from stem cells. *Gene Ther* 2002;9(10):606–12. DOI: 10.1038/sj.gt.3301717.
 45. Andreyev H.J.N., Davidson S.E., Gillespie C. et al. Practice guidance on the management of acute and chronic gastrointestinal problems arising as a result of treatment for cancer. *Gut* 2012;61(2):179–92. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300563.
 46. Dahan L., Ciccolini J., Evrard A. et al. Sudden death related to toxicity in a patient on capecitabine and irinotecan plus bevacizumab intake: pharmacogenetic implications. *J Clin Oncol* 2012;30(4):41–4. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.9289.
 47. Ezzeldin H.H., Diaio R.B. Predicting fluorouracil toxicity: can we finally do it? *J Clin Oncol* 2008;26(13):2080–2. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.5481.
 48. Gibson R.J., Bowen J.M., Inglis M.R. et al. Irinotecan causes severe small intestinal damage, as well as colonic damage, in the rat with implanted breast cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18(9):1095–100. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.03136.x.
 49. Loganayagam A., Arenas Hernandez M., Corrigan A. et al. Pharmacogenetic variants in the *DPYD*, *TYMS*, *CDA* and *MTHFR* genes are clinically significant predictors of fluoropyrimidine toxicity. *Br J Cancer* 2013;108(12):2505–15. DOI: 10.1038/bjc.2013.262.
 50. Gibson R.J., Keefe D.M.K., Lalla R.V. et al. Systematic review of agents for the management of gastrointestinal mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013;21(1):313–26. DOI: 10.1007/s00520-012-1644-z.
 51. Wedlake L.J., Thomas K., Lalli A. et al. Predicting late effects of pelvic radiotherapy: is there a better approach? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(4):1163–70. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.011.
 52. Yang J.C., Hirsh V., Schuler M. et al. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31(27):3342–50. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.1764.
 53. Shinohara T., Taniwaki M., Ishida Y. et al. Structure and chromosomal localization of the human PD-1 gene (*PDCDI*). *Genomics* 1994;23(3):704–6. DOI: 10.1006/geno.1994.1562.
 54. Peterson D.E., Boers-Doets C.B., Bensadoun R.J. et al. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(Suppl 5):v139–51. DOI: 10.1093/annonc/mdv202.
 55. Aapro M.S., Molassiotis A., Oliver I. Anticipatory nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2005;13(2):117–21. DOI: 10.1007/s00520-004-0745-8.
 56. Roila F., Donati D., Tamberi S., Margutti G. Delayed emesis: Incidence, pattern, prognostic factors and optimal treatment. *Support Care Cancer* 2002;10(2):88–95. DOI: 10.1007/s005200100295.
 57. Gralla R.J., Osoba D., Kris M.G. et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2971–94. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.9.2971.
 58. Grunberg S., Hesketh P. Control of chemotherapy-induced emesis. *N Engl J Med* 1993;329:1790–6. DOI: 10.1056/nejm199312093292408.

59. Herrstedt J. Antiemetics: an update and the MASCC guidelines applied in clinical practice. *J Natl Clin Pract Oncol* 2008;5(1):32–43. DOI: 10.1038/ncponc1021.
60. Carmichael J., Bessell E.M., Harris A.L. et al. Comparison of granisetron alone and granisetron plus dexamethasone in the prophylaxis of cytotoxic-induced emesis. *Br J Cancer* 1994;70(6):1161–4. DOI: 10.1038/bjc.1994.465.
61. Pater J.L., Lofters W.S., Zee B. et al. The role of the 5-HT₃ antagonists ondansetron and dolasetron in the control of delayed onset nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 1997;8(2):181–5. DOI: 10.1023/a:1008247830641.
62. Aapro M.S., Thuerlimann B., Sessa C. A randomized double-blind trial to compare the clinical efficacy of granisetron with metoclopramide, both combined with dexamethasone in the prophylaxis of chemotherapy-induced delayed emesis. *Ann Oncol* 2003;14(2):291–7. DOI: 10.1093/annonc/mdg075.
63. Italian Group for Antiemetic Research. Dexamethasone alone or in combination with ondansetron for the prevention of delayed nausea and vomiting induced by chemotherapy. *N Engl J Med* 2000;342(21):1554–9. DOI: 10.1056/NEJM200005253422102.
64. Geling O., Eichler H.G. Should 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists be administered beyond 24 hours after chemotherapy to prevent delayed emesis? Systematic re-evaluation of clinical evidence and drug cost implications. *JCO* 2005;23(6):1289–94. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.022.
65. Likhun Z., Xiang J., Xin D. et al. A Systematic review and meta-analysis of intravenous palonosetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adults. *Oncologist* 2011;16(2):207–16. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0198.
66. Saito M., Aogi K., Sekine I. et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomized, comparative phase III trial. *Lancet Oncol* 2009;10(2):115–24. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70313-9.
67. Navari R.M., Nagy C.K., Gray S.E. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2013;21(6):1655–63. DOI: 10.1007/s00520-012-1710-6.
68. Emend: EPAR. Scientific Discussion. European Medicine Agency 2004. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document.../WC500026534.pdf.
69. Ando Y., Hayashi T., Ito K. et al. Comparison between 5-day aprepitant and single-dose fosaprepitant meglumine for preventing nausea and vomiting induced by cisplatin-based chemotherapy. *Support Care Cancer* 2016;24(2):871–8. DOI: 10.1007/s00520-015-2856-9.
70. Grunberg S., Chua D., Maru A. et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol – EASE. *J Clin Oncol* 2011;29(11):1495–501. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.7859.
71. Gralla R., Bosnjak S., Hontsa A. et al. A phase 3 study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. *Ann Oncol* 2014;25(7):1333–9. DOI: 10.1093/annonc/mdu096.
72. Hesketh P., Rossi G., Rizzi G. et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol* 2011;25(7):1340–6. DOI: 10.1093/annonc/mdu110.
73. Balagula Y., Lacouture M.E., Cotliar J.A. Dermatologic toxicities of targeted anticancer therapies. *J Support Oncol* 2010;8(4):149–61.
74. Burtess B., Anadkat M., Basti S. et al. NCCN Task Force Report: management of dermatologic and other toxicities associated with EGFR inhibition in patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7 Suppl 1:S5–21. DOI: 10.6004/jnccn.2009.0074.
75. Lalla R.V., Bowen J., Barasch A. et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2014;120(10):1453–61. DOI: 10.1002/cncr.28592.
76. Szende A., Allaire J., Urwongse J. et al. Budgetary impact of lipegfilgrastim to the Brazilian public healthcare system. *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl):abstr e14072.
77. Pearson A.D., Craft A.W., Pledger J.V. et al. Small bowel function in acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1984;59(5):460–5. DOI: 10.1136/adc.59.5.460.
78. Azim H., Azim Jr H.A., Escudier B. Trastuzumab versus lapatinib: the cardiac side of the story. *Cancer Treat Rev* 2009;35(7):633–8. DOI: 10.1016/j.ctrv.2009.06.007.
79. Curigliano G., Mayer E.L., Burstein H.J. et al. Cardiac toxicity from systemic cancer therapy: a comprehensive review. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53(2):94–104. DOI: 10.1016/j.pcad.2010.05.006.
80. Ederhy S., Izzedine H., Massard C. et al. Cardiac side effects of molecular targeted therapies: towards a better dialogue between oncologists and cardiologists. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;80(3):369–79. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2011.01.009.
81. Motzer R.J., Rini B.I., Bukowski R.M. et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295(21):2516–24.
82. Yuan P., Hong R., Zheng K. et al. Relationship between acute radiotoxicity and nutritional status of patients with head and neck cancer. *Wei Sheng Yan Jiu* 2011;40(6):735–7, 740.
83. Bennett C.L., Silver S., Djulbegovic B. et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008;299:914–24. DOI: 10.1001/jama.299.8.914.
84. Pettengell R., Schwenkglenks M., Bosly A. Association of reduced relative dose intensity and survival in lymphoma patients receiving CHOP-21 chemotherapy. *Ann Hematol* 2008;87(5):429–30. DOI: 10.1007/s00277-008-0447-2.
85. Aspinall S.L., Good C.B., Zhao X. et al. Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: relative dose intensity and survival among veterans. *BMC Cancer* 2015;15:62. DOI: 10.1186/s12885-015-1038-y.
86. Glaspy J., Crawford J., Vansteenkiste J. et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer* 2010;102(2):301–15. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605498.
87. Pan H., Gray R.G. On behalf of the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of obesity in premenopausal ER+ early breast cancer: EBCTCG data on 80,000 patients in 70 trials. *J Clin Oncol* 2014;32(15 suppl):503.
88. Cancer: Principles & Practice of Oncology. 9th Edn, 2011.
89. Cooper K.L., Madan J., Whyte S. et al. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC cancer* 2011;11:404. DOI: 10.1186/1471-2407-11-404.
90. Сельчук В.Ю., Чистяков С.С., Толокнов Б.О. и др. Железодефицитная анемия: современное состояние проблемы. *Русский медицинский журнал* 2012;1. [Selchuk V.Yu., Chistyakov S.S., Toloknov B.O. et al. Iron deficiency anemia: current state of the problem. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal* 2012;1. (In Russ)].
91. Aapro M., Molassiotis A., Dico M. et al. The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): the Pan European Emesis Registry (PEER). *Ann Oncol* 2012;23(8):1986–92. DOI: 10.1093/annonc/mds021.

Вклад авторов

В.Б. Ларионова: разработка концепции и дизайна исследования, написание статьи, окончательное одобрение статьи;

А.В. Снеговой: разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных литературы и их интерпретация, редактирование статьи.

Authors' contributions

V.B. Larionova: concept and design development, article writing, final approval of the article;

A.V. Snegovoy: concept and design development, collection of literature data and their interpretation, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Б. Ларионова / V.B. Larionova: <https://orcid.org/0000-0002-4614-606X>

А.В. Снеговой / A.V. Snegovoy: <https://orcid.org/0000-0002-0170-5681>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.