

РЕЦЕНЗИЯ НА РЕФЕРАТ

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Рецензия: Романов Г.И.

На реферат ординатора 1 года обучения по специальности **онкология**

Тема реферата: Диагностика и лечение гематологических осложнений у онкологических больных

ФИО: Единова Вероника Николаевна

Основные оценочные критерии:

Оценочный критерий	Положительный/Отрицательный
1. Структурированность	5
2. Наличие орфографических ошибок	5
3. Актуальность	5
4. Соответствие текста реферата его теме	5
5. Владение терминологией	5
6. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	5
7. Логичность доказательной базы	5
8. Умение аргументировать основные положения и выводы	5
9. Использование известных научных источников	5
10. Умение сделать общий вывод	5
Итоговая оценка	5

Комментарии рецензента Тема разработана

Дата: 9.06.22

Подпись рецензента: Виктор Александрович Романов

Подпись ординатора: [Подпись]

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой:

проф. д.м.н. Зуков Р.А.

РЕФЕРАТ

Диагностика и лечение гематологических осложнений у онкологических
больных (анемия, тромбозы и эмболии, фебрильная нейтропения,
реактивация хронических вирусных и бактериальных инфекций)

Выполнила: ординатор 1 года

Единова Вероника Николаевна

Красноярск, 2022

Анемический синдром у онкологических больных

Определение

Анемия при злокачественных новообразованиях (АЗН) определяется как снижение концентрации гемоглобина (Hb) ниже нормального значения (обычно 120 г / л), обусловленное как наличием самой опухоли, так и ее лечением. Слабая степень анемии представляет собой снижение концентрации Hb в диапазоне от 100 до 119 г / л, анемия средней степени – концентрация Hb от 80 до 99 г / л, тяжелая анемия – концентрация Hb ниже 80 г / л.

Причины развития анемии

Анемия у онкологических больных может развиваться вследствие самых различных причин, таких как:

- недостаток железа и витаминов (чаще всего);
- наличие опухоли (инфильтрация костного мозга, кровотечение, гиперспленизм, анемия хронических заболеваний);
- лечение (обширная лучевая терапия, индуцированная химиотерапией и другими противоопухолевыми препаратами костномозговая и почечная токсичность, индуцированный препаратами гемолиз);
- заболевания (гемоглобинопатии, заболевания почек и др.).

Анемия у больных с солидными новообразованиями

Анемия, ассоциированная с хроническими заболеваниями, присутствует у 40 % больных с солидными новообразованиями. Слабая степень анемии встречается в 30 %, средняя степень – в 9 % и тяжелая анемия – в 1 % случаев. Частота развития анемии во время химио- или лучевой терапии составляет 54 % (слабая степень – 39 %, средняя – 14 % и тяжелая – 1 %). Анемия чаще встречается при раке легкого (71 %) и опухолях женской репродуктивной системы (65 %) и возрастает с числом полученных курсов лечения.

Анемия у больных с новообразованиями кроветворной системы

Анемия может присутствовать при миелодиспластических синдромах (МДС; частота 60–80 %), всех типах лейкозов (острых и хронических, лимфоидных и миелоидных), множественной миеломе и лимфомах (до 71,6 % на момент диагностики). Она также может быть следствием химиотерапии по поводу неопластического процесса, возникать после трансплантации аутологичных или аллогенных стволовых клеток.

Обследование больных с анемией

При сборе анамнеза у больных с анемией необходимо обратить внимание на возможность наследственной анемии или гемоглобинопатии, а

также на характер и длительность предшествующей противоопухолевой терапии (вид лекарственной терапии, количество курсов, миелотоксичность, включение препаратов платины). Затем следует оценить мазок крови, определить число ретикулоцитов и при необходимости выполнить исследование костного мозга. Важной является оценка показателей обмена железа – содержание сывороточного ферритина (СФ) с поправкой на содержание С-реактивного белка (повышение ферритина как белка острой фазы при воспалении), насыщение трансферрина железом (НТЖ), содержание фолатов крови и витамина В12.

Необходимо оценить возможность скрытого кровотечения из желудочнокишечного тракта (ЖКТ) (пробы на скрытую кровь в кале, эндоскопическое исследование) и наличие почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 60 мл / мин), которая может отражать поражение почек со снижением содержания эритропоэтина (ЭПО) крови. У больных хроническим лимфолейкозом, неходжкинскими лимфомами и у больных с аутоиммунным заболеванием в анамнезе следует выполнить пробу Кумбса. Концентрация эндогенного эритропоэтина (ЭПО) может предсказать ответ на лечение у больных миелодисплазией и должна определяться только в этой группе больных. При возможности необходимо провести коррекцию выявленных причин анемии до проведения заместительных трансфузий эритроцитов (если нет экстренных показаний) или назначения эритропоэз-стимулирующих препаратов (ЭСП) и препаратов железа.

Необходимость лечения анемии определяется ее отрицательным влиянием на качество жизни онкологических больных с развитием слабости. Анемия также является отрицательным прогностическим фактором продолжительности жизни при большинстве типов опухолей. У некоторых больных анемия может изменять активность противоопухолевого лечения (отдельных цитотоксических препаратов и лучевой терапии).

Лечение анемии

Традиционный метод коррекции сниженного Нб и жизнеугрожающих ситуаций, связанных с кровопотерей (обширные операции и травма), – заместительные трансфузии эритромассы – не являются безопасным и эффективным методом у онкологических больных. Переливания эритромассы могут сопровождаться гемолитическими реакциями, в том числе фатальными (частота – 1:1 000), трансфузионными поражениями легких (частота – 1:5 000), бактериальной контаминацией, в том числе фатальным сепсисом (частота – 1:10 000), передачей вирусов гепатита В (частота – 1:30 000), гепатита С и вируса иммунодефицита человека (частота – 1:1 000 000). Кроме того, многие потенциально опасные вирусные инфекции в настоящее время у доноров не

тестируются. Наряду с вышесказанным иммунодепрессия, вызванная переливанием эритроцитов, приводит к повышению риска тромбозов, инфекционных осложнений и снижением безрецидивной и общей выживаемости при ряде опухолевых заболеваний (колоректальный рак, рак мочевого пузыря). Повышение концентрации Hb после трансфузий является кратковременным, и для поддержания его нормального значения их необходимо повторять.

В связи с этими фактами ВОЗ рекомендует максимально регламентировать заместительные гемотрансфузии и использовать альтернативные методики коррекции Hb. Согласно приказу Министерства Здравоохранения Российской Федерации № 363 от 25.11.2002, гемотрансфузии при снижении концентрации гемоглобина до менее 70 г / л показаны в случае острых постгеморрагических анемий, при одномоментном снижении гематокрита до 25 % и менее. При хронических же анемиях главной задачей является устранение причины, вызвавшей анемию, и гемотрансфузии назначаются только для коррекции важнейших симптомов, обусловленных гипоксией вследствие снижения гемоглобина и не поддающихся основной патогенетической терапии.

Альтернативным методом коррекции анемии является назначение ЭСП в монотерапии или в комбинации с препаратами железа. Использование ЭСП позволяет повысить продукцию эритроцитов костным мозгом и увеличить содержание Hb без переливания донорских эритроцитов. Систематические анализы результатов контролируемых исследований свидетельствуют о том, что применение ЭСП у онкологических больных с анемией, получающих химиотерапию, а также при АЗН повышает концентрацию Hb в 60–70 % случаев. При этом применение ЭСП сопровождается значимым сокращением необходимости заместительных гемотрансфузий (относительный риск 0,64; 95 % ДИ 0,6–0,68). В ряде исследований продемонстрировано повышение качества жизни, оцененное разными способами, при применении ЭСП. Однако в других исследованиях различия в показателях качества жизни признаны недостоверными. В то же время ЭСП повышают вероятность тромботических осложнений (относительный риск 1,67; 95 % ДИ 1,35–2,06). Безопасность применения ЭСП у онкологических больных с точки зрения общей и безрецидивной выживаемости сегодня активно изучается, однако результаты исследований неоднозначны.

Существует три метаанализа, показывающих негативное влияние ЭСП на общую выживаемость, и два метаанализа, не выявивших подобного влияния. Во всех этих метаанализах не было выявлено значимого негативного влияния применения ЭСП у больных, получающих химиотерапию. Большинство экспертов считает нецелесообразным применение ЭСП у

больных, не получающих химиотерапию, за исключением пациентов с МДС. Последние опубликованные исследования свидетельствуют о возможном позитивном влиянии назначения ЭСП на показатели выживаемости (при их применении в соответствии с принятыми стандартами у больных, получающих химиотерапию). Недавно проведенные метаанализы, включавшие результаты последних исследований, свидетельствуют об отсутствии значимого влияния ЭСП на показатели общей и безрецидивной выживаемости при назначении по зарегистрированным показаниям. Учитывая высокий риск развития анемии у онкологических больных и доказанную эффективность ЭСП в ее лечении, ЭСП могут быть рекомендованы онкологическим больным с анемией при условии соблюдения указанных ниже принципов назначения.

Лечение анемии при солидных новообразованиях и лимфопролиферативных заболеваниях

Показанием к назначению ЭСП является лечение клинически значимой анемии, вызванной химиотерапией, у взрослых больных с немиелоидными новообразованиями. Целью лечения является предотвращение гемотрансфузий и их возможных осложнений (перегрузка железом, передача инфекции, связанная с трансфузиями иммуносупрессия) и повышение качества жизни путем повышения концентрации Нб. Ориентировочной концентрацией гемоглобина, которая является безопасной и в то же время обеспечивает удовлетворительное качество жизни больного, является 120 г / л, однако главной целью является снижение потребности в переливаниях эритроцитарной массы.

Применение ЭСП может считаться целесообразным у больных с умеренной анемией (концентрация Нб менее 100 г / л), получающих химиотерапию, при наличии симптомов анемии или для предотвращения дальнейшего снижения концентрации Нб, а также у больных с быстро снижающейся концентрацией гемоглобина вследствие химиотерапии. У больных, не получающих химиотерапию, применение ЭСП нецелесообразно, поскольку не исключен негативный эффект на показатели выживаемости при назначении ЭСП при концентрации Нб выше 120 г / л. Если концентрация Нб после 4 недель лечения повысилась как минимум на 10 г / л, доза ЭСП может быть оставлена прежней или снижена на 25–50 %. Если концентрация Нб за этот период применения повысилась меньше чем на 10 г / л, необходимо исключить наличие функционального дефицита железа. При наличии функционального дефицита железа показано назначение препаратов железа внутривенно.

Увеличение дозы ЭСП нецелесообразно (табл. 1). В случае достижения эффекта (достижение нормальной концентрации Hb) применение ЭСП должно быть остановлено в течение 4 недель после окончания химиотерапии. Если концентрация Hb повысилась меньше чем на 10 г / л после 8–9 недель лечения, ответ на ЭСП маловероятен и лечение следует прекратить. Если концентрация Hb увеличивается больше чем на 20 г / л за 4 недели или превышает 120 г / л, доза должна быть редуцирована на 25–50 %. Если концентрация Hb превышает 130 г / л, лечение следует прекратить до снижения Hb ниже 120 г / л и далее возобновить с редукцией дозы на 25 %. Продолжение применения ЭСП свыше 6–8 недель при отсутствии эффекта в виде повышения Hb на 10–20 г / л или снижения потребности в гемотрансфузиях нецелесообразно.

Лечение анемии у больных МДС и пациентов, получающих трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Применение ЭСП

У больных МДС низкого / промежуточного-1 и низкого риска, оцененного на основании шкалы IPSS, ЭСП с или без Г-КСФ могут использоваться для коррекции анемии. В рандомизированных исследованиях применение ЭСП чаще приводило к нормализации концентрации Hb (36,8–42 %) по сравнению с контролем (0–10,8 %). У больных с более высокой исходной концентрацией ЭПО (≥ 500 Е / л) отмечен меньший эффект (27,3 %) по сравнению с больными с более низкой исходной концентрацией ЭПО (39,4 %).

Лечение ЭСП проводится в дозе 40 000–60 000 МЕ / нед. для эритропоэтина и 150–300 мкг / нед. для дарбепоэтина по крайней мере в течение 8–10 недель. При концентрации кольцевых сидеробластов более 15 % к терапии ЭСП целесообразно добавить Г-КСФ. Предикторами ответа на ЭСП являются низкая потребность в заместительных трансфузиях эритроцитарной массы (менее 2 ед. в месяц), концентрация эндогенного ЭПО менее 100–200 МЕ / мл и подтип МДС-рефрактерная анемия.

Сразу после аутологичной трансплантации ответ на ЭПО снижен, несмотря на то, что эндогенный ЭПО продуцируется почками в повышенном количестве. Позже чувствительность трансплантированных клеток к ЭПО восстанавливается, и необходимость в гемотрансфузиях уменьшается. После аллогенной трансплантации ответ костного мозга на стимуляцию ЭПО наступает быстрее. Однако воспалительные цитокины, реакция трансплантата против хозяина и иммуносупрессивная терапия вызывают снижение не только продукции эндогенного ЭПО, но и ответа на ЭПО. Применение ЭСП оказалось эффективным после аллогенной трансплантации, однако они должны использоваться в более высоких дозах (до 60 000 МЕ / нед.).

Тромботические осложнения у онкологических больных

Абсолютная частота верифицированных тромботических осложнений при раке колеблется от стандартной, как для здоровой популяции данного возраста (для женщин после операции с нодуснегативным РМЖ она менее 0,2%) до 30,7% (рак поджелудочной железы), и составляет в среднем около 15% (2,3). Риск этих осложнений, будучи максимальным в первые месяцы после диагностики опухоли, несколько снижается со временем, но остается значительно выше популяционной нормы.

Патогенез

Опухолевые клетки способны выделять тканевой тромбопластин и опухолевый прокоагулянт (цистеиновая транспептидаза). Иммунный ответ на наличие опухоли сопровождается ростом содержания провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли, интерферон гамма), способных повреждать эндотелий, снижая его противотромботические свойства. Прогрессии тромбоза способствует цитостатическая и гормональная терапия, повреждающая как опухолевые клетки с выходом прокоагулянтных субстанций в кровоток, так и эндотелий сосудов. В значительной мере увеличивают риск тромбоза оперативные вмешательства. Да и сам по себе рост опухоли может создавать условия для тромбообразования за счет замедления кровотока при сдавлении сосудов и их инфильтрации. Как следствие, весомая часть онкологических больных подвержена венозной тромботической болезни (тромбозы глубоких вен голени/тромбоэмболии легочной артерии).

Венозная тромботическая болезнь у больных с распространенными опухолями повышает риск смерти в течение полугода на 60% в сравнении с пациентами сходной распространенности рака, но не имеющих тромботических осложнений. Это статистически значимо снижает медиану общей выживаемости, а также увеличивает затраты, связанные с лечением. В то же время разработке эффективной противотромботической стратегии онкологических больных препятствует разнообразие факторов риска тромбообразования. Дополнительные трудности в ее реализации создают противоопухолевые воздействия (операции, химиотерапия), повышающие риск кровотечений за счет повреждения сосудов и тромбоцитопении.

Исторически первыми использовались антиагреганты, затем с возрастающим успехом стали применяться низкие дозы нефракционированных гепаринов (НГ) и стандартные (низкие) дозы антивитаминов К.

Профилактика в группах максимального риска

Госпитализированные больные. Факт госпитализации у онкологических больных может дополнительно увеличить риск тромбозов за счет эффекта иммобилизации, катетеризации центральной вены и проведения потенциально тромбогенного лечения (химиотерапия) даже без оперативного вмешательства. Если онкологические больные госпитализируются по общетерапевтическим показаниям, то максимальным добавочным риском для них являются терминальная стадия застойной сердечной недостаточности, хронические обструктивные заболевания легких и сепсис. Добавление к этой комбинации таких факторов, как преклонный возраст и тромботическая болезнь в анамнезе, делает риск тромбозов чрезвычайно высоким.

Интракавальные фильтры. В ряде случаев геморрагические осложнения или их высокий риск (планируемое оперативное вмешательство, метастазы в ЦНС, тромбоцитопения) позволяют использовать для предотвращения тромбоэмболий лишь механические средства (кавальные фильтры). Этот метод признается не всеми экспертами в связи с высоким риском повторных тромбозов вен нижних конечностей без системной антикоагулянтной терапии и отсутствием подтвержденных данных о продлении жизни в случае распространенных опухолей. Если фильтр все же был установлен, то некоторые авторы рекомендуют немедленно восстанавливать системную антикоагулянтную терапию после купирования кровотечения или снижения его риска.

Антикоагулянтная терапия. В нескольких контролируемых исследованиях применение НГ или низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (дальтепарин, эноксапарин) позволяло снизить частоту тромбозов/тромбоэмболий в сравнении с плацебо в группе общетерапевтических больных.

По данным ранних исследований наличие подключичного катетера значительно увеличивает риск тромбозов вен верхних конечностей.

Лечение тромботической болезни

Тромболизис. Тромболитическая терапия (стрептокиназа, урокиназа или тканевой активатор плазминогена) используется, как правило, в случае тромбоэмболии легочной артерии. Тромбозы вен, за исключением массивного илеофemorального тромбоза, не являются показанием для данного варианта антикоагулянтной терапии. Результаты применения тромболитиков при ТЭЛА в сравнении с гепаринами неоднозначны. Если разделить все случаи тромбоэмболии на 2 категории: протекающие с нарушением гемодинамики (систолическое давление менее 90-100 мм ртутного столба) и без нарушений

гемодинамики, то вторая категория больных, а это большинство пациентов, от тромболизиса ничего не выигрывает.

Начальная антикоагулянтная терапия. Антикоагулянты (НФ и НМГ) назначаются по возможности немедленно после установки диагноза тромбоза. НГ назначают 4 раза в день внутривенно или подкожно под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), которое должно быть выше нормы в 1,5-2,5 раза. Необходимо принять во внимание, что реагенты для определения АЧТВ различных компаний, или даже разных партий одной компании, могут давать отличающиеся показатели на одно и то же содержание гепарина. Для компенсации этих различий с практической точки зрения целесообразно терапевтический уровень для каждой партии устанавливать с помощью титрования гепарина протамином или уровня анти Ха активности (0,35-0,67 Ед/мл). НМГ не требуют постоянного лабораторного контроля (за исключением подсчета числа тромбоцитов раз в 10 дней) и вводятся 1 (далтепарин) или 2 (надропарин, эноксапарин) раза в день. Удобство назначения при сопоставимой эффективности и безопасности приводит к постепенному вытеснению нефракционированных гепаринов низкомолекулярными. НГ могут иметь преимущество у больных с почечной недостаточностью (почечный клиренс молекулярных гепаринов), а также в тех случаях, когда высокий риск кровотечений может потребовать срочной остановки антикоагулянтной терапии. В этом случае НГ вводят путем постоянной внутривенной инфузии, которую немедленно прерывают в случае развития жизнеопасного кровотечения и вводят антидот (протамин сульфат).

Длительная антикоагулянтная терапия. Больные с опухолевыми заболеваниями, у которых отмечались тромбозы/тромбоэмболии, имеют крайне высокий риск рецидивов этих осложнений в течение последующих 3-6 месяцев и им часто проводят длительную антикоагулянтную терапию с целью вторичной профилактики тромбозов. При этом, как правило, назначают непрямые антикоагулянты (антивитамины К) перорально. Начинают антивитамины К с первого дня применения гепаринов и по достижении уровня гипokoагуляции 2-3 МНО, гепарины отменяют при условии, что они вводились как минимум 5 дней. Эта методика хорошо зарекомендовала себя у больных, не имеющих опухолей с высоким риском тромбозов, например, после ортопедических операций на тазобедренном суставе. В то же время общая эффективность противотромботической терапии непрямыми антикоагулянтами у онкологических больных, как правило, ниже, а частота геморрагических осложнений выше, чем у больных без опухоли.

Кроме того, терапия непрямыми антикоагулянтами может осложняться лекарственными взаимодействиями, а рвота, нарушение питания и опухолевое или метастатическое поражение печени приводит

к непредсказуемым колебаниям концентрации этой группы препаратов. Необходимость экстренных оперативных вмешательств повышает риск осложнений в связи с противосвертывающим эффектом, сохраняющимся 2-3 дня после отмены непрямых антикоагулянтов. Проведение химиотерапии осложняющейся тромбоцитопенией и диктующей необходимость прерывания противосвертывающей терапии заставляет проводить постоянный лабораторный контроль уровня гипокоагуляции, что не всегда удобно у больных с ограниченным венозным доступом. Альтернативой непрямым коагулянтам могут стать НМГ. Последняя группа препаратов имеет благоприятный профиль лекарственных взаимодействий и может эффективно применяться у больных резистентных к терапии антивитаминами К.

Фебрильная нейтропения

Фебрильная нейтропения (ФН) – повышение температуры, измеренной в аксиллярной области: $> 38,0^{\circ}\text{C}$ на протяжении часа и более при абсолютном числе нейтрофилов крови (ANC) $< 0,5 \times 10^9 / \text{л}$ (< 500 кл / мкл).

Согласно рекомендациям по лечению и профилактике фебрильной нейтропии NCCN, ASCO, EORTC, необходимо использовать следующие колониестимулирующие факторы (КСФ): липэгфилграстим, эмпэгфилграстим, пэгфилграстим (филграстим, соединенный с полиэтиленгликолем), филграстим (негликозилированный Г-КСФ), ленограстим (гликозилированный Г-КСФ).

Отличие липэгфилграстима, эмпэгфилграстима, пэгфилграстима от Г-КСФ и ГМ-КСФ: липэг- / эмпэг- / пэгфилграстим – это Г-КСФ пролонгированного действия, который вводится 1 раз на 1 курс химиотерапии. Пролонгированное действие обусловлено тем, что этот препарат не выводится с мочой и, соответственно, дольше циркулирует в крови. Клиренс (удаление) осуществляется при его связывании с рецепторами нейтрофилов, что делает этот процесс саморегулирующимся: в период нейтропии в крови сохраняются высокие концентрации препарата, обеспечивающие его терапевтическое воздействие, а по мере увеличения числа нейтрофилов его концентрация быстро падает.

Показания для назначения КСФ с целью первичной профилактики ФН:

1. при режимах химиотерапии, сопровождающихся риском развития ФН $\geq 20\%$
2. в ситуациях, сопровождающихся высоким риском развития ФН: у пациентов с низким резервом костного мозга (абсолютное число нейтрофилов $< 1,5 \times 10^9 / \text{л}$), то есть при облучении более 20 % костного мозга; у пациентов с вирусом иммунодефицита; у пациентов в возрасте

≥ 65 лет, которым назначена химиотерапия с целью излечения (циклофосфамид / доксорубин / винкристин / преднизолон) [СНОР], или у пациентов с агрессивным течением неходжкинской лимфомы, при высокоинтенсивных режимах химиотерапии; для предупреждения редукции дозы цитостатиков, негативно влияющей на выживаемость больного.

Первичная профилактика КСФ не показана во время химиолучевой терапии на область грудной клетки, так как увеличивается частота супрессии костного мозга и возрастает риск осложнений и смерти. Применение КСФ сразу после химиотерапии (в первые 24 часа) или на фоне химиотерапии приводит к развитию тяжелой тромбоцитопении. Прекратить применение КСФ как минимум за 48 часов до начала ХТ. КСФ не назначается пациентам, не имеющим высокого риска развития ФН, при нейтропенических осложнениях, при инфекциях, не связанных с нейтропенией (например, внутрибольничная пневмония).

Показания для назначения КСФ с целью вторичной профилактики ФН:

- вероятность возникновения жизнеугрожающей инфекции во время следующего курса химиотерапии;
- случаи, когда нельзя изменить протокол лечения (редукция доз цитостатиков ниже порогового уровня или увеличение интервала между курсами химиотерапии);
- нейтропения, не позволяющая начать химиотерапию;
- если нарушение режима лечения (интервал, дозы) приводит к уменьшению эффективности лечения, времени без прогрессирования и общей выживаемости.

Дозы липэг- / эмпэг- / пэгфилграстима и длительность назначения

- Липэгфилграстим и пэгфилграстим вводят подкожно в виде разовой дозы 100 мкг / кг либо 6 мг (без учета веса тела), что является одинаково эффективным.
- Эмпэгфилграстим вводят подкожно в виде разовой дозы 7,5 мг (без учета веса тела).
- Липэгфилграстим, эмпэгфилграстим и пэгфилграстим вводится однократно через 24–72 часа после последнего дня химиотерапии при условии, что интервал между курсами составляет не менее 14 дней.
- При проведении химиотерапии с более короткими интервалами целесообразно использовать Г-КСФ короткого действия.

Дозы Г-КСФ и длительность назначения

- Рекомендуется применять Г-КСФ подкожно в дозе 5 мкг / кг / сут ежедневно через 24–72 часа после последнего дня химиотерапии.
- Введение Г-КСФ показано до необходимого стабильного показателя абсолютного числа нейтрофилов (АЧН), при этом нет необходимости добиваться увеличения АЧН до более $10 \times 10^9 / L$.

Активация латентной HBV-инфекции

Активация латентной HBV-инфекции вплоть до развития фульминантного гепатита, а также ускорение прогрессирования хронического гепатита В может быть спровоцировано химиотерапией.

Клиническая манифестация HBV-инфекции обычно наблюдается у «явных» носителей вируса – лиц с выявляемым сывороточным HBsAg. Вместе с тем такое развитие событий возможно и в случае латентной HBV-инфекции, характеризующейся наличием антител к HBcoreAg, и в случае паст-инфекции с антителами к HBsAg и HBcoreAg, свидетельствующими о контакте с вирусом в прошлом. Согласно литературным данным, большинство случаев реактивации HBV-инфекции ассоциированы с лечением онкогематологических заболеваний, в первую очередь с назначением ритуксимаба (анти-CD20) и алемтузумаба (анти-CD52).

Накапливаются сведения об аналогичном эффекте других моноклональных антител. Под реактивацией HBV обычно понимают интенсификацию репликации вируса у пациентов с хронической или паст-инфекцией. У носителей HBsAg развитие клинко-биохимической картины гепатита возможно в процессе медикаментозной иммуносупрессии, однако во многих случаях реактивация наблюдается после прекращения лечения. Самый ранний и наиболее доступный в клинической практике метод диагностики реактивации – прогрессирующее повышение концентрации сывороточной HBV-ДНК. В качестве значимого рассматривается как минимум 10-кратное повышение или превышение определяемого максимума $10^8 ME / мл$. В случае развития вслед за реактивацией клинко-лабораторной картины гепатита вероятность летального исхода составляет 5–50 % и более, хотя возможно и спонтанное выздоровление. Особо неблагоприятным течением отличается гепатит, манифестирующий у пациента с предсуществующим циррозом печени, в результате чего развивается трудно поддающаяся лечению острая печеночная недостаточность на фоне хронической (acute-on-chronic liver failure).

Реактивация HBV-инфекции – абсолютное показание для временного прекращения химиотерапии и немедленного назначения противовирусных средств. Естественно, что подобное вмешательство в стратегию лечения

злокачественного новообразования не улучшает прогноз последнего. Следовательно, профилактическое назначение нуклеозидных аналогов пациентам из групп риска является необходимым условием предотвращения неблагоприятных клинических последствий. Анализ крови на HBsAg, анти-HBcore и анти-HBs позволяет идентифицировать лиц с хронической, латентной и паст-инфекцией. HBsAg-позитивным пациентам, независимо от варианта HBV-инфекции (носительство или иммуноактивный гепатит), требуется незамедлительное начало противовирусной терапии перед назначением моноклональных антител. Оптимальное время начала и продолжительность противовирусной терапии в большинстве случаев определяются индивидуально с учетом особенностей пациента, вирусной инфекции и режима химиотерапии. Представляются обоснованными инициация лечения нуклеозидными аналогами перед назначением иммуносупрессоров и его пролонгация до полного восстановления иммунной системы под контролем сывороточной HBV-ДНК и АЛТ. Как отмечалось выше, на сегодняшний день существуют две стратегии лечения хронической HBV-инфекции: применение интерферона-α или нуклеозидных аналогов.

HBsAg (+) – кандидатам на проведение химио- или иммуносупрессивной терапии необходимо определение уровня HBV-ДНК. Они должны получать нуклеозидные аналоги в качестве упреждающей терапии на всем протяжении курса терапии (вне зависимости от уровня HBV-ДНК) и в течение 12 мес. после прекращения терапии.

Пациентам с высоким уровнем HBV-ДНК и / или тем, кому планируются длительные и повторные курсы иммуносупрессивной терапии, рекомендуется назначать нуклеозидные аналоги с высокой противовирусной активностью и высоким генетическим барьером, то есть энтекавир (0,5 мг / сут) или тенофовир (300 мг / сут).

При невозможности назначения энтекавира или тенофовира у пациентов с планируемой продолжительностью химиотерапии менее 12 мес. возможно назначение ламивудина (100 мг / сут). При сохраняющейся сывороточной HBV-ДНК через 3 мес. терапии следует препарат отменить и назначить энтекавир (1 мг / сут) или тенофовир (300 мг / сут).

HBsAg-отрицательные пациенты с положительными анти-HBcore-антителами должны быть протестированы на уровень HBV-ДНК. HBsAg-отрицательных, анти-HBcore-положительных пациентов с определяемой сывороточной HBV-ДНК следует лечить так же, как и HBsAg-позитивных пациентов.

У HBsAg-отрицательных, анти-HBcore-положительных пациентов с неопределяемым уровнем HBV-ДНК, независимо от статуса по анти-HBs,

получающих химио- и / или иммуносупрессивную терапию, должны мониторироваться уровни АЛТ и HBV-ДНК; терапия показана при подтверждении реактивации ХГВ до повышения АЛТ.

Список литературы

1. Вельшер Л.З., Поляков Б.И., Петерсон С.Б. Клиническая онкология. Избранные лекции Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2014
2. Контроль симптомов в паллиативной медицине / ред. Г. А. Новиков. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 272 с. - Б-ка врача-специалиста . Онкология. - Текст : электронный.
3. Портал российского общества клинической онкологии RosOncoWeb
4. Рекомендации по поддерживающей и сопроводительной терапии RUSSCO
5. Столяр, М. А. К вопросу выбора антикоагулянтов при АДФ-индуцированном импедансном тесте агрегации тромбоцитов у пациентов с хроническим миелопролиферативными опухолями [Текст] / М. А. Столяр, Д. С. Ивашин, И. А. Ольховский // Клиническая лабораторная диагностика. - 2017. - № 3. - С. 156-160.