

УДК 618.11-006.6-08:615.3

3.1.6 Онкология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.18 EDN: ICKBPK

**РОЛЬ СОПРОВОДИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ
© Машкова Н.В., Соловьев В.И., Зуй В.С.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Провести анализ структуры и частоты побочных реакций при использовании схемы ТС (карбоплатин+паклитаксел) у больных раком яичников, проходивших лечение в химиотерапевтическом отделении №1 ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический диспансер» (СООКД) за период 2020-2021 гг.

Методика. Были проанализированы данные официальной учетно-отчетной медицинской документации химиотерапевтического отделения №1 ОГБУЗ СООКД и территориального канцеррегистра Смоленской области за временной интервал 2020-2021 гг.

Результаты. Анализ результата лечения больных со ЗНО яичников показал, что сопроводительная терапия является неотъемлемой частью в химиотерапевтическом лечении рака яичников. Побочные реакции химиотерапевтического лечения отмечались у 35 человек (29,66%) из 118, получавших химиотерапию по схеме ТС (карбоплатин + паклитаксел). Основным побочным эффектом являлась миелодепрессия. По нашим данным, показатели лечения в химиотерапевтическом отделении №1 оказались лучше, чем по данным исследований по России, приведенным в работе Пензина О.В. Гематологические реакции, такие как анемия, отмечены у 20,34% больных, в РФ – в 60-70%; лейкопения наблюдалась в 2,54%, в РФ – в 50-70%, тромбоцитопения – в 1,69% случаев, в РФ – в 20%. Лекарственное поражение печени отмечено у 10,16%, в РФ – в 40-50% случаев. Редукция доз не проводилась. Прерывание курсов ХТ отмечено в 1,69% случаев.

Заключение. Полученные нами результаты подтверждают высокую эффективность и необходимость использования препаратов сопроводительной терапии при лечении РЯ препаратами платины и таксанами. Прогнозирование, грамотная оценка развившихся осложнений и своевременное проведение их коррекции позволили провести запланированное количество курсов ХТ с соблюдением интервалов и доз, что улучшает качество и эффективность лечения.

Ключевые слова: сопроводительная терапия, побочные реакции, рак яичников, цитостатики, анемия

ROLE OF ACCOMPANYING THERAPY IN THE PREVENTION OF ADVERSE REACTIONS DURING CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH OVARIAN CANCER**Mashkova N.V., Soloviev V.I., Zuj V.S.***Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

Objective. To analyze the structure and frequency of adverse reactions when using the TS scheme (carboplatin + paclitaxel) in patients with ovarian cancer who were treated in the chemotherapy department No. 1 of the Smolensk Regional Oncology Dispensary (SOOCD) for the period 2020-2021.

Methods. The data of the official accounting and reporting medical documentation of the chemotherapeutic department No. 1 of the OGBUZ SOOKD and the territorial carcine register of the Smolensk region for the time interval 2020-2021 were analyzed.

Results. Analysis of the result of treatment of patients with ovarian ZNO showed that accompanying therapy is an integral part in the chemotherapeutic treatment of ovarian cancer. Adverse reactions of chemotherapeutic treatment were noted in 35 people (29.66%) out of 118 who received chemotherapy according to the TS regimen (carboplatin + paclitaxel). The main side effect was myelodepression. According to our data, the treatment indicators in the chemotherapy department No. 1 were better than according to studies in Russia, given in the work of Penzin O.V. Hematological reactions, such as anemia, were noted in 20.34% of patients, in the Russian Federation - in 60-70%; leukopenia was

observed in 2.54%, in the Russian Federation - in 50-70%, thrombocytopenia - in 1.69% of cases, in the Russian Federation - in 20%. Drug damage to the liver was noted in 10.16%, in the Russian Federation - in 40-50% of cases. Dose reduction was not performed. Interruption of HT courses was noted in 1.69% of cases.

Conclusion. The results obtained by us confirm the high efficiency and necessity of using accompanying therapy drugs in the treatment of OC with platinum and taxane preparations. Prognosis, competent assessment of developed complications and timely correction made it possible to carry out the planned number of courses of HT in compliance with intervals and doses, which improves the quality and effectiveness of treatment.

Keywords: accompanying therapy, adverse reactions, ovarian cancer, cytostatics, anemia

Введение

По данным Международного агентства по изучению рака ежегодно в мире регистрируется более 165000 новых случаев рака яичников (РЯ), который занимает седьмое место в структуре онкологической заболеваемости среди женщин в мире [6, 7]. В России РЯ в структуре онкопатологии у женщин в 2020 году занимал 9 место (4,1%), заболеваемость составила 18,06 на 100000 населения, в Смоленской области – 19,94 на 100000 населения. Смертность в 2020 году в России составила 9,56 на 100000 населения, в Смоленской области – 10,06 на 100000 населения [3].

Основной тактикой лечения больных раком яичников является сочетание химиотерапии (ХТ) с хирургическим вмешательством. ХТ в зависимости от стадии болезни проводится или перед операцией (неoadьювантно) или после (адьювантно) [1, 2, 3]. При противопоказаниях к оперативному вмешательству химиотерапия остается ведущим методом лечения и часто проводится с производными платины, которые относят к агрессивным химиотерапевтическим препаратам [1, 2].

В настоящее время многие химиопрепараты обладают высокой специфичностью при РЯ, однако в 20% случаев противоопухолевый эффект сопровождается возникновением побочных реакций со стороны различных органов и систем [4, 5]. Пензин О.В. с соавторами в 2019 г. проанализировали результаты рандомизированных исследований с участием большого числа больных и показали, что при использовании в схемах карбоплатина и паклитаксела основным побочным эффектом является миелодепрессия: анемия различной степени встречается в 60-70% случаев, нейтропения – у 50-70% больных, тромбоцитопения – у 20% больных. Нефротоксичность отмечена в 6-9% случаев, лекарственное поражение печени – в 40-50% случаев, кардиотоксичность – в 2-3% случаев, указания на тошноту и рвоту – в 7-9% случаев, нейротоксичность – в 4-16% случаев. Вышеуказанные явления могут привести к редукции доз цитостатиков, удлинению интервала между циклами ХТ, отмене химиотерапии, что в свою очередь, приводит к снижению эффективности лечения [7]. В настоящее время медицина в своем арсенале имеет современные методы профилактики побочных реакций при проведении химиотерапевтического лечения, которые позволяют снизить токсическое действие препаратов на здоровые клетки органов и тканей, и таким образом, улучшают результаты лечения [1, 7].

Цель исследования – провести анализ структуры и частоты побочных реакций при использовании схемы ТС (карбоплатин+паклитаксел) у больных раком яичников, проходивших лечение в химиотерапевтическом отделении №1 ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический диспансер» (СООКД) за период 2020-2021 гг., а также определить методы профилактики токсичности.

Методика

Нами были тщательно проанализированы данные официальной учетно - отчетной медицинской документации химиотерапевтического отделения №1 ОГБУЗ СООКД и территориального канцеррегистра Смоленской области за временной интервал 2019-2020 гг. Статистическую обработку результатов проводили с помощью табличного процессора Excel.

Результаты исследования и их обсуждение

За исследуемый период в химиотерапевтическом отделении №1 ОГБУЗ СООКД получали лечение 118 пациенток РЯ, которым было проведено лечение препаратами первой линии по схеме ТС (карбоплатин + паклитаксел). Больные, распределенные по возрасту и месту проживания, представлены в табл. 1.

Таблица 1. Распределение больных раком яичников по возрасту и месту проживания

Возраст	Количество человек		Город		Село	
	Абсолютные числа	%	Абсолютные числа	%	Абсолютные числа	%
20-29 лет	1	0,85%	1	1,14%		
30-39 лет	4	3,39%	2	2,27%	2	6,67%
40-49 лет	23	19,49%	18	20,45%	5	16,66%
50-59 лет	37	31,36%	22	25,00%	15	50,00%
60-69 лет	40	33,89%	38	43,18%	2	6,67%
70-79 лет	13	11,01%	7	7,96%	6	20,00%
Всего	118	100%	88	100%	30	100%

Наиболее часто рак яичников диагностировали у женщин старше 50 лет (76,26%), причем из них 33,89% составили женщины в возрасте 60-69 лет. До 39 лет РЯ у пациенток встречался в единичных случаях (4,24%). Средний возраст больных составил 59,5 лет. При анализе результатов наших исследований оказалось, что удельный вес жителей городов Смоленской области преобладал и составил 74,57% (88 человек), тогда как у жителей сельских районов он составил 25,43% (30 человек), что связано с многовекторными проблемами проживания в сельской местности и городах.

Пациентки, распределенные по степени распространенности опухолевого процесса, месту их проживания и способу применения цитостатиков, представлены в таблице 2.

Таблица 2. Распределение больных раком яичников по степени распространенности опухолевого процесса, способу применения цитостатиков и месту проживания пациенток

Стадия	Количество человек		Неoadьювантный режим		Адьювантный режим		Село		Город		
	Абс. числа	%	Абс. числа	% от общего числа больных	Абс. числа	% от общего числа больных	Абс. числа	%	Абс. числа	%	
I	IA	16	13,56	-	-	16	13,56	5	16,68	11	12,5
	IB	6	5,08	1	0,85	5	4,24	1	3,33	5	5,68
	IC	10	8,48	-	-	10	8,47	4	13,33	6	6,82
II	IIA	8	6,78	-	-	8	6,78	1	3,33	7	7,95
	IIB	7	5,93	1	0,85	6	5,08	1	3,33	6	6,82
III	IIIA1	16	13,56	6	5,08	10	8,47	5	16,67	11	12,5
	IIIA2	1	0,85	-	-	1	0,85	-	-	1	1,14
	IIIB	4	3,39	1	0,85	3	2,54	-	-	4	4,55
	IIIC	47	39,83	13	11,02	34	28,81	13	43,33	34	38,64
IV	IVB	3	2,54	1	0,85	2	1,69			3	3,40
Всего		118	100	23	19,49	95	80,51	30	100	88	100

Из 118 больных РЯ химиотерапевтическое лечение в неoadьювантном режиме получали 19,49 % (23 человека), в адьювантном – 80,51 % (95 человек). Наибольшее число больных РЯ выявлялось в IIIC стадии (39,83 %), что связано с трудностями диагностики и отсутствием симптомов заболевания на ранних стадиях, реже – в I и II стадиях (27,1 % и 12,7 % соответственно). В 4 стадии РЯ был выявлен у 2,54% женщин. У 16 пациенток с IA стадией ХТ проводилась в адьювантном режиме. Показания для такой тактики лечения определялись гистологическим типом

опухоли и тем, что оперативное вмешательство им было выполнено вне онкологического диспансера. Химиотерапевтическое лечение пациенткам с III стадией РЯ так же проводилось преимущественно в адьювантном режиме (40,67%). У 10 больных с ША1 стадией и 30 больных с ШС стадией показанием к ХТ являлось то, что этим пациенткам были выполнены хирургические вмешательства в стационарах не онкологического профиля, а окончательный диагноз был установлен только при исследовании операционного материала. Нами установлено, что во II стадии диагноз РЯ чаще был у городских жителей – 13 человек (11,02%), по сравнению с жителями сельской местности – 2 человека (1,69 %), что вероятнее всего связано с большей доступностью медицинской помощи для жителей города, и практически бессимптомным течением РЯ на ранних стадиях. III стадия РЯ была диагностирована в 2,8 раз чаще у городских жителей (42,37%), чем у жителей сельской местности (15,25%), что связано с особенностями образа жизни горожан и экологической обстановкой.

Сопроводительную терапию в химиотерапевтическом отделении №1 проводили согласно практическим рекомендациям RUSSCO 2021г. После каждого курса ХТ оценивались частота и структура побочных реакций, которые отмечены у 35 пациенток из 118 (29,66%) и чаще всего после второго или третьего курса лечения. У части больных – 12 человек (10,16%) гематологические реакции сочетались с другими побочными явлениями химиотерапевтического лечения, такими как лекарственное поражение печени.

Так как наиболее часто среди побочных реакций отмечается миелодепрессия, данные представлены в табл. 3.

Таблица 3. Структура гематологических побочных реакций при проведении химиотерапии больным раком яичников по схеме ТС (карбоплатин + паклитаксел)

Побочные реакции	I степень		II степень		III степень	
	Абс. числа	%	Абс. числа	%	Абс. числа	%
анемия	18	15,25%	5	4,23%	1	0,85%
лейкопения	1	0,85%	1	0,85%	1	0,85%
Фебрильная нейтропения	1	0,85%				
тромбоцитопения			1	0,85%	1	0,85%

По собственным данным, у 14 человек (11,86%) побочные реакции, такие как анемия 1-й степени – 15,25% (у 12 человек), лейкопения 1-й степени у 0,85% (1 человек) и лекарственное поражение печени у 4,23% (5 человек), развились после проведения первого курса ХТ. Им были назначены препараты сопроводительной терапии согласно практическим рекомендациям RUSSCO, что позволило достигнуть нормализации показателей крови к последующему курсу ХТ. У части больных побочные реакции были отмечены ко второму и третьему курсу лечения. Лейкопения 2-й степени – у 5 человек (4,23%), 3-й степени – у 1 человека (0,85%), тромбоцитопения 2-й степени – у 1 человека (0,85%), лекарственное поражение печени – у 6 человек (5,08%). У двух пациенток (1,69%) третий курс ХТ был прерван из-за развившихся побочных реакций – тромбоцитопении – 0,85% (у одной пациентки) и фебрильной нейтропении – 0,85% (у одной пациентки). Структура побочных реакций со стороны печени и почек представлена в табл. 4.

Таблица 4. Структура побочных реакций при проведении химиотерапевтического лечения больным раком яичников по схеме ТС (карбоплатин + паклитаксел)

Осложнение	Абсолютные числа	%
Лекарственное поражение печени	12	10,16%
Нефротоксичность	1	0,85%

Другими побочными реакциями, отмеченными при проведении химиотерапевтического лечения, были лекарственное поражение печени (наблюдалось у 12 больных – 10,16 %) и нефротоксичность, которая наблюдалась у одной пациентки (0,85%). Указаний на тошноту и рвоту не было, так как в отделении проводилась профилактика в зависимости от эметогенного потенциала режима ХТ. У двух пациенток (1,69 %) ХТ была прервана из-за развившихся побочных реакций – тромбоцитопении (у одной пациентки) и фебрильной нейтропении. Удлинение интервала между курсами было отмечено у 11 больных – 9,32%. случаев. Редукция доз не проводилась.

В работе были четко выполнены требования практических рекомендаций RUSSCO по сопроводительной терапии, в связи с чем по нашим данным показатели лечения в химиотерапевтическом отделении №1 оказались лучше, чем по данным О.В. Пензина. Гематологические реакции, такие как анемия, отмечены у 20,34% больных, в РФ – в 60-70%; лейкопения наблюдалась в 2,54%, в РФ – в 50-70%, тромбоцитопения – в 1,69%, в РФ – в 20% случаев. Лекарственное поражение печени отмечено у 10,16%, в РФ – в 40-50% случаев. Полученные нами результаты подтверждают высокую эффективность и необходимость использования препаратов сопроводительной терапии при лечении РЯ препаратами платины и таксанами.

По результатам клинических исследований схема ТС (карбоплатин + паклитасел) может быть ассоциирована с риском развития лейко- и нейтропений, представляющих потенциальную опасность для больного. Из миелотоксических эффектов основное внимание сопроводительной терапии направлено на борьбу с анемией и нейтропенией. При анемии легкой и средней степени тяжести назначались таблетированные препараты железа. При анемии средней и тяжелой степени (при снижении концентрации гемоглобина менее 70-80 г/л, при одномоментном снижении гематокрита до 25% и менее) использовались переливания эритроцитарной массы, согласно приказу "Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови". Также для коррекции анемии применялись препараты, стимулирующие эритропоэз (эпоэтин альфа, эпоэтин бета) в монотерапии или в комбинации с препаратами железа, что позволило нормализовать уровень гемоглобина и в дальнейшем не прибегать к удлинению интервала между курсами ХТ. Для профилактики и коррекции нейтропении использовалось назначение рекомбинантных миелоидных ростовых факторов – гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) или гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ). Использование данных препаратов позволило купировать данное осложнение у 100% пациентов. Для коррекции постцитостатических тромбоцитопений применялся преднизолон, а при тяжелой тромбоцитопении, когда уровень тромбоцитов составил менее $10 \cdot 10^9/\text{л}$, использовалось переливание одногруппной тромбоцитарной массы.

Профилактика тошноты и рвоты начиналась до начала химиотерапии и проводилась не менее 3 дней после проведения химиотерапии. Использовались комбинации противорвотных препаратов, включающие: 1. антагонист NK1-рецепторов + оланзапин + антагонист рецепторов серотонина (5-НТ3) + дексаметазон; 2. антагонист NK1-рецепторов + антагонист рецепторов серотонина (5-НТ3) + дексаметазон;

Лекарственное поражение печени наблюдалось у 12 больных (12,16%). Коррекция данного осложнения проводилась с использованием гепатопротекторов (гептрал, фосфоглив) и привело к нормализации лабораторных показателей у 95% больных.

Выводы

1. Химиотерапевтическое лечение по схеме ТС проведено 118 больным РЯ, находившимся в химиотерапевтическом отделении №1 ОГБУЗ СООКД, преимущественно женщинам в возрасте 60-69 лет (33,89%). У двух пациенток (1,69%) ХТ был прервана из-за развившихся побочных реакций – тромбоцитопении (у одной пациентки) и фебрильной нейтропении.
2. Анализ результата лечения больных со ЗНО яичников показал, что сопроводительная терапия является неотъемлемой частью в химиотерапевтическом лечении рака яичников. Побочные реакции отмечались у 35 человек (29,66%). Редукция доз не проводилась. Прерывание курсов ХТ отмечено в 1,69% случаев.
3. Побочные реакции в химиотерапевтическом отделении №1 при проведении лечения по схеме ТС отмечены у 29,66% (35 человек), что выше показателя по России (20%). Проведение коррекции побочных реакций позволило уменьшить их частоту и выраженность и тем самым добиться снижения токсичного действия химиопрепаратов.
4. Гематологические реакции, такие как анемия, отмечены у 20,34% больных, в РФ – в 60-70%; лейкопения наблюдалась в 2,54%, в РФ – в 50-70%, тромбоцитопения – в 1,69% случаев, в РФ – в 20%. Лекарственное поражение печени отмечено у 10,16%, в РФ – в 40-50% случаев. Данные результаты подтверждают высокую эффективность и необходимость использования препаратов сопроводительной терапии при лечении РЯ препаратами платины и таксанами.

5. Прогнозирование, грамотная оценка развившихся осложнений и своевременное проведение их коррекции позволила провести запланированное количество курсов ХТ с соблюдением интервалов и доз, что улучшает качество и эффективность лечения.

Литература (references)

1. Ашрафян Л.А. и др. Рак яичников: концепция патогенеза и принципы терапии // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2015. – Т. 4, – №. 3. – С. 73-81. [Ashrafyan L. A. et al. *Onkologija. Zhurnal im. P.A. Gercena*. Oncology. P.A. Herzen Journal. – 2015. – V. 4, – N. 3. – P. 73-81. (in Russian)]
2. Ерменбаев Д.Е., Раманкулова Ж.А., Кожабаяева А.М. Диагностика и лечение рака яичника // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2019. – №. 1. – С. 14-18. [Ermenbaev D. E., Ramankulova Zh. A., Kozhabaeva A. M. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo medicinskogo universiteta*. Bulletin of the Kazakh National Medical University. – 2019. – N. 1. – P. 14-18. (in Russian)]
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). – Москва: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Национальный Медицинский Исследовательский Центр радиологии» Минздрава России. – 2020 – С. 124. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2020 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). – Moscow.: P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute is a branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Health of Russia. – 2020 . – P. 124. (in Russian)]
4. Коган Я.Э. Актуальные вопросы патогенеза и диагностики опухолей и опухолевидных образований яичников // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16. – №. 9. – С. 75-81 . [Kogan Y. E. *Prakticheskaja medicina*. Practical medicine. – 2018. – V. 16. – N. 9. – P. 75-81. (in Russian)]
5. Моисеенко В.М. Злокачественные опухоли [специальный выпуск журнала]: Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Поддерживающая терапия в онкологии/ под редакцией: Моисеенко В.М. – Москва: Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», – 2020. – С. 240. [Moiseenko V.M. *Zlokachestvennye opuholi [specvypusk zhurnala]: Prakticheskie rekomendacii Rossijskogo obshhestva klinicheskoy onkologii*. Podderzhivajushhaja terapija v onkologii/ pod redakciej: Moiseenko V.M. Malignant tumors [special issue of the journal]: Practical recommendations of the Russian Society of Clinical Oncology.Supportive therapy in oncology/ edited by: Moiseenko V.M. – Moscow: All-Russian Public Organization "Russian Society of Clinical Oncology", – 2020. – P. 240. (in Russian)]
6. Набиева Ф.С. Современные аспекты эпидемиологии, этиологии и диагностики рака яичников (обзор литературы) // Биология и интегративная медицина. – 2016. – № 2. – С. 45-52. [Nabieva F.S. *Biologiya i integrativnaya meditsina*. Biology and integrative medicine. – 2016. – N. 2. – P. 45-52. (in Russian)]
7. Пензин О.В., Швырёв С.Л., Зарубина Т.В. Результаты внедрения в клиническую практику прогностической модели для оценки риска развития миелотоксических осложнений химиотерапии // Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – Т. 26. – №. 1. – С. 112-118. [Penzin O. V., Shvyrev S. L., Zarubina T.V. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. Bulletin of new medical technologies. – 2019. – V. 26. – N. 1. – P. 112-118. (in Russian)]

Информация об авторах

Машкова Наталья Владимировна – ординатор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail.: nataliamashkova5@yandex.ru

Соловьев Владимир Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail.: solovyev-onk@mail.ru

Зуй Владимир Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail.: zuy67@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 21.03.2023

Принята к печати 15.06.2023