

T. 5 | № 3-4 2022

# СА

## A Cancer Journal for Clinicians

Русское издание



WILEY



## ЦЕНТРАЛЬНО- И ВОСТОЧНО-ЕВРОПЕЙСКАЯ ШКОЛА ОНКОЛОГИИ (ЦВЕШО)

## CENTRAL AND EAST EUROPEAN SCHOOL OF ONCOLOGY (CEESO)

Уже более трех лет в рамках **Центрально- и Восточно-Европейской Школы онкологии (ЦВЕШО)** успешно проводятся школы, конференции, лекции и вебинары, посвященные актуальным проблемам онкологии.

Особое внимание в этих образовательных мероприятиях уделяется вопросам эпидемиологии, профилактики, ранней диагностики и скрининга.



**Мероприятия ЦВЕШО проходят аккредитацию в Совете непрерывного медицинского образования (НМО)**

Для участия в мероприятиях ЦВЕШО необходимо пройти регистрацию на сайте Противоракового общества России [www.pror.ru](http://www.pror.ru) в разделе **«Личный кабинет»**.



**Подробная информация о мероприятиях представлена на сайте Противоракового общества России [www.pror.ru](http://www.pror.ru) в разделе «МЕРОПРИЯТИЯ»**



По вопросам участия в мероприятиях обращайтесь к сотрудникам Противоракового общества России  
Тел.: +7 (499) 324-18-24, +7 (926) 181-67-03  
E-mail: [info@pror.ru](mailto:info@pror.ru)

**СЛЕДИТЕ ЗА ОБНОВЛЕНИЯМИ И НОВОСТЯМИ НА НАШЕМ САЙТЕ [WWW.PROR.RU](http://WWW.PROR.RU)**



A Cancer Journal for Clinicians. Русское издание

Том 5 | № 3–4 2022

Издается Противораковым обществом России



## EDITORIAL BOARD AND STAFF

### EDITOR

Ted Gansler, MD, MBA, MPH  
American Cancer Society

### ASSOCIATE EDITOR

Keith A. Delman, MD, FACS  
Winship Cancer Institute  
of Emory University

### Senior Director, Journals and Books Publishing

Esmeralda Galán Buchanan  
American Cancer Society

### Managing Editor

Jin Hee Kim  
American Cancer Society

### Publisher

Meredith Krebs-Smith  
Wiley

### Senior Production Editor

Richard Nagurka  
Wiley

### EDITORIAL ADVISORY BOARD

Gini Fleming, MD  
University of Chicago Medicine

Frederick L. Greene, MD  
Levine Cancer Institute

Ahmedin Jemal, DVM, PhD  
American Cancer Society

Cathy Meade, PhD, RN, FAAN  
Moffitt Cancer Center

Kevin Oeffinger, MD  
Duke University School of Medicine

Alpa Patel, PhD  
American Cancer Society

Nancy D. Perrier, MD, FACS  
UT MD Anderson Cancer Center

Charles R. Thomas, Jr., MD  
Geisel School of Medicine at Dartmouth

Andrew J. Vickers, PhD  
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Д.Г. Заридзе

### ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

А.Ф. Мукерия

### РЕДАКТОР-КООРДИНАТОР

Н.И. Короткова

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Е.В. Артамонова

С.В. Винокурова

З.Г. Кадагидзе

Л.И. Короленкова

Н.Е. Кушлинский

Е.А. Османов

М.В. Черных

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Б.И. Долгушин

Е.Н. Имянитов

П.В. Кононец

В.Б. Матвеев

В.Г. Поляков

И.С. Стилиди

Н.В. Чердынцева

Е.Л. Чойнзонов

### Перевод

Е.В. Кокарева

### Предпечатная подготовка

ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»

**Отказ от ответственности:** издатель, Американское противораковое общество и редактор не могут нести ответственность за ошибки или любые последствия, возникающие в результате использования информации, содержащейся в этом журнале; выраженные мнения не обязательно отражают мнения издателя, Американского противоракового общества и редакторов, а также публикация рекламы не означает какого-либо одобрения рекламируемых продуктов издателем, Американским противораковым обществом и редакторами.

# СОДЕРЖАНИЕ

Т. 5 | № 3–4 2022

- 3 **Анализ взаимосвязи между психотерапией на основе осознанности, депрессией, воспалением и выживаемостью онкологических больных**  
Дебра А. Маринович, MS, PA-C; Ребекка Л. Хантер, PhD
- 17 **В новых исследованиях изучают риск COVID-19 среди онкологических больных**  
Майк Филлон
- 20 **Методы помощи в отказе от курения отстают от скрининга рака легкого**  
Майк Филлон
- 22 **Коммуникативные стратегии клиницистов, способствующие повышению охвата населения вакцинацией против вируса папилломы человека (систематический обзор)**  
Кэтрин Констейбл, MD; Кайл Фергюсон, PhD; Джоуи Николсон, MLIS, MPH;  
Гвендолен П. Квинн, PhD
- 32 **Женские эрективные ткани и половая дисфункция после лучевой терапии органов малого таза (обзор предметного поля)**  
Дебора К. Маршалл, MD, MAS; Элизабет С. Таррас, MD; Эйша Али, MD; Джулия Блум MD;  
Майлин А. Торрес, MD; Дженна М. Кан, MD
- 40 **У перенесших рак молочной железы повышен риск кардиометаболических нарушений**  
Майк Филлон
- 42 **Профилактика связанных с медицинскими устройствами инфекций среди онкологических пациентов: текущая практика и перспективы**  
Джордж М. Виола, MD, MPH; Ариэль Д. Швалб, MD; Александр Э. Малек, MD; Энн-Мари Шафтари, MD; Рэй Хашем MD; Иссам И. Раад, MD
- 59 **Колоноскопия у пациентов в возрасте от 45 до 49 лет дает положительные результаты**  
Майк Филлон
- 62 **Снижение массы тела и поддержание ее постоянной могут снизить риск развития рака**  
Майк Филлон

# Анализ взаимосвязи между психотерапией на основе осознанности, депрессией, воспалением и выживаемостью онкологических больных

Дэбра А. Маринович, MS, PA-C<sup>1,2</sup>; Ребекка Л. Хантер, PhD<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Отделение гематологии, онкологии и клеточной терапии Медицинского центра Университета Раша, Чикаго, Иллинойс, США;

<sup>2</sup>Аризонская школа медицинских наук Университета А.Т. Стилла в Месе, Аризона, США;

<sup>3</sup>отделение гематологии, Медицинский кампус Университета Колорадо Аншутц, Аврора, Колорадо, США.

## Оригинальная версия статьи:

CA Cancer J Clin 2022 Sep;72(5):490–502. Онлайн-версия до публикации 2022 Jun 16. © 2022 Авторы. CA: A Cancer Journal For Clinicians, опубликовано Wiley Periodicals LLC от имени Американского противоракового общества.

Статья находится в свободном доступе и публикуется по лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs; разрешается ее использование и распространение в любой среде при условии, что оригинальная статья цитируется надлежащим образом, используется в некоммерческих целях и не содержит модификаций и адаптаций.

doi: 10.3322/caac.21733.

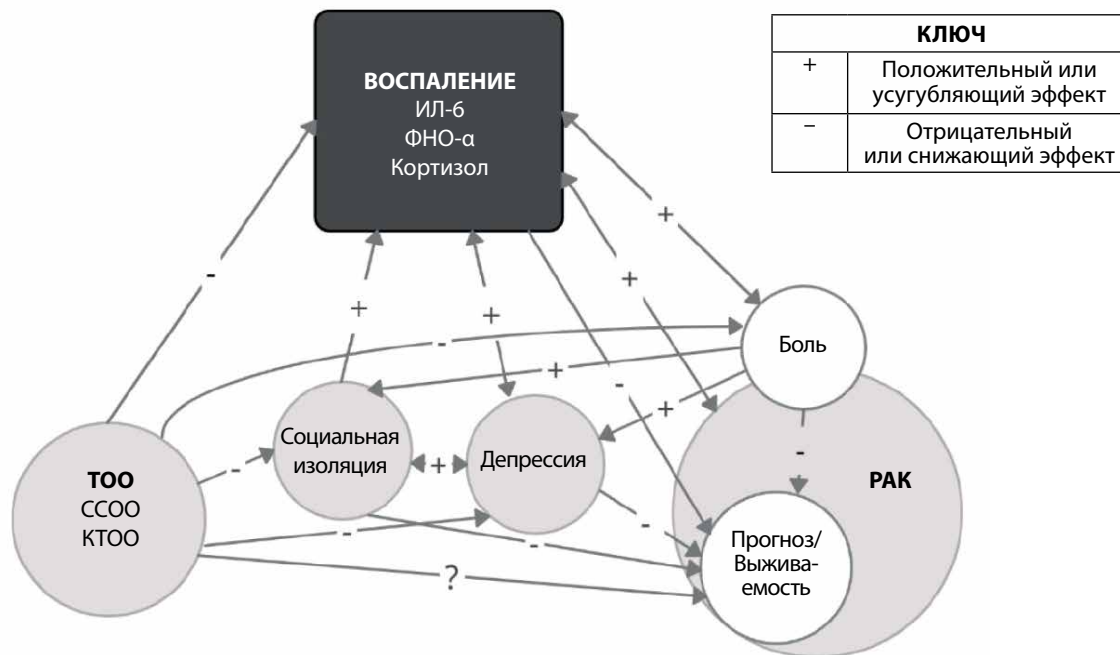
Доступно онлайн по адресу: [cancerjournal.com](http://cancerjournal.com)

**Аннотация.** Депрессия широко распространена среди онкологических больных и является одним из факторов, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом. Вмешательства, основанные на концепции осознанности (mindfulness), эффективно уменьшают симптомы депрессии и улучшают качество жизни онкологических пациентов. Целью этого обзора было выяснение, повышает ли терапия на основе осознанности онкологическую выживаемость и, если да, какие механизмы этому способствуют. Длительные исследования в этой области не проводились, однако существующие публикации подтверждают наличие воспалительных механизмов депрессии и роль таких факторов, как повышение уровня провоспалительных цитокинов и нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси. Повышенные уровни концентрации маркеров воспаления, таких как интерлейкин-6, фактор некроза опухолей  $\alpha$  и кортизол, обнаруживаются у многих пациентов, страдающих депрессией. Именно эти механизмы ассоциируются с повышенной онкологической смертностью. Методики осознанности изучались с точки зрения их влияния на уровни цитокинов и кортизола, и были получены обнадеживающие результаты, подтверждающие, что подобные вмешательства могут значительно снизить воспаление. Следовательно, можно сделать вывод о том, что программы терапии на основе осознанности могут повлиять на продолжительность жизни онкологических больных. Данные относительно длительности влияния такой терапии на симптомы депрессии и уровни воспалительных маркеров в этой категории больных ограничены; кроме того, существуют потенциальные барьеры для включения терапии на основе осознанности в общую структуру онкологической помощи, поэтому необходимо и дальше изучать эти вопросы, используя лонгитудинальные исследования для установления связи подобных методов с продолжительностью жизни онкологических больных.

**Ключевые слова:** рак, депрессия, воспаление, осознанность, выживаемость

## Введение

По оценкам Американского противоракового общества (The American Cancer Society)<sup>1</sup>, к 2030 г. в США будет свыше 22,1 млн лиц, перенесших онкологические заболевания. Несмотря на успехи современной медицины, в 2020 г. рак оставался второй ведущей причиной смертности в США, уступая только сердечно-сосудистым заболеваниям.<sup>2</sup> Наряду с физическими симптомами, вызванными болезнью, и токсическими эффектами терапии у онкологических больных также отмечают сопутствующие психологические проблемы, причем в большей степени, чем у населения в целом. Распространенность депрессии среди онкологических больных, по оценкам, в 4 раза выше, чем в общей популяции: до 50 % пациентов страдают клинической депрессией.<sup>3,4</sup> Тем не менее официальный диагноз имеют только 25 %.<sup>5</sup> Следует отметить, что депрессия связана с ростом показателей смертности и ухудшением прогноза для этой



«Осознанность», воспаление и прогноз онкологического заболевания. Данная концептуальная схема иллюстрирует сложные взаимоотношения между этими факторами, указывая на потенциальную положительную связь между терапией на основе осознанности и онкологической выживаемостью

**Сокращения:** ИЛ-6 – интерлейкин-6; ФНО-α – фактор некроза опухолей α; ТОО – терапия на основе осознанности; КТОО – когнитивная терапия на основе осознанности; ССОО – снижение стресса на основе осознанности.

категории больных.<sup>3, 6, 7</sup> Терапия на основе осознанности (ТОО) (Mindfulness-Based Interventions) является перспективным направлением в лечении дистресса и аффективных расстройств у онкологических больных. Несмотря на многочисленные публикации, подтверждающие эффективность ТОО в снижении симптомов депрессии, утомляемости и улучшении качества жизни, исследования, изучающие непосредственную связь ТОО с выживаемостью онкологических пациентов, отсутствуют. Можно предположить, что, поскольку депрессия снижает выживаемость в этой популяции, ее эффективное лечение способно улучшить ситуацию (см. рисунок).

### История и обзор концепции и метода осознанности

Происходящее из древней буддийской традиции понятие «mindfulness» означает беспристрастное осознание текущего момента с фокусировкой внимания на теле и дыхании, что позволяет разуму (mind) освободиться от навязчивых мыслей и тревог.<sup>8</sup> Человек, использующий эту методику, воспринимает печальные мысли и негативные эмоции не так остро, что ведет к их большему приятию и общему ощущению благополучия.<sup>9</sup> В литературе можно найти множество публикаций об эффективности медитации на основе осознанности в лечении депрессии, тревоги,

боли и посттравматического стрессового расстройства.<sup>8, 9</sup> Есть также данные о ее эффективности в уменьшении тяжести симптомов, повышении качества жизни и улучшении клинических исходов некоторых хронических заболеваний, таких как гипертензия, диабет, ревматоидный артрит, болезнь Паркинсона, недержание мочи, а также в снижении болевого синдрома.<sup>9</sup>

Молекулярный биолог Джон Кабат-Зинн (Jon Kabat-Zinn) впервые стал рассматривать осознанность в научном контексте, когда открыл Клинику лечения стресса при Мемориальном медицинском центре Массачусетского университета в 1979 г.<sup>8, 10</sup> Его программа впоследствии трансформировалась в 8-нед курс, который прошли уже более 25 тыс человек.<sup>10</sup> Эта программа, известная как Снижение стресса на основе осознанности (ССОО) (Mindfulness-Based Stress Reduction, MBSR), состоит из еженедельных групповых занятий и самостоятельных упражнений с использованием различных практик медитации, таких как медитация сидя, сканирование тела, йога и медитация во время прогулки.<sup>8</sup> Эта программа интегрирована во многие больничные и внебольничные системы здравоохранения.<sup>10</sup>

Позже были разработаны аналогичные программы, например, когнитивная терапия на основе осознанности (КТОО) (Mindfulness-Based Cognitive Therapy, MBCT), адаптация для пациентов с высоким риском рецидива

депрессии.<sup>11</sup> Эти программы (ССОО и КТОО) аналогичны по структуре и формату, однако последняя включает принципы когнитивной психотерапии, в рамках которой пациенты учатся разрушать навязчивые и негативные мысли.<sup>12</sup> Эти 2 программы являются методами ТОО с наиболее сильной доказательной базой, представленной публикациями в рецензируемых журналах.<sup>13</sup> Официальные программы ТОО имеют важные общие характеристики, следуют определенным протоколам, что способствует единообразию в подготовке специалистов, реализации программ и проведении исследований.<sup>11</sup> Все большую популярность приобретают электронные адаптации этих программ, онлайн-курсы и приложения, однако они варьируются по длительности, в основном предназначены для самостоятельного использования и не имеют единой структуры.<sup>12</sup> «Медитация любящей доброты» (МЛД) (Loving-Kindness Meditation, LKM) представляет собой стратегию, направленную на выработку сострадания к самому себе, окружающим и миру в целом.<sup>13</sup> Как и осознанность, она помогает усилить концентрацию и сосредоточенность; эти методики часто объединяют как в терапевтической практике, так и в исследованиях.<sup>13</sup>

### Эффект терапии на основе осознанности в общей популяции

В опубликованной литературе достаточно данных, подтверждающих пользу ТОО в достижении психологического благополучия (табл. 1).<sup>13–16</sup> В недавнем метаанализе D. Querstret и соавт.<sup>15</sup> сравнивали ССОО и КТОО с пассивным контролем и установили, что ТОО способствовала значительному снижению навязчивых мыслей, стресса, депрессии и тревожности, а также существенному повышению качества жизни и психологического благополучия. E.E. Burgess и соавт.<sup>16</sup> провели рандомизированное исследование эффективности 5-нед курса КТОО на обычной популяционной выборке и также обнаружили значительное снижение тревожности, депрессии и беспокойства, причем наибольший эффект был отмечен для беспокойства и депрессии.<sup>16</sup> S.J. Eisendrath и соавт.<sup>14</sup> оценивали эффект 8-нед программы КТОО по сравнению с локальной программой укрепления здоровья в сочетании с фармакотерапией у пациентов со стойкой депрессией. В группе КТОО отмечалось выраженное снижение тяжести депрессии и большее число ответивших на терапию, чем среди участников локальной программы. Еще в одном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), проведенном Y. Wang и соавт.,<sup>13</sup> сравнивались КТОО и МЛД с обычной психотерапией. Состояние участников оценивалось через 2, 4, 6 и 8 нед после завершения курса терапии. В каждой временной точке результаты в группе КТОО/МЛД были лучше, чем в контрольной, и продемонстрировали значительное снижение степени депрессии и руминации по сравнению с исходным уровнем.<sup>13</sup> Во всех временных точках также отмечалось улучшение показателей самооценки и качества жизни.<sup>13</sup>

### Депрессия и метод осознанности в онкологии

Связь между депрессией и прогнозом онкологического заболевания хорошо задокументирована. Клиническая депрессия увеличивает онкологическую смертность примерно на 39 %;<sup>7</sup> при этом даже незначительные депрессивные проявления могут повысить риск на 25 %.<sup>7</sup> J. Giese-Davis и соавт.<sup>17</sup> провели рандомизированное исследование женщин с метастатическим раком молочной железы, проходивших групповую терапию, и установили, что те, у кого симптомы депрессии уменьшились через год после лечения, имели существенно более длительную выживаемость (53,6 мес) по сравнению с теми, у кого депрессия усилилась (25,1 мес).<sup>17</sup>

Депрессия у онкологических больных обусловлена как психосоциальными, так и биологическими факторами. Психосоциальные факторы включают негативные эмоции и стресс, связанные с неопределенным или неблагоприятным прогнозом, а также влияние болезни на работу, семейные отношения, внешность, материальное положение и независимость.<sup>6</sup> Биологические факторы могут включать нарушение регуляции кортизола и активацию воспалительных цитокинов, что вызывает снижение уровня серотонина.<sup>3, 7, 17, 18</sup> Именно эти механизмы способствуют росту опухоли, ее прогрессированию и метастазированию.<sup>3, 7</sup> Следовательно, вмешательства, направленные на лечение депрессии у таких больных, могут замедлить прогрессирование болезни и повысить выживаемость.

Научный интерес к ТОО как к методу лечения депрессии у онкологических больных в последние годы значительно вырос (табл. 2).<sup>19–23</sup> Метаанализ, выполненный N. Xunlin и соавт.,<sup>23</sup> показал, что у пациентов, участвовавших в сеансах ТОО, значительно снижались тревожность, депрессия, усталость и ощущение стресса; авторы также отмечали повышение качества жизни у всех больных независимо от типа рака.<sup>9</sup> Еще один метаанализ, проведенный L. Cillessen и соавт.,<sup>21</sup> продемонстрировал выраженный эффект ТОО в снижении психологического дистресса, тревожности, депрессии, боли и усталости. Хотя в среднем эффект в этом анализе был небольшой, более значительным он отмечен у молодых пациентов, в опытах с более коротким периодом наблюдения, а также в исследованиях с пассивным контролем.<sup>21</sup> В своем анализе E. Kenne Sarenmalm и соавт.<sup>20</sup> рандомизировали женщин в группу ССОО под руководством инструктора, группу самостоятельных занятий ССОО (активный контроль) и группу, в которой вмешательства не проводились. В 2 первых группах отмечалось значительное снижение депрессии по сравнению с группой пассивного контроля.<sup>20</sup>

Несколько исследований продемонстрировали смешанные результаты эффективности ТОО. E.R. Nissen и соавт.<sup>22</sup> рандомизировали пациентов с диагнозами «рак молочной железы» и «рак предстательной железы» в 2 группы: группу интернет-программы ССОО и группу ожидания, которая одновременно служила контрольной. Состояние участников оценивались в исходной точке, через

**Таблица 1.** Общие исследования терапии на основе осознанности (краткая информация об исследованиях, в которых оценивались мероприятия по осознанности среди населения в целом)

Автор, год	Тип исследования	Размер выборки (n)	Популяция	ТОО, длительность	Измеряемые показатели	Способ измерения	Результаты
S.J. Eisendrath, E. Gillung, K.L. Delucchi и соавт., 2016 <sup>14</sup>	РКИ	173	Взрослые с резистентной депрессией	КТОО, 8 нед	Депрессия	HAM-D	Снижение тяжести и улучшение ответа на лечение по сравнению с активным контролем; отсутствие существенных различий в ремиссии
D. Querstret, L. Morison, Dickinson S. и соавт., 2020 <sup>15</sup>	Метаанализ (49 исследований)	4733	Взрослые без клинического диагноза психического заболевания	ССОО, КТОО	Навязчивые мысли, стресс, депрессия, тревожность, КЖ, благополучие	>20 измерительных шкал самооценок симптомов	Благоприятный эффект от обоих методов в отношении всех показателей, при этом величина эффекта больше для КТОО
E.E. Burgess, S. Selchen, B.D. Diplock и соавт., 2021 <sup>16</sup>	РИ	54	Взрослые с генерализованным тревожным расстройством	КТОО, 5 нед	Тревожность, депрессия, беспокойство, стресс, самосострадание, благополучие	GAD-7, BDI I/II, BAI, PSS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение тревоги, депрессии и беспокойства; значительные показатели ответа и ремиссии.</li> <li>Значительное снижение уровня воспринимаемого стресса.</li> <li>Значительное повышение самосострадания и благополучия; улучшение домашней/семейной жизни</li> </ul>
Y. Wang, C. Fu, Y. Liu, 2021 <sup>13</sup>	РКИ	125	Взрослые с депрессией	КТОО и МЛД, 9 нед	Депрессия, навязчивые мысли, осознанность, самопринятие, КЖ	HAM-D, RSS, FFMQ, SAQ, WHOQOL-BREF	Снижение депрессии и руминации, повышение осознанности, самопринятия и КЖ по сравнению с уровнем до лечения и с контрольной группой

**Сокращения:** BAI (Beck Anxiety Inventory) – шкала тревоги Бека; BDI I/II (Beck Depression Inventory I and II) – шкала депрессии Бека I и II; FFMQ (Five-Faceted Mindfulness Questionnaire) – пятифакторный опросник осознанности; GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder-7) – шкала генерализованного тревожного расстройства 7; HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale) – шкала Гамильтона для оценки депрессии; PSS (Perceived Stress Scale) – шкала воспринимаемого стресса; RSS (Ruminative Responses Scale) – шкала-вопросник по руминации; SAQ (Self-Acceptance Questionnaire) – опросник самооценки; WHOQOL-BREF (World Health Organization Quality of Life Brief Form) – опросник ВОЗ для оценки качества жизни (краткий); ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; КЖ – качество жизни; КТОО – когнитивная терапия на основе осознанности; МЛД – медитация любящей доброты; РИ – рандомизированное контролируемое исследование; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; ССОО – снижение стресса на основе осознанности; ТОО – терапия на основе осознанности.



**Таблица 2. Исследования терапии на основе осознанности у онкологических больных: депрессия и благополучие (краткая информация об исследованиях, оценивающих мероприятия по осознанности у пациентов с раком и первичные результаты, связанные с депрессией и благополучием)**

Автор, год	Тип исследо- вания	Размер выборки, (n)	Вид рака	Фаза лечения	ТОО	Измеряемые показатели <sup>a</sup>	Способ измерения	Значимые результаты
J.E. Bower, A.D. Crosswell, A.L. Stanton и соавт., 2015 <sup>19</sup>	РКИ	71	РМЖ	Завершено, по крайней мере, за 3 мес до ТОО	МАРs, 6 нед	Депрессия, стресс, положительный аффект, умиротворение, маркеры воспаления <sup>b</sup>	СЕС-D, PSS, PANAS, FACIT, транскрипты-провоспалительных генов, ИЛ-6, СРБ, рФНО-Р2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение стресса, но не депрессии.</li> <li>Улучшение положительного аффекта, умиротворенности; эффект не сохранялся спустя 3 мес.</li> <li>Снижение экспрессии провоспалительных генов, уровни циркулирующих маркеров без изменений</li> </ul>
E. Kenne Sarenmalm, L.B. Martensson, B.A. Andersson и соавт., 2017 <sup>20</sup>	РКИ	166	РМЖ	Завершено	ССОО, 8 нед	Депрессия, тревожность, осознанность, иммунная функция, маркеры воспаления <sup>b</sup>	HAD, FFMQ, активность НК-клеток, ИЛ-6, ИЛ-8	<ul style="list-style-type: none"> <li>Улучшение показателей депрессии, стресса, осознанности; симптомы тревоги без изменений.</li> <li>Значительное улучшение иммунной функции.</li> <li>Маркеры воспаления без изменений</li> </ul>
L. Cillessen, M. Johannsen, A.E.M. Speckens, R. Zachariae, 2019 <sup>21</sup>	Мета-анализ (29 РКИ)	3274	Любой	Любая	ССОО, КТОО, MBAT, MAPs,	Психологический дистресс	>15 измерительных шкал самооценки симптомов	<ul style="list-style-type: none"> <li>Улучшение показателей депрессии, дистресса, тревоги, снижение боли, усталости; наибольшая величина эффекта</li> </ul>
E.R. Nissen, M. O'Connor, V Kaido и соавт., 2020 <sup>22</sup>	РКИ	150	РМЖ, РПЖ	Завершено, по крайней мере, за 3 мес до ТОО	КТОО (онлайн), 8 нед	Депрессия, тревожность, восприимчивый стресс, благополучие, нарушения сна	BDI I/II, STAI-Y, PSS, WHO-5, ISI	<ul style="list-style-type: none"> <li>Немедленное улучшение показателей тревоги и депрессии, эффект спустя 6 мес сохранялся только для тревоги.</li> <li>Стабильное ощущение благополучия спустя 6 мес; другие показатели без изменений при последующем контроле</li> </ul>
N. Xunlin, Y. Lau, P. Klainin-Yobas, 2020 <sup>23</sup>	Мета-анализ (29 РКИ)	3476	Любой	Любая	ССОО, КТОО, MBCR, MBAT, АСТ	Тревожность, депрессия, усталость, стресс, осознанность	>25 измерительных шкал самооценки симптомов	<ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение тревоги, депрессии, стресса и усталости, повышение осознанности по сравнению с контрольной группой; значительная величина эффекта в отношении осознанности; умеренная величина эффекта для остальных показателей</li> </ul>

<sup>a</sup>Первичные результаты включены для всех исследований, вторичные результаты перечислены не все.

<sup>b</sup>См. также табл. 3.

**Сокращения:** АСТ (Assessance and Pledge Therapy) – терапия принятия и ответственности; BDI/II (Beck Depression Inventory I and II) – шкала депрессии Бека I и II; СЕС-D (Hamilton Depression Rating Scale) – шкала депрессии Центра эпидемиологических исследований; FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) – функциональная оценка терапии хронических болезней; FFMQ (Five-Faceted Mindfulness Questionnaire) – пятифакторный опросник осознанности; HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Большая шкала тревоги и депрессии; ISI (Insomnia Severity Index) – индекс тяжести бессонницы; MAPs (Mindful Awareness Practices) – практики осознанного внимания; MBAT (Mindfulness-Based Art Therapy) – арт-терапия на основе осознанности; MBCR (Mindfulness-Based Care And Recovery) – лечение и восстановление на основе осознанности; PANAS (Positive and Negative Affect Scale) – шкала позитивного и негативного аффекта; PSS (Perceived Stress Scale) – шкала воспринимаемого стресса; STAI-Y (State-Trait Anxiety Inventory form Y) – шкала тревоги Спилберга; WHO-5 – индекс благополучия ВОЗ 5; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; ИЛ – интерлейкин; КТОО – когнитивная терапия на основе осознанности; НК – натуральные киллеры; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; РМЖ – рак молочной железы; РПЖ – рак предстательной железы; рФНО-Р2 – растворимый фактор некроза опухоли; рецептор 2; СРБ – С-реактивный белок; ССОО – снижение стресса на основе осознанности; ТОО – терапия на основе осознанности; ЦЭИ – Центр эпидемиологических исследований.

5 нед, 10 нед и 6 мес после начала терапии. Хотя в группе ССОО отмечалось значительное снижение депрессии и тревожности, этот результат не сохранялся через 6 мес.<sup>22</sup> Эти данные показывают, что для достижения долговременного эффекта необходимо продолжение терапии. РКИ с участием женщин младше 50 лет с диагнозом «рак молочной железы», проведенное J.E. Bower и соавт.,<sup>19</sup> показало, что пациентки, прошедшие 6-нед курс ТОО, отмечали значительное снижение воспринимаемого стресса, астении и нарушений сна, а также более положительное восприятие жизни (положительный аффект) и ощущение умиротворения. Однако существенного снижения симптомов депрессии не наблюдалось. Как и в предыдущем исследовании, эффект терапии не сохранялся спустя 3 мес наблюдения.<sup>17</sup>

### Депрессия, нейровоспаление и биомаркеры

В исследованиях по оценке тяжести симптомов депрессии обычно используются стандартные опросники, такие как шкала депрессии Центра эпидемиологических исследований (Hamilton Depression Rating Scale, CES-D),<sup>17, 22</sup> шкала тревоги Бека (Beck Depression Inventory, BDI),<sup>15, 22</sup> Больничная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HAD),<sup>14, 20, 21</sup> шкала Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D),<sup>16, 24</sup> которые по своей сути являются субъективными. Такая вариабельность создает трудности при сравнении результатов различных исследований. Кроме того, субъективность оценок и невозможность слепой рандомизации при проведении психотерапии создают почву для искажения результатов. Участники могут отмечать снижение симптомов депрессии, поскольку они прошли курс лечения с явной психотерапевтической целью. Однако известно, что уровни некоторых биомаркеров, которые повышаются при воспалительных или хронических заболеваниях, также возрастают и при депрессивных расстройствах. Хотя эти биомаркеры не являются специфическими, их показатели могут сыграть свою роль в качестве дополнения к опросникам при оценке эффективности психотерапевтических вмешательств. Уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ) и кортизола повышаются при депрессии<sup>4, 18, 24, 25</sup> и коррелируют с тяжестью симптомов.

ИЛ-6 является гликопротеином, который модулирует иммунную систему в качестве регулятора дифференцировки В-клеток.<sup>26</sup> Постоянное воздействие психологического стресса повышает экспрессию ИЛ-6 иммунными клетками.<sup>4</sup> Этот и другие провоспалительные цитокины пересекают гематоэнцефалический барьер и вызывают нейровоспаление, что влияет на поведение людей.<sup>25, 27</sup> ИЛ-6 связан с вегетативными симптомами и может служить биомаркером депрессии с чувствительностью 79 % и специфичностью 87 %.<sup>4</sup> Уровень ФНО- $\alpha$ , еще одного воспалительного цитокина, продуцируемого иммунными клетками, также повышается в сыворотке пациентов с большим депрессивным расстройством.<sup>3</sup> Согласно цитокиновой гипотезе депрессии, описанной S.W. Jeon и Y.K. Kim,<sup>28</sup> стресс и активация симпатической

нервной системы стимулируют высвобождение этих и других цитокинов, которые затем активируют пути, ведущие к деpleции серотонина и других нейромедиаторов, играющих важную роль в стабильности настроения.<sup>3, 27, 28</sup>

Помимо активации цитокинов дополнительным механизмом, вовлеченным в нейробиологию депрессии, является нарушение регуляции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой (ГПА) оси. Хронический психологический стресс активирует ГПА-ось и симпатическую нервную систему, что приводит к высвобождению глюкокортикоидов, таких как кортизол.<sup>4, 25</sup> Он также уменьшает содержание серотонина, стимулируя его обратный захват.<sup>4</sup> Постоянный стресс и длительное повышение уровня кортизола вызывают неадекватный иммунный ответ, снижая чувствительность иммунных клеток к противовоспалительным механизмам.<sup>4, 25</sup> Таким образом, цитокины и кортизол действуют синергически, способствуя развитию эмоциональной нестабильности.

В нескольких исследованиях подтверждается связь между воспалением и депрессией. В кросс-секционном исследовании мужчин с различными уровнями депрессии (Y. Jia и соавт.<sup>24</sup>) оценивали связь между сывороточным уровнем кортизола, воспалительными цитокинами и депрессией.<sup>4</sup> Было установлено, что участники, страдавшие депрессией, имели гораздо более высокие уровни кортизола и ФНО- $\alpha$  по сравнению с теми, у кого депрессии не было.<sup>24</sup> Эти же исследователи установили, что сывороточные уровни кортизола коррелировали с тяжестью депрессии, что позволило им классифицировать депрессию как легкую, умеренную и тяжелую.<sup>24</sup> S. Heinze и соавт.<sup>29</sup>, а также L. Sarigon и соавт.<sup>30</sup> продемонстрировали, что пациенты с почечно-клеточным раком или меланомой, получавшие цитокиновую терапию ИЛ-2 или интерфероном- $\alpha$ , имели повышенный риск развития тяжелых симптомов депрессии во время лечения. В других исследованиях отмечено снижение симптомов депрессии у пациентов, прошедших противовоспалительное лечение. R.S. McIntyre и соавт.<sup>31</sup> оценивали эффективность инфликсимаба (анти-ФНО- $\alpha$  моноклонального антитела) в лечении депрессии. По их данным, пациенты, перенесшие детскую травму, сообщили о снижении симптомов депрессии более чем на 50 % после 12-нед курса терапии. Результаты метаанализа O. Kohler-Forsberg и соавт.<sup>32</sup> показали, что противовоспалительные средства, такие как нестероидные противовоспалительные препараты, кортикостероиды, статины и ингибиторы цитокинов, снижают симптомы депрессии как в качестве дополнения к стандартным антидепрессантам, так и в качестве монотерапии. Дополнительная терапия противовоспалительными препаратами также улучшала показатели ответа на лечение и ремиссии по сравнению с плацебо.<sup>32</sup>

### Воспалительные механизмы при онкологических заболеваниях

Важность значения описанных нейровоспалительных механизмов при депрессии нельзя недооценивать, если

учесть роль этих же механизмов в прогрессировании злокачественных опухолей и прогнозе онкологических заболеваний. Существуют убедительные доказательства того, что цитокины и глюкокортикоиды ассоциируются с менее благоприятным прогнозом у больных раком.<sup>3, 17, 26, 33–37</sup> ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  вовлечены во все стадии развития опухоли, от начала формирования до прогрессирования и метастазирования.<sup>35</sup> Это обусловлено их ролью в проницаемости сосудов, клеточной адгезии и ангиогенезе — процессах, необходимых для роста и распространения опухоли.<sup>3, 26, 35, 37, 38</sup>

Нарушение регуляции кортизола может блокировать пути, участвующие в репарации ДНК, и стимулировать рост опухолевых клеток.<sup>3</sup> Кроме того, хроническое повышение уровня глюкокортикоидов и активность симпатической нервной системы, вызванные стрессом, стимулируют сдвиг в сторону выработки миелоидных клеток в костном мозге.<sup>4</sup> Это может объяснить, почему повышенные уровни ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и других цитокинов увеличивают агрессивность острого миелоидного лейкоза.<sup>33</sup> Эти общие для рака и депрессии воспалительные механизмы навели исследователей на мысль о том, что симптомы депрессии часто предшествуют постановке онкологического диагноза.<sup>27</sup> Это явление чаще отмечалось при раке поджелудочной железы и легкого, а также при типах рака, вызывающих злокачественную гиперкальциемию.<sup>6</sup>

В нескольких исследованиях продемонстрирована связь между этими биомаркерами и прогнозом онкологического заболевания. G. Tripsianis и соавт.<sup>35</sup> провели лонгитудинальное исследование, в котором оценивались прогноз и характеристики пациентов с диагнозом «рак молочной железы» в связи с уровнями ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ . Высокие уровни ИЛ-6 ассоциировались с лимфоваскулярной инвазией, поздними стадиями и более чем 3 положительными лимфоузлами.<sup>35</sup> Повышенные уровни ФНО- $\alpha$  ассоциировались с теми же характеристиками, а также с низкой дифференцировкой опухоли.<sup>35</sup> И наконец, у пациенток с высокими уровнями ИЛ-6 показатели выживаемости были существенно ниже, чем у пациенток с низким уровнем или отсутствием экспрессии ИЛ-6 (39 мес vs 62 мес); аналогичные данные получены для ФНО- $\alpha$  (45 мес vs 61 мес).<sup>35</sup>

В другом исследовании, демонстрирующем роль нарушения регуляции ГГА-оси в исходах овариального рака, участники предоставляли образцы слюны для определения содержания кортизола в течение 3 дней до начала терапии и далее находились под наблюдением.<sup>36</sup> Образцы асцитической жидкости для определения ИЛ-6 брали у пациенток с поздними стадиями рака. Повышение уровня ночного кортизола на одно стандартное отклонение ассоциировалось с увеличением риска смерти на 46 %, а уровни ИЛ-6 коррелировали с изменениями уровня кортизола.<sup>36</sup>

Учитывая, что для депрессии и рака характерны одни и те же воспалительные механизмы, неудивительно, что депрессия у онкологических больных усиливается, поскольку психологический стресс в сочетании с воспалительными процессами, обусловленными онкологическим

заболеванием, могут оказывать синергическое действие на когнитивные симптомы.<sup>27</sup> К сожалению, некоторые виды терапии усиливают продукцию цитокинов неопухолевыми клетками, что способствует распространению воспаления. Разрушение тканей вследствие хирургического вмешательства, химиотерапии или облучения приводит к патологическим молекулярным изменениям в поврежденных тканях, стимулируя выработку цитокинов.<sup>4, 7</sup> Ранее обсуждавшиеся виды терапии почечно-клеточного рака и меланомы включают непосредственную инфузию цитокинов для стимуляции разрушения опухоли через воспалительный ответ.<sup>29, 30</sup> Если противоопухолевая терапия связана с усилением воспалительного ответа, важно рассмотреть дополнительные виды лечения, которые противодействуют этому процессу, не нарушая при этом онколитические механизмы.

Два дополнительных фактора заслуживают включения в любое обсуждение процессов воспаления, депрессии и клинических исходов рака: болевой синдром и социальная изоляция (см. рисунок).

### Боль, опиаты и воспаление

По оценкам, до 50 % онкологических пациентов испытывают боль в диапазоне от умеренной до сильной.<sup>39</sup> Боль, связанная с онкологическим заболеванием, может быть различной формы, в том числе: острой, которая ассоциируется непосредственно с лечением (хирургическая операция, химиотерапия, облучение); хронической, связанной с прогрессированием опухоли, продолжением терапии или ранее существовавшим болевым синдромом; обусловленной наличием наркозависимости в анамнезе; сопровождающей терминальную стадию болезни.<sup>40</sup>

Как сама боль, так и обычные методы ее лечения способствуют провоспалительному состоянию. Боль запускает стрессовый ответ через дисфункцию ГГА-оси и избыточную секрецию глюкокортикоидов, стимулируя иммуносупрессию и прогрессирование опухоли.<sup>41</sup> Опиаты давно стали основным видом лечения всех видов боли, связанной с онкологическими заболеваниями.<sup>39, 41</sup> Одной из проблем, возникающих при длительном применении опиатов, является привыкание, или снижение эффективности, что требует постоянного повышения дозы для поддержания терапевтического эффекта.<sup>42</sup>

Воспалительные механизмы толерантности к опиатам хорошо описаны в литературе.<sup>42–44</sup> Опиаты связываются с гликопротеинами на толл-подобном рецепторе 4, иммунном рецепторе, находящемся на микроглии.<sup>42–44</sup> Этот сигнальный путь активирует воспалительный ответ, который приводит к высвобождению цитокинов, включая ФНО, ИЛ-1 и ИЛ-6.<sup>42–44</sup> Роль этих цитокинов в нейровоспалении и применении опиатов очень сложна, но их высвобождение экспоненциально возрастает при длительном приеме опиатов и приводит к повышению активности болевых рецепторов, способствуя развитию толерантности.<sup>42</sup>

Помимо негативных эффектов воспаления, описанных выше, существуют и другие опасения, связанные с

постоянным приемом опиатов и развитием толерантности к ним у онкологических больных. Доклинические и ретроспективные исследования указывают на возможную связь между использованием опиатов и метастазированием или прогрессированием опухоли.<sup>41, 45</sup> Возможные механизмы включают активацию  $\mu$ -опиатных рецепторов на злокачественных клетках, стимуляцию клеточной пролиферации и ангиогенеза.<sup>41</sup> Было показано, что некоторые опиаты ингибируют активность и цитотоксичность иммунных клеток.<sup>41</sup> Примечательно, что в нескольких ретроспективных исследованиях было показано, что прием опиатов связан со снижением продолжительности жизни при нескольких видах рака,<sup>46–49</sup> но эта связь не нашла подтверждения в проспективных клинических исследованиях, поэтому опиаты остаются основным компонентом лечения болевого синдрома при онкологических заболеваниях.<sup>41, 45, 50, 51</sup> Тем не менее воспалительный характер боли и использование опиатов для ее купирования требуют дальнейшего изучения их потенциальной роли в развитии депрессии и неблагоприятных клинических исходах. Кроме того, существуют опасения относительно побочных эффектов опиатов у онкологических пациентов, в том числе осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, риска развития зависимости, незаконной передачи/продажи препаратов другим людям или их передозировки.<sup>40</sup> Таким образом, медицинские вмешательства, направленные на снижение боли и воспаления и не связанные с использованием опиатов, могут стать важным дополнением к программам лечения рака.

### Социальная изоляция

Хорошо известно, что социальная изоляция ассоциируется с депрессией и высоким уровнем психологического дистресса.<sup>52, 53</sup> В данном обзоре мы уже рассмотрели влияние психологического дистресса на механизмы воспаления и прогноз онкологического заболевания. Исследования на животных и людях дают дополнительную информацию о влиянии социальной изоляции на прогрессирование рака и онкологическую выживаемость через воспалительные механизмы. В многочисленных исследованиях у подвергнутых социальной изоляции мышей отмечены клеточные изменения, способствующие прогрессии опухоли, включая ангиогенез, генную экспрессию, а также нейроэндокринный и иммунный ответы.<sup>54, 55</sup> В крупном кросс-секционном исследовании, проведенном S. Nafteg и соавт.,<sup>56</sup> обнаружено синергическое влияние депрессии и социальной изоляции на уровни ИЛ-6 и С-реактивного белка у мужчин. Результаты проспективных групповых исследований демонстрируют связь между ограниченными социальными связями или слабой социальной поддержкой и онкологической выживаемостью. В литературе социальная поддержка определяется как наличие друзей, детей, близких родственников<sup>57</sup> или кого-то, с кем можно поговорить о своем заболевании и личных проблемах.<sup>58</sup> По данным С. Kroenke и соавт.,<sup>57</sup> среди женщин с диагнозом «рак молочной железы» смертность от любых причин была выше на 66 %,

а от рака выше вдвое, если они имели низкую социальную поддержку. В метаанализе М. Pinquart и Р. Duberstein<sup>59</sup> высокий уровень воспринимаемой социальной поддержки, обширные социальные связи и наличие семьи у онкологических больных ассоциировались с более низкой смертностью. Другие исследования показали аналогичные результаты.<sup>58, 60</sup> Вполне вероятно, что эта взаимосвязь обусловлена недостатком помощи в тех случаях, когда она необходима (обеспечение лекарствами, сопровождение на прием к врачу и т.д.). Риск смерти может усугубляться реактивностью ГПА-оси и нейровоспалением, связанными с психосоциальным стрессом. Эти механизмы остаются умозрительными, а известные ассоциации между социальной изоляцией, стрессом и смертностью от рака заслуживают более пристального внимания.

### Концепция осознанности, воспаление, боль и социальное функционирование

Недавние публикации демонстрируют интерес к терапии на основе осознанности (табл. 3).<sup>19, 20, 38, 61–63</sup> С.А. Lengacher и соавт.<sup>38</sup> изучали влияние 6-нед программы ССОО на уровни кортизола и ИЛ-6 в слюне пациенток, перенесших рак молочной железы. Результаты этого РКИ показали положительный кратковременный эффект с существенным снижением обоих маркеров сразу же после терапии, через 1 нед и 6 нед (по сравнению с уровнями непосредственно перед началом лечения).<sup>38</sup> Однако они не продемонстрировали значительной разницы между уровнями исходными и на 6-й нед после терапии.<sup>38</sup> Авторы отмечают, что более ранние исследования показали противоречивые результаты; в некоторых снижение маркеров с течением времени было значительным, в других оно отсутствовало.<sup>38</sup> Еще одно РКИ, проведенное Е.А. Noge и его соавт.,<sup>62</sup> оценивало уровни адренкортикотропного гормона (АКТГ), кортизола, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  до и после 8-нед курса ССОО у взрослых пациентов с генерализованным тревожным расстройством. Уровни АКТГ, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  снизились в группе ССОО после 8 нед терапии, в то время как в контрольной группе все эти показатели возросли.<sup>62</sup> Не было отмечено изменений уровня кортизола по сравнению с контрольной группой; это свидетельствует о том, что АКТГ, по-видимому, является более чувствительным показателем дисфункции ГПА-оси, чем кортизол.<sup>62</sup> Одно раннее РКИ, проведенное Е. Walsh и соавт.,<sup>61</sup> продемонстрировало значительное снижение ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  у женщин с депрессией, прошедших 5-нед курс ТОО, по сравнению с контрольной группой. Сниженные уровни ИЛ-6 сохранялись на протяжении 3 мес, причем более выраженный эффект был отмечен у пациенток с более сильной исходной депрессией.<sup>61</sup> И, наконец, в результате недавнего метаанализа 10 исследований применения ТОО у пациентов с психическими расстройствами, выполненного К. Sanada и соавт.,<sup>63</sup> установлено, что методы ТОО привели к значительному снижению уровней кортизола, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ .

ТОО также продемонстрировала умеренный потенциал в качестве опции для лечения боли и повышения уровня

**Таблица 3.** Исследования терапии на основе осознанности и маркеров воспаления (краткая информация об исследованиях, оценивающих основные на осознанности вмешательства и воспаление в качестве основного результата)<sup>а</sup>

Автор, год	Тип исследования	Размер выборки (n)	Популяция	ТОО	Измеряемые показатели	Значимые результаты
E. Walsh, T. Eisenlohr-Moul, R. Baer, 2016 <sup>61</sup>	РКИ	64	Женщины с депрессией, 18–25 лет	Неспецифическая, 5 нед	ИЛ-6, ФНО-α	<ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение обоих показателей после завершения ТОО.</li> <li>Снижение ИЛ-6 сохранялось спустя 3 мес</li> </ul>
E.A. Hoge, E. Vui, S.A. Pailitz и соавт., 2018 <sup>62</sup>	РКИ	68	Взрослые с генерализованным тревожным расстройством	ССОО, 8 нед	АКТГ, кортизол, ИЛ-6, ФНО-α	<ul style="list-style-type: none"> <li>Уровни кортизола без изменений по сравнению с контрольной группой.</li> <li>Уровни АКТГ, ИЛ-6 и ФНО-α снизились в группе ССОО и выросли в контрольной группе</li> </ul>
S.A. Lengacher, R.R. Reich, C.L. Paterson и соавт., 2019 <sup>38</sup>	РКИ	299	Женщины, перенесшие РМЖ	ССОО, 6 нед	Кортизол, ИЛ-6	<p>Немедленное кратковременное снижение маркеров воспаления после каждой недели терапии, однако спустя 6 нед уровни маркеров почти не отличались от исходных</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение ИЛ-6 и ФНО-α у пациентов с депрессией.</li> <li>Снижение ИЛ-6, ФНО-α и АКТГ у пациентов с генерализованным тревожным расстройством</li> </ul>
K. Sanada, J. Montero-Marín, A. Barcelo-Soler и соавт., 2020 <sup>63</sup>	Метаанализ	998 (10 исследований)	Взрослые с психическими расстройствами	ССОО, КТОО, MAPs, медитация осознанности различной продолжительности	Кортизол, ИЛ-6, ФНО-α, АКТГ, вчСРБ, ИЛ-6, ИЛ-8	

<sup>а</sup>См. Также: табл. 2, J.E. Bower, A.D. Crosswell, A.L. Stanton и соавт.,<sup>19</sup> и E. Kempe Sarengtalm, L.B. Martensson, V.A. Andersson и соавт.<sup>20</sup>

**Сокращения:** MAPs (Mindful Awareness Practices) – практики осознанного внимания; АКТГ – адренокортикотропный гормон; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ИЛ – интерлейкин; КТОО – когнитивная терапия на основе осознанности; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; РМЖ – рак молочной железы; ССОО – снижение стресса на основе осознанности; ТОО – терапия на основе осознанности; ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа.

воспринимаемой социальной поддержки 2 факторов, ассоциирующихся с воспалением и вероятной выживаемостью (табл. 4).<sup>39, 64–67</sup> S. Ngamkham и соавт.<sup>39</sup> в систематическом обзоре отметили, что ТОО привела к статистически значимому снижению интенсивности боли в 4 из 6 включенных в обзор исследований. Авторы предполагают, что ТОО помогает отвлекать внимание от неприятных симптомов, повышая тем самым толерантность к боли.<sup>39</sup> Другие данные, представленные в этом обзоре, свидетельствуют о том, что некоторую роль также может играть снижение воспаления; следовательно, дополнительным положительным эффектом может быть снижение привыкания к опиатам.

Данные метаанализа 30 РКИ, выполненного L. Hilton и соавт.,<sup>64</sup> продемонстрировали небольшое преимущество ТОО в лечении хронической боли по сравнению с обычными методами, группами пассивного контроля и образовательными группами / группами поддержки. Только в 4 исследованиях, включенных в этот метаанализ, сообщалось об употреблении пациентами анальгетиков после лечения, но результаты были неоднозначными, поскольку в 2 из этих исследований было отмечено уменьшение дозы обезболивающих после ТОО.<sup>64</sup>

Еще один недавний метаанализ (B. Feng и соавт.<sup>66</sup>) показал, что ТОО ассоциировалась со значительным снижением интенсивности боли у онкологических больных как в краткосрочной, так и в более длительной перспективе, хотя эффект был достаточно невысоким. Улучшение было более выраженным у пациентов, посещавших очные сеансы, по сравнению с пациентами, занимавшимися онлайн.<sup>66</sup> Однако нельзя полностью отрицать эффект ТОО посредством интернет-приложений. J. Mascaro и соавт.<sup>65</sup> провели РКИ для оценки эффективности самостоятельного использования пациентами интернет-приложения в течение 6-нед в плане снижения интенсивности и катастрофизации боли. Участники исследования, использовавшие приложение, сообщили о снижении ощущения беспомощности по шкале катастрофизации боли (Pain Catastrophizing Scale, PCS).<sup>65</sup> В то же время участники группы ТОО не отметили существенных изменений интенсивности боли, что могло быть результатом недостаточной приверженности рекомендациям приложения относительно длительности и частоты занятий. Интересно, что участники группы ТОО сообщили об ухудшении физических функций и одновременно об улучшении социального функционирования.<sup>65</sup> Авторы полагают, что терапия на основе осознанности позволяет людям более активно включиться в социальную жизнь, несмотря на боль.<sup>65</sup>

Хотя социальная изоляция ассоциируется с повышенной онкологической смертностью, ТОО как социальное вмешательство анализировалась мало. В обзоре исследований, изучавших роль вмешательств в снижении чувства одиночества, N. Veronese и соавт.<sup>67</sup> охарактеризовали ТОО и медитацию как положительные факторы, однако их выводы были основаны только на результатах 2 исследований и имели низкое качество доказательств. ТОО может

**Таблица 4.** Исследования терапии на основе осознанности и показателей вмешательства для улучшения боли и социального функционирования (краткая информация об исследованиях, в которых оцениваются направленные на осознанность вмешательства для улучшения боли и социального функционирования)

Автор, год	Тип исследования	Размер выборки (n)	Популяция	ТОО	Измеряемые показатели	Способ измерения	Значимые результаты
L. Hilton, S. Hempel, B. Ewing и соавт., 2017 <sup>64</sup>	Метаанализ	3536 (38 РКИ)	Взрослые с хронической болью	ССОО, КТОО	Ответ на лечение боли, депрессия, КЖ, функциональные нарушения	>15 измерительных шкал самооценок симптомов	<ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение хронической боли по сравнению с контрольной группой; низкое качество доказательств.</li> <li>Снижение депрессии и улучшение КЖ.</li> <li>Функциональность без изменений.</li> <li>4 исследования показали смешанные результаты, касающиеся использования аналгетиков после ТОО</li> </ul>
S. Ngamkham, J.E. Holden, E.L. Smith, 2018 <sup>39</sup>	Систематический обзор	760 (6 РКИ)	Взрослые онкологические больные	ССОО, КТОО, MAPs	Интенсивность боли, тревожность, депрессия, КЖ	>20 измерительных шкал самооценок симптомов	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 из 6 исследований продемонстрировали снижение интенсивности боли.</li> <li>Улучшение КЖ, снижение депрессии и тревоги</li> </ul>
J. Mascaro, V. Singh, P. K. Wehrmeyer и соавт., 2021 <sup>65</sup>	РКИ	74	Взрослые с хронической болью	Интернет-приложение	Интенсивность боли, катастрофизация боли, повседневные функции	ВРІ, РСС, шкала физического и социального функционирования	Использование приложения коррелировало с улучшением социальной функции, снижением катастрофизации боли, однако приверженность лечению была недостаточной
V. Feng, X. Hu, W. Lu, и соавт., 2022 <sup>66</sup>	Метаанализ	843 (10 РКИ)	Взрослые онкологические больные	ССОО, КТОО, АСТ	Интенсивность и интерференция боли	ВРІ, NRS, PROMIS	Снижение интенсивности и интерференции боли в краткосрочной и долгосрочной перспективе, но только для очной, а не для виртуальной формы ТОО
N. Veronese, D. Galvano, F. D'Antiga и соавт., 2021 <sup>67</sup>	Обзор типа «umbrella»	132 (2 РКИ) <sup>a</sup>	Не уточняется	Чувство одиночества	УCLA Loneliness Scale	Снижение чувства одиночества, небольшая величина эффекта; низкое качество доказательств	

<sup>a</sup>Только 2 исследования в этом обзоре использовали ТОО в качестве медицинского вмешательства, следовательно, здесь представлена только 1 выборка.

**Сокращения:** АСТ (Assurance and Pledge Therapy) – терапия принятия и ответственности; ВРІ (Brief Pain Inventory) – краткий опросник боли; MAPs (Mindful Awareness Practices) – практики осознанного внимания; NRS (Numeric Rating Scale for Pain) – числовая шкала для оценки боли; РСС (Pain Catastrophizing Scale) – шкала катастрофизации боли; PROMIS (Patient Reported Outcomes Measurement Information System) – информационная система самооценок пациентами результатами медицинских вмешательств; UCLA (University of California-Los Angeles) Loneliness Scale – шкала оценки одиночества Калифорнийского университета; КЖ – качество жизни; КТОО – когнитивная терапия на основе осознанности; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; СССОО – снижение стресса на основе осознанности; ТОО – терапия на основе осознанности.

снижать синдром навязчивых мыслей, вызывающий ощущение одиночества и изоляции.<sup>68</sup> Групповая ТОО может способствовать формированию чувства общности у людей, страдающих от социальной изоляции. Исследования этой проблемы ограничены и должны быть продолжены для достижения лучшего понимания социальных преимуществ ТОО, особенно для онкологических пациентов, в значительной степени зависящих от их социального окружения.

### Обсуждение

В этом обзоре мы анализируем связь между депрессией, воспалением и прогнозом онкологических заболеваний, а также пользу ТОО в лечении депрессии у онкологических больных (см. рисунок). Данные свидетельствуют о том, что когнитивная терапия на основе осознанности помогает в лечении депрессии, поскольку направлена на те же воспалительные механизмы, которые коррелируют с ухудшением онкологического прогноза. Также может иметься не прямой противовоспалительный эффект, связанный с уменьшением боли и улучшением социального функционирования. Кроме того, если и депрессия, и воспаление обратно коррелируют с выживаемостью, ТОО может способствовать продлению жизни и повышению ее качества.

Несмотря на полученные данные, текущие исследования имеют ряд недостатков. Например, в обзоре, посвященном достоверности данных по ТОО с использованием рекомендаций Консорциума по изменению поведения (National Institutes of Health Behavior Change Consortium), А. Kechter и соавт.<sup>69</sup> установили, что только 12 % исследований эффективности ТОО среди взрослых участников подтвердили достоверность лечения. Кроме того, существуют различия в качестве программ ТОО в зависимости от уровня подготовленности и опыта инструкторов и содержания сеансов. А. Lutz и соавт.<sup>70</sup> описали различия в содержании в зависимости от того, обучала ли программа фокусировке внимания (концентрация на определенном ощущении, звуке или образе) или открытому мониторингу (расширение поля внимания без фокусировки, затем плавное отключение внимания, не сопровождающееся оценкой). И наконец, поскольку многие программы ТОО относительно краткосрочные и отсутствует длительный последующий мониторинг, есть данные о том, что первоначально практики ТОО могут способствовать дисфорическому аффекту из-за повышенного внимания к внутренним мыслям и эмоциям, что может привести к неоднозначным результатам в оценке симптомов депрессии.<sup>71</sup>

Тем не менее научные знания о преимуществах ТОО продолжают накапливаться и распространяться, и все больше онкологических центров включают ТОО в интегративные психосоциальные программы. Растущий интерес к ТОО, как мы надеемся, будет стимулировать дальнейшие исследования, поскольку пока нет окончательных достоверных данных о влиянии ТОО на выживаемость. Кроме

того, в большинстве исследований не проводилась отдаленная оценка клинических симптомов и воспалительных маркеров после терапии; самый длительный период наблюдения составил 6 мес, причем в этом случае пациентов просили самостоятельно продолжать занятия, что является проблематичным. Неясно также, дают ли самостоятельные и менее интенсивные занятия тот же самый эффект, что и кратковременные курсы интенсивной терапии, результат которых оценивался в проведенных исследованиях.

Помимо этого существуют также некоторые барьеры, которые следует принимать во внимание при включении ТОО в схемы лечения онкологических заболеваний. Пациенты могут испытывать некоторые сомнения по поводу участия в таких программах, поскольку не видят прямой связи этих занятий и упражнений со своим заболеванием или лечением. Режим лечения рака и так является интенсивным, и пациенты могут не желать усложнять его еще больше. В некоторых случаях регулярным занятиям может препятствовать длительная госпитализация, хотя сегодня использование телемедицины помогает решить эту проблему. Подобные программы требуют участия квалифицированных специалистов, которые не всегда есть в штате крупных академических центров; эта задача может быть решена на уровне местных медицинских учреждений. Кроме того, хотя некоторые страховые компании рассматривают такие вмешательства как групповую психотерапию и включают в страховое покрытие, эти программы могут быть слишком дорогостоящими для лиц, не имеющих страховки. И наконец, следует устранить пробелы в использовании программ с учетом пола, образовательного уровня и культурной среды пользователей. Это положение основано на данных о том, что мужчины вдвое реже прибегают к ТОО, чем женщины.<sup>72</sup> Лица с более низким уровнем образования также менее склонны использовать такие практики, и в первую очередь это касается афро- и латиноамериканцев в основном из-за стигматизации и ограниченной доступности, а также тенденции американских программ ТОО игнорировать культурные особенности пользователей.<sup>72, 73</sup> Несмотря на эти ограничения, душевное опустошение, связанное с онкологическим диагнозом, в сочетании с последствиями сопутствующей депрессии и его влияние на продолжительность и качество жизни дают основания для того, чтобы уделять этой сфере больше внимания. Имеющиеся публикации демонстрируют потенциал ТОО в качестве медицинского вмешательства, направленного на продление жизни онкологических больных. Исследования в этой области быстро развиваются, и в перспективе усилия должны быть сфокусированы на лонгитудинальных РКИ, чтобы как можно более объективно оценить влияние ТОО на выживаемость онкологических больных, а также на уровне депрессии, боли, воспаления и социального функционирования как промежуточных переменных.

## Литература

- American Cancer Society. Cancer Treatment & Survivorship Facts & Figures 2019–2021. American Cancer Society; 2019. Accessed August 10, 2021. [cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/cancer-treatment-and-survivorship-facts-and-figures/cancer-treatment-and-survivorship-facts-and-figures-2019-2021.pdf](https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/cancer-treatment-and-survivorship-facts-and-figures/cancer-treatment-and-survivorship-facts-and-figures-2019-2021.pdf)
- Ahmad FB, Cisewski JA, Minino A, Anderson RN. Provisional mortality data – United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(14):519–522. Doi: 10.15585/mmwr.mm7014e1
- Bortolato B, Hyphantis TN, Valpione S, et al. Depression in cancer: the many biobehavioral pathways driving tumor progression. *Cancer Treat Rev.* 2017;52:58–70. Doi: 10.1016/j.ctrv.2016.11.004
- Aldea M, Craciun L, Tomuleasa C, Crivii C. The role of depression and neuro-immune axis in the prognosis of cancer patients. *J BUON.* 2014;19(1):5–14.
- Grassi L, Nanni MG, Rodin G, et al. The use of antidepressants in oncology: a review and practical tips for oncologists. *Ann Oncol.* 2018;29(1):101–111. Doi: 10.1093/annonc/mdx526
- Pitman A, Suleman S, Hyde N, Hodgkiss A. Depression and anxiety in patients with cancer. *BMJ.* 2018;k1415. Doi: 10.1136/bmj.k1415
- Smith HR. Depression in cancer patients: pathogenesis, implications and treatment (review). *Oncol Lett.* 2015;9(4):1509–1514. Doi: 10.3892/ol.2015.2944
- Kabat-Zinn J. *Full Catastrophe Living (Revised Edition): Using the Wisdom of Your Body and Mind to Face Stress, Pain, and Illness.* Bantam Books; 2013.
- Felsted KF. Mindfulness, stress, and aging. *Clin Geriatr Med.* 2020;36(4):685–696. Doi: 10.1016/j.cger.2020.06.010
- UMass Memorial Health. Center for Mindfulness. Accessed August 9, 2021. [www.ummhealth.org/center-mindfulness](http://www.ummhealth.org/center-mindfulness)
- Crane RS, Brewer J, Feldman C, et al. What defines mindfulness-based programs? The warp and the weft. *Psychol Med.* 2017;47(6):990–999. Doi: 10.1017/s0033291716003317
- Hoffman S, Gomez A. Mindfulness-based interventions for anxiety and depression. *Psychiatr Clin North Am.* 2017;40(4):739–749. Doi: 10.1016/j.psc.2017.08.008
- Wang Y, Fu C, Liu Y, et al. A study on the effects of mindfulness-based cognitive therapy and loving-kindness meditation on depression, rumination, mindfulness level and quality of life in depressed patients. *Am J Transl Res.* 2021;13(5):4666–4675.
- Eisendrath SJ, Gillung E, Delucchi KL, et al. A randomized controlled trial of mindfulness-based cognitive therapy for treatment-resistant depression. *Psychother Psychosom.* 2016;85(2):99–110. Doi: 10.1159/000442260
- Querret D, Morison L, Dickinson S, et al. Mindfulness-based stress reduction and mindfulness-based cognitive therapy for psychological health and well-being in non-clinical samples: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stress Manag.* 2020;27(4):394–411. Doi: 10.1037/str0000165
- Burgess EE, Selchen S, Diplock BD, et al. A brief mindfulness-based cognitive therapy (MBCT) intervention as a population-level strategy for anxiety and depression. *J Cogn Ther.* 2021;14(2):380–398. Doi: 10.1007/s41811-021-00105-x
- Giese-Davis J, Collie K, Rancourt KMS, et al. Decrease in depression symptoms is associated with longer survival in patients with metastatic breast cancer: a secondary analysis. *J Clin Oncol.* 2011;29(4):413–420. Doi: 10.1200/jco.2010.28.4455
- Troubat R, Barone P, Leman S, et al. Neuroinflammation and depression: a review. *Eur J Neurosci.* 2021;53(1):151–171. Doi: 10.1111/ejn.14720
- Bower JE, Crosswell AD, Stanton AL, et al. Mindfulness meditation for younger breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Cancer.* 2015;121(8):1231–1240. Doi: 10.1002/cncr.29194
- Kenne Sarenmalm E, Martensson LB, Andersson BA, et al. Mindfulness and its efficacy for psychological and biological responses in women with breast cancer. *Cancer Med.* 2017;6(5):1108–1122. Doi: 10.1002/cam4.1052
- Cillessen L, Johannsen M, Speckens AEM, Zachariae R. Mindfulness-based interventions for psychological and physical health outcomes in cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychooncology.* 2019;28(12):2257–2269. Doi: 10.1002/pon.5214
- Nissen ER, O'Connor M, Kaldo V, et al. Internet-delivered mindfulness-based cognitive therapy for anxiety and depression in cancer survivors: a randomized controlled trial. *Psychooncology.* 2020;29(1):68–75. Doi: 10.1002/pon.5237
- Xunlin N, Lau Y, Klainin-Yobas P. The effectiveness of mindfulness-based interventions among cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2020;28(4):1563–1578. Doi: 10.1007/s00520-019-05219-9
- Jia Y, Liu L, Sheng C, et al. Increased serum levels of cortisol and inflammatory cytokines in people with depression. *J Nerv Ment Dis.* 2019;207(4):271–276. Doi: 10.1097/nmd.0000000000000957
- Wohleb ES, Franklin T, Iwata M, Duman RS. Integrating neuroimmune systems in the neurobiology of depression. *Nat Rev Neurosci.* 2016;17(8):497–511. Doi: 10.1038/nrn.2016.69
- Yao X, Huang J, Zhong H, et al. Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers. *Pharmacol Ther.* 2014;141(2):125–139. Doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.09.004
- Asslih S, Damri O, Agam G. Neuroinflammation as a common denominator of complex diseases (cancer, diabetes type 2, and neuropsychiatric disorders). *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):6138. Doi: 10.3390/ijms22116138
- Jeon SW, Kim YK. Neuroinflammation and cytokine abnormality in major depression: cause or consequence in that illness? *World J Psychiatry.* 2016;6(3):283–293. Doi: 10.5498/wjp.v6.i3.283
- Heinze S, Egberts F, Rotzer S, et al. Depressive mood changes and psychiatric symptoms during 12-month low-dose interferon-alpha treatment in patients with malignant melanoma: results from the multicenter DeCOG trial. *J Immunother.* 2010;33(1):106–114. Doi: 10.1097/cji.0b013e3181b8bdb9
- Capuron L, Ravaud A, Dantzer R. Early depressive symptoms in cancer patients receiving interleukin 2 and/or interferon alfa-2b therapy. *J Clin Oncol.* 2000;18(10):2143–2151. Doi: 10.1200/jco.2000.18.10.2143
- McIntyre RS, Subramaniampillai M, Lee Y, et al. Efficacy of adjunctive infliximab vs placebo in the treatment of adults with bipolar I/II depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(8):783–790. Doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.0779
- Kohler-Forsberg O, Lydholm CN, Hjorthoj C, et al. Efficacy of anti-inflammatory treatment on major depressive disorder or depressive symptoms: meta-analysis of clinical trials. *Acta Psychiatr Scand.* 2019;139(5):404–419. Doi: 10.1111/acps.13016
- Binder S, Luciano M, Horejs-Hoeck J. The cytokine network in acute myeloid leukemia (AML): a focus on pro- and anti-inflammatory mediators. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2018;43:8–15. Doi: 10.1016/j.cytogfr.2018.08.004
- Tripsianis G, Papadopoulou E, Romanidis K, et al. Overall survival and clinicopathological characteristics



- of patients with breast cancer in relation to the expression pattern of HER-2, IL-6, TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$ 1. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(11):6813–6820. Doi: 10.7314/apjcp.2013.14.11.6813
35. Tripsianis G, Papadopoulou E, Anagnostopoulos K, et al. Coexpression of IL-6 and TNF- $\alpha$ : prognostic significance on breast cancer outcome. *Neoplasma*. 2014;61(2):205–212. Doi: 10.4149/neo\_2014\_026
  36. Schrepf A, Thaker PH, Goodheart MJ, et al. Diurnal cortisol and survival in epithelial ovarian cancer. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;53:256–267. Doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.01.010
  37. Lutgendorf SK, Sood AK. Biobehavioral factors and cancer progression: physiological pathways and mechanisms. *Psychosom Med*. 2011;73(9):724–730. Doi: 10.1097/psy.0b013e318235be76
  38. Lengacher CA, Reich RR, Paterson CL, et al. A large randomized trial: effects of mindfulness-based stress reduction (MBSR) for breast cancer (BC) survivors on salivary cortisol and IL-6. *Biol Res Nurs*. 2019;21(1):39–49. Doi: 10.1177/1099800418789777
  39. Ngamkham S, Holden JE, Smith EL. A systematic review: mindfulness intervention for cancer-related pain. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2019;6(2):161–169. Doi: 10.4103/apjon.apjon\_67\_18
  40. Manchikanti L, Manchikanti K, Kaye A, et al. Challenges and concerns of persistent opioid use in cancer patients. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(7):705–718. Doi: 10.1080/14737140.2018.1474103
  41. Ramirez M, Rangel F, Cata J. Perioperative pain, analgesics and cancer-related outcomes: where do we stand? *Pain Manag*. 2022;12(2):229–242. Doi: 10.2217/pmt-2021-0070
  42. Edison L, Murphy A. Inflammatory mediators of opioid tolerance: implications for dependency and addiction. *Peptides*. 2019;115:51–58. Doi: 10.1016/j.peptides.2019.01.003
  43. Zhou J, Ma R, Jin Y, et al. Molecular mechanisms of opioid tolerance: from opioid receptors to inflammatory mediators. *Exp Ther Med*. 2021;22(3):1004. Doi: 10.3892/etm.2021.10437
  44. Hutchinson M, Benjamin C, Lewis S, et al. Proinflammatory cytokines oppose opioid-induced acute and chronic analgesia. *Brain Behav Immun*. 2008;22(8):1178–1189. Doi: 10.1016/j.bbi.2008/05.004
  45. Lucia M, Luca T, Federica D, et al. Opioids and breast cancer recurrence: a systematic review. *Cancers (Basel)*. 2021;13(21):5499. Doi: 10.3390/cancers13215499
  46. Zheng J, He J, Wang W, et al. The impact of pain and opioids use on survival in cancer patients: results from a population-based cohort study and a meta-analysis. *Medicine*. 2020;99(9):e19306. Doi: 10.1097/md.00000000000019306
  47. Maher D, Wong W, White P, et al. Association of increased postoperative opioid administration with non-small-cell lung cancer recurrence: a retrospective analysis. *Br J Anaesth*. 2014;113(1):i88–i94. Doi: 10.1093/bja/aeu192
  48. Cata J, Keerty V, Keerty D, et al. A retrospective analysis of the effect of intraoperative opioid dose on cancer recurrence after non-small cell lung cancer resection. *Cancer Med*. 2014;3(4):900–908. Doi: 10.1002/cam4.236
  49. Oh TK, Jeon JH, Lee JM, et al. Association of high-dose postoperative opioids with recurrence risk in esophageal squamous cell carcinoma: reinterpreting ERAS protocols for long-term oncologic surgery outcomes. *Dis Esophagus*. 2017;30:1–8. Doi: 10.1093/dote/dox074
  50. Rangel F, Auler J Jr, Carmona M, et al. Opioids and premature biochemical recurrence of prostate cancer: a randomized prospective clinical trial. *Br J Anaesth*. 2021;136(5):931–939. Doi: 10.1016/j.bja.2021.01.031
  51. Cronin-Fenton D, Heide-Jorgensen U, Ahern T, et al. Opioids and breast cancer recurrence: a Danish population-based cohort study. *Cancer*. 2015;121(19):3507–3514. Doi: 10.1002/cncr.29532
  52. Matthews T, Danese A, Wertz J, et al. Social isolation, loneliness and depression in young adulthood: a behavioral genetic analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2016;51(3):339–348. Doi: 10.1007/S00127-016-1178-7
  53. Taylor H, Taylor R, Nguyen A, Chatters L. Social isolation, depression, and psychological distress among older adults. *J Aging Health*. 2018;30(2):229–246. Doi: 10.1177/0898264316673511
  54. Powell N, Tarr A, Sheridan J. Psychosocial stress and inflammation in cancer. *Brain Behav Immun*. 2013;30(suppl):41–47. Doi: 10.1016/j.bbi.2012.06.015
  55. Verza F, Valente V, Oliveira L, et al. Social isolation stress facilitates chemically induced oral carcinogenesis. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245190. Doi: 10.1371/journal.pone.0245190
  56. Hafner S, Emeny R, Lacruz M, et al. Association between social isolation and inflammatory markers in depressed and non-depressed individuals: results from the MONICA/KORA study. *Brain Behav Immun*. 2011;25(8):1701–1707. Doi: 10.1016/j.bbi.2011.06.017
  57. Kroenke C, Kubzansky L, Schernhammer E, et al. Social networks, social support, and survival after breast cancer diagnosis. *Am J Clin Oncol*. 2006;24(7):1105–1111. Doi: 10.1200/jco.2005.04.2846
  58. Reynolds P, Boyd PT, Blacklow R, et al. The relationship between social ties and survival among black and white breast cancer patients: National Cancer Institute Black/White Cancer Survival Study Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1994;3(3):253–259.
  59. Pinquart M, Duberstein P. Associations of social networks with cancer mortality: a meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;75(2):122–137. Doi: 10.1016/j.critrevonc.2009.06.003
  60. Sprehn G, Chambers J, Saykin A, et al. Decreased cancer survival in individuals separated at time of diagnosis. *Cancer*. 2009;115(21):5108–5116. Doi: 10.1002/cncr.24547
  61. Walsh E, Eisenlohr-Moul T, Baer R. Brief mindfulness training reduces salivary IL-6 and TNF- $\alpha$  in young women with depressive symptomatology. *J Consult Clin Psychol*. 2016;84(10):887–897. Doi: 10.1037/ccp0000122
  62. Hoge EA, Bui E, Palitz SA, et al. The effect of mindfulness meditation training on biological acute stress responses in generalized anxiety disorder. *Psychiatry Res*. 2018;262:328–332. Doi: 10.1016/j.psychres.2017.01.006
  63. Sanada K, Montero-Marin J, Barcelo-Soler A, et al. Effects of mindfulness-based interventions on biomarkers and low-grade inflammation in patients with psychiatric disorders: a meta-analytic review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7):2484. Doi: 10.3390/ijms21072484
  64. Hilton L, Hempel S, Ewing B, et al. Mindfulness meditation for chronic pain: systematic review and meta-analysis. *Ann Behav Med*. 2017;51(2):199–213. Doi: 10.1007/S12160-016-9844-2
  65. Mascaro J, Singh V, Wehrmeyer K, et al. Randomized, wait-list controlled pilot study of app-delivered mindfulness for patients reporting chronic pain. *Pain Rep*. 2021;6(1):e924. Doi: 10.1097/pr9.0000000000000924
  66. Feng B, Hu X, Lu W, et al. Are mindfulness treatments effective for pain in cancer patients? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain*. 2022;26(1):61–76. Doi: 10.1002/ejp.1849
  67. Veronese N, Galvano D, D'Antiga F, et al. Interventions for reducing loneliness: an umbrella review of intervention studies. *Health Soc Care Community*.

- 2021;29(5):e89–e96.  
Doi: 10.1111/hsc.13248
68. Brown SL, Hughes M, Campbell S, Cherry MG. Could worry and rumination mediate relationships between self-compassion and psychological distress in breast cancer survivors? *Clin Psychol Psychother.* 2020;27(1):1–10.  
Doi: 10.1002/cpp.2399
69. Kechter A, Amaro H, Black DS. Reporting of treatment fidelity in mindfulness-based intervention trials: a review and new tool using NIH Behavior Change Consortium guidelines. *Mindfulness.* 2019;10:215–233. Doi: 10.1007/s12671-018-0974-4
70. Lutz A, Slagter H, Dunne JD, Davidson RJ. Attention regulation and monitoring in meditation. *Trends Cogn Sci.* 2008;12(4):163–169.  
Doi: 10.1016/j.tics.2008.01.005
71. Davidson R, Kaszniak A. Conceptual and methodological issues in research on mindfulness and meditation. *Am Psychol.* 2015;70(7):581–592.  
Doi: 10.1037/a0039512
72. Olano HA, Kachan D, Tannenbaum SL, et al. Engagement in mindfulness practices by U.S. adults: sociodemographic barriers. *J Altern Complement Med.* 2015;21(2):100–102.  
Doi: 10.1089/acm.2014.0269
73. Prouix J, Croff R, Oken B, et al. Considerations for research and development of culturally relevant mindfulness interventions in American minority communities. *Mindfulness.* 2018;9:361–370.  
Doi: 10.1007/s12671-017-0785-z

## В новых исследованиях изучают риск COVID-19 среди онкологических больных

Оригинальная версия статьи: CA Cancer J Clin 2022; 72(4):305–307 © 2020 American Cancer Society.

**Мы полагаем, что вакцинация и ношение масок – это вклад каждого из нас в защиту этой уязвимой категории населения**

[онкологических больных. – Ред.].

**Charles Jiang,  
врач-онколог, MD, MPH**

**В** 22 новых исследованиях изучалось влияние COVID-19 на людей, перенесших рак. Одно из исследований, опубликованное в *Journal of National Cancer Institute (JNCI)* (doi: 10.1093/jnci/djab012), анализировало наличие у бывших онкологических больных медицинских факторов, способствующих тяжелому течению COVID-19. В другом исследовании, опубликованном в *Journal of National Comprehensive Cancer Network (JNCCN)* (doi:10.6004/jnccn.2021.7113), сравнивалась частота нежелательных побочных эффектов вакцинации против SARS-CoV-2 у пациентов с наличием/отсутствием онкологического диагноза в анамнезе.

Результаты обоих исследований должны помочь убедить людей, перенесших онкологические заболевания, в безопасности вакцинации и предупредить их о повышенном риске неблагоприятных исходов при инфицировании SARS-CoV-2.

### Детали и результаты исследований

Для исследования, опубликованного в JNCI, ученые из Онкологического центра Розуэлла Парка (Roswell Park Comprehensive Cancer Center) и Американского противоракового общества (American Cancer Society, ACS) использовали данные

Национальных опросов о состоянии здоровья (National Health Interview Survey) за период с 2016 по 2018 г. Они выявили 6411 пациентов, перенесших онкологические заболевания, и 77 748 взрослых американцев без онкологии в анамнезе. В исследование не вошли почти 3 тыс. пациентов с раком кожи (кроме меланомы) и те, у кого рак был диагностирован в возрасте до 18 лет. Исследование включало такие социодемографические характеристики участников, как место жительства, возраст, пол, расовая/этническая принадлежность, уровень образования, наличие медицинской страховки и уровень доходов.

Исследователи обнаружили, что 56,4 % бывших онкологических больных имели 1 или более факторов, которые, как установили предыдущие исследования, ассоциировались с тяжелым течением COVID-19, а 22,9 % имели по крайней мере 2 таких фактора. В отличие от них только 41,6 % людей без онкологических заболеваний в анамнезе имели 1 такой фактор и всего 10,8 % сообщили о наличии 2 и более факторов риска. Среди онкологических больных наиболее распространенным фактором риска было ожирение (30,8 %), затем следовали сердечные заболевания (25,1 %), диабет (17,0 %), хроническая обструктивная болезнь легких (9,2 %) и хронические заболевания почек (5,6 %).

Среди бывших онкологических больных большее число факторов риска было отмечено у пожилых людей. Среди лиц в возрасте от 18 до 44 лет 47,6 % имели по крайней мере 1 заболевание, способствующее тяжелому течению COVID-19, и этот процент возрастал в возрастных группах 45–65 и 66–84 года до 51,6 % и 61,2 % соответственно. Среди лиц, имевших как

### КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- В большинство клинических исследований, изучавших эффективность и безопасность вакцин против SARS-CoV-2, не включали пациентов с онкологическими заболеваниями, несмотря на то что они имеют повышенный риск заражения этим вирусом.
- Разница в частоте побочных эффектов вакцинации между онкологическими больными и другими категориями населения незначительна.
- Заболевания и нарушения, ассоциирующиеся с тяжелым течением COVID-19, чаще встречаются у людей, перенесших онкологические заболевания, по сравнению с лицами, не имеющими в анамнезе онкологических диагнозов.

минимум 1 фактор риска, было больше мужчин, чем женщин (59,9 % vs 54,0 %, соответственно). Большее число факторов риска также ассоциировалось с уровнем образования: по крайней мере 1 фактор риска присутствовал у 68,0 % пациентов, не имевших среднего образования, и только у 52,7 % пациентов со средним и высшим образованием. Среди пациентов как минимум с 1 фактором риска преобладали латино- (61,4 %) и афроамериканцы (67,2 %), тогда как доля неиспаноязычных белых американцев составила 55,2 %. Преобладание факторов риска было обратно пропорционально семейному уровню доходов (71,7 % среди тех, кто находится за чертой федерального уровня бедности) и было самым высоким среди южан (59,2 %) и жителей Сред-

него Запада (58,3 %). Распространенность неблагоприятных заболеваний среди лиц моложе 65 лет была выше у тех, кто имел только государственное страхование, чем у застрахованных в частных компаниях (71,2% vs 48,1%). Число факторов риска было выше среди пациентов, перенесших рак почки, печени и матки (73,9, 71,8 и 71,5 % соответственно). Социодемографические характеристики существенно влияли на наличие факторов риска тяжелого течения COVID-19 как для бывших онкологических пациентов, так и для лиц, не страдающих онкологическими заболеваниями, хотя процент распространенности был выше среди первых по всем уровням социально-демографических характеристик.

В статье, опубликованной в JNCN, авторы отметили, что большинство клинических исследований, посвященных безопасности и эффективности вакцин против SARS-CoV-2, исключали онкологических пациентов из числа участников, несмотря на то что они имеют повышенный риск заражения и тяжелого течения болезни. С 16 февраля по 15 мая 2021 г. в проспективное наблюдательное исследование, проводимое в Онкологическом центре Фокс Чейз (Fox Chase Cancer Center) в Филадельфии (штат Пенсильвания), были включены 2033 участника. Каждый получил 2 дозы вакцины Pfizer BNT162b2 с интервалом 3 нед. Участники исследования прошли 2 опроса. Первый опрос был посвящен побочным эффектам после 1-й дозы вакцины и проводился непосредственно во время получения пациентами 2-й дозы (его прошли 1752 участника). Второй опрос проводился по телефону или онлайн примерно через 2 нед после получения участниками 2-й дозы; в этом опросе участвовали 1260 человек. Инфекцию COVID-19 до вакцинации перенесли 3,4 % участников. Из 1753 пациентов, прошедших по крайней мере один опрос, 570 не имели в анамнезе онкологических заболеваний, а 1183 перенесли рак, из них 211 находились на активном лечении (включая хирургическое вмешательство, химио-, лучевую, иммунную, таргетную

терапию или гормональную терапию). Из 1183 пациентов с онкологией 92,5 % имели солидные злокачественные опухоли и 7,5 % – гематологические злокачественные образования. Участники с онкологическими диагнозами в целом были старше (средний возраст 68 лет по сравнению с 66 годами в контрольной группе), среди них было больше мужчин (42,2 % vs 31,9 %) и преобладали афроамериканцы (20,0 % vs 9,8 %).

Частота развития побочных симптомов после вакцинации была сходной в обеих группах (73,3 % в онкологической группе и 72,5 % в контрольной) без каких-либо различий после 1-й и 2-й дозы. Наиболее частыми симптомами среди онкологических пациентов после 2-й дозы вакцины были усталость, боль в суставах, повышение температуры тела, озноб, головные боли и тошнота.

Наиболее частой жалобой в обеих группах была боль в месте инъекции. Пациенты с онкологическими диагнозами сообщали об этой боли чуть реже, чем участники контрольной группы: 39,3 % и 43,9 % соответственно после 1-й дозы ( $p = 0,07$ ) и 42,5 % и 40,3 % соответственно после 2-й дозы ( $p = 0,45$ ). Пациенты, которые на момент вакцинации проходили активную противоопухолевую терапию, гораздо реже сообщали о боли в месте инъекции по сравнению с теми, кто в этот период лечения не проходил (30,0 % и 41,4 % соответственно,  $p = 0,002$ ). Пациенты с онкологическими диагнозами несколько чаще сообщали о генерализованной мышечной боли, чем участники контрольной группы (16,5 % и 11,9 % соответственно,  $p = 0,012$ ), однако у последних эта боль длилась дольше (в среднем 2,2 дня vs 3,0 дня,  $p = 0,04$ ). Частота других поствакцинальных симптомов, таких как боль в суставах, лихорадка, озноб, головные боли и тошнота, была сходной в обеих группах.

### Интерпретация результатов исследования

Ведущий автор опубликованного в JNCI исследования Changchuan (Charles) Jiang,

участник последипломной программы по гематологической онкологии в Онкологическом центре Розуэлла Парка в Буффало (штат Нью-Йорк), считает, что, по общему мнению его исследовательской группы, результаты их работы важны, поскольку позволяют информировать население и официальных лиц о возможности предотвращения как самого заболевания COVID-19, так и его тяжелого течения, путем внедрения таких мер, как стратификация риска при проведении вакцинации: «В частности, наше исследование подчеркивает необходимость защиты пациентов, перенесших рак, от заражения COVID-19 в лечебных учреждениях, а также свидетельствует о важности вакцинации как самих пациентов, так и лиц, находящихся с ними в контакте: родственников и работников здравоохранения».

Особую тревогу вызывает тот факт, что среди бывших онкологических больных наблюдается устойчивый рост хронических заболеваний, говорит доктор С. Jiang. «Наши данные лишней раз напоминают, что пациенты, перенесшие рак, особенно уязвимы для таких инфекций, как COVID-19, по многим причинам, которые могут показаться не связанными с онкологией», – добавляет он.

Соавтор опубликованного в JNCN исследования Eric M. Horwitz, профессор и руководитель отделения лучевой терапии в Онкологическом центре Фокс Чейз в Филадельфии (штат Пенсильвания), говорит, что их исследование важно, поскольку в нем участвовали люди, особенно уязвимые для COVID-19, которым вакцинация может принести наибольшую пользу. «К сожалению, существует такое количество ложной информации, касающейся вакцинации и COVID-19, что любое исследование, которое может убедить людей вакцинироваться, чрезвычайно важно. Были и остаются огромные опасения относительно применения вакцины у людей с диагнозом «рак», однако мы надеемся, что благодаря нашему исследованию люди узнают, что вакцина хорошо переносится и что онкологические больные могут получать ее так же, как и все

остальные», – добавляет профессор E.M. Horwitz. По его мнению, это исследование будет способствовать преодолению страха онкологических больных перед вакцинацией, поскольку они смогут убедиться, что риск побочных эффектов у них не выше, чем у других людей. «Я всегда говорю своим пациентам, что помимо лечения от рака одна из важнейших вещей, которую они могут

сделать для своего здоровья, – это вакцинироваться», – добавляет профессор E.M. Horwitz.

С ним соглашается доктор C. Jiang: «Из-за некорректной информации мы сталкиваемся со все большими колебаниями и нежеланием соблюдать клинические руководства. Наше исследование послужит напоминанием о том, что онко-

логические больные нуждаются в защите от COVID-19 с помощью вакцинации и создания коллективного иммунитета, особенно потому, что они имеют повышенный риск тяжелого течения COVID-19, а их иммунный ответ на вакцину может быть недостаточно сильным... Мы полагаем, что вакцинация и ношение масок – это вклад каждого из нас в защиту этой уязвимой категории населения».

doi: 10.3322/caac.21747

## Методы помощи в отказе от курения отстают от скрининга рака легкого

Оригинальная версия статьи: CA Cancer J Clin 2022; 72(5):405–406 © 2020 American Cancer Society.

Результаты недавно проведенного исследования свидетельствуют о существовании большого разрыва между скринингом рака легкого и использованием эффективных методов отказа от курения, которые должны являться частью программ в учреждениях по онкологическому скринингу легких. Хотя большинство лечебных учреждений отвечают минимальным скрининговым требованиям для возмещения расходов Центров, оказывающих услуги по программам Medicare и Medicaid (Centers for Medicare & Medicaid Services, CMS), лишь немногие следуют практике отказа от курения, необходимой для получения статуса передового центра скрининга рака легких Фонда GO<sub>2</sub> (GO<sub>2</sub> Foundation for Lung Cancer). В частности, Фонд GO<sub>2</sub> требует, чтобы пациенты, проходящие скрининг в каком-либо медицинском учреждении, направлялись для участия в комплексных программах по борьбе с курением в том же центре или в другой организации. Эта услуга включена в клинические руководства по скринингу рака легкого, разработанные такими организациями, как

Американская рабочая группа по профилактическим услугам (US Preventive Services Task Force, USPSTF) и Американское противораковое общество (American Cancer Society, ACS). Исследование было ориентировано на медицинские учреждения штата Техас и опубликовано в журнале Cancer (doi: 10.1002/cncr.34145).

### Детали исследования

Исследователи использовали базы данных Американской коллегии радиологов (American College of Radiology) и Фонда GO<sub>2</sub>, ранее называвшегося «Альянс против рака легкого» (Lung Cancer Alliance), чтобы определить медицинские центры в штате Техас, предлагавшие услуги по скринингу рака легкого с 2016 по 2018 г.

Выявлено 87 таких центров, с которыми авторы исследования связывались по телефону или электронной почте с февраля по ноябрь 2019 г. и предлагали координаторам или ответственным за программу скрининга ответить на ряд вопросов.

Из 30 вопросов 11 касались условий проведения скрининга в данном медицинском учреждении, количества обслуживаемых пациентов и связи с образовательными заведениями; 6 вопросов были посвящены совместному принятию решения о скрининге рака легкого; еще 11 вопросов были связаны с методами борьбы с курением.

Для оценки распространенности курения все медицинские учреждения были подразделены в зависимости от уровня частоты курения в данном конкретном округе. Исследователи использовали выборку с максимальной вариацией, чтобы убедиться, что они охватили как городские, так и сельские медицинские учреждения в разных регионах штата.

### КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Большинство (81 %) медицинских центров, которые проводят скрининг рака легкого, не предоставляют своим пациентам консультации по отказу от курения и 85 % не дают рекомендаций по использованию лекарственных средств для борьбы с тягой к курению. Большинство курильщиков не обращались в онлайн-службы по прекращению курения (68 %) или по телефону (68 %).
- Существуют значительные пробелы в соблюдении рекомендаций по борьбе с курением, включенных в клинические руководства по скринингу рака легкого.

### Результаты исследования

Из 87 медицинских центров штата Техас, приглашенных принять участие в исследовании, полностью прошли опрос 63 (включая медицинские центры при университетах). Пятьдесят восемь (92 %) медицинских учреждений сообщили, что используют классификацию Lung-RADS для оценки узлов, 57 (90 %) отметили, что направляют свои данные в регистр, одобренный CMS.

В большинстве (90 %) скрининговых центров сообщили, что всегда задают вопрос пациентам об их статусе курения на данный момент, и в 88 % – что узнают у бывших курильщиков, сколько лет назад они бросили курить. Около 50 % учреждений информировали, что всегда рассчитывают количество пачка/лет (pack-years). Кроме того, большинство (86 %) центров старались убедиться, что



Фото: ©Mike\_shots/Shutterstock

пациент проходил консультации и посещал врача для совместного обсуждения решения об отказе от курения. В то же время большинство центров признали, что никогда не направляли пациентов в местные службы помощи отказу от курения (68 %) или на горячую линию (77 %), а 85 % никогда не предлагали пациентам воспользоваться медикаментозными методами для устранения тяги к табаку.

Скрининговые центры передового опыта Фонда GO<sub>2</sub> гораздо чаще направляли пациентов в службы помощи отказу от курения ( $p = 0,002$ ), оценивали готовность пациентов бросить курить ( $p = 0,008$ ), рассчитывали количественный индекс курения ( $p = 0,01$ ), а также уточняли, проходил ли пациент соответствующую консультацию по принятию совместного с врачом решения об отказе от курения.

## Интерпретация результатов исследования

По словам ведущего автора исследования Лизы М. Левенштейн (Lisa M. Lowenstein), профессора-ассистента по изучению услуг здравоохранения Онкологического центра М.Д. Андерсона Техасского университета в Хьюстоне, это первое исследование, в котором анализировалось соответствие медицинских учреждений, проводящих скрининг, требованиям CMS для скрининга рака легкого и дополнительным рекомендациям, включенным в клинические руководства USPSTF и ACS. Исследование отличается от предыдущих, которые включали только медицинские учреждения, признанные Фондом GO<sub>2</sub> центрами передового опыта. По мнению Лизы М. Левенштейн, «это – крупные, часто связанные с университетами центры, у которых есть ресурсы, чтобы делать больше, чем другие медицинские учреждения. Именно поэтому важно было изучить репрезентативную выборку скрининговых центров и сравнить их с центрами передового опыта Фонда GO<sub>2</sub>».

Доктор Л.М. Левенштейн говорит, что важнейшим выводом исследования является то, что медицинские учреждения, проводящие скрининг, соответствуют большинству требований CMS, которые необходимы для страхового возмещения этой услуги, однако не выполняют рекомендации по направлению пациентов в службы поддержки и помощи желающих бросить курить одновременно с прохождением скрининга. «Многие центры, предлагающие услуги скрининга, могут не иметь достаточной инфраструктуры и возможностей для направления пациентов в службы поддержки отказа от курения. Исторически эти учреждения были предназначены только для проведения скрининга, например, маммографии. Программа национального страхового покрытия CMS изменила эту ситуацию, включив вмешательства, способствующие отказу от курения, в требования, предъявляемые к медицинским учреждениям, проводящим скрининг. Однако маловероятно, что эти учреждения имеют клинические структуры для предоставления других профилактических услуг», – считает она.

Научный директор Исследовательской группы ACS по популяционным наукам в Кеннесо (штат Джорджия) Дж. Ли Вестмаас (J. Lee Westmaas) говорит, что сильной стороной исследования является его уникальный подход к получению информации непосредственно от представителей скрининговых центров о видах услуг по отказу от курения, которые они предоставляют пациентам, только что прошедшим скрининг, а также о том, получил ли пациент консультацию или помощь в принятии решения об отказе от курения до прохождения скрининга. «Мне не известны другие исследования, использовавшие подобный подход», – добавляет он.

По словам доктора Дж. Ли Вестмааса, результаты исследования подтверждают, что

клиницисты часто упускают шанс помочь людям, которые вынуждены проходить скрининг рака легкого из-за своей вредной привычки. «Мы уже знаем, что большинство курящих людей хотели бы отказаться от этой привычки, однако это слишком трудно для многих. К счастью, нам известно и то, что предоставление людям соответствующих ресурсов и дальнейшее наблюдение помогают достичь цели. Скрининг рака легкого дает отличную возможность помочь людям найти необходимые ресурсы и снизить бремя заболеваний, связанных с табакокурением среди тех, кто находится в группе риска», – считает он.

Хотя проведенные ранее исследования установили, что у курильщиков не меняется отношение к риску развития рака легкого и к собственному курению ни до, ни после скрининга, для этого есть причины. По словам доктора Дж. Ли Вестмааса, большинство центров на самом деле упускают момент и не предоставляют никаких возможностей и помощи людям в их попытках бросить курить.

Доктор Дж. Ли Вестмаас предупреждает, что сотрудники медицинских центров не должны считать, что человек, прошедший скрининг, автоматически изменит свои привычки, наоборот: «мы должны осознавать, что они захотят узнать, где и как можно получить помощь в отказе от курения, например, горячие линии, лекарственные средства и т.д.»

«Мы полагаем, что для снижения смертности от рака легкого система здравоохранения должна использовать различные формы сотрудничества, которые помогут пациентам пройти путь от ранней диагностики до лечения и будут всячески поощрять отказ от курения и соблюдение рекомендаций по прохождению ежегодного скрининга рака легкого», – заключает доктор Л.М. Левенштейн.

# Коммуникативные стратегии клиницистов, способствующие повышению охвата населения вакцинацией против вируса папилломы человека (систематический обзор)

Кэтрин Констейбл, MD<sup>1, 2</sup>; Кайл Фергюсон, PhD<sup>2</sup>; Джоуи Николсон, MLIS, MPH<sup>3</sup>; Гвендолен П. Квинн, PhD<sup>2, 4</sup>

<sup>1</sup>Отдел медицины Медицинского центра им. Лангона при Нью-Йоркском университете, Нью-Йорк;

<sup>2</sup>Отделение медицинской этики факультета общественного здоровья Медицинской школы Гроссмана Нью-Йоркского университета, Нью-Йорк;

<sup>3</sup>Библиотека наук о здоровье Нью-Йоркского университета, Медицинская школа Гроссмана Нью-Йоркского университета, Нью-Йорк;

<sup>4</sup>Отделение акушерства и гинекологии Медицинского центра им. Лангона при Нью-Йоркском университете, Нью-Йорк

## Оригинальная версия статьи:

CA Cancer J Clin 2022 Nov;72(6): 561–569.

Онлайн-версия до публикации 2022 Jun 16.

© 2022 Авторы. CA: A Cancer Journal For Clinicians, опубликовано Wiley Periodicals LLC от имени Американского противоракового общества. Статья находится в свободном доступе и публикуется по лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs; разрешается ее использование и распространение в любой среде при условии, что оригинальная статья цитируется надлежащим образом, используется в некоммерческих целях и не содержит модификаций и адаптаций.

doi: 10.3322/caac.21753.

Доступно онлайн по адресу: [cancerjournal.com](http://cancerjournal.com)

**Аннотация.** С вирусом папилломы человека (ВПЧ) связывают 35 тыс. новых случаев рака, ежегодно диагностируемых в США как у женщин, так и у мужчин. Gardasil-9 (Merck & Company), единственная доступная сейчас в США вакцина против ВПЧ, почти на 100% эффективна в профилактике предраковых заболеваний, вызванных онкогенными типами ВПЧ. Тем не менее только половина подростков в США проходит вакцинацию против ВПЧ в соответствии с графиком. Хорошо известно, что рекомендации лечащих врачей играют значительную роль в принятии родителями решения о вакцинации их детей. Массив публикаций, посвященных отдельным коммуникативным стратегиям, способствующим увеличению охвата вакцинацией против ВПЧ, растет. Необходим подробный обзор данных по каждой из этих стратегий. Авторы провели поиск публикаций, посвященных исследованиям связи между определенными коммуникативными стратегиями и увеличением числа вакцинаций против ВПЧ, по базам данных PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, PsycINFO, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, Web of Science (регистрационный номер PROSPERO CRD42020107602). В окончательный анализ были включены 46 исследований. Авторы выделили 2 основные стратегии с убедительными доказательствами их положительного влияния на охват подростков вакцинацией против ВПЧ: *убедительные рекомендации и презумптивные рекомендации*. Доказательства причинно-следственной связи между использованием этих стратегий и улучшением показателей вакцинации были ограничены небольшим количеством рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Необходимо дальнейшее изучение роли таких стратегий, как мотивационные интервью и информирование пациентов о профилактическом эффекте вакцины против рака.

**Ключевые слова:** клиницисты, коммуникация, вирус папилломы человека, вакцинация

## Введение

Вакцина против вируса папилломы человека (ВПЧ), которая была одобрена Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (US Food and Drug Administration, FDA) в 2006 г., продемонстрировала способность предотвращать предраковые изменения и развитие злокачественных новообразований, ассоциированных с ВПЧ.<sup>1–3</sup> Вакцина рекомендована для плановой вакцинации детей в возрасте 11–12 лет и даже 9 лет.<sup>4, 5</sup> В США каждый год регистрируются 34 800 новых случаев рака, ассоциированных с ВПЧ, большинство из которых — опухоли шейки матки и ротоглотки, однако в это число входят также опухоли анального канала, влагалища, вульвы и полового члена.<sup>6</sup> ВПЧ-ассоциированные опухоли ротоглотки, не выявляемые с помощью обычного скрининга, сейчас превосходят по распространенности



рак шейки матки, и их число в США постоянно растет.<sup>7</sup> Исследования свидетельствуют о полной эрадикации 2 онкогенных типов вируса, которые являются мишенями для ранних ВПЧ-вакцин (ВПЧ16 и ВПЧ18) в тех странах, где существует высокий охват населения вакцинацией.<sup>8</sup> Тем не менее текущие оценки показывают, что только 54 % американских подростков прошли полную вакцинацию (вакцина против ВПЧ назначается в 2 дозах для большинства из тех, кто получает 1-ю дозу в возрасте 9–14 лет, или в 3 дозах для тех, кого начинают вакцинировать в возрасте 15–45 лет, или для пациентов с иммунодефицитом).<sup>9</sup> Хотя за последние десятилетия был достигнут определенный прогресс, охват вакцинацией все еще отстает от реальных потребностей общества, а также от рекомендаций Консультативного комитета по иммунизационным практикам (Advisory Committee on Immunization Practices).<sup>10</sup>

Опасения родителей по поводу безопасности, а также слухи, сопровождающие вакцинацию против вируса, передаваемого половым путем, не способствуют высокому доверию к вакцине против ВПЧ и препятствуют увеличению показателей вакцинации.<sup>11–13</sup> Результатом этого недоверия является недостаточно активная поддержка вакцинации со стороны некоторых врачей, которые могут опасаться негативной реакции родителей.<sup>14</sup> Это тревожный факт, поскольку именно врачи первичного звена являются для пациентов наиболее надежным источником информации, касающейся вакцинации против ВПЧ.<sup>15</sup> Кроме того, исследования показали, что врачи оказывают непосредственное влияние на решение родителей относительно вакцинации.<sup>16, 17</sup> Количество публикаций, посвященных влиянию коммуникативных стратегий клиницистов на принятие решения о вакцинации против ВПЧ, постоянно растет. Исследователи изучали различные аспекты общения врачей с пациентами на тему вакцинации против ВПЧ, включая убедительность рекомендаций, глубину дискуссий, методы мотивационных опросов и др. Цель этого обзора заключается в том, чтобы установить, какие стратегии являются оптимальными для повышения охвата населения вакцинацией, какие из них должны использоваться клиницистами и какие заслуживают дальнейшего исследования. Идея, лежащая в основе этого обзора, состоит в том, что внедрение доказательных методов в клиническую практику должно способствовать расширению успешной коммуникации врачей с пациентами и их представителями.

## Методы

Системный поиск разработан совместно ведущим автором и его коллегами, имеющими опыт составления систематических обзоров. Поиск проведен по 6 базам данных PubMed/MEDLINE, EMBASE через платформу Ovid (Wolters Kluwer), Cochrane Central через Ovid, PsychINFO через Ovid, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature через EBSCO Information Services и Web of Science Complete Collection. Методы поиска включали просмотр всех заго-

ловков и списков ключевых слов, имеющих отношение к таким понятиям, как *коммуникативные стратегии клиницистов/работников здравоохранения и вакцинация против ВПЧ*. Все поисковые стратегии по всем базам данных доступны онлайн в разделе Supporting Information. Поиск не имел ограничений по дате или языку публикаций и был проведен по каждой базе данных с момента ее создания до 12 декабря 2018 г., после чего он был обновлен по состоянию на 7 февраля 2022 г.

## Отбор исследований

Мы использовали двухступенчатый метод, описанный в Кокрановском руководстве (Cochrane handbook), и программное обеспечение Covidence для отбора интересующих нас исследований. На первом этапе 2 независимых эксперта просматривали заголовки и аннотации публикаций, имеющих отношение к нашей теме. Релевантными считались исследования, описывающие коммуникативные стратегии, применяемые клиницистами (лицензированными, самостоятельно практикующими врачами и медсестрами). Хотя в практику вакцинации могут быть вовлечены и другие медицинские и административные работники, наша цель состояла в оценке стратегий, которые могли бы быть рекомендованы для использования клиницистами при непосредственном контакте с пациентами на приеме. Все разногласия в отборе публикаций устранялись путем обсуждения.

На уровне просмотра полных текстов статей мы использовали тот же метод участия 2 экспертов, которые оценивали публикации на предмет соответствия критериям включения в анализ. Мы исключили исследования, в которых не рассматривались особые стратегии коммуникации, которые описывали или оценивали влияние клиницистов, но не уточняли содержание или стиль коммуникации, и которые не включали использование вакцин как отдельный результат, оцениваемый по любым источникам (данные клиник или биллинга, самоотчеты пациентов или их родителей, отражающие намерение вакцинироваться, мнение врача). Мы ограничили наш обзор Соединенными Штатами, поскольку проблемы, связанные с вакцинацией против ВПЧ, существенно различаются в разных странах. Все разногласия в отборе после прочтения полного текста публикаций устранялись путем обсуждения. Третий эксперт оценивал окончательно отобранные исследования на предмет соответствия критериям включения или исключения (табл. 1).

## Извлечение данных

Данные отбирались 2 экспертами, которые для точности перепроверяли друг друга. Были извлечены и обобщены сведения по коммуникативным стратегиям, использованию вакцины, дизайну исследования, месту проведения, выборке населения, количеству участников исследования, основным результатам и выводам. Мы разработали определенную систему обозначений, чтобы подчеркнуть темы, возникшие в результате анализа коммуникативных стратегий. Выделены следующие категории рекомендаций:

**Таблица 1. Критерии включения и исключения**

Критерии	Включение	Исключение
Коммуникативная стратегия клинициста	<p>Определение: коммуникация между врачом или медсестрой и пациентом во время планового приема</p> <p>Описывает содержание и/или стиль коммуникации</p>	<p>Коммуникация, исключая непосредственное взаимодействие с пациентом (например, печатные или интернет-материалы)</p> <p>Сообщения о рекомендациях, данных пациентам, при отсутствии описания содержания и стиля беседы</p>
Охват вакцинацией	<p>Коммуникация клиницистов с родителями или непосредственно с подростками/взрослыми пациентами</p> <p>Определение: клиническая документация и/или сообщения клиницистов/ родителей пациентов о начале или завершении вакцинационной серии; сообщения о намерении вакцинироваться; оценка клиницистами влияния коммуникации на показатели вакцинации; общие показатели вакцинации в клинике</p>	

убедительные, презумптивные, персонализированные, подробное обсуждение, подчеркивание благоприятного соотношения «польза/риск», мотивационное интервью.

### Оценка качества

Качество оценивалось с использованием Инструмента оценки смешанных методов (Mixed Methods Appraisal Tool, ММАТ).<sup>18</sup> Все включенные исследования соответствовали критериям отбора, обобщенным в 2 вопросах: «Четко ли сформулированы вопросы исследования?» и «Позволяют ли собранные данные ответить на эти вопросы?». Исследования ранжировали на основе ответов на 5 вопросов для каждого типа исследования в соответствии с критериями ММАТ. Результаты были проиндексированы звездочками (\*): например, 5 звездочек — исследование соответствует критериям качества на 100 % (высокое качество данных); 3 — соответствие критериям качества не превышает 60 % (среднее качество данных); 1 — выполнены 20 % критериев качества (низкое качество данных) (см. табл. S1).

### Результаты и их значение

Поиск по базам данных первоначально позволил получить 5294 ссылки. После автоматизированного удаления дубликатов исследований (1985) оставшиеся 3309 публикаций были просмотрены на предмет релевантности заголовков/аннотаций. После исключения 3203 публикаций, которые не относились к делу, 106 исследований были отобраны для анализа полного текста на соответствие критериям обзора. Детали процесса в соответствии с Предпочтительными пунктами для составления систематических обзоров и мета-анализов (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis, PRISMA) представлены на диаграмме (рис. 1).

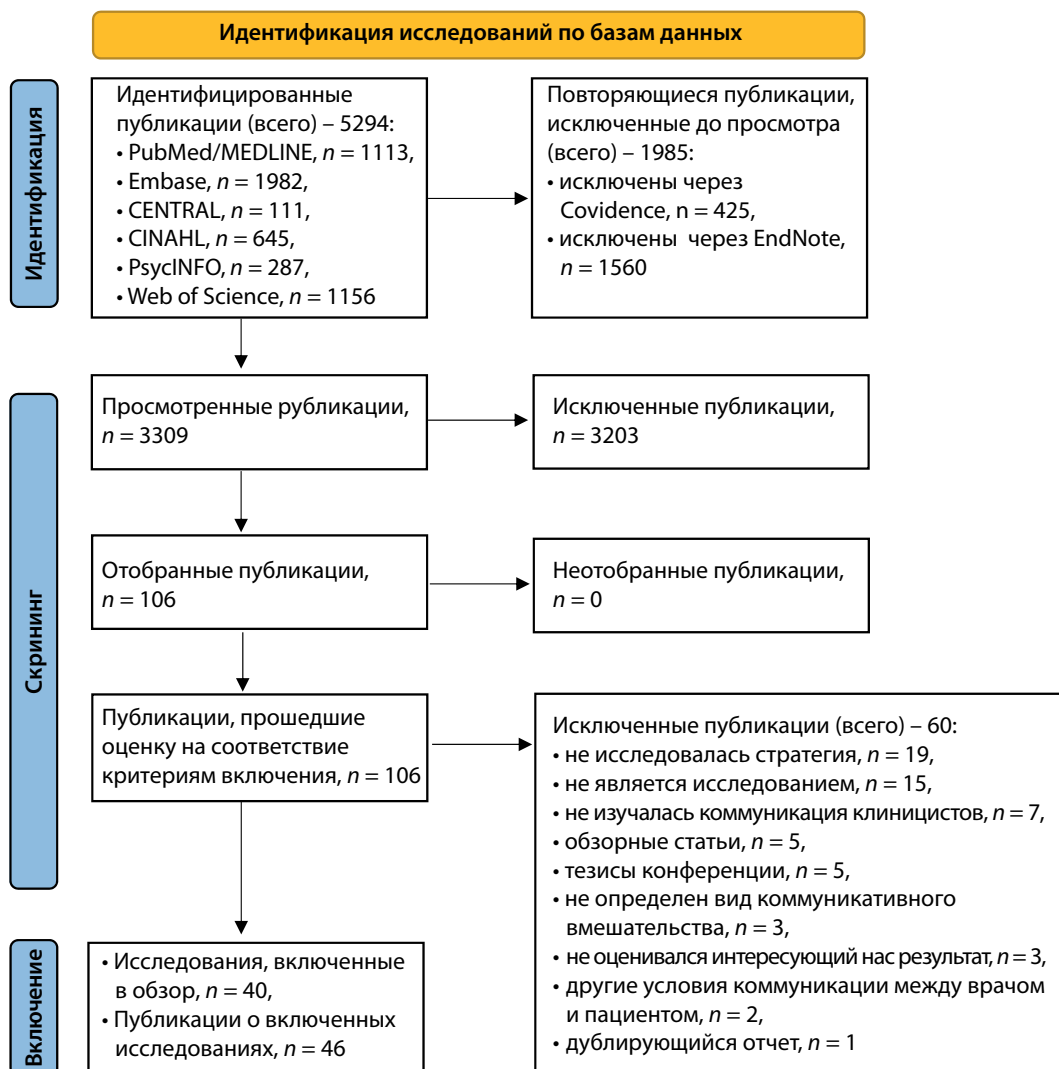
В обзор были включены 40 исследований и 46 отчетов об исследованиях, описывающих отношения между коммуникативными стратегиями клиницистов и использованием вакцины против ВПЧ. Выявлено несколько отчетов

об одном и том же исследовании. За исключением 1 исследования, которое было разделено на 2 отчета о пациентах мужского и женского пола, оба включены в основную таблицу — 1 первичный отчет по каждому исследованию включен в основную часть таблицы S2, а дополнительные отчеты того же исследования были сопоставлены ниже (табл. S3). Мы представили все исследования, которые соответствовали нашим критериям включения в табл. 2; отчеты об этих исследованиях указаны в той же таблице.<sup>16, 17, 19–62</sup>

В большинстве исследований (24 из 40) изучались выборки родителей пациентов-подростков, сформированные на основе баз данных клиник. Возраст пациентов варьировался от 9 до 26 лет, но большинство были несовершеннолетними, и родители дали согласие на вакцинацию. Одиннадцать исследований включали группы населения, традиционно не получающие достаточного медицинского обслуживания, 3 из них проводились среди иммигрантов. В 12 исследованиях провели опросы, в которых использовали национально репрезентативные выборки. В большинстве исследований участвовали родители подростков обоего пола. Следует отметить, что самые ранние исследования, соответствующие критериям включения, датировались 2011 г., т.е. годом, когда Консультативный комитет по иммунизационным практикам обновил свои рекомендации, включив в них мужчин. Небольшое число исследований включало только женщин (9 исследований), и только 2 исследования были посвящены исключительно лицам мужского пола. Большинство (32 из 40) исследований имело количественный или смешанный дизайн. Коммуникативные стратегии, идентифицированные в этом обзоре, представлены в табл. 1.

### Доказательства эффективности убедительных рекомендаций клиницистов

Стратегию с наилучшей доказательной базой для повышения охвата населения вакцинацией авторы обзора назвали «убедительными рекомендациями» ( $N = 20$  исследований; 22 отчета об исследованиях, включенных в обзор).



**Рис. 1.** Диаграмма, представляющая этапы отбора статей для включения в анализ (источник: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 2021; 372:n71. Doi:10.1136/bmj.n71 (открытый доступ). Copyright © 2021, BMJ Publishing Group Ltd.)

Все исследования за исключением 1 были высокого качества (80–100 % соответствия критериям качества). Единственное исследование в этой категории с отрицательным результатом было ограничено малым числом клиницистов, которые давали «убедительные рекомендации» (5 из 75), однако даже это исследование показало статистически незначимую тенденцию к повышению охвата вакцинацией при использовании убедительных рекомендаций (26, 31 и 40 % для слабых, умеренных и убедительных рекомендаций соответственно).<sup>34</sup> Примечательно, что большинство исследований в этой категории оценивали силу рекомендаций клиницистов в опросах либо как дихотомическую переменную, либо по шкале Ликерта, с ограниченной интерпретацией понятия «убедительность» и пониманием того, относилось ли это к стилю или содержанию рекомендаций.

Понятие «убедительные рекомендации» можно истолковать как рекомендации, данные уверенным тоном, и в то же время включающие рациональные доводы. Например, в одном из исследований были приведены следующие аргументы врача:

*«Один из факторов, который заставляет людей согласиться на вакцинацию, это убедительная рекомендация врача. Поэтому, если вместо того, чтобы сказать «может быть, вы хотите сделать сегодня прививку», врач скажет: «Я вижу, у вас сегодня прививка по графику, и мы рекомендуем всем нашим пациентам делать прививки своевременно потому-то и потому-то», пациент согласится на прививку с большей вероятностью, поскольку его врач уверен в ее пользе».*<sup>19</sup>

В другом исследовании, проведенном с использованием смешанных методов, сообщалось, что практикующая мед-

**Таблица 2. Категории коммуникативных стратегий с сильной и слабой доказательной базой**

Стратегия	Определение	Исследования
<b>Сильная доказательная база</b>		
Убедительная рекомендация	Уверенная аргументированная речь и/или настойчивость	O. Ariyo; <sup>19</sup> B. Brown, M.I. Gabra и H. Pellman; <sup>20</sup> S.J. Clark, A.E. Cowan, S.L. Filipp и соавт.; <sup>21</sup> A.F. Dempsey, J. Pyrzanowski, S. Lockhart и соавт.; <sup>62</sup> A.F. Dempsey, J. Pyrzanowski, E.J. Campagna и соавт.; <sup>22a</sup> K.L. Donahue, K.S. Hendrix, L.A. Sturm и G.D. Zimet; <sup>23</sup> L.Y. Fu, G.D. Zimet, C.A. Latkin и J.G. Joseph; <sup>24</sup> J.M. Garbutt, S. Dodd, E. Walling и соавт.; <sup>25</sup> M.B. Gilkey и A.L. McRee; <sup>16</sup> L.S. Greenfield, L.C. Page, M. Kay и соавт.; <sup>26</sup> R. Gunn, L.K. Ferrara, C. Dickinson и соавт.; <sup>27</sup> A. Kempe, S.T. O'Leary, L.E. Markowitz и соавт.; <sup>28</sup> M.L. Kornides, A.L. McRee и M.B. Gilkey; <sup>29</sup> S.L. Rosenthal, T.W. Weiss, G.D. Zimet и соавт.; <sup>30</sup> L.A. Shay, A.S. Baldwin, A.C. Betts и соавт.; <sup>31</sup> L.A. Shay, R.L. Street Jr, A.S. Baldwin и соавт.; <sup>32</sup> L.A. Shay, A.S. Baldwin, A.C. Betts и соавт.; <sup>31a</sup> S.A. Staras, S.T. Vadaparampil, R.P. Patel и E.A. Shenkman; <sup>33</sup> L. Sturm, K. Donahue, M. Kasting и соавт.; <sup>34</sup> N.A. Vielot, J.Y. Islam, B. Sanusi и соавт.; <sup>35</sup> M. Vu, R.A. Bednarczyk, C. Escoffery и соавт.; <sup>36</sup> A.R. Wilson, M. Hashibe, J. Bodson и соавт. <sup>37</sup>
Презумптивная рекомендация	Презумптивный/патерналистический тон; объединение в один ряд с другими подростковыми вакцинами и обсуждение в той же манере	T.A. Bernstein, M. Broome, J. Millman и соавт.; <sup>38</sup> N.T. Brewer, M.E. Hall, T.L. Malo и соавт.; <sup>39</sup> N.T. Brewer, C.G. Mitchell, S. Alton Dailey и соавт.; <sup>40</sup> E. Chuang, C. Cabrera, S. Mak и соавт.; <sup>41</sup> A.F. Dempsey и S.T. O'Leary; <sup>17</sup> A.F. Dempsey, J. Pyrzanowski, E.J. Campagna и соавт.; <sup>22a</sup> A.T. Fenton, T.J. Eun, J.A. Clark и R.B. Perkins; <sup>42</sup> A.T. Fenton, C. Orefice, T.J. Eun и соавт.; <sup>43</sup> J.M. Garbutt, S. Dodd, E. Walling и соавт.; <sup>25</sup> R. Gunn, L.K. Ferrara, C. Dickinson и соавт.; <sup>27</sup> C.C. Hughes, A.L. Jones, K.A. Feemster и A.G. Fiks; <sup>44</sup> A. Kempe, S.T. O'Leary, L.E. Markowitz и соавт.; <sup>28</sup> J.L. Moss, P.L. Reiter, B.K. Rimer и N.T. Brewer; <sup>45</sup> C.M. Rand, S.J. Schaffer, N. Dhepyasuwan и соавт.; <sup>46</sup> L. Sturm, K. Donahue, M. Kasting и соавт.; <sup>34</sup> P.G. Szilagyi, S.G. Humiston, A.J. Stephens-Shields и соавт.; <sup>47</sup> Wallace-Brodeur R., Li R., Davis W. и соавт. <sup>48</sup>
<b>Слабая доказательная база</b>		
Мотивационное интервью	Обсуждение с родителями подростков их беспокойства относительно вакцинации в партнерской манере	N.T. Brewer, M.E. Hall, T.L. Malo и соавт.; <sup>39</sup> A.F. Dempsey и S.T. O'Leary; <sup>17</sup> R.B. Perkins, L. Zisblatt, A. Legler и соавт.; <sup>49</sup> J.E. Reno, J. Thomas, J. Pyrzanowski и соавт.; <sup>50a</sup> J.E. Reno, S.T. O'Leary, J. Pyrzanowski и соавт.; <sup>51</sup> J.E. Reno, S. O'Leary, K. Garrett и соавт.; <sup>52a</sup> R. Wermers, T. Ostroski, D. Hagler <sup>53</sup>
Подробное обсуждение	Длительное обсуждение, большая сложность дискуссии	S.J. Clark, A.E. Cowan, S.L. Filipp и соавт.; <sup>54</sup> S.L. Goff, K.M. Mazor, S.J. Gagne и соавт.; <sup>55</sup> M.L. Kornides, H.B. Fontenot, A.L. McRee и соавт.; <sup>56</sup> C.M. Rand, S.J. Schaffer, S.G. Humiston и соавт.; <sup>57</sup> P.J. Smith, S. Stokley, R.A. Bednarczyk и соавт. <sup>58</sup>
Подчеркивание благоприятного соотношения пользы и риска	Приведение аргументов в пользу профилактики рака и/или ИППП; акцент на безопасности	A.B. Alexander, N. Stupiansky, M.A. Ott и соавт.; <sup>59</sup> O. Ariyo; <sup>19</sup> E. Chuang, C. Cabrera, S. Mak и соавт.; <sup>41</sup> P.M. Dailey и J.L. Krieger; <sup>60</sup> A.T. Fenton, T.J. Eun, J.A. Clark и R.B. Perkins; <sup>42</sup> A.T. Fenton, T.J. Eun, J.A. Clark и R.B. Perkins; <sup>16</sup> N.T. Brewer, M.E. Hall, T.L. Malo и соавт.; <sup>39</sup> D. Pierre-Victor, D.P. Stephens, R. Clarke и соавт.; <sup>61</sup> L.A. Shay, A.S. Baldwin, A.C. Betts и соавт.; <sup>31</sup> M. Vu, R.A. Bednarczyk, C. Escoffery и соавт. <sup>36</sup>
Персонализированная рекомендация	Приведение примеров из собственного опыта, например, вакцинация собственных детей	O. Ariyo; <sup>19</sup> J.M. Garbutt, S. Dodd, E. Walling и соавт.; <sup>25</sup> L. Sturm, K. Donahue, M. Kasting и соавт. <sup>34</sup>

<sup>a</sup>Отчеты об исследованиях, включенных в обзор.

**Сокращение:** ИППП – инфекция, передаваемая половым путем.

сестра описала стратегию, в которой «уверенные профессиональные рассуждения врача являются наиболее важным аспектом, который может повлиять на результат», особенно, если акцент делается на профилактике рака.<sup>27</sup> Приведенные в исследованиях транскрипты бесед врача и пациента также подчеркивают, что высказывания от 1-го лица являются важным аргументом в пользу убедительности рекомендаций («я настоятельно рекомендую сделать прививку до 18 лет»), в то время как

безличная форма рекомендаций («обычно такие прививки рекомендуются мальчикам») малоубедительна.<sup>34</sup> Авторы исследования не сообщают, использовались ли при безличных рекомендациях ссылки на какие-либо клинические руководства. L.A. Shay и соавт. также считают убедительными рекомендации от 1-го лица (я или мы), а также с использованием наречий и глаголов, выражающих личное отношение врача к тому, что он говорит (например, я настоятельно рекомендую).<sup>32</sup>

### Презумптивный стиль

Исследования также подтвердили увеличение охвата вакцинацией при использовании презумптивной коммуникационной стратегии ( $N = 16$  исследований, 17 публикаций). Из 16 исследований 13 были высокого качества. Два из этих исследований представляли собой РКИ, описывающие эффект коммуникативной подготовки врачей.<sup>39, 63</sup> В 1 исследовании клиники были случайным образом распределены на 3 группы: в которых коммуникативная подготовка не проводилась, в которых проводилась подготовка врачей с установкой (презумпцией) на то, что пациенты готовы вакцинироваться, и в которых врачей готовили к открытой дискуссии. Только во 2-й группе подготовка помогла увеличить число пациентов, готовых начать (но не завершить!) вакцинацию.<sup>39</sup> В другом РКИ оценивалось вмешательство, состоящее из 5 этапов, которое включало подготовку в области презумптивной коммуникации и мотивационного интервью в дополнение к другим инструментам, влияющим на принятие решения; исследование показало, что в группе, где врачи прошли такую подготовку, число пациентов, завершивших вакцинационную серию, возросло. Авторы исследования утверждают, что включение мотивационного интервью в коммуникативную подготовку врачей помогло объяснить более стабильное увеличение числа вакцинированных по сравнению с подготовкой, предоставленной N.T. Brewer и соавт.<sup>39</sup> В одном качественном исследовании описано использование таких слов, как «обязательный» и «необходимый», в определении презумптивной стратегии. В том же исследовании установлено, что ценностные утверждения, например, дискуссия о профилактике рака, не привели к увеличению охвата вакцинацией.<sup>42</sup> Презумптивные стратегии, чаще всего используемые клиницистами в исследованиях, включенных в обзор, привели не только к представлению рекомендаций в виде утверждений, не требующих ответа, но также к рассмотрению вакцины против ВПЧ в одном ряду с другими подростковыми вакцинами, что помогало устранить сомнения в использовании этой конкретной вакцины.<sup>25, 27, 34, 41, 44, 50, 57</sup> Например, в одном исследовании врач ввел пациенту вакцину против ВПЧ, сказав: «Сегодня получили тройку уколов. Вакцины, которые вы получаете, — это адасил, менактра и вакцина против ВПЧ».<sup>34</sup>

### Мотивационное интервью

В 4 исследованиях изучался эффект обучения клиницистов проведению мотивационного интервью и принятию совместного с пациентом решения, однако результаты были неоднозначными.<sup>39, 49, 50, 63</sup> Три из четырех исследований имели низкое качество доказательств (соответствие критериям качества 40–60 %). В исследовании высокого качества (РКИ, проведенном A.F. Dempsey и соавт.) изучали мотивационное интервьюирование как один из элементов 5-этапного вмешательства, связанного с увеличением числа инициаций и завершений серий вакцинации.<sup>63</sup> Мотивационные интервью воспринимались клиницистами,

участвовавшими в исследовании, как успешная стратегия. R.V. Perkins и соавт. также отметили положительный эффект мотивационного интервью в плане согласия на вакцинацию, однако вмешательство включало и другие компоненты, в том числе образовательные мероприятия, индивидуальную обратную связь и повышенные стимулы для увеличения показателей вакцинации.<sup>49</sup> Еще в 1 РКИ, в котором клиницисты были рандомизированы в 2 группы — использование презумптивной стратегии и обучение ведению дискуссий с использованием принципов совместного принятия решения, не было отмечено никакого эффекта во 2-й группе, в то же время в 1-й группе был достигнут положительный эффект в плане повышения охвата подростками вакцинацией.<sup>23</sup>

### Подробное обсуждение

В 5 исследованиях анализировали эффект более длительного и подробного обсуждения вопроса вакцинации с пациентами. В 2 исследованиях отмечена связь большей продолжительности дискуссии или возможности задавать вопросы с увеличением числа пациентов, согласившихся на вакцинацию.<sup>54, 58</sup> Еще в 1 исследовании не обнаружена связь между качеством коммуникации по отзывам пациентов (заинтересованное выслушивание, подробное объяснение, оценка рисков, достаточное время) и ростом числа вакцинаций.<sup>57</sup> В одном из исследований использование специальных терминов и большего количества слов не привело к увеличению вакцинаций.<sup>55</sup>

### Подчеркивание благоприятного соотношения пользы и риска

Данные об упоминании в беседе с пациентом профилактического эффекта вакцинации в отношении рака и инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), были противоречивыми. Два исследования, оценивавшие методом опроса эффект коммуникативной стратегии, одобренной Центрами по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention), включали профилактическую роль вакцины в качестве 1 из 3 компонентов, но дизайн исследований не позволял отнести увеличение вакцинации к конкретным компонентам *высококачественной* рекомендации, которая также включала использование во время беседы убедительного и настойчивого тона.<sup>56, 64</sup> В одном исследовании молодые девушки вспоминали, что их родители позитивно реагировали на слова о профилактике рака, однако их смущало упоминание о ИППП.<sup>61</sup> И наоборот, родители мальчиков выразили положительное отношение к вакцинации как к профилактике появления генитальных бородавок.<sup>59</sup> Одно исследование отмечало, что убедительные и лично-ориентированные рекомендации воспринимались лучше, если сопровождалась упоминанием профилактики рака.<sup>19</sup> Исследование A.T. Fenton и соавт., продемонстрировавшее положительный результат презумптивной стратегии, не обнаружило какого-либо дополнительного эффекта от обсуждения профилактики рака.<sup>42</sup>

### Персонализированные рекомендации

Данные об использовании персонализированных рекомендаций (на примере собственных детей врача) также были ограниченными; они содержались только в 3 исследованиях. В 1 из этих исследований клиницисты отметили улучшение восприятия пациентами их рекомендаций — слабый показатель увеличения охвата вакцинацией — при использовании персонализированных стратегий.<sup>19</sup> Еще 1 исследование обнаружило связь между увеличением числа вакцинаций в клиниках и убедительными, презумптивными и персонализированными рекомендациями, однако эффект каждого подхода в отдельности не изучался.<sup>25</sup> Третье исследование не установило связи между персонализированными рекомендациями и увеличением числа вакцинаций против ВПЧ.<sup>34</sup>

### Обсуждение

Рекомендации врачей оказывают значимый эффект как на начало, так и на завершение процесса вакцинации против ВПЧ.<sup>65</sup> Данные этого систематического обзора свидетельствуют о том, что этот эффект определяется двумя основными стратегиями: убедительностью и презумптивным стилем рекомендаций. Следует отметить, что эти 2 стратегии, вероятно, более эффективны для клиницистов, чем некоторые из стратегий с меньшей доказательной базой (например, мотивационное интервью, подробное обсуждение). Недавнее исследование влияния стиля рекомендаций врача на продолжительность обсуждения установило, что использование *констатирующего* стиля (утверждение, что вакцинация плановая, что аналогично презумптивному стилю) сократило время обсуждения на 41 с, одновременно повышая охват вакцинацией по сравнению с использованием *элективного* стиля, оставляющего окончательное решение за пациентом. Важно отметить, что авторы обнаружили в отношении этого коммуникативного стиля: он реже использовался для вакцинации против ВПЧ, чем для других подростковых прививок.<sup>43</sup>

Убедительные и презумптивные стратегии не всегда могут развеять сомнения родителей в безопасности вакцины против ВПЧ, а недоверие родителей (по их собственным отзывам), несомненно, является основным фактором, ограничивающим распространение вакцинации.<sup>13, 66</sup> Интересно отметить, что хотя S.A. Staras и соавт. установили, что родители, получившие убедительные рекомендации, были всего лишь более склонны верить в безопасность вакцины, их вера также являлась фактором, коррелировавшим с охватом вакцинацией.<sup>33</sup> Вероятно, клиницисты, дающие убедительные рекомендации, внушают родителям веру в безопасность настолько, как если бы они непосредственно представляли доказательства безопасности вакцины. С трудностями преодоления сомнений относительно вакцинации просто путем заверений в ее безопасности нам уже пришлось сталкиваться в контексте вакцины MMR (вакцины против кори, эпидемического паротита и краснухи).

Некоторые работники здравоохранения могут возражать против презумптивного стиля из-за его патерналистского

характера. В свете этого мы можем дать 2 практические рекомендации. Во-первых, клиницистам следует пройти соответствующее обучение и практическую подготовку для использования этого коммуникативного стиля. Во-вторых, им следует подумать над тем, что они уже используют патерналистскую манеру общения со своими пациентами, например, когда они переспрашивают пациента, чтобы убедиться, что он все правильно понял; просят пациента подтвердить запись на прием или подталкивают его к определенным шагам. Эти размышления должны включать пересмотр критериев способности пациента/его представителя принимать решения: эта способность не может считаться адекватной, если риск развития рака недопонимается или недооценивается, если беспокойство по поводу безопасности вакцины преувеличено или основано на неверной информации или если отказ воспринимать своего ребенка как возможного партнера в сексуальных отношениях не позволяет родителю принять решение в интересах ребенка. Эти размышления должны подтолкнуть к пересмотру своего отношения к элементам патернализма в тех случаях, когда: есть веские причины считать его оправданным; публичные дискуссии показывают приемлемость и законность медицинского вмешательства; тот, кто может получить пользу от этого вмешательства не способен осознанно принимать решения; интенсивность, тяжесть и длительность вмешательства несопоставимы с потенциальным вредом, который может быть предотвращен с помощью этого вмешательства.<sup>68</sup> Не следует также забывать, что, поскольку ВПЧ передается от человека к человеку, вакцинация принесет пользу не только вакцинируемому, но и его окружению. Следовательно, это вопрос не только медицины, но и общественного здоровья. Все это не только оправдывает патернализм в современной американской медицине, но также свидетельствует о том, что использование презумптивного стиля этически оправдано, несмотря на его патерналистский характер.

Несмотря на достаточное количество данных о преимуществах убедительных и презумптивных рекомендаций перед другими тактиками, можно возразить, что существуют этические аспекты информирования пациентов обо всех известных рисках и пользе рекомендованных медицинских вмешательств и устранения ложных сведений о них. Мы не советуем отказываться от месседжей, подчеркивающих благоприятное соотношение пользы и риска вакцинации, учитывая достаточное количество данных в поддержку данной тактики, особенно если сочетать ее с настоятельным и презумптивным стилем коммуникации. Центры по контролю и профилактике заболеваний рекомендуют упоминать профилактическую роль вакцины в отношении рака как часть эффективной коммуникации.<sup>69</sup> В то же время мы советуем клиницистам обсуждать вакцинацию против ВПЧ в той же манере, что и при обсуждении других прививок, назначенных на тот же день, и предлагаем использовать убедительный тон. Все врачи, которые проводят вакцинацию подростков, должны получить

хорошую подготовку в области коммуникационных стратегий, и эта подготовка должна начинаться еще на этапе получения медицинского образования.

К ограничениям этого обзора можно отнести методы проведения многих включенных в него исследований, большинство из которых были наблюдательными. Применялись различные методы оценки охвата вакцинацией, которые могли иметь разную степень достоверности, например, многие исследования, основанные на анкетировании, использовали мнение врачей об эффективности коммуникационных стратегий в плане увеличения числа вакцинаций. Некоторые исследования сообщали о тактиках клиник с высокими показателями вакцинации, что косвенно свидетельствовало об их эффективности, но не давало представления об эффективности отдельных стратегий. Исследования, проведенные вне Соединенных Штатов, не включались в данный обзор, что привело к исключению большого массива данных. Это ограничивает возможность глобальных выводов, однако может рассматриваться и как преимущество с учетом проблем и особенностей политики здравоохранения в отношении вакцинации против ВПЧ в разных странах.

### Выводы

Недостаток уверенности и сомнения в безопасности вакцины против ВПЧ со стороны родителей остается нерешенной проблемой, несмотря на благоприятное

соотношение пользы и риска вакцинации и ее доказанный профилактический потенциал. Эффективная просветительская деятельность на этот счет чрезвычайно важна для повышения показателей вакцинации. Есть достаточно данных о том, что убедительные рекомендации и презумптивный стиль положительно влияют на рост числа вакцинированных. Таким образом, эти коммуникативные стратегии могут считаться доказательными практиками и должны использоваться клиницистами при рекомендации пройти вакцинацию против ВПЧ. Распространение информации о преимуществах этих коммуникативных стратегий является приоритетом, если учесть тот факт, что врачи обычно используют менее убедительные рекомендации, когда речь идет о вакцине против ВПЧ по сравнению с другими вакцинами для подростков. Кроме того, что эти стратегии эффективны, они еще позволяют сэкономить время, не требуют затрат, легко доступны и поэтому должны применяться в первую очередь. Необходимы дальнейшие исследования для непосредственного сравнения комбинированных стратегий (например, сообщений о профилактическом эффекте против рака и презумптивного стиля) с их отдельными компонентами, чтобы определить, усиливается ли положительный эффект этих стратегий при их сочетании. Широкое применение стратегий с доказанной эффективностью позволит снизить частоту ВПЧ-ассоциированных предраковых изменений и онкологических заболеваний в США.

### Литература

- Arbyn M, Xu L, Simoons C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):CD009069.
- Drolet M, Benard E, Perez M, Brisson M, HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019;394(10197):497–509.
- Falcaro M, Castanon A, Ndlela B, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *Lancet*. 2021;398(10316):2084–2092.
- Saslow D, Andrews KS, Manassaram-Baptiste D, Smith RA, Fontham ETH, American Cancer Society Guideline Development Group. Human papillomavirus vaccination 2020 guideline update: American Cancer Society guideline adaptation. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(4):274–280.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HPV Vaccination Recommendations. CDC; 2021. Accessed June 8, 2022. [cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/recommendations.html](https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/recommendations.html)
- Senkomago V, Henley SJ, Thomas CC, et al. Human papillomavirus-attributable cancers – United States, 2012–2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(33):724–728.
- Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, et al. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol*. 2013;31(36):4550–4559.
- Public Health England. Surveillance of type-specific HPV in sexually active young females in England, to end 2018. *Health Protection Report, Volume 14, Number 2*. Public Health England; 2020. Accessed February 13, 2021. [assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/858872/hpr0220\\_HPV\\_2018.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/858872/hpr0220_HPV_2018.pdf)
- Elam-Evans LD, Yankey D, Singleton JA, et al. National, regional, state, and selected local area vaccination coverage among adolescents aged 13–17 years – United States, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(33):1109–1116.
- Reagan-Steiner S, Yankey D, Jeyarajah J, et al. National, regional, state, and selected local area vaccination coverage among adolescents aged 13–17 years – United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(33):850–858.
- Kahan DM, Braman D, Cohen GL, et al. Who fears the HPV vaccine, who doesn't, and why? An experimental study of the mechanisms of cultural cognition. *Law Hum Behav*. 2010;34(6):501–516.
- Daley EM, Vamos CA, Thompson EL, et al. The feminization of HPV: how science, politics, economics and gender norms shaped U.S. HPV vaccine implementation. *Papillomavirus Res*. 2017;3:142–148.
- Beavis A, Krakow M, Levinson K, Rositch AF. Reasons for lack of HPV vaccine initiation in NIS-Teen over time: shifting the focus from gender and sexuality to necessity and safety. *J Adolesc Health*. 2018;63(5):652–656.
- Kulczycki A, Qu H, Shewchuk R. Recommend, but also discuss: different patterns of physician-perceived barriers to discussing HPV vaccination and their association with vaccine administration in 11–12-year-old girls. *Matern Child Health J*. 2016;20(12):2539–2547.
- Rahman M, Laz TH, McGrath CJ, Berenson AB. Provider recommendation mediates the relationship between parental human papillomavirus (HPV) vaccine

- awareness and HPV vaccine initiation and completion among 13-to 17-year-old U.S. adolescent children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2015;54(4):371–375.
16. Gilkey MB, McRee AL. Provider communication about HPV vaccination: a systematic review. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(6):1454–1468.
  17. Dempsey AF, O’Leary ST. Human papillomavirus vaccination: narrative review of studies on how providers’ vaccine communication affects attitudes and uptake. *Acad Pediatr*. 2018;18(2S):S23–S27.
  18. Hong QN, Pluye P, Fabregues S, et al. Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT) Version 2018. User Guide. McGill University; 2018. Accessed June 6, 2022. [mixedmethodsappraisaltoolpublic.pbworks.com/w/file/attach/127916259/MMAT\\_2018\\_criteria-manual\\_2018-08-01\\_ENG.pdf](https://mixedmethodsappraisaltoolpublic.pbworks.com/w/file/attach/127916259/MMAT_2018_criteria-manual_2018-08-01_ENG.pdf)
  19. Ariyo O. Correlates of Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Acceptance in Appalachian Tennessee. Electronic Theses and Dissertations, Paper 3238. Digital Commons @ East Tennessee State University; 2017. Accessed February 1, 2022. [dc.etsu.edu/etd/3238](https://dc.etsu.edu/etd/3238)
  20. Brown B, Gabra MI, Pellman H. Reasons for acceptance or refusal of human papillomavirus vaccine in a California pediatric practice. *Papillomavirus Res*. 2017;3:42–45.
  21. Clark SJ, Cowan AE, Filipp SL, et al. Parent perception of provider interactions influences HPV vaccination status of adolescent females. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016;55(8):701–706.
  22. Dempsey AF, Pyrzanowski J, Campagna EJ, et al. Parent report of provider HPV vaccine communication strategies used during a randomized, controlled trial of a provider communication intervention. *Vaccine*. 2019;37(10):1307–1312.
  23. Donahue KL, Hendrix KS, Sturm LA, Zimet GD. Human papillomavirus vaccine initiation among 9–13-year-olds in the United States. *Prev Med Rep*. 2015;2:892–898.
  24. Fu LY, Zimet GD, Latkin CA, Joseph JG. Associations of trust and healthcare provider advice with HPV vaccine acceptance among African American parents. *Vaccine*. 2017;35(5):802–807.
  25. Garbutt JM, Dodd S, Walling E, et al. Barriers and facilitators to HPV vaccination in primary care practices: a mixed methods study using the Consolidated Framework for Implementation Research. *BMC Fam Pract*. 2018;19(1):53.
  26. Greenfield LS, Page LC, Kay M, et al. Strategies for increasing adolescent immunizations in diverse ethnic communities. *J Adolesc Health*. 2015;56(5 suppl):S47–S53.
  27. Gunn R, Ferrara LK, Dickinson C, et al. Human papillomavirus immunization in rural primary care. *Am J Prev Med*. 2020;59(3):377–385.
  28. Kempe A, O’Leary ST, Markowitz LE, et al. HPV vaccine delivery practices by primary care physicians. *Pediatrics*. 2019;144(4):e20191475.
  29. Kornides ML, McRee AL, Gilkey MB. Parents who decline HPV vaccination: who later accepts and why? *Acad Pediatr*. 2018;18(2S):S37–43.
  30. Rosenthal SL, Weiss TW, Zimet GD, et al. Predictors of HPV vaccine uptake among women aged 19–26: importance of a physician’s recommendation. *Vaccine*. 2011;29(5):890–895.
  31. Shay LA, Baldwin AS, Betts AC, et al. Parent-provider communication of HPV vaccine hesitancy. *Pediatrics*. 2018;141(6):e20172312.
  32. Shay LA, Street RL Jr, Baldwin AS, et al. Characterizing safety-net providers’ HPV vaccine recommendations to undecided parents: a pilot study. *Patient Educ Couns*. 2016;99(9):1452–1460.
  33. Staras SA, Vadaparampil ST, Patel RP, Shenkman EA. Parent perceptions important for HPV vaccine initiation among low income adolescent girls. *Vaccine*. 2014;32(46):6163–6169.
  34. Sturm L, Donahue K, Kasting M, et al. Pediatrician-parent conversations about human papillomavirus vaccination: an analysis of audio recordings. *J Adolesc Health*. 2017;61(2):246–251.
  35. Violot NA, Islam JY, Sanusi B, et al. Overcoming barriers to adolescent vaccination: perspectives from vaccine providers in North Carolina. *Women Health*. 2020;60(10):1129–1140.
  36. Vu M, Bednarczyk RA, Escoffery C, et al. U.S. Vietnamese parents’ HPV vaccine decision-making for their adolescents: an exploration of practice-, provider-, and patient-level influences. *J Behav Med*. 2022;45(2):197–210.
  37. Wilson AR, Hashibe M, Bodson J, et al. Factors related to HPV vaccine uptake and 3-dose completion among women in a low vaccination region of the USA: an observational study. *BMC Womens Health*. 2016;16:41.
  38. Bernstein TA, Broome M, Millman J, et al. Promoting strategies to increase HPV vaccination in the pediatric primary care setting. *J Pediatr Health Care*. 2022;36(2):e36–e41.
  39. Brewer NT, Hall ME, Malo TL, et al. Announcements versus conversations to improve HPV vaccination coverage: a randomized trial. *Pediatrics*. 2017;139(1):e20161764.
  40. Brewer NT, Mitchell CG, Alton Dailey S, et al. HPV vaccine communication training in healthcare systems: evaluating a train-the-trainer model. *Vaccine*. 2021;39(28):3731–3736.
  41. Chuang E, Cabrera C, Mak S, et al. Primary care team-and clinic level factors affecting HPV vaccine uptake. *Vaccine*. 2017;35(35 pt B):4540–4547.
  42. Fenton AT, Eun TJ, Clark JA, Perkins RB. Indicated or elective? The association of providers’ words with HPV vaccine receipt. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(10):2503–2509.
  43. Fenton AT, Orefice C, Eun TJ, et al. Effect of provider recommendation style on the length of adolescent vaccine discussions. *Vaccine*. 2021;39(6):1018–1023.
  44. Hughes CC, Jones AL, Feemster KA, Fiks AG. HPV vaccine decision making in pediatric primary care: a semi-structured interview study. *BMC Pediatr*. 2011;11:74.
  45. Moss JL, Reiter PL, Rimer BK, Brewer NT. Collaborative patient-provider communication and uptake of adolescent vaccines. *Soc Sci Med*. 2016;159:100–107.
  46. Rand CM, Schaffer SJ, Dhepyasuwan N, et al. Provider communication, prompts, and feedback to improve HPV vaccination rates in resident clinics. *Pediatrics*. 2018;141(4):e20170498.
  47. Szilagyi PG, Humiston SG, Stephens-Shields AJ, et al. Effect of training pediatric clinicians in human papillomavirus communication strategies on human papillomavirus vaccination rates: a cluster randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2021;175(9):901–910.
  48. Wallace-Brodeur R, Li R, Davis W, et al. A quality improvement collaborative to increase human papillomavirus vaccination rates in local health department clinics. *Prev Med*. 2020;139:106235.
  49. Perkins RB, Zisblatt L, Legler A, et al. Effectiveness of a provider-focused intervention to improve HPV vaccination rates in boys and girls. *Vaccine*. 2015;33(9):1223–1229.
  50. Reno JE, Thomas J, Pyrzanowski J, et al. Examining strategies for improving healthcare providers’ communication about adolescent HPV vaccination: evaluation of secondary outcomes in a randomized controlled trial. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(7–8):1592–1598.
  51. Reno JE, O’Leary ST, Pyrzanowski J, et al. Evaluation of the implementation of a multicomponent intervention to improve health care provider communication about human papillomavirus vaccination. *Acad Pediatr*. 2018;18(8):882–888.
  52. Reno JE, O’Leary S, Garrett K, et al. Improving provider communication about HPV vaccines for vaccine-hesitant parents through the use of motivational interviewing. *J Health Commun*. 2018;23(4):313–320.
  53. Wermers R, Ostroski T, Hagler D. Health care provider use of motivational interviewing to address vaccine hesitancy in college students. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2021;33(1):86–93.
  54. Clark SJ, Cowan AE, Filipp SL, et al. Parent HPV vaccine perspectives and the likelihood of HPV vaccination



- of adolescent males. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(1):47–51.
55. Goff SL, Mazor KM, Gagne SJ, et al. Vaccine counseling: a content analysis of patient-physician discussions regarding human papilloma virus vaccine. *Vaccine.* 2011;29(43):7343–7349.
  56. Kornides ML, Fontenot HB, McRee AL, et al. Associations between parents' satisfaction with provider communication IT and HPV vaccination behaviors. *Vaccine.* 2018;36(19):2637–2642.
  57. Rand CM, Schaffer SJ, Humiston SG, et al. Patient-provider communication and human papillomavirus vaccine acceptance. *Clin Pediatr (Phila).* 2011;50(2):106–113.
  58. Smith PJ, Stokley S, Bednarczyk RA, et al. HPV vaccination coverage of teen girls: the influence of health care providers. *Vaccine.* 2016;34(13):1604–1610.
  59. Alexander AB, Stupiansky N, Ott MA, et al. 115. Parent-son decision-making about HPV vaccination [abstract]. *J Adolesc Health.* 2012;50(2 suppl):S69.
  60. Dailey PM, Krieger JL. Communication and US – Somali immigrant human papillomavirus (HPV) vaccine decision-making. *J Cancer Educ.* 2017;32(3):516–521.
  61. Pierre-Victor D, Stephens DP, Clarke R, et al. Role of healthcare providers' recommendation style in HPV vaccine decision-making among Haitian parents and female patients. *Calif J Health Promot.* 2017;15(3):68–80.
  62. Dempsey AF, Pyrzanowski J, Lockhart S, et al. Parents' perceptions of provider communication regarding adolescent vaccines. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(6):1469–1475.
  63. Dempsey AF, Pyrzanowski J, Lockhart S, et al. Effect of a health care professional communication training intervention on adolescent human papillomavirus vaccination: a cluster randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2018;172(5):e180016.
  64. Gilkey MB, Calo WA, Moss JL, et al. Provider communication and HPV vaccination: the impact of recommendation quality. *Vaccine.* 2016;34(9):1187–1192.
  65. Oh NL, Biddell CB, Rhodes BE, Brewer NT. Provider communication and HPV vaccine uptake: a meta-analysis and systematic review. *Prev Med.* 2021;148:106554.
  66. Buller DB, Walkosz BJ, Berteletti J, et al. Insights on HPV vaccination in the United States from mothers' comments on Facebook posts in a randomized trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(7–8):1479–1487.
  67. Nyhan B, Reifler J, Richey S, Freed GL. Effective messages in vaccine promotion: a randomized trial. *Pediatrics.* 2014;133(4):e835–e842.
  68. Rhodes R. *The Trusted Doctor: Medical Ethics and Professionalism.* Oxford University Press; 2020.
  69. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Answering Parents' Questions About HPV Vaccination.* CDC; 2021. Accessed February 25, 2022. [cdc.gov/hpv/hcp/answering-questions.html](https://www.cdc.gov/hpv/hcp/answering-questions.html)

# Женские эректильные ткани и половая дисфункция после лучевой терапии органов малого таза (обзор предметного поля)

Дебора К. Маршалл, MD, MAS<sup>1</sup>; Элизабет С. Таррас, MD<sup>2</sup>; Эйша Али, MD<sup>3</sup>; Джулия Блум MD<sup>1</sup>; Майлин А. Торрес, MD<sup>4</sup>; Дженна М. Кан, MD<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Отделение лучевой онкологии Медицинской школы Икан в Маунт Синай, Нью-Йорк;

<sup>2</sup>Медицинская школа Нью-Йоркского университета, Нью-Йорк;

<sup>3</sup>Отделение лучевой онкологии больницы Университета Томаса Джефферсона, Филадельфия, Пенсильвания;

<sup>4</sup>Отделение лучевой онкологии Медицинской школы Университета Эмори, Атланта, Джорджия;

<sup>5</sup>Университет здоровья и науки штата Орегон, Портленд, Орегон.

## Оригинальная версия статьи:

CA Cancer J Clin 2022 Sep;72(4):353–359.

Онлайн-версия до публикации 2022 Mar 17.

© 2022 Авторы. CA: A Cancer Journal For Clinicians, опубликовано Wiley Periodicals LLC от имени Американского противоракового общества.

Статья находится в свободном доступе и публикуется по лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs; разрешается ее использование и распространение в любой среде при условии, что оригинальная статья цитируется надлежащим образом, используется в некоммерческих целях и не содержит модификаций и адаптаций.

doi: 10.3322/caac.21726.

Доступно онлайн по адресу: [cancerjournal.com](http://cancerjournal.com)

**Аннотация.** Половая функция является одним из ключевых аспектов здоровья человека, и ее сохранение признано важнейшим компонентом лечения рака. Понимание и оценка влияния лучевой терапии на женскую половую функцию требуют точного знания того, какие органы за нее отвечают и как лучевая терапия воздействует именно на эти органы и ткани. Хотя существует достаточно данных о влиянии лучевой терапии на мужские эректильные ткани и соответственно на мужскую половую функцию, этот аспект женского здоровья изучен мало. Недостаток биомедицинских данных в этой области затрудняет планирование исследований, направленных на оптимизацию сексуальной функции у пациенток с опухолями органов малого таза, прошедших лучевую терапию.

В данном обзоре установлены и классифицированы все имеющиеся на данный момент публикации результатов исследований, касающихся влияния лучевой терапии на здоровые женские эректильные ткани, включая их повреждение и нарушение нормального функционирования при облучении, а также методы защиты эректильных тканей при проведении лучевой терапии и лечения возможных осложнений. Осуществлена оценка доказательной базы и результаты обобщены в соответствии с Предпочтительными пунктами для составления систематических обзоров и метаанализов (PRISMA), расширенными для обзоров предметного поля (scoping reviews). В обзор вошли статьи, содержащие информацию о нормальных женских эректильных тканях и побочных эффектах лучевой терапии. Результаты обзора свидетельствуют о недостаточном внимании к данной проблеме. Необходимы совместные исследования с привлечением онкологов, лучевых терапевтов и психологов для получения радиобиологических и клинических данных для проспективной оценки и выработки профилактических и терапевтических стратегий, которые помогут улучшить сексуальную функцию у пациенток, перенесших лучевую терапию.

**Ключевые слова:** рак, выживаемость, лучевая терапия, токсические эффекты для женских половых органов, сексуальная дисфункция

## Введение

Половая функция является одним из ключевых аспектов здоровья человека, и ее сохранение признано важнейшим компонентом лечения рака.<sup>1</sup> Сексуальная дисфункция, включая отсутствие сексуального интереса, ощущения комфорта, возбуждения или оргазма, часто встречается у женщин, перенесших лучевую терапию органов малого таза, и может быть причиной выраженного дистресса.<sup>2–14</sup> Сохранение способности к нормальной сексуальной активности после проведения противоопухолевой терапии играет важную роль в поддержании качества жизни,<sup>1</sup> однако эффективных методов, позволяющих предотвратить или смягчить последствия лучевой терапии для женщин, пока недостаточно (имеется в виду биологический женский пол, а не гендерная идентичность).<sup>1, 8, 15, 16</sup>

Женские эректильные ткани (далее описываемые как бульбоклитор (*bulbocloritoris*)<sup>17</sup> – орган, объединяющий клитор и луковицы преддверия влагалища<sup>18, 19</sup>) являются анатомической основой женского сексуального возбуждения и оргазма.<sup>20, 21</sup> Последствия лучевой терапии для таких органов, как влагалище и яичники, играющих ключевую роль в женской сексуальной и репродуктивной функции, описаны достаточно подробно, однако влияние облучения на эректильные ткани изучено мало, несмотря на то что они часто включаются в поля облучения при радиотерапии опухолей малого таза и испытывают на себе воздействие радиации.<sup>2, 3, 7–11, 22</sup> В противоположность этому воздействие облучения на мужские эректильные ткани и соответствующую нейроваскулярную сеть,<sup>23</sup> методы и биомаркеры, характеризующие степень радиационного повреждения этих тканей,<sup>24</sup> и влияние лучевой терапии на мужскую половую функцию хорошо известны.<sup>23–26</sup>

Оценка влияния лучевой терапии на функцию женских эректильных тканей требует синтеза имеющихся данных для того, чтобы надлежащим образом спланировать исследования в этой новой области. Детальный обзор данной темы еще предстоит провести.

Чтобы восполнить существующий дефицит информации, мы предлагаем обзор предметного поля, в котором приводим имеющиеся данные о влиянии лучевой терапии на женские эректильные ткани и сексуальную функцию. Целью этого обзора является рассмотрение основных вопросов, затронутых в исследованиях, а именно: как лучевая терапия воздействует на женские эректильные ткани; каковы ее токсические эффекты и последствия для сексуальной функции; какие методы или биомаркеры используются для оценки влияния облучения и, наконец, какие методы сейчас используются для лечения их радиационного повреждения.

## Материалы и методы

Мы выполнили обзор предметного поля в соответствии с Предпочтительными пунктами для составления систематических обзоров и метаанализов (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis, PRISMA) с расширением для обзоров предметного поля<sup>27</sup> и рекомендациями Института Джоанны Бриггс<sup>28</sup> с целью изучить диапазон, глубину и характер исследований в данной области и выявить имеющиеся пробелы.<sup>29</sup>

Обзор предметного поля обеспечивает тщательный, всесторонний, систематический подход, позволяющий как объединить разнородные публикации по теме для выявления пробелов в знаниях, так и представить сводный анализ, который будет полезен и для практикующих врачей, и для исследователей. В этом обзоре мы фокусируем внимание на женщинах, получавших лучевую терапию для лечения опухолей малого таза (включая внешнее облучение, протонную терапию, а также интерстициальную и внутриволостную брахитерапию). Мы идентифицировали основные исследования, изучавшие любой эффект лучевой терапии на функцию женских эректильных тканей.

С помощью библиотекаря-исследователя были отобраны ключевые термины и проведен предварительный поиск с целью совершенствования поисковой стратегии. В табл. 1 представлены критерии PICOS (Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study Design – популяция, вмешательство, сравнение, результат, дизайн исследования), которые используются для первоначального включения/исключения найденных публикаций. Наш систематический протокол был зарегистрирован в базе данных Open Science Framework (osfi.io). Затем мы провели тщательный поиск в электронных библиографических базах данных, включая PubMed/ MEDLINE, по медицинским предметным рубрикам (MeSH) и терминам в названиях статей и аннотациях. Мы также провели поиск по ссылкам в публикациях, вошедших в наш обзор.

**Таблица 1.** Критерии включения PICOS (Population, Intervention, Control, Outcome, Study Design – Популяция, вмешательство, контроль, клинический результат, дизайн исследования).

Популяция	Женщины со злокачественными опухолями органов малого таза
Вмешательство	Лучевая терапия органов таза в пред- и постоперационном периоде или в качестве основной терапии
Контроль	Наличие контрольных групп не было обязательным
Клинический результат	Сексуальная функция, связанная с эректильными тканями, после лучевой терапии
Дизайн исследования	Все клинические руководства, обзоры, ретроспективные, проспективные и фундаментальные научные исследования

Предварительный поиск включал термины и сочетания терминов, используемые для описания женских эректильных тканей (клитор, луковицы преддверия влагалища, а также сочетания прилагательного «женский» со словами «пещеристое тело/тела», «половой», «эректильный», «оргазм»), и термины, используемые для описания лучевой терапии: облучение, иррадиация, радиотерапия, протонная терапия, брахитерапия. В наш обзор были включены все исследования, относящиеся к теме обзора, полный текст которых был опубликован на английском языке в рецензируемых журналах с 1971 г. по сентябрь 2020 г.

Два автора обзора (Дебора К. Маршалл и Дженна М. Кан) независимо друг от друга просмотрели все заголовки и аннотации, отобранные в результате поиска по ключевым терминам, чтобы выбрать статьи, соответствующие критериями включения/исключения. В случае разногласий привлекался 3-й эксперт (Джулия Блум). Тай-брейк (дополнительное время) потребовался в 4 случаях с межочечной надежностью 0,9 (95 % доверительный интервал 0,82–0,94). Обзор полного текста публикации не проводился, если в ней обсуждались вопросы, не связанные с раком, или были включены первичные опухоли интересующих нас тканей. Из обзора исключались исследования, в которых описывались клинические исходы, не ассоциированные

с лучевой терапией (например, только результаты хирургических операций) или рассматривались побочные эффекты лучевой терапии, не связанные с функцией эректильных тканей (например, диарея).

После первоначального скрининга оценивался полный текст публикаций. Использовалась стандартная форма извлечения данных, включая авторов, год публикации, заголовок, тип статьи, популяционная группа, цели, методы, клинические исходы и значимые результаты исследований. Качество количественных публикаций оценивалось с использованием Инструмента оценки качества для наблюдательных групповых и кросс-секционных исследований;<sup>30</sup> также проводился числовой анализ в отношении размера, характера и распространения отчетов об исследовании и нарративный синтез характеристик отчетов, включенных в обзор. Формальная оценка риска искажений результатов была неприменима к данному обзору предметного поля в соответствии с методологическими прин-

ципами Н. Arksey и L. O'Malley<sup>29</sup> и руководством Института Джоанны Бриггс для проведения подобных обзоров.<sup>28</sup>

### Результаты

Из 55 публикаций<sup>27</sup>, отобранных в результате первичного поиска (рис. 1), 41 статья была исключена из-за несоответствия критериям включения. Причинами несоответствия выступили: наличие у пациенток злокачественных опухолей органов (вульвы или эректильных тканей),  $n = 25$ ; лечение без применения лучевой терапии,  $n = 7$ ; неонкологические заболевания,  $n = 5$ ; другие осложнения,  $n = 4$ . Из оставшихся статей 10 были исключены после изучения полного текста по причине отсутствия лучевой терапии ( $n = 6$ ) и другим осложнениям ( $n = 4$ ).

В итоговый обзор и нарративный синтез вошли 3 статьи (табл. 2):<sup>31–33</sup> 1 исследование клинического руководства и 2 нерандомизированных исследования результатов медицинских вмешательств, опубликованные в период

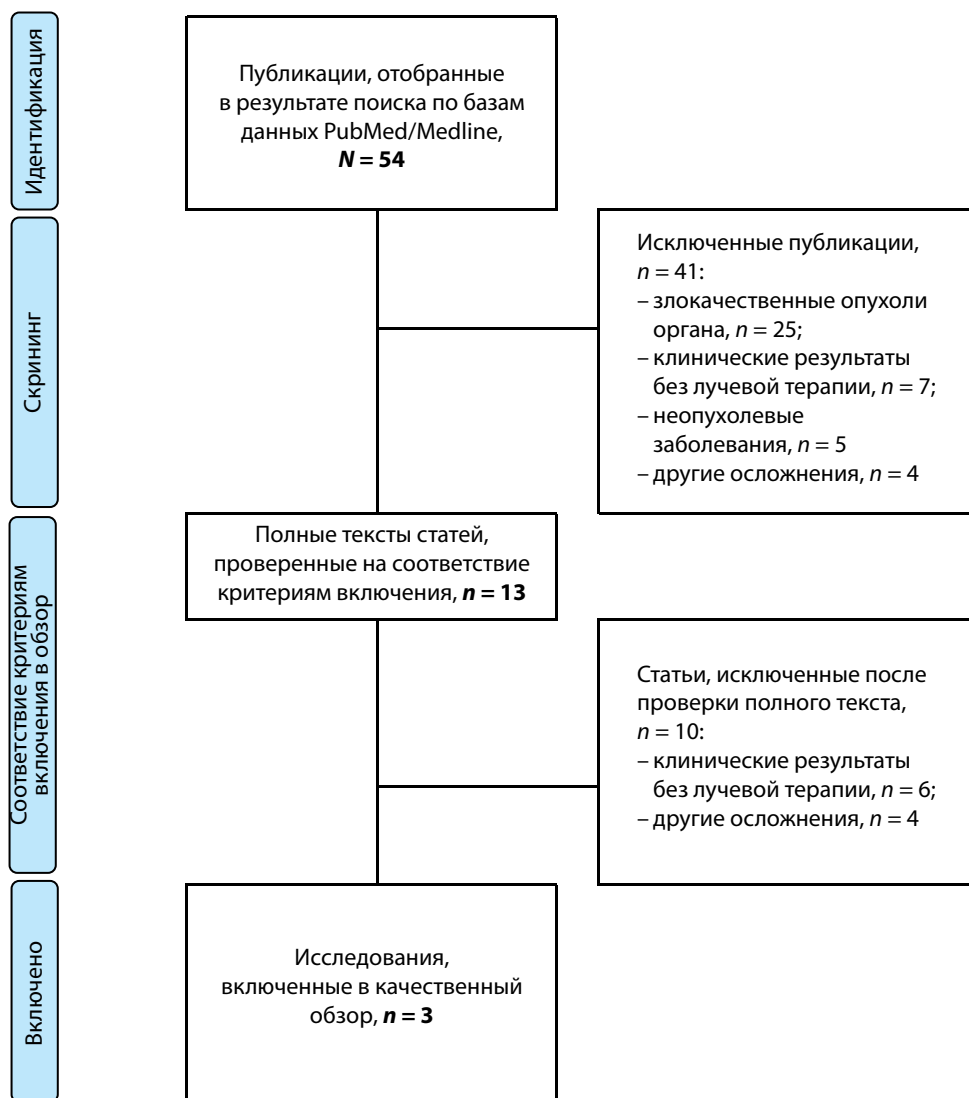


Рис. 1. Диаграмма, иллюстрирующая Предпочтительные пункты для составления систематических обзоров и мета-анализов (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis [PRISMA])<sup>27</sup>

**Таблица 2.** Характеристики исследований, в которых изучалось повреждение женских эректильных тканей в результате применения лучевой терапии органов малого таза

Авторы, год	Название статьи	Тип статьи	Популяция	Цели	Методы	Измеряемые параметры	Важные результаты	Качество
C. Brooks, V.N. Hansen, A. Riddell и соавт., 2015 <sup>31</sup>	Proposed genital contouring guidelines in anal cancer intensity-modulated radiotherapy	Клиническое руководство	Не применимо	Описание атласа с оконтуриванием границ гениталий для лучевой терапии рака анального канала	Обзор изображений, институциональный междисциплинарный консенсус и обзор литературы	Не применимо	Оконтуривание границ гениталий с указанием ограничений зоны и дозы облучения; модель ограничения дозы: V20 Gr <50 %, V30 Gr <35 %, V40 Gr <5 %; максимальная доза <48–50 Gr (медиана 23,7 Gr в среднем, 22,1–29,1 Gr)	Не применимо
A. Pietrangeli, P. Pugliese, M. Perrone и соавт., 2009 <sup>32</sup>	Sexual dysfunction following surgery for rectal cancer – a clinical and neurophysiological study	Нерандомизированное исследование эффектов терапии	Всего 57 пациентов с ректальным раком; 24 женщины, 10 пациентов также получили ХРТ; мужчины и женщины не рассматривались отдельно; включена подгруппа пациентов, получавших ХРТ	Оценка влияния ТМЭ с сохранением иннервации на сексуальную функцию, включая иннервацию эректильных тканей	Структурированный опрос, нейропсихологические тесты	Сексуальная функция, крестцовый рефлекс, выванные потенциалы, симпатический кожный ответ	59,6 % пациентов сообщили о полной импотенции; повышенный крестцовый рефлекс и симпатический кожный ответ; 10 % сообщили о нарушениях сексуальной функции в период до 3 лет после терапии	Плохое
M. Schroder, L.K. Mell, J.A. Hurteau и соавт., 2005 <sup>33</sup>	Clitoral therapy device for treatment of sexual dysfunction in irradiated cervical cancer patients	Нерандомизированное исследование эффектов терапии	13 пациенток с раком шейки матки, получивших лучевую терапию	Оценка эффективности устройства для клиторальной терапии в снижении сексуальной дисфункции, вызванной облучением	Пилотное групповое исследование	Разница по сравнению с исходным состоянием через 3 мес лечения, согласно Индексу женской сексуальности, опроснику сексуальной функции Дерогатиса, шкале взаимной адаптации в паре	Через 3 мес средний балл Индекса женской сексуальности вырос с 17 до 29,4 ( $P < 0,001$ ), средний балл по опроснику Дерогатиса – с 46 до 95 ( $P < 0,001$ ); гинекологический осмотр выявил улучшение состояния слизистой оболочки (цвет и влажность), повышение эластичности влагалища и уменьшение кровотока и изъязвлений	Хорошее

Сокращения: Gr – греи, ТМЭ – тотальная мезоректумэктомия; ХРТ – химиорadioтерапия.

с 2005 по 2015 г. Оба количественных исследования были хорошего качества, но имели слишком малый размер выборки для предварительного сбора данных, что не позволило сделать какие-либо обобщающие выводы. Исследование, проведенное А. Pietrangeli и соавт.<sup>32</sup>, включало непосредственную оценку нервной функции эректильных тканей у пациентов после хирургической резекции опухоли и лучевой терапии; однако этим исследованием было охвачено и небольшое число ( $n = 10$ ) пациентов, проходивших химиорadiотерапию, и результаты были представлены без разделения на мужчин и женщин. Качество этого исследования было невысоким, принимая во внимание ограниченное участие до и после лечения, малую выборку и недостаточное объяснение ее малого размера, однократную оценку после лечения, которая не была завершена для всех участников, и отсутствие учета потенциально искажающих факторов. В исследовании, проведенном М. Schroder и соавт.,<sup>33</sup> оценивалось медицинское вмешательство для улучшения женской сексуальной функции после лечения с использованием верифицированных инструментов измерения сексуальной функции и данных объективного осмотра, однако оно было ограничено пилотной выборкой, включавшей 13 женщин.

### Обсуждение

Данный обзор предметного поля публикаций, посвященных лучевой терапии в онкологии, позволил установить, что роль эректильных тканей в женской сексуальной функции после лучевой терапии рассматривалась всего в 3 статьях.<sup>31–33</sup> Только авторитетное клиническое руководство С. Brooks и соавт.,<sup>31</sup> в котором определены границы бульбоклитора (только головку и тело клитора) в контур наружных гениталий. Однако даже там эректильные ткани объединяются с кожной/подкожной и жировой тканями, выполняющими совершенно другие функции. С учетом того, что толерантность тканей к облучению является орган-специфической, радиационная толерантность эректильных тканей, которая зависит от уникальной структуры и функций органа, вероятно, отличается от толерантности соседних тканей. Проверка этой гипотезы требует доказательной базы высокого уровня. Кроме того, женские наружные половые органы при облучении стараются защитить скорее от вредных последствий для кожи, чем для сохранения сексуальной функции бульбоклитора.

В статье М. Schroder и соавт.<sup>33</sup> в отличие от других публикаций, посвященных радиационной токсичности, обсуждается использование аппарата для немедикаментозной терапии клитора для повышения сексуального удовольствия у женщин, прошедших лечение от рака шейки матки, хотя авторы используют анатомический подход и фокусируются в первую очередь на головке и теле клитора. И наконец, А. Pietrangeli и соавт.<sup>32</sup> обсуждают нервную стимуляцию половых органов, включая бульбоклитор, в группе из 24 пациенток, которым была выполнена операция по поводу

рака прямой кишки, однако подгруппа пациенток ( $n = 10$ ), прошедших химиолучевую терапию, отдельно не выделена. Помимо этого обзора в публикациях, рассматривающих влияние лучевой терапии органов малого таза на сексуальную функцию, редко уделяется внимание половому возбуждению и оргазму, за исключением возникающих возможных проблем при вагинальном сексе.<sup>34–38</sup>

Помимо наших ограниченных данных, наличие минимальной доказательной базы для понимания влияния лучевой терапии на женские эректильные ткани подтверждается недостатком систематических обзоров, посвященных данной теме. В предыдущих публикациях рассматривалась сексуальная дисфункция, вызванная противоопухолевой терапией вообще, а не конкретно лучевой терапией. Это представляет собой резкий контраст с обширной базой данных, касающихся воздействия облучения на мужские эректильные ткани. В этой популяционной группе осложнения лучевой терапии, такие как нарушения эректильной функции и эякуляции, были достаточно подробно описаны,<sup>23, 24, 39</sup> включались в качестве конечных точек в клинические исследования<sup>23–25</sup> и использовались для выявления пациентов, которым современные технологии могут принести наибольшую пользу.<sup>40</sup> Следует отметить, что эти анатомические осложнения являются важными темами для обсуждения при принятии совместного решения врачом и пациентом о выборе терапии, поскольку для некоторых пациентов сохранение сексуальной функции является большим приоритетом, чем продолжительность жизни.<sup>41</sup> Наши данные показывают, что функционирование и повреждение эректильных тканей у пациенток с опухолями органов таза, получающих лучевую терапию, остаются малоизученными. Восполнение существующих пробелов будет иметь большое значение, поскольку достижение удовольствия является важным компонентом человеческой сексуальности на протяжении всей жизни, в том числе и для лиц, перенесших рак, и поэтому ему должно быть уделено равное внимание как у мужчин, так и у женщин.<sup>1, 26</sup> Необходимы совместные исследования с привлечением онкологов, лучевых терапевтов и психологов, чтобы получить радиобиологические и клинические данные для проспективной оценки и выработки профилактических и терапевтических стратегий, которые помогут улучшить сексуальную функцию у пациенток, перенесших лучевую терапию. Мы суммировали наши рекомендации по проведению дальнейших исследований с оценкой их потенциального значения в табл. 3.

Ограничением этого обзора является то, что в него вошли только статьи на английском языке. Кроме того, наши критерии поиска включали только опубликованные статьи в отличие от исследований, которые могли быть представлены на конференциях и пока не были напечатаны в авторитетных журналах. Также, поскольку наш обзор был посвящен только женским эректильным тканям, мы не рассматривали сексуальную дисфункцию у онкологических пациенток в целом.

**Таблица 3. Рекомендации для будущих исследований**

Приоритеты исследования	Роль и значение исследования
<b>Фундаментальные, радиобиологические и трансляционные исследования</b>	
<p>Выяснение влияния радиации на женские эректильные ткани и нейрососудистую сеть:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• молекулярные и клеточные механизмы радиационного повреждения и репарации тканей;</li> <li>• механистические взаимодействия с гормонотерапией и другими видами противоопухолевой терапии;</li> <li>• геномная и иммунологическая база ответа на облучение в этих тканях</li> </ul>	<p>Возможность разработать методики для предотвращения или ослабления радиационного повреждения женских эректильных тканей с учетом индивидуальной чувствительности, а также уменьшить последствия токсических эффектов</p>
<p>Выявление специфических для эректильной ткани дозиметрических предикторов органного повреждения и последующей дисфункции</p>	<p>Возможность установить для планирования терапии точное соотношение «доза–объем», ниже которого риск клинически значимого радиационного повреждения эректильных тканей и его последствий в виде отсутствия сексуального возбуждения или оргазма остается низким; накопление доказательной базы для использования новейших технологий, таких как протонная или лучевая терапия под контролем магнитно-резонансной томографии</p>
<p>Установление объективных количественных значений биомаркеров радиационного повреждения</p>	<p>Объективные биомаркеры необходимы для прогнозирования влияния лечения на различные аспекты сексуальной жизни, так как могут помочь усовершенствовать моделирование вероятных токсических эффектов и оптимизировать лечение и выбор методов на начальном этапе</p>
<p>Повышение знаний об анатомической структуре и функциях бульбодклитора</p>	<p>Ускорение разработки анатомически прицельных вмешательств (вакуумных устройств, фокальной терапии) в результате более точного понимания локализации и функционирования анатомических структур</p>
<b>Клинические исследования</b>	
<p>Пересмотр классификации параметров качества половой жизни с учетом более совершенного понимания механизмов органной дисфункции, в т.ч. эректильных тканей</p>	<p>Установление связи между радиационным повреждением и органной дисфункцией позволит признать влияние повреждения женских эректильных тканей на качество половой жизни</p>
<p>Пересмотр критериев токсичности и диагностических кодов для включения эректильной дисфункции тканей и органов в качестве генитальной или анатомической основы токсичности</p>	<p>Возможность систематически измерять такие параметры, как возбуждение/оргазм, после радиационного повреждения эректильных тканей в клинических и других исследованиях</p>
<p>Разработка универсальных стандартизированных анатомических контуров женских эректильных тканей</p>	<p>Согласование данные различных исследований для достижения их целей; включение бульбодклитора в план лучевой терапии даст возможность выяснить, как влияет повреждение этой зоны в результате лечения на изменение таких функций, как возбуждение и оргазм</p>
<p>Определение вариабельности радиационных доз, получаемых бульбодклитором, и возможности избежать облучения этой зоны без снижения эффективности опухолевого контроля и увеличения других побочных эффектов</p>	<p>Моделирование осложнений для нормальной ткани бульбодклитора позволит начать разработку индексов планирования облучения, которые можно будет использовать в клинических условиях для поддержания осложнений на низком уровне без снижения при этом эффекта противоопухолевой терапии. Такое моделирование необходимо для оценки пользы применения новых технологий и помощи в принятии совместного с пациентом решения о выборе терапии, особенно если пациент не готов жертвовать сексуальной функцией ради prolongation жизни. Оно будет способствовать выполнению проспективных исследований, например, проведению кооперативными группами анатомически щадящих исследований 2-й фазы и/или интеграции в другие терапевтические исследования</p>
<p>Выяснение действительной взаимосвязи дозы облучения со степенью токсического воздействия на эректильные ткани и последствиями для сексуальной жизни, такими как возбуждение, оргазм и диспареуния</p>	<p>Обеспечение доказательной базы для клинических дискуссий о поздних эффектах лучевой терапии, которые могут быть расширены за счет включения получения женщинами удовольствия от секса</p>
<p>Определение взаимосвязи между функцией эректильной ткани и мультимодальной противоопухолевой терапией (хирургическое удаление, эндокринная терапия, овариальная недостаточность), биопсихологическими аспектами сексуальности и социальными детерминантами здоровья</p>	<p>Усовершенствование моделирования токсических эффектов с учетом разнообразных предикторов влияния лучевой терапии на сексуальную функцию; определение потребности в мультидисциплинарных подходах к лечению осложнений лучевой терапии на половые структуры у пациентов, перенесших рак</p>
<p>Оценка равномерности распределения ресурсов лучевой терапии, влияющей на сексуальную жизнь пациентов</p>	<p>Улучшение распределения ресурсов и финансирования и сбор доказательств в поддержку равномерного внедрения передовых технологий</p>

Приоритеты исследования	Роль и значение исследования
<b>Образование</b>	
<p>Разработка образовательных мероприятий для лучевых терапевтов для их информирования о структуре, функциях и важности зоны бульбоклитора для сексуальной жизни женщины</p> <p>Разработка образовательных мероприятий для обучения врачей обсуждению с пациентами вопросов токсического воздействия лучевой терапии на эректильные ткани с целью принятия совместного решения о лечении</p>	<p>Предоставление клиницистам возможности включать в обсуждение решения о выборе терапии такие пункты, как анатомия половых органов и женское сексуальное удовлетворение</p> <p>Рассмотрение сексуального удовлетворения как важного аспекта половой жизни пациенток, перенесших рак, и переориентирование дискуссий о сексуальных результатах на приоритетное поддержание сексуального удовольствия в дополнение к поддержанию здоровья наружных гениталий</p>

Наши следующие шаги будут зависеть от уже установленного факта о недостаточном включении женских эректильных тканей в исследования, посвященные побочным эффектам лучевой терапии, что не дает возможности разрабатывать новые виды медицинских вмешательств, направленных на профилактику, снижение и устранение этих эффектов. Данные, приведенные в обзоре, и выявленные пробелы в знаниях помогут определить направление будущих исследований, необходимых для понимания влияния лучевой терапии на нормальные женские эректильные ткани и результаты лечения в целом.

### Выводы

Недостаток исследований, посвященных влиянию лучевой терапии на женские эректильные ткани, является проблемой, которую необходимо решить для обеспечения полноценного сексуального здоровья женщин, перенесших рак. Дальнейшие исследования важны для разработки эффективных методов для профилактики и снижения токсических эффектов лучевой терапии и повреждения женских эректильных тканей.

### Литература

- Lindau ST, Abramsohn EM, Matthews AC. A manifesto on the preservation of sexual function in women and girls with cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213:166–174.
- Bruner DW, Lanciano R, Keegan M, et al. Vaginal stenosis and sexual function following intracavitary radiation for the treatment of cervical and endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;27:825–830.
- Grigsby PW, Russell A, Bruner D, et al. Late injury of cancer therapy on the female reproductive tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:1281–1299.
- Canty J, Stabile C, Milli L, Seidel B, Goldfrank D, Carter J. Sexual function in women with colorectal/anal cancer. *Sex Med Rev.* 2019;7:202–222.
- Seguin L, Touzani R, Bouhnik AD, et al. Deterioration of sexual health in cancer survivors five years after diagnosis: data from the French National Prospective VICAN Survey. *Cancers (Basel).* 2020;12:3453.
- Abbott—Anderson K, Kwekkeboom KL. A systematic review of sexual concerns reported by gynecological cancer survivors. *Gynecol Oncol.* 2012;124:477–489.
- Lammerink EA, de Bock GH, Pras E, et al. Sexual functioning of cervical cancer survivors: a review with a female perspective. *Maturitas.* 2012;72:296–304.
- Jensen PT, Froeding LP. Pelvic radiotherapy and sexual function in women. *Transl Androl Urol.* 2015;4:186–205.
- Jensen PT, Groenvold M, Klee MC, et al. Longitudinal study of sexual function and vaginal changes after radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56:937–949.
- Bergmark K, Avall-Lundqvist E, Dickman PW, et al. Vaginal changes and sexuality in women with a history of cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999;340:1383–1389.
- Flay LD, Matthews JH. The effects of radiotherapy and surgery on the sexual function of women treated for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:399–404.
- Wallington DG, Holliday EB. Preparing patients for sexual dysfunction after radiation for anorectal cancers: a systematic review. *Pract Radiat Oncol.* 2021;11:193–201.
- Cherven B, Sampson A, Bober SL, et al. Sexual health among adolescent and young adult cancer survivors: a scoping review from the Children's Oncology Group Adolescent and Young Adult Oncology Discipline Committee. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:250–263.
- Yerramilli D, Drapek L, Nipp RD, et al. Sexual function, quality of life, and mood after radiation therapy in patients with anal cancer. *J Gastrointest Cancer.* 2020;51:204–210.
- Incrocci L, Jensen PT. Pelvic radiotherapy and sexual function in men and women. *J Sex Med.* 2013;10(suppl 1):53–64.
- Candy B, Jones L, Vickerstaff V, et al. Interventions for sexual dysfunction following treatments for cancer in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD005540.
- Marshall DC, Ghiassi-Nejad Z, Powers A, et al. A first radiotherapy application of functional bulboclititoris anatomy, a novel female sexual organ-at-risk, and organ-sparing feasibility study. *Br J Radiol.* 2021;94:20201139.
- O'Connell HE, Sanjeevan KV, Hutson JM. Anatomy of the clitoris. *J Urol.* 2005;174:1189–1195.
- Di Marino V, Lepidi H. *Anatomic Study of the Clitoris and the Bulbo-Clitoral Organ.* 1st ed. Springer International Publishing; 2014.
- Hite S. *The New Hite Report.* 2<sup>nd</sup> ed. Hamlyn; 2000.
- Masters WH, Johnson VE. *Human Sexual Response.* Churchill; 1966.
- Stabile C, Goldfarb S, Baser RE, et al. Sexual health needs and educational intervention preferences for women with cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;165:77–84.
- Lee JY, Spratt DE, Liss AL, McLaughlin PW. Vessel-sparing radiation and functional anatomy-based preservation for erec-



- tile function after prostate radiotherapy. *Lancet Oncol.* 2016;17:e198–e208.
24. Roach M 3rd, Nam J, Gagliardi G, El Naqa I, Deasy JO, Marks LB. Radiation dose-volume effects and the penile bulb. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76 (3 suppl):130–134.
  25. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, et al. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:1425–1437.
  26. Heiman JR, Guess MK, Connell K, et al. Standards for clinical trials in sexual dysfunctions of women: research designs and outcomes assessment. *J Sex Med.* 2004;1:92–97.
  27. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169:467–473.
  28. Peters MDJ, Marnie C, Tricco AC, et al. Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. *JBI Evid Synth.* 2020;18:2119–2126.
  29. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol.* 2005;8:19–32.
  30. National Institutes of Health (NIH). Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies. NIH; 2021. [nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools](https://nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools). Accessed August 6, 2021.
  31. Brooks C, Hansen VN, Riddell A, et al. Proposed genitalia contouring guidelines in anal cancer intensity-modulated radiotherapy. *Br J Radiol.* 2015;88:20150032.
  32. Pietrangeli A, Pugliese P, Perrone M, et al. Sexual dysfunction following surgery for rectal cancer – a clinical and neurophysiological study. *J Exp Clin Cancer Res.* 2009;28:128.
  33. Schroder M, Mell LK, Hurteau JA, et al. Clitoral therapy device for treatment of sexual dysfunction in irradiated cervical cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61:1078–1086.
  34. Berkey FJ. Managing the adverse effects of radiation therapy. *Am Fam Physician.* 2010;82:381–388, 394.
  35. Koontz BF, ed. Radiation Therapy Treatment Effects: An Evidence-Based Guide to Managing Toxicity. Demos Medical Publishing; 2018.
  36. Halperin E, Wazer D, Perez C, eds. Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. 7<sup>th</sup> ed. Wolters Kluwer; 2018.
  37. Tepper J, Foote R, Michalski J, eds. Gunderson & Tepper's Clinical Radiation Oncology. 5<sup>th</sup> ed. Elsevier Inc; 2015.
  38. Hansen E, Roach M 3rd, eds. Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology. 3<sup>rd</sup> ed. Springer International Publishing AG; 2018.
  39. Gay HA, Barthold HJ, O'Meara E, et al. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a Radiation Therapy Oncology Group consensus panel atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83:e353–e362.
  40. Story MD, Wang J. Developing predictive or prognostic biomarkers for charged particle radiotherapy. *Int J Part Ther.* 2018;5:94–102.
  41. Masya LM, Young JM, Solomon MJ, et al. Preferences for outcomes of treatment for rectal cancer: patient and clinician utilities and their application in an interactive computer-based decision aid. *Dis Colon Rectum.* 2009;52:1994–2002.

## У перенесших рак молочной железы повышен риск кардиометаболических нарушений

Оригинальная версия статьи: CA Cancer J Clin 2022; 72(4):303–304 © 2020 American Cancer Society.

**В** новом исследовании установлено, что женщины, перенесшие рак молочной железы (РМЖ), больше подвержены риску развития диабета, артериальной гипертензии и дислипидемии, чем те, кто никогда не проходил лечения от РМЖ. Публикация в *Journal of Clinical Oncology* (doi: 10.1200/JCO.21.01738) основана на данных исследования Pathways Heart Study, проведенного компанией «Кайзер Перманенте» (Kaiser Permanente North California, KPNC). По словам ведущего автора Мерилин Л. Кван, старшего научного сотрудника компании KPNC (Окленд, Калифорния), это – крупнейшее на сегодня исследование, посвященное кардиометаболическим нарушениям, с которыми сталкиваются пациентки, перенесшие РМЖ и прошедшие противоопухолевую терапию, которая может повысить риск этих заболеваний. «До начала исследования мы не имели четкого представления о величине рисков кардиометаболических нарушений у женщин с таким диагнозом», – говорит она.

### Детали исследования

Исследователи получили доступ к электронным историям болезни более чем 4,5 млн пациентов KPNC из 21 клиники и 260 поликлиник Северной Калифорнии, чтобы отобрать женщин не моложе 21 года, которым в период с 2005 по 2013 г. поставлен диагноз инвазивного РМЖ. Были найдены 14 942 женщины с таким диагнозом. Контрольную группу составили 74 702 женщины той же расовой/этнической принадлежности и примерно того же возраста, но без РМЖ в анамнезе.

Исследователи получили данные о социально-экономических характеристиках всех участниц, включая год рождения, расовую/этническую принадлежность, семейный доход и образовательный уровень. Они также включили данные об индексе массы тела, менопаузе, курении и о наличии кардиометаболических заболеваний в анамнезе. Клинические данные для исследуемой группы содержали данные о латеральности и других характеристиках опухоли, а также подробную информацию об их диагнозе и полученном лечении, в том числе данные лабораторных исследований, назначенные препараты и продолжительность жизни.

Исследователи сравнили кумулятивную заболеваемость диабетом, артериальной гипертензией, дислипидемией в основной и контрольной группах. Они также рассчитали отношение рисков, используя мультивариантные модели, учитывающие социодемографические характеристики, образ жизни, факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а для женщин, перенесших РМЖ, клинические данные, касающиеся течения заболевания и лечения.

### КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Спустя 2 года после постановки онкологического диагноза у женщин, перенесших рак молочной железы (РМЖ), кумулятивная заболеваемость гипертензией составила 10,9 % по сравнению с 8,9 % у женщин контрольной группы (без такого диагноза).
- Спустя 2 года после постановки диагноза РМЖ выжившие пациентки имели более высокую кумулятивную заболеваемость диабетом, чем участницы контрольной группы (2,1 % vs 1,7 %). Это различие сохранялось на протяжении 10 лет наблюдения (9,3 % vs 8,8 %).
- Онкологи, кардиологи и врачи первичного звена должны использовать командный подход к лечению пациенток, перенесших РМЖ, из-за наличия у них факторов повышенного кардиометаболического риска.

### Результаты исследования

Через 2 года после постановки онкологического диагноза кумулятивная частота гипертензии у женщин, перенесших РМЖ, составила 10,9 % vs 8,9 % в контрольной группе, хотя спустя 10 лет после постановки диагноза эта разница отсутствовала. Более высокая кумулятивная частота развития диабета у пациенток с РМЖ была очевидной через 2 года наблюдения (2,1 % vs 1,7 %) и спустя 10 лет сохранялась на том же уровне (9,3 % vs 8,8 %).

Относительный риск (ОР) развития диабета у пациенток с РМЖ по сравнению с женщинами контрольной группы со-



Фото: Spotmatik Ltd. / Shutterstock

ставил 1,6 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,07–1,26). Показатель по диабету был еще выше у пациенток, получавших химиотерапию (1,23; 95 % ДИ 1,11–1,38), левостороннюю лучевую (1,29; 95 % ДИ 1,13–1,48) или эндокринную (1,23; 95 % ДИ 1,12–1,34) терапию. ОР для гипертензии не был существенно выше у пациенток с РМЖ в целом (по сравнению с контрольной группой), однако был значимо выше в подгруппе тех, кто получал левостороннюю лучевую (1,11; 95 % ДИ 1,02–1,21) и эндокринную 1,10; 95 % ДИ 1,03–1,16) терапию.

Хотя лишний вес ассоциируется с диабетом, гипертензией и постменопаузальным РМЖ, но даже те женщины, у которых на момент выявления РМЖ не было избыточного веса, имели значительно более высокий риск развития диабета и гипертензии по сравнению с участницами контрольной группы.

## Интерпретация результатов исследования

«Мы полагаем, что наше исследование внесет свой вклад в постоянно расширяющуюся область кардиоонкологии», – считает доктор М.Л. Кван. Она отмечает, что за последнее десятилетие онкологи и кардиологи начали работать в тесном сотрудничестве, чтобы лучше осознавать и удовлетворять потребности онкологических пациентов, получающих лечение, которое может нанести вред сердечно-сосудистой системе. Это исследование подчеркивает важность информирования перенесших РМЖ пациенток о долговременном риске развития диабета и артериальной гипертензии. «Признание этого риска является первым шагом к улучшению клинических исходов для пациенток с РМЖ, – говорит доктор М.Л. Кван. – Клиницисты могут предупредить своих пациенток

о необходимости вести здоровый образ жизни, чтобы снизить этот риск».

Кевин К. Оффингер, профессор факультета местной и семейной медицины Дюкского университета в Дареме (Северная Каролина), считает, что это исследование открывает новые горизонты не только потому, что оно включает большое число участниц, но и благодаря достаточно длительному периоду наблюдения и ключевой информации, доступной в базе данных системы здравоохранения: «Мы уже знали, что у женщин, перенесших РМЖ, повышен риск заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии, отчасти из-за того, что постменопаузальный РМЖ и сердечно-сосудистые заболевания имеют общие механизмы развития, а также из-за существующей связи с возрастными изменениями, ожирением и инсулинорезистентностью. Это исследование добавляет к нашим знаниям наблюдения, показывающие, что женщины, перенесшие противоопухолевую терапию, более склонны к развитию гипертензии и/или диабета, особенно те, кто получил левостороннюю лучевую и/или эндокринную терапию».

Доктор К.К. Оффингер утверждает, что клиницистам важно знать о сердечно-сосудистых рисках пациенток, перенесших РМЖ. «Часто женщин направляет к онкологу врач первичного звена, затем женщина в течение нескольких лет наблюдается у онкологов, лишь изредка посещая врача общей практики для плановых осмотров. Нередко риск кардиометаболических нарушений при этом игнорируется, поскольку онкологи занимаются оказанием высококачественного специализированного лечения, которое может быть сложным и длительным. Вследствие этого, как отмечают врачи общей практики, пациенты часто возвращаются к ним с тем, что они описывают как

«черную дыру» – записи в истории болезни на «онкологическом жаргоне», который трудно расшифровать».

По мнению доктора К.К. Оффингера, ключевым посылом этого исследования является то, что лечение женщин с РМЖ требует командного подхода, и эта команда должна обязательно включать врачей первичного звена. «В этом случае онкологи смогут сосредоточиться на своей задаче – достижении излечения от рака, а врач первичного звена в союзе с ними будет заниматься сопутствующими проблемами пациентки. Исследователям стоит изучить стратегии, которые позволят сделать это взаимодействие более эффективным для оптимизации результатов лечения, увеличения продолжительности жизни и улучшения ее качества».

Доктор К.К. Оффингер считает, что врачи первичного звена «должны принимать активное участие в лечении неонкологических коморбидных состояний. Некоторые могут задаться вопросом, действительно ли необходимы эти дополнительные посещения врача. Результаты этого исследования позволяют утвердительно ответить на этот вопрос».

Коллега доктора К.К. Оффингера профессор отделения наук о здоровье Медицинского центра Дюкского университета Лия Л. Зуллиг добавляет, что для достижения максимального эффекта от этих вмешательств они должны быть спланированы таким образом, чтобы существовала возможность их внедрения в обычную клиническую практику. «Другими словами, необходимо использовать для этого доступные ресурсы обычных клиник», – добавляет профессор Л.Л. Зуллиг, – что позволит распространить эти вмешательства за пределы научного исследования, на реальных пациентов и врачей».

# Профилактика связанных с медицинскими устройствами инфекций среди онкологических пациентов: текущая практика и перспективы

Джордж М. Виола, MD, MPH; Ариэль Д. Швалб, MD; Александр Э. Малек, MD; Энн-Мари Шафтари, MD; Рэй Хашем MD; Иссам И. Раад, MD

Отделение инфекционных болезней, инфекционного контроля и здоровья сотрудников Онкологического центра им. М.Д. Андерсона Техасского университета, Хьюстон, Техас.

## Оригинальная версия статьи:

CA Cancer J Clin 2022 Sep 23.

Онлайн-версия до публикации. © 2022

Авторы. CA: A Cancer Journal For Clinicians,

опубликовано Wiley Periodicals LLC

от имени Американского противоракового общества.

Статья находится в свободном доступе и публикуется по лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs; разрешается ее использование и распространение в любой среде при условии, что оригинальная статья цитируется надлежащим образом, используется в некоммерческих целях и не содержит модификаций и адаптаций.

doi: 10.3322/caac.21756.

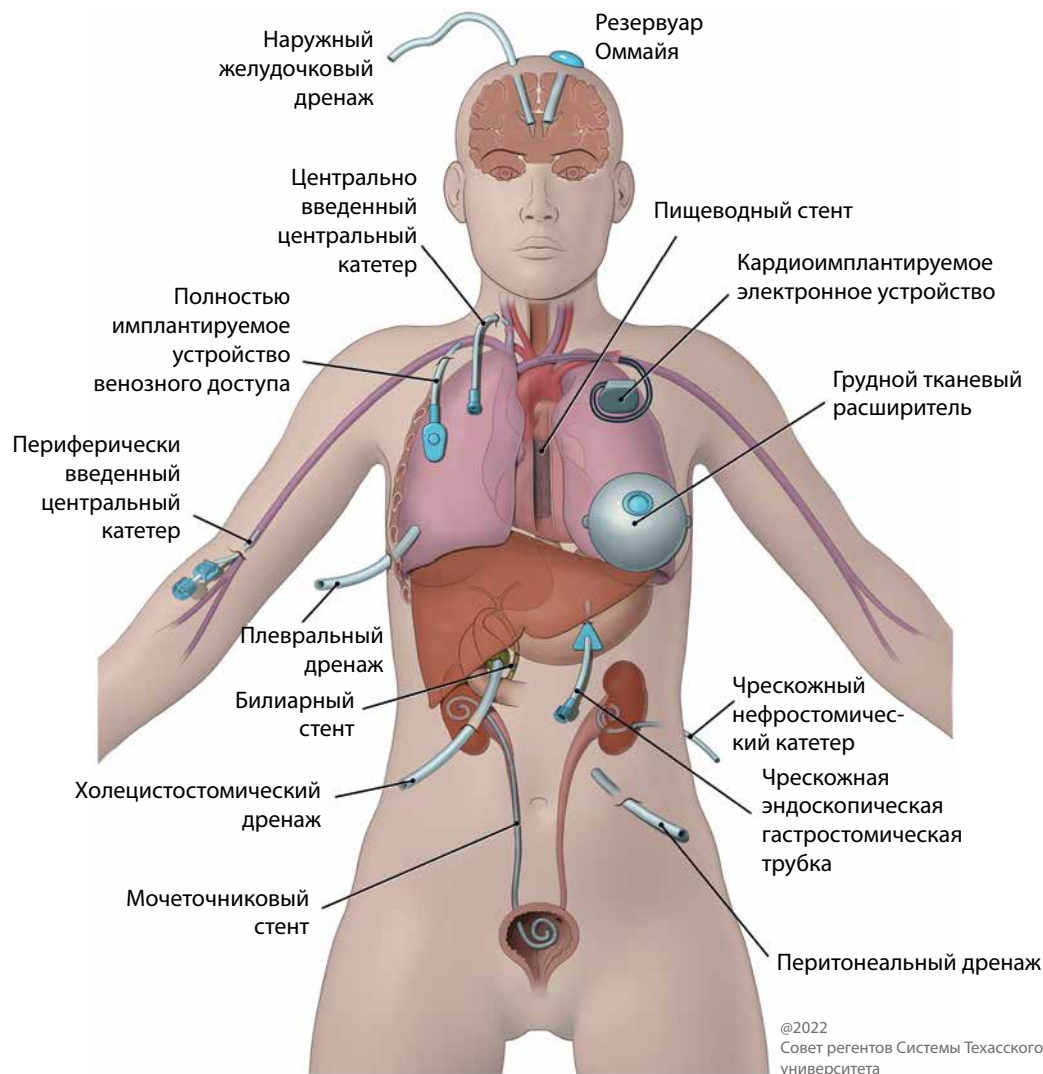
Доступно онлайн по адресу: [cancerjournal.com](http://cancerjournal.com)

**Аннотация.** За последние годы разнообразные достижения в лечении рака привели к существенному улучшению показателей выживаемости больных. На протяжении курса лечения многие пациенты сталкиваются с необходимостью установки одного или нескольких имплантируемых устройств для введения жидкостей и лекарственных препаратов, а также для лечения различных сопутствующих заболеваний и осложнений противоопухолевой терапии. Инфекции, связанные с этими устройствами, являются частыми и смешанными и нередко требуют удаления устройства, повышая стоимость лечения, что негативно влияет на качество жизни пациентов, усложняя оказание онкологической помощи и приводя к отсрочке жизненно важного лечения. В статье авторы дают подробный обзор доказательных клинических рекомендаций, достижений клинической практики, экспертных мнений и новых подходов к профилактике таких инфекций, а также специальные рекомендации по отдельным видам имплантируемых устройств. Постоянное участие и эффективное сотрудничество регулирующих органов, промышленных предприятий, специализированных медицинских сообществ наряду с врачами первичного и вторичного звена необходимы для устойчивого снижения частоты заболеваемости этими предотвратимыми видами инфекций.

**Ключевые слова:** антибиотики, рак, устройство, инфекция, онкология, профилактика

## Введение

Рак — одна из ведущих причин смертности в индустриально развитых странах. По оценкам Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC), в 2020 г. во всем мире было зарегистрировано около 20 млн новых случаев рака и около 10 млн смертей от онкологических заболеваний.<sup>1</sup> За последние несколько десятилетий в лечении рака достигнуты определенные успехи.<sup>2</sup> Увеличившееся финансирование со стороны государственных и частных организаций, участие многих ведущих ученых и академических институтов, их сотрудничество с фармацевтическими компаниями привели к растущему производству спасительных лекарственных средств. В последнее время в арсенале врачей онкологического профиля находятся химиотерапевтические и таргетные препараты, ингибиторы иммунных контрольных точек,<sup>3,4</sup> лучевая и протонная терапия,<sup>5</sup> усовершенствованные методы трансплантации стволовых клеток, терапия с использованием иммунных эффекторных клеток.<sup>6</sup> Кроме того, достижения различных консультативных служб и многочисленные меры поддерживающей терапии, а также увеличение числа клинических руководств, составленных специализированными организациями, и стандартизация институциональных процедур также способствовали повышению общей выживаемости больных раком.

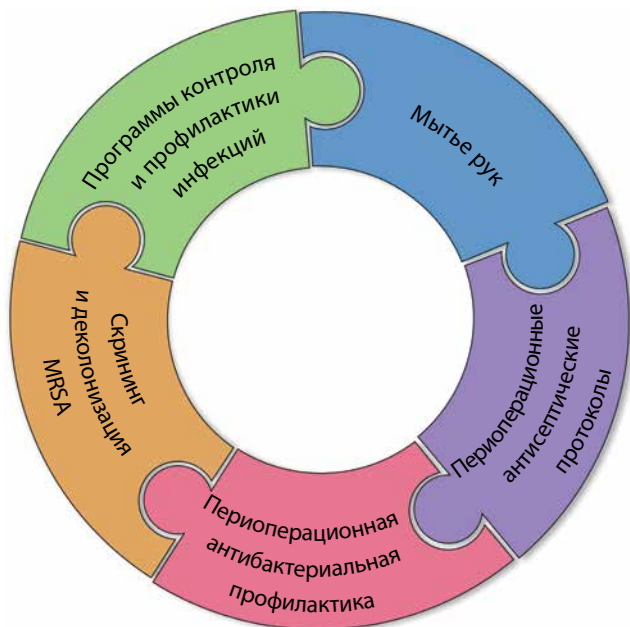


**Рис. 1. Медицинские устройства, часто устанавливаемые онкологическим больным**

Наряду с описанными достижениями в онкологическую практику внедрены многочисленные медицинские устройства для внутривенных и интратекальных введений лекарственных препаратов и лечения разнообразных сопутствующих патологий и осложнений противоопухолевой терапии. К ним относятся различные устройства для центрального венозного доступа, кардиоимплантируемые электронные, наружные вентрикулярные дренирующие, и перитонеальные дренирующие устройства, резервуары Оммаия, грудные импланты, тканевые расширители, чрескожные нефростомические, чрескожные эндоскопические гастростомические (ЧЭГ) и чрескожные холецистостомические трубки, мочеточниковые, пищеводные и билиарные стенты, плевральный дренаж (рис. 1).

К сожалению, инфекции, ассоциированные с этими устройствами, встречаются довольно часто, увеличивая расходы на здравоохранение и осложняя онкологическое

лечение как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективах, что обычно приводит к приостановке противоопухолевой терапии до разрешения инфекции. Часто приходится прибегать к лечению этих инфекций системными антибиотиками и удалению или замене устройств из-за образования на них объемной биопленки, содержащей сложное сообщество сессильных бактерий в дополнение к продуктам микрофлоры хозяина.<sup>7</sup> Однако удаление импланта может быть затруднено, а иногда и невозможно из-за сопутствующих заболеваний пациента, тромбоцитопении, иммуносупрессии, отсутствия доступа к сосудам и предшествующих хирургических вмешательств. Кроме того, государственное регулирование стало строже, а страховое возмещение сократилось для тех инфекций, которые можно предотвратить, соблюдая установленные клинические рекомендации. В 2011 г. Центры, оказывающие услуги по программам Medicare и Medicaid (Centers for Medicare & Medicaid



**Рис. 2.** Общие рекомендации по предотвращению инфекций, связанных с медицинскими устройствами

Services, CMS), стали требовать от клиник неотложной помощи предоставлять данные об особых видах инфекций, связанных с лечением, через Национальную сеть безопасности здравоохранения Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention's National Healthcare Safety Network) для того, чтобы больницы могли получать все полагающееся им страховое возмещение.<sup>8</sup> Вскоре после этого CMS опубликовали документ о системе оплаты услуг стационаров за 2013 финансовый год (Inpatient Prospective Payment System and Fiscal Year 2013 Rates, Final Rule), в котором перечислялись заболевания, за лечение которых не предусматривалось возмещение из страховых фондов, в их числе были катетер-ассоциированные инфекции мочевыводящих путей, инфекции, связанные с внутрисосудистыми катетерами, а также инфекции хирургических ран после некоторых ортопедических или кардиоимплантационных процедур.<sup>9</sup> В последующие годы к этому списку, вероятно, добавятся другие инфекции, которые будут считаться предотвратимыми. Поэтому абсолютно необходимо снижение бремени, которое эти инфекции создают для пациентов, их семей, врачей, лечебных учреждений и органов здравоохранения.

В статье рассмотрены основные показания к использованию перечисленных устройств, частота появления связанных с ними инфекций, а также эпидемиологические данные и факторы риска развития инфекций. Мы также даем несколько общих и специфических для отдельных устройств доказательных рекомендаций для клиницистов, имеющих дело с онкологическими больными, приводим мнения экспертов и описание успешных практик и новейших методов профилактики и снижения инфекций, ассоциированных с имплантируемыми устройствами.

## Общие рекомендации

За последние несколько десятилетий в клиническую практику введены несколько базовых принципов предотвращения инфекций. Это – основные профилактические меры, касающиеся пациентов, медицинских работников и окружающей обстановки, которые обычно используются при всех хирургических процедурах, включая установку имплантируемых устройств. Мы приводим описание этих простых и инновационных вмешательств, которые должны применяться во всех лечебных учреждениях, поскольку доказали свою эффективность в снижении исторически высокого уровня предотвратимых инфекций (рис. 2).

### Гигиена рук

В Вене (Австрия) в 1847 г. доктор Игнац Земмельвейс (Ignaz Semmelweis) первым описал базовую гигиеническую практику мытья рук как способ предотвращения инфекций и связанных с ними смертей.<sup>10</sup> С тех пор гигиена рук стала основой всех хирургических процедур и мер по борьбе с инфекцией. Хотя и продукты на спиртовой основе, и мыло с водой являются эффективными, в стационарах и поликлиниках первые более предпочтительны: их уровень соответствия требованиям примерно на 25 % выше.<sup>11, 12</sup> В 2006 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) инициировала кампанию «Пять моментов для гигиены рук» (My five moments for hand hygiene), которая акцентирует внимание на важных аспектах гигиены рук, исходя из известных механизмов микробной трансмиссии между пациентами, медицинскими работниками и окружающей средой. Вот эти 5 моментов, когда следует обрабатывать руки: 1) перед прикосновением к пациенту; 2) перед асептическими процедурами; 3) после контакта с жидкостями организма / риском такого контакта; 4) после прикосновения к пациенту; 5) после контакта с предметами, окружающими пациента.<sup>13</sup> Это самый простой и экономный метод профилактики инфекций. Кроме того, несколько клинических исследований показали, что более строгое соблюдение гигиены рук значительно снижало частоту инфекций, связанных с лечением.<sup>14, 15</sup> Тем не менее показатели соблюдения гигиенических мер в развитых странах редко превышают 70 %, а в странах с низким уровнем экономического развития этот показатель гораздо ниже.<sup>16</sup> Долгосрочная задача, которую в перспективе предстоит решить в лечебных учреждениях, заключается в достижении и поддержании высокого уровня соблюдения правил гигиены рук всеми медицинскими работниками, которые взаимодействуют с онкологическими больными и их окружением, чтобы снизить частоту инфицирования хирургических ран и инфекций, связанных с имплантируемыми устройствами,<sup>15</sup> особенно в ранний послеоперационный период и при последующих контрольных посещениях.

### Периоперационные антисептические протоколы

Сегодня для профилактики периоперационных инфекций применяются методы с различной степенью дока-

зательности.<sup>17</sup> Рекомендованными вмешательствами с наивысшей степенью доказательности являются: 1) назначение антибиотикопрофилактики в соответствии со стандартами доказательной медицины и клиническими руководствами<sup>18, 19</sup> (см. далее раздел «Периоперационная антибиотикопрофилактика»); 2) предпочтительное использование спиртосодержащих средств, а не повидон-йода, для предоперационной обработки кожи при отсутствии противопоказаний;<sup>20</sup> 3) поддержание нормальной температуры тела во время периоперационного периода;<sup>21</sup> 4) оптимизация оксигенации тканей путем назначения кислородной поддержки во время и сразу же после хирургических процедур, требующих искусственной вентиляции легких;<sup>22</sup> 5) использование контрольного списка рекомендаций ВОЗ, чтобы убедиться в том, что они строго соблюдаются и, таким образом, обеспечить безопасность хирургических пациентов.<sup>23</sup>

Рекомендованные вмешательства со средней степенью доказательности включают: 1) отказ от удаления волос или использования бритвы на операционном поле, если наличие волос не мешает проведению операции;<sup>19, 24</sup> 2) контроль уровня глюкозы в крови в течение ближайшего послеоперационного периода;<sup>25</sup> 3) стерилизация всего хирургического оборудования в соответствии с опубликованными клиническими руководствами;<sup>26</sup> 4) послеоперационный контроль хирургических ран с использованием автоматизированной обработки данных с постоянной обратной связью с врачами и руководителями;<sup>19</sup> 5) внедрение практик, направленных на снижение риска инфекций хирургических ран в соответствии с доказательными стандартами, например, со стандартами Центров по контролю и профилактике заболеваний, Американского общества эпидемиологии здравоохранения (Society for Healthcare Epidemiology of America) и Американского общества инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America).<sup>17, 19</sup>

Рекомендованными вмешательствами с низкой степенью доказательности, которые также считаются эффективными, признаны: 1) обучение хирургов и другого операционного персонала, а также пациентов и членов их семей мерам профилактики инфекций хирургических ран;<sup>27</sup> 2) наблюдение и контроль за персоналом, дезинфекцией, состоянием операционной, postanестезионной палат, отделения интенсивной терапии, палат хирургического отделения;<sup>17</sup> 3) контроль и обеспечение обратной связи с врачами в отношении соблюдения необходимых мер профилактики;<sup>19, 28</sup> 4) использование больничных дезинфицирующих средств, одобренных Агентством по охране окружающей среды (United States Environmental Protection Agency), для обработки загрязненных поверхностей;<sup>19</sup> соблюдение рекомендаций Американского архитектурного института (American Institute of Architects) по состоянию воздуха в помещениях<sup>29</sup> и минимизации передвижения в операционных.<sup>19, 30</sup>

### Периоперационная антибиотикопрофилактика

В соответствии с доказательными стандартами и клиническими руководствами пациенты, которым выполняется

хирургическая операция, должны получать периоперационные системные антибиотики.<sup>17, 18</sup> Согласно рекомендациям Проекта по совершенствованию хирургической помощи (Surgical Care Improvement Project),<sup>31</sup> использование профилактических антибиотиков зависит от хирургической процедуры и наиболее распространенных патогенов, встречающихся в области хирургических ран и вызывающих инфекции в области хирургического вмешательства (ИОХВ). Частью обычной периоперационной практики должно стать подтверждение предполагаемой аллергии пациента на пенициллин, поскольку при использовании антибиотиков 2-й линии шанс развития ИОХВ возрастает на 50%.<sup>32</sup> Кроме того, если известно, что организм пациента колонизирован метициллин-резистентным золотистым стафилококком (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), назначение единичной дозы ванкомицина является обоснованным.<sup>33</sup> Однако ванкомицин менее эффективен, чем цефазолин в предотвращении инфекций, вызываемых MRSA или стрептококком. По этой причине в некоторых лечебных учреждениях при высоком риске подобных инфекций ванкомицин назначают в комбинации с цефазолином.<sup>34</sup> К тому же онкологические больные, как правило, уже получают профилактические антибиотики из-за иммуносупрессии и инфицированы или были ранее инфицированы MRSA, ванкомицин-резистентным энтерококком и мультирезистентными грамотрицательными палочками; в таких случаях решение об использовании периоперационных антибиотиков должно быть индивидуальным для каждого пациента.<sup>18, 35–37</sup> Следует отметить, что, хотя пациенты с одним из описанных выше имплантируемых устройств имеют теоретический риск вторичного инфицирования во время чистой или условно-чистой инвазивной процедуры (особенно если устройство установлено недавно), данные о том, что антибиотикопрофилактика предотвращает инфекции неклапанных внутрисосудистых устройств, отсутствуют.<sup>8, 38, 39</sup>

Профилактические антибиотики следует вводить в течение 60 мин после хирургического разреза, а ванкомицин, аминогликозиды и хинолоны – в течение 120 мин.<sup>40</sup> Дозировка профилактических антибиотиков зависит от веса пациента и корректируется каждые 2 периода полувыведения или в случае большой кровопотери во время процедуры. Для хирургических вмешательств, классифицируемых как чистые или условно-чистые, назначение всех периоперационных антибиотиков должно быть прекращено не позднее чем через 24 ч после процедуры.<sup>17, 18</sup>

Помимо описанных доказательных рекомендаций при хирургических вмешательствах, связанных с имплантацией устройств, само устройство и/или хирургический карман для него перед процедурой обрабатываются антисептиком и/или антисептическим раствором, чтобы снизить вероятность его инфицирования.<sup>41</sup> Кроме того, через 24 ч после операции хирурги обычно назначают пероральные антибиотики пациентам с хирургическими дренажами, установленными близко к имплантированному

устройству в надежде дальнейшего снижения риска развития инфекции.<sup>42</sup> Продолжение антибиотикопрофилактики в этих случаях обусловлено тем, что дренажи способствуют попаданию микробов с кожи в глубину раны, к месту нахождения импланта. Результаты этих вмешательств неоднозначны, с низкой степенью доказательности. Кроме того, периоперационное использование антибиотиков более 24 ч может привести к некоторым нежелательным побочным эффектам, включая реакции гиперчувствительности, почечную недостаточность, антибиотикорезистентность<sup>43</sup> и диарею, вызванную *Clostridium difficile*.<sup>44</sup>

### Выявление и деколонизация метициллин-резистентного золотистого стафилококка

Вероятность колонизации MRSA возрастает в следующих случаях: 1) при наличии инфекции MRSA в анамнезе; 2) госпитализации или обращении в учреждения здравоохранения в предшествующем году; 3) приеме антибиотиков в течение 3 мес до операции; 4) наличии определенных коморбидных заболеваний и состояний, таких как иммуносупрессия, диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, застойная сердечная недостаточность, использование гемодиализа, которые часто встречаются у онкологических больных.<sup>45, 46</sup> Колонизация хирургических пациентов MRSA диагностируется с помощью назального теста на основе ПЦР (полимеразная цепная реакция); при положительном результате риск последующего инфицирования хирургических ран этим возбудителем в 2–14 раз выше по сравнению с теми, у кого скрининговый ПЦР-тест дал отрицательный результат.<sup>18, 47</sup> Результаты нескольких исследований показали, что комплексный подход, включающий протоколы деколонизации и профилактическое внутривенное введение ванкомицина, может снизить частоту послеоперационных грамположительных инфекций, особенно при ортопедических и кардиологических хирургических операциях,<sup>48</sup> однако в других исследованиях не было продемонстрировано подобного эффекта.<sup>49, 50</sup> Протоколы деколонизации, включавшие местное применение мупироцина и хлоргексидин-глюконата (ХГГ), показали эффективность препаратов по сравнению с плацебо в снижении частоты послеоперационных инфекций с относительным риском 0,42 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,23–0,75).<sup>51</sup> Развитие резистентности к мупироцину в периоперационных условиях маловероятно, особенно если он в виде мази используется непродолжительное время.<sup>52</sup> Резистентность к ХГГ также нетипична в основном потому, что его концентрация в топических препаратах, используемых для деколонизации, в 200 раз выше, чем его самая высокая зафиксированная минимальная бактерицидная концентрация, используемая против стафилококков.<sup>53, 54</sup> Следовательно, большинство исследователей считают, что предоперационное использование интраназального мупироцина и/или топического ХГГ у пациентов, колонизированных MRSA, безопасно и является потенциально полезным дополнением к внутривенной антибиотикопрофилактике для снижения

частоты ИОХВ.<sup>18</sup> Скрининг и целенаправленная деколонизация должны рассматриваться специально для всех пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов, включая больных с ослабленным иммунитетом, при имплантации устройства.

### Контроль инфекций и профилактические программы

Для дальнейшего снижения риска перекрестного заражения, нозокомиальной трансмиссии и ИОХВ, чаще всего вызываемых MRSA, в отделениях неотложной помощи необходимо создать эффективный отдел контроля инфекций, который должен обеспечить следующее:<sup>55</sup> 1) внедрение программ мониторинга MRSA с лабораторной системой контроля, которая своевременно предупреждала бы медицинских работников о новых пациентах с колонизацией или инфекцией MRSA;<sup>56, 57</sup> 2) использование мер предосторожности при контактах с пациентами, колонизированными или инфицированными MRSA;<sup>58, 59</sup> 3) тщательное очищение и дезинфекцию оборудования и помещений;<sup>60</sup> 4) предоставление данных о наличии инфекции MRSA и ее исходах руководителям, врачам и среднему медицинскому персоналу; 5) информирование медицинских работников, а также пациентов и членов их семей об инфекции MRSA.<sup>55</sup>

### Рекомендации, касающиеся отдельных имплантируемых устройств

Многим пациентам, вероятно, придется имплантировать одно или несколько устройств на том или ином этапе лечения. Медицинские устройства вводятся внутрь тела во время активной фазы лечения или после него для облегчения нежелательных побочных эффектов терапии или самого заболевания. Эти устройства могут инфицироваться, что приводит к росту заболеваемости и смертности и еще больше усложняет онкологическую помощь. Поэтому ключевые заинтересованные стороны и поставщики медицинских услуг должны быть осведомлены об этом и выступать в качестве защитников пациентов при проведении конкретных мероприятий по профилактике инфекций, связанных с использованием устройств, подобных описанному ниже.

### Центральные венозные катетеры

К этим устройствам относят центральные катетеры без туннелей и с туннелями, с центральным и периферическим введениями, а также полностью имплантируемые устройства венозного доступа.<sup>61, 62</sup> Центральные венозные катетеры (ЦВК), которые в США устанавливают по крайней мере 4 млн пациентов (иногда на несколько месяцев), являются жизненно важными для онкологических больных.<sup>63</sup> В то же время ЦВК ассоциируются с целым рядом инфекционных осложнений, включая локальные инфекции в месте введения катетера, инфекции туннеля или порт-системы, а также угрожающие жизни катетер-ассоциированные инфекции кровотока (КАИК). Частота последних



значительно варьируется в разных лечебных учреждениях, но, по оценкам, у онкологических пациентов она составляет 2,5 случая на 1 тыс. катетеро-дней.<sup>64</sup> Центральные катетеры, введенные в бедренную вену, имеют наивысший риск инфицирования, далее следуют центрально введенные центральные катетеры, периферически введенные центральные венозные катетеры и полностью имплантируемые венозные порты. Кроме того, пациенты, получающие химиотерапию, полное парентеральное питание или испытывающие длительную нейтропению, имеют повышенный риск заражения.<sup>65</sup> Патогенами, наиболее часто вызывающими КАИК, являются грамположительные бактерии, в частности, коагулаза-отрицательные стафилококки, *S. aureus* и *Enterococci*, в то время как грамотрицательные микроорганизмы составляют около 20%.<sup>66, 67</sup> Лечение одного эпизода такой инфекции обходится в среднем в 45 814 (30 919–65 245) долл., что делает КАИК наиболее дорогостоящими из всех инфекций в плане лечения.<sup>68</sup>

Инфицирование ЦВК, которое можно заблокировать профилактическими мерами, происходит 4 основными путями: 1) миграцией организмов с кожи в месте введения катетера, что приводит к адгезии бактерий к его внешней или внутренней поверхности; 2) непосредственным заражением вследствие контакта с руками или загрязненными жидкостями и устройствами; 3) (реже) инфицированием катетера гематогенным путем вследствие попадания инфекции из другого очага; 4) в редких случаях источником КАИК может быть контаминированный инфузат.<sup>69</sup> Эти знания легли в основу доказательных рекомендаций, направленных на снижение риска катетер-ассоциированных инфекций. Комплексный подход включает в себя выполнение специальных мер во время введения катетера и последующего ухода за ним:<sup>69</sup> 1) проведение процедуры только подготовленными и квалифицированными сотрудниками; 2) соблюдение гигиены рук и использование стерильных перчаток перед введением катетера; 3) применение спиртосодержащего ХГГ для обработки кожи перед процедурой и во время последующих перевязок; 4) создание стерильного барьера в виде использования масок, шапочек, халатов и комбинезонов; 5) неиспользование системной антибактериальной профилактики; 6) предпочтительное применение подключичного, а не надключичного или пахового доступа при установке катетера; 7) выбор ЦВК с минимальным количеством просветов и использование катетера в течение минимально необходимого количества дней для ведения пациента; 8) применение ультразвукового контроля для минимизации количества попыток введения устройства; 9) бесшовная фиксация катетера с безыгольным коннектором; 10) наклеивание стерильного прозрачного пластыря поверх места введения катетера и его замена не чаще раза в неделю (за исключением случаев его загрязнения или смещения); 11) избегание погружения катетера в воду или использования местных антимикробных мазей в области введения катетера, обязательная замена инфузионной системы и безыгольных коннекторов

каждые 7 дней, если пациенту не проводились переливание крови и ее продуктов или инфузия жировой эмульсии: в этом случае систему следует заменить не позднее 24 ч после инфузии; 12) поощрение инициатив, направленных на совершенствование процедуры. Эти меры требуют назначения ответственного врача и медсестры, которые будут следить за их исполнением, оценивать их качество и иметь полномочия для приостановки проведения процедур, если установленный протокол не соблюдается. Если соблюдение всех правил находится на высоком уровне, то такой комплексный подход позволяет добиться статистически значимого (на 66 %) снижения частоты КАИК ( $p \leq 0,002$ ).<sup>70</sup>

Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology) подчеркивает важность КАИК и необходимость более пристального их изучения у онкологических больных<sup>71</sup> в основном потому, что большинство исследований посвящено пациентам с постоянными ЦВК, устанавливаемыми на короткое время, например в отделениях интенсивной терапии. Однако с учетом имеющихся данных можно предпринять дополнительные меры профилактики КАИК у онкологических пациентов. Простые и недорогие (<10 долл. за каждое) вмешательства при сохранении повышенного уровня КАИК, несмотря на соблюдение всех вышеупомянутых мер, — это использование 70 % изопропилового спирта для крышек безыгольных коннекторов<sup>72</sup> и наложение пропитанной хлоргексидином повязки<sup>73, 74</sup> вокруг места введения катетера с ее заменой каждые 7 дней. Эти 2 способа эффективно снижают частоту инфицирования внутренних (внутрипросветных) и внешних поверхностей катетера соответственно.

Кроме того, внедрение в клиническую практику катетеров с антимикробным покрытием, одобренных Американским управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (The United States Food and Drug Administration, USFDA или FDA), дополнительно способствует профилактике КАИК. Применение таких катетеров значительно снизило частоту колонизации и инфекций кровотока по сравнению с обычными катетерами.<sup>75, 76</sup> Экономичность этих сравнительно недорогих устройств обосновывает их широкое применение в клинической практике.<sup>77</sup> Из всех катетеров с антимикробным покрытием катетеры с миноциклином/рифампином продемонстрировали наибольшую эффективность в снижении КАИК по сравнению с катетерами с хлоргексидином/сульфадиазином серебра (0,0 % vs 3,4 %;  $p < 0,002$ ),<sup>78, 79</sup> не приводя при этом к увеличению антибиотикорезистентности стрептококковых бактерий.<sup>80</sup> Катетеры с антимикробным покрытием обеспечивают защиту на ограниченное время, которое для катетеров с миноциклином/рифампином составляет от 28 до 50 дней, тогда как для катетеров с хлоргексидином/сульфадиазином серебра оно в среднем равно 7 дням.<sup>81–83</sup> Таким образом, использование антимикробных замков для катетеров было предложено в качестве метода профилактики внутрипросветных инфекций ЦВК, которые планируется устанавливать

на длительный срок, особенно у пациентов с множественными КАИК в анамнезе.<sup>69</sup> Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, изучавших эффективность антимикробных растворов-замков по сравнению с гепарином, продемонстрировал снижение частоты КАИК на 69 %.<sup>84</sup>

Антимикробные растворы-замки могут быть созданы с использованием различных препаратов и их сочетаний. Простейшие из них создаются на основе этанола, который, как показал другой метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, значительно снизил частоту КАИК по сравнению с гепарином (отношение рисков (ОР) 0,53,  $p = 0,004$ ).<sup>85</sup> Однако ни концентрация этанола, ни время, в течение которого этот раствор эффективен, пока не стандартизированы. Кроме того, следует избегать концентраций этанола более 28 %, поскольку это может привести к осаждению белков плазмы и структурным изменениям ЦВК, изготовленных в основном из полиуретана.<sup>86</sup> Заслуживают внимания и другие антимикробные растворы-замки, такие как хелаторы цитрата и ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота), поскольку имеют отличные антикоагуляционные свойства, антимикробное действие, предотвращают образование биопленок и ингибируют пролиферацию бактерий, в то время как гепарин парадоксальным образом усиливает рост бактериальных пленок.<sup>87</sup> Использование комбинированных растворов с хелаторами, такими как раствор миноциклина-ЭДТА и тауролидин-цитрата, привело к значительному прогрессу в борьбе с КАИК у онкологических пациентов.<sup>87, 88</sup> Еще одним перспективным антибактериальным раствором-замком является нитроглицерин-цитрат-этанол – хелаторная комбинация, не являющаяся антибиотиком.<sup>89</sup> Этот раствор безопасен и имеет уникальные свойства активного антикоагулянта, он не способствует формированию бактериальной резистентности и может разрушать бактериальные пленки. Эти данные проверены в клиническом исследовании с участием пациентов с гематологическими видами рака, которое показало значительное снижение частоты КАИК.<sup>90</sup> Несмотря на то что растворы-замки хорошо изучены, на данный момент отсутствуют коммерчески доступные и одобренные FDA составы, поэтому пока эти растворы готовятся в больничных аптеках. Компоненты этих антимикробных растворов обычно являются дженериками; они экономичны и эффективны в профилактике тромбозов и КАИК. Тем не менее их преимущества должны быть сопоставлены с риском нарушения целостности катетерной системы, развития бактериальной резистентности, системной токсичностью, частыми заменами антимикробных растворов-замков (в зависимости от стабильности каждого компонента раствора) и невозможностью использования ЦКВ, пока в нем находится такой раствор.

### Кардиоимплантируемые электронные устройства

Показания для установки постоянных кардиостимуляторов, имплантируемых дефибрилляторов и устройств

для сердечной ресинхронизации, известных под общим названием «кардиоимплантируемые электронные устройства» (КИЭУ), достаточно обширны. Кардиотоксичность некоторых видов противоопухолевой терапии и растущий возраст популяции онкологических пациентов повышают потребность в таких устройствах. В США ежегодно устанавливаются более 100 тыс. имплантируемых дефибрилляторов и около 300 тыс. постоянных кардиостимуляторов.<sup>91</sup> К сожалению, по имеющимся данным, уровень инфекций этих устройств составляет около 4 %, что является непропорционально высоким показателем для увеличившегося числа устанавливаемых КИЭУ.<sup>92</sup> Наиболее распространенные микроорганизмы, вызывающие инфекции КИЭУ, это кожная микрофлора, в том числе коагулаза-отрицательные стафилококки (38 %), *S. aureus* (31 %) и другие патогены, включая грамотрицательные бактерии (9 %).<sup>39, 93</sup> Инфекции этих устройств требуют извлечения всех компонентов (генератора и электродов), что увеличивает среднюю стоимость пребывания в стационаре до 173 211 долл.;<sup>94</sup> при этом общая внутрибольничная смертность варьируется от 3,7 до 11,3 %.<sup>95</sup>

Установлено несколько модифицируемых факторов риска инфицирования КИЭУ, связанных с самими пациентами, процедурой и имплантируемым устройством.<sup>95</sup> Эти факторы риска, часто встречающимися среди онкологических пациентов, сгруппированы в несколько стратификационных категорий.<sup>96</sup> В соответствии с этой системой пациенты, имеющие онкологические заболевания, обычно относятся к категории промежуточного или высокого риска развития инфекций КИЭУ. Шкала, предложенная в исследовании Prevention of Arrhythmia Device Infection Trial («Предотвращение инфекций антиаритмических устройств»; номер идентификатора в ClinicalTrials.gov (NCT): NCT01628666),<sup>97, 98</sup> применяется наиболее часто, поскольку является простой, получила независимое подтверждение и позволяет установить пациентов из группы высокого риска, которым принесут наибольшую пользу стратегии по снижению вероятности развития инфекций КИЭУ.<sup>99</sup> В случае наличия немодифицируемых факторов риска используют альтернативные подходы для снижения общего риска инфекции, включая проверку показаний к установке КИЭУ и рассмотрение безэлектродных устройств.<sup>39, 100</sup>

В дополнение к описанным общим хирургическим рекомендациям важно установить модифицируемые факторы риска, поскольку это позволит применить дополнительные меры по снижению инфекций КИЭУ.<sup>39</sup> Они включают предпроцедурные мероприятия, подтвержденные научным консенсусом: 1) назначение периперационных системных антибиотиков;<sup>95</sup> 2) использование предоперационного контрольного списка действий;<sup>101, 102</sup> 3) отсрочку имплантации КИЭУ у пациентов с инфекцией или лихорадкой как минимум на 24 ч; 4) неиспользование ЦВК при установке КИЭУ, если это возможно;<sup>39</sup> 5) меры по снижению риска образования гематомы в области кармана для импланта (повышение количества тромбоцитов до >50 тыс. мкм/л, отмена антитромботических препаратов за 5–10 дней

до процедуры, избегание назначения низкомолекулярного гепарина и применения мост-терапии гепарином, приостановка использования антикоагулянтов до тех пор, пока не снизится риск кровотечений у пациентов с перенесенным тромбозом глубоких вен или показателем  $\text{CHA}_2\text{DS}_2$  по шкале VASc <4).<sup>39</sup> Последние 3 меры обычно применяются к онкологическим больным и должны тщательно соблюдаться.

Периоперационные рекомендации для предотвращения инфекций КИЭУ включают: 1) возможность добавления ацеллюлярного дермального матрикса в хирургический карман для укрепления места разреза;<sup>103</sup> 2) избегание применения антимикробного орошения внутри кармана;<sup>97</sup> 3) использование антимикробного конверта (TYRX; Medtronic), который локально высвобождает миноциклин и рифампин внутрь кармана в течение не менее 7 дней у пациентов с высоким риском инфекций КИЭУ.<sup>39</sup> Всемирное рандомизированное исследование по профилактике инфекций с применением антибиотиков в оболочке (Worldwide Randomized Antibiotic Envelop Infection Prevention Trial, NCT02277990) показало, что использование таких конвертов привело к снижению показателей первичной конечной точки (инфекции, приводящие к необходимости удаления или ревизии КИЭУ, длительная антибиотикотерапия или смерть пациента в течение 12 мес после имплантации) с 1,2 % (контрольная группа) до 0,7 % (исследуемая группа; ОР 0,6;  $p = 0,04$ ).<sup>104</sup> Для пациентов высокого риска, которым проводилась замена или ревизия имплантированного дефибриллятора/кардиовертера-дефибриллятора, число инфекций, потребовавших лечения, составило 100.<sup>105</sup> Однако из этого исследования исключались пациенты с повышенным риском инфицирования, например, те, кто уже перенес инфекции КИЭУ, получает иммуносупрессию, которым требовался длительный сосудистый доступ или находящиеся на гемодиализе. Следовательно, отбор пациентов с высоким риском, таких как онкологические больные с несколькими факторами риска, вероятно, снизил бы число инфекций, требующих лечения и повысил экономическую эффективность антимикробных конвертов, которые сейчас стоят чуть меньше 1 тыс. долл.<sup>106, 107</sup> В нашем лечебном учреждении все онкологические пациенты получают конверт TYRX как часть пакета профилактических мер; он зарекомендовал себя безопасным и эффективным средством поддержания инфекций КИЭУ на низком (1,3 %) уровне, что соответствует среднему показателю инфекций в более широкой группе реципиентов КИЭУ.<sup>108</sup>

Следует отметить, что лишь немногие исследования оценивали новые методы снижения микробной адгезии к КИЭУ. Полиуретан, как было показано в экспериментах *in vitro*, имеет большую аффинность к патогенам, образующим биопленки, чем титан.<sup>109</sup> Следовательно, увеличение соотношения «титан : полиуретан» в поверхностном слое этих имплантируемых устройств может снизить уровень КИЭУ. Кроме того, использование антимикробного покрытия с ионами серебра для снижения бактериального

роста на имплантируемых устройствах является безопасным, как показали эксперименты с овцами.<sup>110</sup> И все же маловероятно, что технологии, связанные с модификацией поверхности КИЭУ, будут развиваться дальше из-за сложности процесса их одобрения регулирующими органами, разнообразия как моделей КИЭУ, так и компаний-производителей по всему миру, а также доступности более экономичных профилактических мер, уже получивших одобрение FDA (например, антибактериальные конверты).

Профилактические меры, применяемые после имплантации КИЭУ, включают: 1) использование давящих повязок для снижения частоты гематом и гемостатических гелевых губок у пациентов, получающих антикоагулянты или двойную антитромботическую терапию;<sup>111</sup> 2) отказ от ранних повторных вмешательств, которые существенно увеличивают риск инфицирования КИЭУ;<sup>39</sup> 3) избегание назначения послеоперационных антибиотиков. Последняя мера была подтверждена в исследовании Prevention of Arrhythmia Device Infection Trial,<sup>97</sup> которое включало 19 603 пациентов и не установило преимуществ *инкрементного* подхода (предоперационный внутривенный ванкомицин или цефазолин плюс интраоперационный раствор бацитрацина и послеоперационный пероральный цефалоспорин) над *конвенциональным* (единичная доза предоперационного цефазолина или ванкомицина; ОР 0,77;  $p = 0,0,1$ ).

#### Резервуары Оммаи и наружный вентрикулярный дренаж

Резервуар Оммаи, небольшое куполообразное подопоневротическое пространство, соединенное с желудочковым катетером, является предпочтительным устройством для интратекальной инфузии химиотерапевтических препаратов у пациентов с лептоменингеальным раком,<sup>112</sup> в то время как наружный вентрикулярный дренаж (НВД) используется для временного отведения спинномозговой жидкости (СМЖ) из желудочковой системы в случае ее обструкции при острой гидроцефалии, мониторинга внутричерепного давления и как часть лечения инфекций шунтов СМЖ.<sup>113</sup> Инфекция этих устройств может проявляться как локальный инфекционный воспалительный процесс на коже и в подкожных мягких тканях или менингит и вентикулит с частотой 6 % для резервуара Оммаи и 8 % для НВД.<sup>114, 115</sup> Сопутствующие инфекции кровотока выявляются в 7,5–12 % инфекций резервуара Оммаи.<sup>114, 116</sup> Общая частота инфекций в предшествующих исследованиях составила 0,74 на 10 тыс. дней для резервуара Оммаи<sup>114</sup> и 11,4 на 10 тыс. дней для НВД.<sup>117</sup> Эти инфекции обычно развиваются вскоре после имплантации или позднее в результате ретроградного распространения возбудителей с места введения катетера или непосредственного заражения при проведении манипуляций с устройством.<sup>114, 116</sup> Основным фактором риска инфицирования резервуара Оммаи является частота забора СМЖ, в то время как для НВД — это длительная катетеризация, субарахноидальное кровотечение, блокада дренажа и подтекание СМЖ в месте

введения катетера.<sup>114, 118–120</sup> Наиболее распространенными организмами, вызывающими инфекцию резервуара Оммаи, являются нормальная кожная флора, в том числе *Staphylococcus* spp. и *Cutibacterium acnes*; причиной инфекции НВД чаще бывают грамотрицательные палочки, например *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, *Acinetobacter* и *Klebsiella* spp.<sup>116, 117, 119</sup>

Предпроцедурное назначение антибиотиков, таких как цефазолин, необходимо для снижения частоты КАИК и инфекций центральной нервной системы у пациентов с резервуарами Оммаи и НВД. Также применяют шампунь с хлоргексидином и осторожно удаляют волосы машинкой, чтобы не повредить кожу. Кроме того, резервуар Оммаи помещают под кожный лоскут на безопасном расстоянии от места разреза.<sup>121</sup> Несмотря на немногочисленные исследования с неоднозначными результатами, в лечебных учреждениях с высокими показателями инфекций, можно рассмотреть использование подкожного НВД с удлиненным туннелем до грудной стенки.<sup>122</sup> Кроме того, катетеры с серебряным покрытием,<sup>123</sup> а в последнее время и катетеры с антибактериальным покрытием (миноцилин и рафимпин) показали себя как недорогой и эффективный способ снижения инфекций НВД (ОР 0,31; 95 % ДИ 0,15–0,64;  $p = 0,0002$ ).<sup>124</sup> Еще 1 исследование не продемонстрировало дополнительной пользы от применения таких катетеров, вероятно, из-за малого размера выборки.<sup>125</sup>

Как и в случае с другими устройствами, исследования показали преимущества длительного послеоперационного использования антибиотиков (на весь период ношения НВД) по сравнению с отсутствием антибиотикотерапии (3 % vs 11 %;  $p = 0,01$ ).<sup>126</sup> Другие превентивные вмешательства, в том числе выполнение ежедневного профилактического комплекса и введение внутривенно амикацина, также дали обнадеживающие результаты.<sup>127</sup> Однако, поскольку это были относительно небольшие исследования с возможностью развития токсических эффектов лекарственных препаратов и мультилекарственной резистентности патогенов, их результаты нуждаются в подтверждении в более крупных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследованиях. Другие меры, такие как регулярная замена НВД, не рекомендуются, поскольку они не продемонстрировали достаточного снижения частоты инфекций.<sup>115, 128</sup> Кроме того, частые анализы СМЖ с посевом при каждом использовании могут выявить бессимптомное инфицирование *Cutibacterium acnes* или стафилококком.<sup>121</sup> Но результаты должны интерпретироваться с осторожностью, поскольку эти патогены также могут быть контаминантами.

После имплантации резервуара Оммаи или НВД риск инфекции может быть минимизирован при соблюдении установленных протоколов безопасности, стерильного доступа к устройству и его обслуживанием только высококвалифицированным персоналом. Минимальные манипуляции с устройством, сокращение времени его ношения и соблюдение протокола контроля инфекции снижают частоту инфицирования.<sup>129–131</sup> Внедрение комплекса мер по обслуживанию

НВД, который включает стандартную технику мытья рук для асептического забора СМЖ, использование скрабов и препаратов для обработки рук по хирургическому стандарту, ношение маски и перчаток во время очистки портов НВД, значительно уменьшает риск инфицирования – с 21 до 9 случаев на 1 тыс. дней с НВД ( $p = 0,003$ ).<sup>130, 131</sup> По данным 1 метаанализа, наложение обработанных хлоргексидином повязок на место введения катетера значительно снизило частоту развития инфекций НВД: 7,9 % vs 1,7 % (разница рисков 0,07; 95 % ДИ 0,0–0,13;  $p = 0,04$ ).<sup>130, 132</sup> Аналогичный подход к профилактике инфекций резервуаров Оммаи также был успешным.<sup>129</sup> Из-за трудности оценки каждого отдельного компонента, а также благодаря экономичности мы рекомендуем использование всего комплекса профилактических мер для снижения частоты этих инфекций.

### Постоянные грудные импланты и тканевые расширители

Рак молочной железы является самым распространенным видом рака во всем мире с показателем 5-летней выживаемости >90 %.<sup>133</sup> В 2021 г. Американское общество пластической хирургии сообщило о 103 485 реконструктивных процедурах с использованием грудных имплантов после мастэктомии.<sup>134</sup> Некоторым пациенткам имплантация выполнялась сразу же после мастэктомии, за 1 процедуру (1-ступенчатый подход), тогда как большинству (80 %) сначала были установлены временные тканевые расширители (ТР), которые после образования достаточно большого конверта из мягких тканей заменялись постоянным имплантом (2-ступенчатый подход). К сожалению, средний показатель инфицирования ТР высок и составляет 13 %. Эти инфекции чаще развиваются в ранний послеоперационный период, при этом 1/3 – в течение 30 дней после операции (медиана 48 дней). Самыми распространенными возбудителями являются MRSA (44 %) и грамотрицательные патогены (26 %), в том числе рода *Pseudomonas* (13 %) и *Klebsiella* (5 %).<sup>135</sup>

Помимо традиционных факторов риска развития инфекции у пациентов с ТР имеются несколько особых факторов, которые включают индекс массы тела >25 кг/м<sup>2</sup>, размер чашки >С, ранее перенесенные инфекции импланта, двусторонняя мастэктомия или одновременная реконструктивная операция, резекция подмышечных лимфатических узлов, использование ацеллюлярного дермального матрикса, увеличенная длительность хирургического дренажа, некроз кожного лоскута, нарушения стерильности при заполнении ТР и использование адьювантной химио- или лучевой терапии.<sup>135, 136</sup> Для пациентов с высоким риском инфицирования следует рассмотреть возможность выполнения аутологичной реконструкции лоскута вместо реконструкции на основе имплантата из-за более низкого (примерно 7 %) уровня инфицирования при 1-й процедуре.<sup>137</sup>

Как и другие методы профилактики, использование предпроцедурных системных антибиотиков значительно снижает уровень инфицирования. Кроме того, соблюдение

стандартного протокола, разработанного на основе передового опыта, помогает уменьшить частоту этих осложнений.<sup>138, 139</sup> Предпроцедурные меры, включающие антимикробное орошение кармана и обработку импланта, как было показано в одном из метаанализов, также снижают риск инфицирования (ОР 0,52; 95 % ДИ 0,38–0,81;  $p = 0,004$ ), хотя качество доказательств было относительно низким.<sup>140</sup> Эти антимикробные растворы быстро абсорбируются, что снижает их эффективность. Для решения данной проблемы мы разработали полностью биоабсорбируемую пленку, которая позволяет временному импланту молочной железы расширяться и локально выделяет высокие концентрации антибиотиков в течение достаточно продолжительного времени (подобно антимикробным шарикам, используемые в ортопедии).<sup>141</sup> Эта инновация, как было показано в экспериментах *in vitro*, предотвращает образование биопленки из разнообразных микроорганизмов на силиконовых поверхностях и вызывает минимальную цитотоксичность.<sup>142</sup>

Следует отметить, что ацеллюлярный дермальный матрикс все больше используется для хирургической реконструкции, поскольку он позволяет поддерживать нижний полюс грудного импланта, создавая хороший косметический эффект и уменьшая время операции.<sup>143</sup> Эти биологические сетки доступны в асептическом и стерильном исполнении, причем количество инфекционных осложнений в обоих случаях примерно одинаково.<sup>144</sup> Однако они ассоциируются с повышенной частотой образования серомы и гематомы и более продолжительным хирургическим дренированием. Дренажи могут служить воротами для патогенов, мигрирующих с кожи на имплант, при этом относительный риск развития инфекции составляет 2,47 (95 % ДИ 1,71–3,57;  $p = 0,01$ ).<sup>143</sup> Кроме того, серома, локализованная между ацеллюлярным дермальным матриксом и имплантом, находится в относительной изоляции от иммунной системы хозяина, что дополнительно увеличивает вероятность заражения. Поэтому целью является установка дренажей через подкожный туннель, а затем удаление их как можно скорее при ежедневном объеме дренируемой жидкости менее 30 мл в день или даже раньше, не превышая 7–14 дней их использования.<sup>145, 146</sup>

Дальнейшие меры профилактики в раннем послеоперационном периоде включают: 1) недопущение продления послеоперационного применения антибиотиков более чем на 24 ч (хотя это обычная практика), поскольку это не снижает скорости инфицирования и ведет к появлению мультирезистентных патогенов;<sup>147–149</sup> 2) начало адьювантной терапии бевацизумабом или лучевой терапии только после полного заживления хирургической раны;<sup>150</sup> 3) раннее начало заполнения ТР для снижения размера кармана, в котором может образоваться серома, но без значительного увеличения поверхностного натяжения и риска развития некроза кожного лоскута;<sup>145</sup> 4) постоянное поддержание дренажного резервуара ниже уровня импланта, чтобы не допустить обратного перетекания дренированной жидкости

в хирургический карман; 5) возможность использования дополнительных методов, таких как наложение пропитанной хлоргексидином повязки на место введения дренажа и ее еженедельная замена, наряду с ежедневной обработкой дренажного резервуара асептическим раствором для дополнительного снижения риска бактериальной колонизации ( $p = 0,03$ ) и вероятности вторичной инфекции в течение месяца ( $p = 0,13$ ) и года ( $p = 0,45$ ).<sup>151</sup>

### Чрескожные нефростомические катетеры и мочеточниковые стенты

Эти устройства главным образом применяются для временной или постоянной декомпрессии мочевыводящих путей из-за их внутренней или внешней обструкции злокачественной опухолью, в основном при цервикальном или колоректальном раке. Мочеточниковые стенты также устанавливаются временно после операций по отведению мочи или реимплантации мочеточников для предотвращения образования стриктур в месте анастомоза. Определение этих инфекций не стандартизировано, но их частота оценивается в 1–19 % для чрескожных нефростомических катетеров (ЧНК)<sup>152</sup> и 11 % для мочеточниковых стентов.<sup>153</sup> Используя строгое клиническое и микробиологическое определение, мы установили, что уровень инфицирования у пациентов с вновь установленными в нашем центре ЧНК составил 14 %, а частота заражения – 2,65 на 1 тыс. пациенто-дней. Эти инфекции развиваются достаточно рано; среднее время их появления составляет 44 дня с момента установки ЧНК (межквартильный диапазон 25–61 день).<sup>154</sup> Устройства могут легко колонизоваться или инфицироваться патогенами из нижних мочевыводящих путей, которые попадают туда во время или после их установки, в том числе *Pseudomonas*, *Escherichia*, *Stenotrophomonas*, *Klebsiella* и *Enterococcus* spp.; причем около 50 % инфекций являются полимикробными или вызванными нормальной кожной флорой в месте введения ЧНК.<sup>154</sup> Как и при инфекциях катетера Фолея, основным фактором риска является длительность использования катетера. Поэтому периодическая переоценка потребности в этом устройстве для определения срока его удаления является наилучшим подходом к предотвращению этих инфекций.<sup>155</sup>

Использование антибиотиков перед условно-чистой процедурой показано при установке и замене отдельных ЧНК и мочеточниковых стентов.<sup>156</sup> Профилактика цефазолином, направленная в основном против кожной флоры, неэффективна у пациентов, которым устанавливают ЧНК.<sup>157</sup> Однако при использовании цефтриаксона или ампициллина/сульбактама против потенциальных уропатогенов частота серьезных послеоперационных септических осложнений у пациентов с высоким риском инфицирования снизилась с 50 до 9 %.<sup>158</sup> При установке мочеточниковых стентов пациентам с высоким риском (нарушенный иммунитет, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, плохо контролируемый диабет или струвитные камни) мы обычно

назначаем профилактику ципрофлоксацином или триметоприм-сульфаметоксазолом; при сложных операциях под общим наркозом, требующих высокого уровня инструментального обеспечения, назначаются внутривенные антибиотики. Таргетный профилактический подход, основанный на результатах бактериального посева мочи, взятой за несколько дней до замены устройства, по-видимому, имеет более выраженный протективный эффект, чем стандартная антибиотикопрофилактика, однако для подтверждения этих данных нужны более крупные исследования.<sup>152, 157</sup>

Сейчас разрабатывается несколько вариантов антибактериальных покрытий для этих устройств, ингибирующих бактериальную адгезию и рост. Например, пробовались различные антибиотики, а также хитозан, гендин, гиалуроновая кислота, гидрогель, серебро, триклозан и многие другие вещества.<sup>159, 160</sup> Одной из главных проблем, связанных с этими покрытиями, как уже упоминалось, являются их недолговременный эффект и развитие бактериальной резистентности. Исходя из этого были разработаны комбинированные режимы лечения, снижающие вероятность бактериальной резистентности, с применением катетеров, обработанных миноциклин-рифампином и хлоргексидином.<sup>161</sup> К сожалению, из-за высокой стоимости их производства, потенциальной токсичности и недостатка адекватных клинических исследований такие катетеры пока не стали частью обычной клинической практики.<sup>159</sup>

Помочь снизить уровень инфекций могут постпроцедуральные меры, в том числе обработка области введения катетера антисептиком, регулярная смена повязки, размещение контейнера для сбора мочи ниже уровня введения катетера для предотвращения обратного ее тока. Кроме того, следует по возможности избегать одновременного использования катетера Фолея с ЧНК и мочеоточниковых стентов. Пациентам с частыми инфекциями в месте введения катетера следует также применять повязки, пропитанные хлоргексидином, и менять их еженедельно. Кроме того, во избежание инфицирования мультирезистентными организмами и неоправданного использования антибиотиков не следует поощрять постоянные бактериальные посевы мочи и назначение антибиотиков бессимптомным пациентам. И наконец следует отметить, что бактериальная колонизация происходит вскоре после установки этих устройств для мочеиспускания с последующим образованием налета из осадка и растворенных веществ и формированием со временем сложной биопленки в просвете катетера.<sup>162</sup> В итоге это приводит в закупориванию просвета и прогрессирующему гидронефрозу, почечной недостаточности и повышенной вероятности пиелонефрита, ренального абсцесса и даже бактеремии.<sup>154</sup> Следовательно, пациентам с высоким риском внутрипросветной обструкции показана замена устройства каждые 3 мес и даже чаще, а если это возможно, то и полное его удаление.<sup>163</sup> Средняя стоимость процедуры составляет 3 тыс. долл., что значительно ниже, чем лечение тяжелых инфекций, каждый эпизод которых обходится примерно в 40 тыс. долл.<sup>164</sup>

## Другие устройства

Для поддержания и улучшения качества жизни пациентов с поздними стадиями рака, используются и многие другие имплантируемые устройства, включая плевральные и перитонеальные дренажи, пищеводные и билиарные стенты, ЧЭГ-трубки и чрескожные холецистостомические катетеры. К сожалению, данные о профилактике инфекций, связанных с этими устройствами, ограничены в основном из-за их относительно низкой частоты инфицирования и короткой продолжительности жизни пациентов с этими устройствами, обычно используемыми для паллиативных целей. Однако мы приводим несколько общих рекомендаций для профилактики инфицирования при использовании этих устройств.

Допроцедурное назначение профилактических антибиотиков не требуется при стандартных процедурах, классифицируемых как чистые (таких как установка пищеводных стентов и плевральных или перитонеальных дренажей или введение билиарного стента для устранения обструкции).<sup>165</sup> Однако установка ЧЭГ-трубки, которая считается условно-чистой процедурой, ассоциируется с существенным снижением частоты перистомальных инфекций при профилактическом применении цефазолина (отношение шансов (ОШ) 0,36; 95 % ДИ 0,26–0,50).<sup>166</sup> Кроме того, чрескожные холецистостомические катетеры обычно назначаются пациентам с холециститом, поэтому их установка считается «грязной» процедурой, при которой показано назначение антибиотиков (активных в том числе против кишечных микроорганизмов), таких как ампициллин/сульбактам, если пациент уже не принимает другой антибиотик.<sup>156</sup>

Согласно установленному консенсусу, как и при всех других инвазивных процедурах, врач должен проводить установку этих устройств исключительно в операционной или процедурной комнате, применять антисептик местного действия, быть в стерильном хирургическом костюме и перчатках и постоянно инструктировать персонал и соблюдать стандартный протокол асептики.<sup>167–169</sup> Кроме того, авторы описывают 3 действенные профилактические меры для профилактики инфекций, связанных с билиарными стентами:

1. *Использование для установки одноразового дуоденоскопа*, поскольку из-за сложного устройства многоразовых дуоденоскопов их стандартная стерилизация затруднена, что уже привело к нескольким вспышкам инфекций мультирезистентными бактериями.<sup>170</sup> До тех пор, пока не будут разработаны более эффективные процедуры очистки дуоденоскопов, врач должен полагаться только на собственную оценку и отчеты о контроле инфекций, чтобы выявить вспышку. Следовательно, при проведении процедуры у пациентов с высоким риском инфекционных осложнений или при наличии вспышки инфекции должны использоваться только одноразовые дуоденоскопы.<sup>171</sup>

2. *Пластиковые стенты или саморасширяющиеся билиарные металлические стенты (СМС) без покрытия*, при этом использование этих стентов должно быть индивидуализированным. Пластиковые стенты дешевле СМС, но имеют

меньший (около 1/3 диаметра СМС) диаметр. Это может способствовать более быстрому накоплению билиарного сладжа и пролиферации бактерий, что приводит к окклюзии и повышает частоту рецидивирующих инфекций. Пластиковые стенты обычно требуют замены каждые 3 мес, следовательно, они показаны пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни менее 3 мес.<sup>165</sup> СМС, наоборот, вырастают в желчевыводящие пути, и их трудно удалять. Для преодоления этих осложнений разработаны СМС с полным или частичным силиконовым и политетрафторэтиленовым покрытием, которые позволяют поддерживать ширину просвета, меньше вырастают в ткани и могут легко удаляться (особенно в тех случаях, когда у пациента развивается инфекция), поскольку, как было показано, это существенно снижает частоту рецидивов холангита.<sup>172</sup>

Тем не менее недостатком СМС с таким покрытием остается их возможная миграция, которая наблюдается в 10 % случаев. Принимая во внимание все вышесказанное, можно сделать вывод, что нет существенной разницы в частоте инфицирования при использовании СМС с покрытием и без,<sup>173</sup> тогда как серия метаанализов продемонстрировала значительно более низкую частоту сепсиса и холангита при использовании СМС по сравнению с пластиковыми стентами (ОШ 0,53; 95 % ДИ 0,37–0,77).<sup>174</sup>

3. *Модификация поверхности билиарных стентов с помощью ионов серебра.* Эта многообещающая технология, как было показано в экспериментах *in vitro* и на животных, позволяет значительно снизить образование биопленки и повысить проходимость стента.<sup>175</sup> Остается надеяться, что применение этих антимикробных технологий, которые успешно используются в венозных катетерах, будет расширяться, распространится на другие устройства и будет внедрено в клиническую практику в ближайшем будущем.

Постпроцедурные профилактические рекомендации в основном заключаются в поддержании чистоты кожи

вокруг наружного дренажа с помощью воды и мыла или перекиси водорода и закрытии дренажа стерильной повязкой. Кроме того, использование ЧЭГ-трубки требует ее ежедневного поворота на 360° как по часовой стрелке, так и против нее, чтобы предотвратить образование язв от сдавливания между брюшной и желудочной стенками во избежание некроза тканей и заражения.<sup>176</sup> Кроме того, пациентам с билиарными стентами не следует длительно назначать ципрофлоксацин для предотвращения блокады стента, поскольку не доказано, что таким образом улучшится проходимость стента или снизится частота инфицирования.<sup>177</sup> Важно, чтобы у всех пациентов был в наличии буклет с инструкциями, доступ к горячей линии медицинского учреждения и, кроме того, в соответствии с клиническими рекомендациями им необходимо регулярное наблюдение специалиста по длительному использованию устройств и лечению инфекционных осложнений.

### Заключение

Непрерывный научный прогресс привел к нескольким важным достижениям в профилактике инфекций, связанных с медицинскими устройствами. Однако существующая брешь между рекомендациями и клинической практикой пока не устранена. Участие всех заинтересованных лиц, включая руководителей здравоохранения, представителей исследовательской индустрии и специализированных медицинских сообществ, больничного персонала и специалистов по контролю инфекций, онкологов и врачей других специальностей, играет решающую роль в последовательном снижении частоты предотвратимых инфекционных осложнений, связанных с медицинскими устройствами. Прогресс в этой области позволит улучшить результаты онкологического лечения, повысить эффективность работы врачей и существенно снизить экономическую нагрузку на здравоохранение.

### Литература

- International Agency for Research on Cancer, World Health Organization (WHO). Cancer Fact Sheets. WHO; 2020. Accessed June 24, 2022. [gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers](https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers)
- Markham MJ, Wächter K, Agarwal N, et al. Clinical cancer advances 2020: annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2020;38(10):1081.
- Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*. 2011;480(7378):480-489.
- Tang J, Shalabi A, Hubbard-Lucey VM. Comprehensive analysis of the clinical immuno-oncology landscape. *Ann Oncol*. 2018;29(1):84-91.
- Mohan R, Grosshans D. Proton therapy – present and future. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017;109:26-44.
- June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med*. 2018;379(1):64-73.
- Darouiche RO. Treatment of infections associated with surgical implants. *N Engl J Med*. 2004;350(14):1422-1429.
- Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). Acute Inpatient PPS. CMS; 2021. Accessed June 24, 2022. [cms.gov/Medicare/Medicare-Fee-for-Service-Payment/AcuteInpatientPPS/index.html?redirect=/AcuteInpatientPPS/FR2012/list.asp](https://cms.gov/Medicare/Medicare-Fee-for-Service-Payment/AcuteInpatientPPS/index.html?redirect=/AcuteInpatientPPS/FR2012/list.asp)
- Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). Hospital-Acquired Conditions. CMS; 2021. Accessed June 24, 2022. [cms.gov/Medicare/Medicare-Fee-for-Service-Payment/HospitalAcqCond/Hospital-Acquired\\_Conditions](https://cms.gov/Medicare/Medicare-Fee-for-Service-Payment/HospitalAcqCond/Hospital-Acquired_Conditions)
- Hugonnet S, Pittet D. Hand hygiene-beliefs or science? *Clin Microbiol Infect*. 2000;6(7):350-356.
- Boyce JM. Update on hand hygiene. *Am J Infect Control*. 2013;41(5 suppl):S94-S96.
- Bissett L. Can alcohol hand rubs increase compliance with hand hygiene? *Br J Nurs*. 2002;11(16):1072, 1074-1077.
- World Health Organization (WHO). Seconds SAVE LIVES: Clean Your Hands. World Hand Hygiene Day 2021. WHO; 2021. Accessed June 24, 2022. [who.int/campaigns/world-hand-hygiene-day/2021](https://who.int/campaigns/world-hand-hygiene-day/2021)
- Clancy C, Delungahawatta T, Dunne CP. Hand-hygiene-related clinical trials reported between 2014 and 2020: a comprehensive systematic review. *J Hosp Infect*. 2021;111:6-26.
- Sickbert-Bennett EE, DiBiase LM, Willis TM, et al. Reduction

- of healthcare-associated infections by exceeding high compliance with hand hygiene practices. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(9):1628-1630.
16. World Health Organization (WHO). Key Facts and Figures: World Hand Hygiene Day 2021. WHO; 2021. Accessed June 24, 2022. [who.int/campaigns/world-hand-hygiene-day/2021/key-facts-and-figures](http://who.int/campaigns/world-hand-hygiene-day/2021/key-facts-and-figures)
  17. Anderson DJ, Podgorny K, Berrios-Torres SI, et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(6):605-627.
  18. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm*. 2013;70(3):195-283.
  19. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999;20(4):250-278.
  20. Darouiche RO, Wall MJ Jr, Itani KM, et al. Chlorhexidine-alcohol *versus* povidone-iodine for surgical-site antisepsis. *N Engl J Med*. 2010;362(1):18-26.
  21. Melling AC, Ali B, Scott EM, Leaper DJ. Effects of preoperative warming on the incidence of wound infection after clean surgery: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2001;358(9285):876-880.
  22. Qadan M, Akca O, Mahid SS, et al. Perioperative supplemental oxygen therapy and surgical site infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg*. 2009;144(4):359-366; discussion 366-357.
  23. Haynes AB, Weiser TG, Berry WR, et al. A surgical safety checklist to reduce morbidity and mortality in a global population. *N Engl J Med*. 2009;360(5):491-499.
  24. Tanner J, Woodings D, Moncaster K. Preoperative hair removal to reduce surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD004122.
  25. Kwon S, Thompson R, Dellinger P, et al. Importance of perioperative glycemic control in general surgery: a report from the Surgical Care and Outcomes Assessment Program. *Ann Surg*. 2013;257(1):8-14.
  26. Rutala WA, Weber DJ; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities, 2008. HICPAC, Centers for Disease Control and Prevention; 2008. Accessed June 24, 2022. [cdc.gov/infectioncontrol/pdf/guidelines/disinfection-guidelines-H.pdf](http://cdc.gov/infectioncontrol/pdf/guidelines/disinfection-guidelines-H.pdf)
  27. Skoufalos A, Clarke JL, Napp M, et al. Improving awareness of best practices to reduce surgical site infection: a multistakeholder approach. *Am J Med Qual*. 2012;27(4):297-304.
  28. Jamtvedt G, Young JM, Kristoffersen DT, et al. Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2:CD000259.
  29. Facility Guidelines Institute (FGI) Guidelines. ANSI/ASHRAE/ASHE Standard 170-2017: Ventilation of Health Care Facilities. FGI; 2020. Accessed June 24, 2022. [fgiguidelines.org/wp-content/uploads/2020/04/170\\_2017\\_n\\_20200303.pdf](http://fgiguidelines.org/wp-content/uploads/2020/04/170_2017_n_20200303.pdf)
  30. Andersson AE, Bergh I, Karlsson J, et al. Traffic flow in the operating room: an explorative and descriptive study on air quality during orthopedic trauma implant surgery. *Am J Infect Control*. 2012;40(8):750-755.
  31. Bratzler DW, Hunt DR. The surgical infection prevention and surgical care improvement projects: national initiatives to improve outcomes for patients having surgery. *Clin Infect Dis*. 2006;43(3):322-330.
  32. Blumenthal KG, Ryan EE, Li Y, et al. The impact of a reported penicillin allergy on surgical site infection risk. *Clin Infect Dis*. 2018;66(3):329-336.
  33. Bratzler DW, Houck PM, Surgical Infection Prevention Guidelines Writers Workgroup, et al. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis*. 2004;38(12):1706-1715.
  34. Finkelstein R, Rabino G, Mashiah T, et al. Vancomycin versus cefazolin prophylaxis for cardiac surgery in the setting of a high prevalence of methicillin-resistant staphylococcal infections. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123(2):326-332.
  35. Rolston KV, Neshler L, Tarrand JT. Current microbiology of surgical site infections in patients with cancer: a retrospective review. *Infect Dis Ther*. 2014;3(2):245-256.
  36. Hernaiz-Leonardo JC, Golzarri MF, Cornejo-Juarez P, et al. Microbiology of surgical site infections in patients with cancer: a 7-year review. *Am J Infect Control*. 2017;45(7):761-766.
  37. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018;36(30):3043-3054.
  38. Guay DR. Antimicrobial prophylaxis in noncardiac prosthetic device recipients. *Hosp Pract (1995)*. 2012;40(1):44-74.
  39. Blomstrom-Lundqvist C, Traykov V, Erba PA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections-endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID) and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Europace*. 2020;22(4):515-549.
  40. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, et al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med*. 1992;326(5):281-286.
  41. Darouiche RO. Antimicrobial approaches for preventing infections associated with surgical implants. *Clin Infect Dis*. 2003;36(10):1284-1289.
  42. Phillips BT, Wang ED, Mirrer J, et al. Current practice among plastic surgeons of antibiotic prophylaxis and closed-suction drains in breast reconstruction: experience, evidence, and implications for postoperative care. *Ann Plast Surg*. 2011;66(5):460-465.
  43. Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D, Carmeli Y. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation*. 2000;101(25):2916-2921.
  44. Miranda D, Mermel LA, Dellinger EP. Perioperative antibiotic prophylaxis: surgeons as antimicrobial stewards. *J Am Coll Surg*. 2020;231(6):766-768.
  45. Hidron AI, Kourbatova EV, Halvosa JS, et al. Risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in patients admitted to an urban hospital: emergence of community-associated MRSA nasal carriage. *Clin Infect Dis*. 2005;41(2):159-166.
  46. McKinnell JA, Miller LG, Eells SJ, et al. A systematic literature review and meta-analysis of factors associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization at time of hospital or intensive care unit admission. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34(10):1077-1086.
  47. Kalra L, Camacho F, Whitener CJ, et al. Risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surgical site infection in patients with nasal MRSA colonization. *Am J Infect Control*. 2013;41(12):1253-1257.
  48. Schweizer M, Perencevich E, McDanel J, et al. Effectiveness of a bundled intervention of decolonization and prophylaxis to decrease gram positive surgical site infections after cardiac or orthopedic surgery: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f2743.
  49. Harbarth S, Fankhauser C, Schrenzel J, et al. Universal screening for methicillin-



- resistant *Staphylococcus aureus* at hospital admission and nosocomial infection in surgical patients. *JAMA*. 2008;299(10):1149–1157.
50. Perl TM, Cullen JJ, Wenzel RP, et al. Intranasal mupirocin to prevent postoperative *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med*. 2002;346(24):1871–1877.
  51. Bode LG, Kluytmans JA, Wertheim HF, et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2010;362(1):9–17.
  52. van Rijen MM, Bonten M, Wenzel RP, Kluytmans JA. Intranasal mupirocin for reduction of *Staphylococcus aureus* infections in surgical patients with nasal carriage: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(2):254–261.
  53. Horner C, Mawer D, Wilcox M. Reduced susceptibility to chlorhexidine in staphylococci: is it increasing and does it matter? *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(11):2547–2559.
  54. Batra R, Cooper BS, Whiteley C, et al. Efficacy and limitation of a chlorhexidine-based decolonization strategy in preventing transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 2010;50(2):210–217.
  55. Calfee DP, Salgado CD, Milstone AM, et al. Strategies to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission and infection in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(7):772–796.
  56. Centers for Disease Control and Prevention, National Healthcare Safety Network (CDC/NHSN). CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. CDC/NHSN; 2022. Accessed June 24, 2022. [cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosindef\\_current.pdf](https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosindef_current.pdf)
  57. Centers for Disease Control and Prevention, National Healthcare Safety Network (CDC/NHSN). Multidrug-Resistant Organism and Clostridium difficile Infection (MDRO/CDI) Module. CDC/NHSN; 2022. Accessed June 24, 2022. [cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/12psc\\_MDRO\\_CDADcurrent.pdf](https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/12psc_MDRO_CDADcurrent.pdf)
  58. Morgan DJ, Rogawski E, Thom KA, et al. Transfer of multidrug-resistant bacteria to healthcare workers' gloves and gowns after patient contact increases with environmental contamination. *Crit Care Med*. 2012;40(4):1045–1051.
  59. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. *Am J Infect Control*. 2007;35(10 suppl 2):S65–S164.
  60. Rampling A, Wiseman S, Davis L, et al. Evidence that hospital hygiene is important in the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect*. 2001;49(2):109–116.
  61. Lamperti M, Biasucci DG, Disma N, et al. European Society of Anaesthesiology guidelines on peri-operative use of ultrasound-guided for vascular access (PERSEUS vascular access). *Eur J Anaesthesiol*. 2020;37(5):344–376.
  62. Takashima M, Ray-Barruel G, Ullman A, et al. Randomized controlled trials in central vascular access devices: a scoping review. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174164.
  63. Raad I, Chaftari AM. Advances in prevention and management of central line-associated bloodstream infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2014;59(suppl 5):S340–S343.
  64. Mollee P, Jones M, Stackelroth J, et al. Catheter-associated bloodstream infection incidence and risk factors in adults with cancer: a prospective cohort study. *J Hosp Infect*. 2011;78(1):26–30.
  65. Lee JH, Kim MU, Kim ET, et al. Prevalence and predictors of peripherally inserted central venous catheter associated bloodstream infections in cancer patients: a multicenter cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(6):e19056.
  66. See I, Freifeld AG, Magill SS. Causative organisms and associated antimicrobial resistance in healthcare-associated, central line-associated bloodstream infections from oncology settings, 2009–2012. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):1203–1209.
  67. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011–2014. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37(11):1288–1301.
  68. Zimlichman E, Henderson D, Tamir O, et al. Health care-associated infections: a meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system. *JAMA Intern Med*. 2013;173(22):2039–2046.
  69. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis*. 2011;52(9):e162–e193.
  70. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med*. 2006;355(26):2725–2732.
  71. Schiffer CA, Mangu PB, Wade JC, et al. Central venous catheter care for the patient with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2013;31(10):1357–1370.
  72. Kamboj M, Blair R, Bell N, et al. Use of disinfection cap to reduce central-line-associated bloodstream infection and blood culture contamination among hematology-oncology patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36(12):1401–1408.
  73. Wei L, Li Y, Li X, et al. Chlorhexidine-impregnated dressing for the prophylaxis of central venous catheter-related complications: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):429.
  74. Schwebel C, Lucet JC, Vésin A, et al. Economic evaluation of chlorhexidine-impregnated sponges for preventing catheter-related infections in critically ill adults in the Dressing Study. *Crit Care Med*. 2012;40(1):11–17.
  75. Wang H, Huang T, Jing J, et al. Effectiveness of different central venous catheters for catheter-related infections: Prevention of device-related infections 14 CA: A Cancer Journal for Clinicians a network meta-analysis. *J Hosp Infect*. 2010;76(1):1–11.
  76. Chong HY, Lai NM, Apisarnthanarak A, Chaiyakunapruk N. Comparative efficacy of antimicrobial central venous catheters in reducing catheter-related bloodstream infections in adults: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2017;64(suppl 2):S131–S140.
  77. Hockenhull JC, Dwan K, Boland A, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of central venous catheters treated with anti-infective agents in preventing bloodstream infections: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2008;12(12):iii–iv, xi–xii, 1–154.
  78. Hanna H, Benjamin R, Chatzinikolaou I, et al. Long-term silicone central venous catheters impregnated with minocycline and rifampin decrease rates of catheter-related bloodstream infection in cancer patients: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(15):3163–3171.
  79. Darouiche RO, Raad II, Heard SO, et al. A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. Catheter Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340(1):1–8.
  80. Chatzinikolaou I, Hanna H, Graviss L, et al. Clinical experience with minocycline and rifampin-impregnated central venous catheters in bone marrow transplantation recipients: efficacy and low risk of developing staphylococcal resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24(12):961–963.
  81. Darouiche RO, Berger DH, Khardori N, et al. Comparison of antimicrobial impregnation with tunneling of long-term central venous catheters: a randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2005;242(2):193–200.
  82. Raad I, Reitzel R, Jiang Y, et al. Anti-adherence activity and antimicrobial durability of anti-infective-coated catheters against multidrug-resistant

- bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(4):746-750.
83. Logghe C, Van Ossel C, D'Hoore W, et al. Evaluation of chlorhexidine and silver-sulfadiazine impregnated central venous catheters for the prevention of bloodstream infection in leukaemic patients: a randomized controlled trial. *J Hosp Infect.* 1997;37(2):145-156.
  84. Zacharioudakis IM, Zervou FN, Arvanitis M, et al. Antimicrobial lock solutions as a method to prevent central line-associated bloodstream infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2014;59(12):1741-1749.
  85. Zhang J, Wang B, Wang J, Yang Q. Ethanol locks for the prevention of catheter-related infection in patients with central venous catheter: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2019;14(9):e0222408.
  86. Mermel LA, Alang N. Adverse effects associated with ethanol catheter lock solutions: a systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(10):2611-2619.
  87. Raad II, Fang X, Keutgen XM, et al. The role of chelators in preventing biofilm formation and catheter-related bloodstream infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21(4):385-392.
  88. Liu H, Liu H, Deng J, et al. Preventing catheter-related bacteremia with tauridine-citrate catheter locks: a systematic review and meta-analysis. *Blood Purif.* 2014;37(3):179-187.
  89. Reitzel RA, Rosenblatt J, Hirsh-Ginsberg C, et al. In vitro assessment of the antimicrobial efficacy of optimized nitroglycerin-citrate-ethanol as a nonantibiotic, antimicrobial catheter lock solution for prevention of central line-associated bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(9):5175-5181.
  90. Chaftari AM, Hachem R, Szvalb A, et al. A novel nonantibiotic nitroglycerin-based catheter lock solution for prevention of intraluminal central venous catheter infections in cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(7):e0009-17.
  91. Buch E, Boyle NG, Belott PH. Pacemaker and defibrillator lead extraction. *Circulation.* 2011;123(11):e378-e380.
  92. Voigt A, Shalaby A, Saba S. Rising rates of cardiac rhythm management device infections in the United States: 1996 through 2003. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(3):590-591.
  93. Viola GM, Awan LL, Ostrosky-Zeichner L, et al. Infections of cardiac implantable electronic devices: a retrospective multicenter observational study. *Medicine (Baltimore).* 2012;91(3):123-130.
  94. Sridhar AR, Lavu M, Yarlagadda V, et al. Cardiac implantable electronic device-related infection and extraction trends in the U.S. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2017;40(3):286-293.
  95. Polyzos KA, Konstantelias AA, Falagas ME. Risk factors for cardiac implantable electronic device infection: a systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2015;17(5):767-777.
  96. Sgreccia D, Vitolo M, Valenti AC, et al. Burden of disease and costs of infections associated with cardiac implantable electronic devices. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2022;22(1):7-16.
  97. Krahn AD, Longtin Y, Philippon F, et al. Prevention of Arrhythmia Device Infection Trial: the PADIT trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(24):3098-3109.
  98. Birnie DH, Wang J, Alings M, et al. Risk factors for infections involving cardiac implanted electronic devices. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(23):2845-2854.
  99. Ahmed FZ, Blomstrom-Lundqvist C, Bloom H, et al. Use of healthcare claims to validate the Prevention of Arrhythmia Device Infection Trial cardiac implantable electronic device infection risk score. *Europace.* 2021;23(9):1446-1455.
  100. Boveda S, Lenarczyk R, Haugaa KH, et al. Use of leadless pacemakers in Europe: results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace.* 2018;20(3):555-559.
  101. Ziacchi M, Massaro G, Angeletti A, et al. Preoperative checklist to reduce the risk of cardiac implantable electronic device infections. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2022;45(2):262-269.
  102. Blomstrom-Lundqvist C, Ostrowska B. Prevention of cardiac implantable electronic device infections: guidelines and conventional prophylaxis. *Europace.* 2021;23(suppl 4):iv11-iv19.
  103. Buchanan E, Yoo D. Use of biologic extracellular matrix in two ways to reduce cardiac electronic device infection. *Cureus.* 2021;13(1):e13037.
  104. Tarakji KG, Mittal S, Kennergren C, et al. Antibacterial envelope to prevent cardiac implantable device infection. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1895-1905.
  105. Biffi M. The never-ending story of CIED infection prevention: shall we WRAP-IT and go? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019;30(8):1191-1196.
  106. Kay G, Eby EL, Brown B, et al. Cost-effectiveness of TYRX absorbable antibacterial envelope for prevention of cardiovascular implantable electronic device infection. *J Med Econ.* 2018;21(3):294-300.
  107. Asbeutah AAA, Salem MH, Asbeutah SA, Abu-Assi MA. The role of an antibiotic envelope in the prevention of major cardiac implantable electronic device infections: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(26):e20834.
  108. Khalil M, Karimzad K, Durand JB, et al. Prevention of cardiac implantable electronic device-related infection in patients with cancer: the role of a comprehensive prophylactic bundle approach that includes the antimicrobial mesh. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(11):ofaa433.
  109. Viola GM, Rosenblatt J, Raad II, Darouiche RO. Comparison of bacterial adherence *versus* titanium polyurethane for cardiac implantable electronic devices. *Am J Cardiol.* 2013;111(12):1764-1766.
  110. Shawcross J, Bakhai A, Ansaripour A, et al. In vivo biocompatibility and pacing function study of silver ion-based antimicrobial surface technology applied to cardiac pacemakers. *Open Heart.* 2017;4(1):e000357.
  111. Awada H, Geller JC, Brunelli M, Ohlow MA. Pocket related complications following cardiac electronic device implantation in patients receiving anticoagulation and/or dual antiplatelet therapy: prospective evaluation of different preventive strategies. *J Interv Card Electrophysiol.* 2019;54(3):247-255.
  112. Ommaya AK. Subcutaneous reservoir and pump for sterile access to ventricular cerebrospinal fluid. *Lancet.* 1963;2(7315):983-984.
  113. Sekula RF, Cohen DB, Patek PM, et al. Epidemiology of ventriculostomy in the United States from 1997 to 2001. *Br J Neurosurg.* 2008;22(2):213-218.
  114. Mead PA, Saffdieh JE, Nizza P, et al. Ommaya reservoir infections: a 16-year retrospective analysis. *J Infect.* 2014;68(3):225-230.
  115. Lozier AP, Sciaccia RR, Romagnoli MF, Connolly ES Jr. Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. *Neurosurgery.* 2002;51(1):170-181; discussion 181-172.
  116. Szvalb AD, Raad II, Weinberg JS, et al. Ommaya reservoir-related infections: clinical manifestations and treatment outcomes. *J Infect.* 2014;68(3):216-224.
  117. Ramanan M, Lipman J, Shorr A, Shankar A. A meta-analysis of ventriculostomy-associated cerebrospinal fluid infections. *BMC Infect Dis.* 2015;15:3.
  118. Adams DJ, Rajnik M. Microbiology and treatment of cerebrospinal fluid shunt infections in children. *Curr Infect Dis Rep.* 2014;16(10):427.
  119. Hoefnagel D, Dammers R, Ter Laak-Poort MP, Avezaat CJ. Risk factors for infections related to external ventricular drainage. *Acta Neurochir (Wien).* 2008;150(3):209-214; discussion 214.
  120. Walek KW, Leary OP, Sastry R, et al. Risk factors and outcomes associated with external ventricular drain infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2022;26:1-8.

121. Slavic I, Cohen-Pfeffer JL, Gururangan S, et al. Best practices for the use of intracerebroventricular drug delivery devices. *Mol Genet Metab*. 2018;124(3):184-188.
122. Collins CD, Hartley JC, Chakraborty A, Thompson DN. Long subcutaneous tunnelling reduces infection rates in paediatric external ventricular drains. *Childs Nerv Syst*. 2014;30(10):1671-1678.
123. Keong NC, Bulters DO, Richards HK, et al. The SILVER (Silver Impregnated Line Versus EVD Randomized trial): a double-blind, prospective, randomized, controlled trial of an intervention to reduce the rate of external ventricular drain infection. *Neurosurgery*. 2012;71(2):394-403; discussion 403-394.
124. Root BK, Barrera BG, Mackenzie TA, Bauer DF. Antibiotic impregnated external ventricular drains: meta and cost analysis. *World Neurosurg*. 2016;86:306-315.
125. Jamjoom AAB, Joannides AJ, Poon MT, et al. Prospective, multicentre study of external ventricular drainage-related infections in the UK and Ireland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(2):120-126.
126. Poon WS, Ng S, Wai S. CSF antibiotic prophylaxis for neurosurgical patients with ventriculostomy: a randomised study. *Acta Neurochir Suppl*. 1998;71:146-148.
127. Champey J, Mourey C, Francony G, et al. Strategies to reduce external ventricular drain-related infections: a multicenter retrospective study. *J Neurosurg*. 2018;130(6):2034-2039.
128. Wong GK, Poon WS, Wai S, et al. Failure of regular external ventricular drain exchange to reduce cerebrospinal fluid infection: result of a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(6):759-761.
129. Peyrl A, Chocholous M, Azizi AA, et al. Safety of Ommaya reservoirs in children with brain tumors: a 20-year experience with 5472 intraventricular drug administrations in 98 patients. *J Neurooncol*. 2014;120(1):139-145.
130. Flint AC, Rao VA, Renda NC, et al. A simple protocol to prevent external ventricular drain infections. *Neurosurgery*. 2013;72(6):993-999; discussion 999.
131. Talibi SS, Silva AH, Afshari FT, et al. The implementation of an external ventricular drain care bundle to reduce infection rates. *Br J Neurosurg*. 2020;34(2):181-186.
132. Waqar M, Chari A, Islim AI, et al. Chlorhexidine dressings could reduce external ventricular drain infections: results from a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect*. 2021;117:37-43.
133. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):7-33.
134. American Society of Plastic Surgeons (ASPS). Plastic Surgery Statistics Report. ASPS National Clearinghouse of Plastic Surgery Procedural Statistics; 2021. Accessed June 24, 2022. [plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2020/plastic-surgery-statistics-full-report-2020.pdf](https://plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2020/plastic-surgery-statistics-full-report-2020.pdf)
135. Viola GM, Raad II, Rolston KV. Breast tissue expander-related infections: perioperative antimicrobial regimens. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(1):75-81.
136. Banuelos J, Sabbagh MD, Roh SG, et al. Infections following immediate implant-based breast reconstruction: a case-control study over 11 years. *Plast Reconstr Surg*. 2019;144(6):1270-1277.
137. Bennett KG, Qi J, Kim HM, et al. Comparison of 2-year complication rates among common techniques for postmastectomy breast reconstruction. *JAMA Surg*. 2018;153(10):901-908.
138. Khansa I, Hendrick RG Jr, Shore A, et al. Breast reconstruction with tissue expanders: implementation of a standardized best-practices protocol to reduce infection rates. *Plast Reconstr Surg*. 2014;134(1):11-18.
139. Dassoulas KR, Wang J, Thuman J, et al. Reducing infection rates in implant-based breast reconstruction: impact of an evidence-based protocol. *Ann Plast Surg*. 2018;80(5):493-499.
140. Frois AO, Harbour PO, Azimi F, et al. The role of antibiotics in breast pocket irrigation and implant immersion: a systematic review. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2018;6(9):e1868.
141. Kenna DM, Irojah BB, Mudge K, Eveler K. Absorbable antibiotic beads prophylaxis in immediate breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2018;141(4):486e-492e.
142. Rosenblatt J, Viola GM, Reitzel RA, et al. Novel in situ liquefying antimicrobial wrap for preventing tissue expander infections Prevention of device-related infections 16 CA: A Cancer Journal for Clinicians following breast reconstructive surgeries. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2016;104(2):369-374.
143. Kim JYS, Davila AA, Persing S, et al. A meta-analysis of human acellular dermis and submuscular tissue expander breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2012;129(1):28-41.
144. Lyons DA, Mendenhall SD, Neumeister MW, et al. Aseptic versus sterile acellular dermal matrices in breast reconstruction: an updated review. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016;4(7):e823.
145. Hanna KR, Tilt A, Holland M, et al. Reducing infectious complications in implant based breast reconstruction: impact of early expansion and prolonged drain use. *Ann Plast Surg*. 2016;76(suppl 4):S312-S315.
146. Chen CF, Lin SF, Hung CF, Chou P. Risk of infection is associated more with drain duration than daily drainage volume in prosthesis-based breast reconstruction: a cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(49):e5605.
147. Phillips BT, Fourman MS, Bishawi M, et al. Are prophylactic postoperative antibiotics necessary for immediate breast reconstruction? Results of a prospective randomized clinical trial. *J Am Coll Surg*. 2016;222(6):1116-1124.
148. Brahmabhatt RD, Huebner M, Scow JS, et al. National practice patterns in preoperative and postoperative antibiotic prophylaxis in breast procedures requiring drains: survey of the American Society of Breast Surgeons. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(10):3205-3211.
149. McCullough MC, Chu CK, Duggal CS, et al. Antibiotic prophylaxis and resistance in surgical site infection after immediate tissue expander reconstruction of the breast. *Ann Plast Surg*. 2016;77(5):501-505.
150. Sharma K, Marcus JR. Bevacizumab and wound-healing complications: mechanisms of action, clinical evidence, and management recommendations for the plastic surgeon. *Ann Plast Surg*. 2013;71(4):434-440.
151. Degnim AC, Hoskin TL, Brahmabhatt RD, et al. Randomized trial of drain antiseptics after mastectomy and immediate prosthetic breast reconstruction. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(10):3240-3248.
152. Bahu R, Chaftari AM, Hachem RY, et al. Nephrostomy tube related pyelonephritis in patients with cancer: epidemiology, infection rate and risk factors. *J Urol*. 2013;189(1):130-135.
153. Altun N, Willke A, Hamzaoglu O. Ureteral stent infections: a prospective study. *Braz J Infect Dis*. 2017;21(3):361-364.
154. Szvalb AD, El Haddad H, Rolston KV, et al. Risk factors for recurrent percutaneous nephrostomy catheter-related infections. *Infection*. 2019;47(2):239-245.
155. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;50(5):625-663.
156. Chehab MA, Thakor AS, Tulin-Silver S, et al. Adult and pediatric antibiotic prophylaxis during vascular and IR procedures: a Society of Interventional Radiology practice parameter update endorsed by the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe and the Canadian Association for Interventional Radiology. *J Vasc Interv Radiol*. 2018;29(11):1483-1501. e2.
157. Rodrigo Zanon J, Cardoso MS, Mimica MJ, et al. Retrospective analysis of the role of antibiotic prophylaxis in the placement and replacement

- of percutaneous nephrostomy catheters in patients with malignant ureteral obstruction. *J Palliat Med.* 2020;23(5):686-691.
158. Cochran ST, Barbaric ZL, Lee JJ, Kashfian P. Percutaneous nephrostomy tube placement: an outpatient procedure? *Radiology.* 1991;179(3):843-847.
159. Lo J, Lange D, Chew BH. Ureteral stents and Foley catheters-associated urinary tract infections: the role of coatings and materials in infection prevention. *Antibiotics (Basel).* 2014;3(1):87-97.
160. Yang L, Whiteside S, Cadieux PA, Denstedt JD. Ureteral stent technology: drug-eluting stents and stent coatings. *Asian J Urol.* 2015;2(4):194-201.
161. Vargas-Cruz N, Reitzel RA, Rosenblatt J, et al. In vitro study of antimicrobial percutaneous nephrostomy catheters for prevention of renal infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(6):e02596-16.
162. Scotland KB, Lo J, Grgic T, Lange D. Ureteral stent-associated infection and sepsis: pathogenesis and prevention: a review. *Biofouling.* 2019;35(1):117-127.
163. Dagi M, Ramchandani P. Percutaneous nephrostomy: technical aspects and indications. *Semin Intervent Radiol.* 2011;28(4):424-437.
164. McDevitt JL, Acosta-Torres S, Zhang N, et al. Long-term percutaneous nephrostomy management of malignant urinary obstruction: estimation of optimal exchange frequency and estimation of the financial impact of patient compliance. *J Vasc Interv Radiol.* 2017;28(7):1036-1042. e8.
165. Dumonceau JM, Tringali A, Papanicolaou IS, et al. Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline – updated October 2017. *Endoscopy.* 2018;50(9):910-930.
166. Lipp A, Lusardi G. Systemic antimicrobial prophylaxis for percutaneous endoscopic gastrostomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;11:CD005571.
167. Gilbert CR, Wahidi MM, Light RW, et al. Management of indwelling tunneled pleural catheters: a modified Delphi consensus statement. *Chest.* 2020;158(5):2221-2228.
168. Gkolfakis P, Arvanitakis M, Despott EJ, et al. Endoscopic management of enteral tubes in adult patients – Part 2: peri- and post-procedural management. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. Endoscopy.* 2021;53(2):178-195.
169. Gilbert CR, Lee HJ, Akulian JA, et al. A quality improvement intervention to reduce indwelling tunneled pleural catheter infection rates. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(6):847-853.
170. Kim S, Russell D, Mohamadnejad M, et al. Risk factors associated with the transmission of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae via contaminated duodenoscopes. *Gastrointest Endosc.* 2016;83(6):1121-1129.
171. Trindade AJ, Copland A, Bhatt A, et al. Single-use duodenoscopes and duodenoscopes with disposable end caps. *Gastrointest Endosc.* 2021;93(5):997-1005.
172. Jirapinyo P, AlSamman MA, Thompson CC. Impact of infected stent removal on recurrent cholangitis with time-to-event analysis. *Surg Endosc.* 2019;33(12):4109-4115.
173. Almadi MA, Barkun AN, Martel M. No benefit of covered vs uncovered self-expandable metal stents in patients with malignant distal biliary obstruction: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(1):27-37. e1.
174. Almadi MA, Barkun A, Martel M. Plastic vs. self-expandable metal stents for palliation in malignant biliary obstruction: a series of meta-analyses. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(2):260-273.
175. Yang F, Ren Z, Chai Q, et al. A novel biliary stent coated with silver nanoparticles prolongs the unobstructed period and survival via anti-bacterial activity. *Sci Rep.* 2016;6:21714.
176. Alsunaid S, Holden VK, Kohli A, et al. Wound care management: tracheostomy and gastrostomy. *J Thorac Dis.* 2021;13(8):5297-5313.
177. Sung JJ, Sollano JD, Lai CW, et al. Long-term ciprofloxacin treatment for the prevention of biliary stent blockage: a prospective randomized study. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(11):3197-3201.

## Колоноскопия у пациентов в возрасте от 45 до 49 лет дает положительные результаты

Оригинальная версия статьи: CA Cancer J Clin 2022; 72(6):507–509 © 2020 American Cancer Society.

**Результаты нашего исследования показывают, что скрининг в возрасте 45–49 лет, вероятно, принесет существенную пользу в долгосрочной перспективе, что подтверждает актуальность недавно внесенных изменений в клинические руководства. Мы также полагаем, что при расчете показателей выявления аденом следует учитывать лиц в возрасте от 45 до 49 лет.**

Ури Лабадаум  
(Uri Labadaum), MD

В ответ на рост заболеваемости колоректальным раком среди молодых людей в 2018 г. Американское противораковое общество (American Cancer Society, ACS), а следом и другие организации рекомендовали снизить начальный возраст для скрининга на колоректальный рак до 45 лет для лиц, имеющих средний (среднестатистический) уровень риска. Исследователи из Медицинской школы Стэнфордского университета (Калифорния) полагают, что прошло достаточно времени, чтобы оценить эффект этих изменений. В частности, они решили изучить, изменилась ли доля людей более молодого возраста, прошедших скрининг в эндоскопических клиниках Стэнфорда, а также установить, насколько включение в программу скрининга людей более молодого возраста снизило показатель выявления аденом (ПВА). Исследование опубликовано в журнале *Clinical Gastroenterology and Hepatology* (doi:10.1016/j.cgh.2022.04.037).

### Детали исследования

Исследователи использовали данные Стэнфордской программы обеспечения качества колоноскопии (Stanford's Colonoscopy Quality Assurance Program), которая собирает информацию из 4 университетских эндоскопических клиник в Северной Каролине. Они сравнили результаты колоноскопического скрининга в течение 2 периодов: 1-й период – с октября по декабрь 2018 г. (до внесения изменений в клиническое руководство ACS) и 2-й – с января 2019 г. по август 2021 г. (после введения нового руководства). Испытуемые за каждый период времени были разделены на несколько групп: пациенты в возрасте от 45 до 49 лет и старше 50 лет (в пятилетних возрастных группах) при первоначальной колоноскопии, а также пациенты в тех же возрастных группах, которые проходили повторную колоноскопию. Для каждой группы и по периоду времени исследователи сравнили показатели выявления аденом, прогрессирующих аденом, сидячих зубчатых поражений, в том числе прогрессирующих; а также среднее количество аденом на колоноскопию и среднее количество поражений на колоноскопию.

По словам Ури Лабадаума, профессора медицины, главы клинической службы отделения гастроэнтерологии и гепатологии и директора Программы профилактики рака желудочно-кишечного тракта в Стэнфорде, это первое исследование, которое посвящено изучению показателя выявления патологических изменений на колоноскопии в группе людей среднего риска развития колоректального рака в возрасте от 45 до 49 лет после публикации обновленного клинического руководства, рекомендовавшего начинать скрининг в возрасте 45 лет и старше. По его словам, «предыдущие

### КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Показатели выявления аденом сходны для лиц возрастных групп 45–49 лет и 50–54 года.
- Вероятно, снижение рекомендованного возраста первичной колоноскопии принесет значительную пользу пациентам в возрасте 45–49 лет; это подтверждает правомерность изменений, внесенных в клиническое руководство Американского противоракового общества в 2018 г.

исследования проводились до обновления клинического руководства (когда было неясно, почему скрининг должен проводиться в возрастной группе от 45 до 49 лет, если пациенты на самом деле имели средний риск колоректального рака) или включали иные показания, чем средний риск».

Ведущий автор исследования доктор У. Лабадаум и его коллеги сравнили ПВА в 2 периодах у пациентов в возрасте 45–50 лет, чтобы установить, обращались ли пациенты с низким риском колоректальной неоплазии на скрининг во 2-й период по собственной инициативе. По их мнению, «когда клиническое руководство ACS было впервые опубликовано, возникли опасения, что обращающиеся люди 45–49 лет – это люди, заботящиеся о своем здоровье и имеющие доступ к высококачественной медицинской помощи, т.е. фактически пациенты из группы низкого риска».

Исследователи также сравнили ПВА во 2-й период среди пациентов молодого возраста с пациентами из более старших возрастных групп (прошедших первоначальную или повторную процедуру), которым колоректальный скрининг был

показан как в новой, так и в предыдущей версии клинического руководства.

По данным 29 166 проведенных колоноскопий в исследование были отобраны пациенты, у которых имелось документальное подтверждение степени клинического обследования слепой кишки и показатель по Бостонской шкале качества подготовки кишечника составлял по крайней мере 2 балла в каждом сегменте (что указывает на подготовку кишечника, адекватную для визуализации слизистой оболочки). Окончательно в исследование включили 7990 пациентов, прошедших колоноскопию с октября 2017 по август 2021 г., из них 4266 пациентов прошли процедуру впервые и 3724 повторно. Средний возраст пациентов составил 56–58 лет, и женщин среди них было 53 %.

### Результаты исследования

Исследователи обнаружили, что число скрининговых колоноскопий, впервые выполненных у пациентов в возрасте 45–49 лет, увеличилось с 41 (из 1183) в 1-й период до 350 (из 3005) во 2-й период (3,5% и 11,6% соответственно; т.е. увеличилось в 3 раза). Они также установили, что 55,2 % впервые выполненных в 1-й период колоноскопий пришлось на возраст 50–54 года и 53,9 % были выполнены в той же возрастной группе за 2-й период. Эти цифры говорят о том, что большинство первичных процедур выполняется в первые 5 лет после достижения пациентами возраста 50 лет, с которого проведение скрининга было рекомендовано в прежней редакции клинического руководства.

Они также установили, что повторные колоноскопии были сдвинуты на более поздний возраст, с колоколообразным распределением вокруг возрастной группы от 60 до 64 лет, что, вероятно, отражает вторичный скрининг среди тех, кто прошел 1-ю процедуру сразу же после достижения 50-летнего возраста. Это составило самую большую долю повторных колоноскопий в оба периода (24,8 % в 1-й период и 26,1 % во 2-й).

Сравнение показателей выявления при первичном скрининге во 2-м периоде для всех возрастных групп показало некоторое их увеличение с возрастом, но с небольшой разницей между пациентами 45–49 лет и 50–54 лет, а именно:

- аденомы: 34,3 % для возрастной группы 45–49 лет, 38,2 % для 50–54 лет и 44,7 % для 55–59 лет;
- прогрессирующие аденомы: 6,3, 5,8 и 10,9 % соответственно;
- сидячие зубчатые образования: 8,6, 9,4 и 9,5 % соответственно;
- прогрессирующие сидячие зубчатые образования: 2,9, 3,0 и 3,4 % соответственно;
- среднее число выявленных аденом на 1 колоноскопию: 0,58, 0,63 и 0,80 соответственно.
- среднее число выявленных образований на 1 колоноскопию: 0,69, 0,76 и 0,94 соответственно.

Показатель выявления новообразований в категории 45–49 лет, по сравнению с категорией 50–54 лет, почти одинаково увеличился между обеими периодами. Авторы исследования считают это результатом внедрения программ повышения качества в их клиниках.

### Интерпретация результатов исследования

Доктор У. Лабандаум сообщил: «Результаты нашего исследования показывают, что скрининг в возрасте 45–49 лет, по всей видимости, может принести существенную пользу в долгосрочной перспективе, что подтверждает актуальность недавних изменений, внесенных в клинические руководства. Мы также полагаем, что при расчете показателей выявления аденом следует учитывать лиц в возрасте от 45 до 49 лет».

Доктор У. Лабандаум также считает, что это исследование отвечает на основные вопросы, касающиеся обновленной политики проведения скрининга: Не будут ли перегружены эндоскопические отделения? Не будут ли показатели выявления низкими, особенно если учесть, что

за скринингом чаще всего обращаются люди, не относящиеся к группе высокого риска? Следует ли учитывать этих пациентов при расчете ПВА – основного показателя качества колоноскопии?

«Пока объем скрининга в возрастной категории 45–49 лет в нашем отделении вырос незначительно, и он все еще гораздо ниже, чем в возрастной группе 50–54 лет, – добавляет он. – Важно, что показатель выявления любых аденом, в том числе прогрессирующих с высоким потенциалом малигнизации, у пациентов в возрасте 45–49 лет был лишь немного ниже, чем в возрасте 50–54 лет, и почти одинаков на повторном скрининге у людей в возрасте 60–64 лет. Мы считаем, что при расчете ПВА обязательно следует учитывать возраст от 45 до 49 лет».

Доктор У. Лабандаум считает, что еще предстоит выяснить, достаточно ли у нас эндоскопических ресурсов: «Мы должны быть уверены, что при этом не будут забыты люди более старшего возраста, не охваченные сейчас скринингом, и что быстрый доступ к колоноскопии будет обеспечен всем пациентам с аномальными результатами неинвазивных скрининговых тестов на колоректальный рак, таких как фекальный иммунохимический тест».

Ребекка Сигел (Rebecca Siegel), старший научный директор скрининговых программ ACS (Кеннесо, Джорджия), не принимавшая участия в исследовании, считает его результаты важными, поскольку до сих пор данных о скрининге на колоректальный рак среди популяционной группы 45–49 лет со средним уровнем риска было недостаточно и многие клиницисты и исследователи скептически относились к скринингу населения моложе 50 лет.

«Раньше, – говорит она, – считалось, что риск среди людей в возрасте 45–49 лет слишком низкий, и не было данных о том, что скрининг в этой популяции будет эффективным. Это исследование является оправданием политики ACS, которое

подверглось существенной критике, когда первым решило снизить возраст скрининга, и подтверждением решения Американской рабочей группы по профилактическим услугам (US Preventive Services Taskforce), которая опубликовала аналогичное руководство в прошлом году».

«Скрининг привел к значительному снижению заболеваемости колоректальным раком и смертности от него среди людей от 50 лет и старше, и сейчас мы знаем, что охват населения скринингом должен быть расширен и включать более молодых людей, риск заболевания среди которых по-

стоянно растет, — продолжает доктор Р. Сигель. — Это исследование проводилось на базе лечебных учреждений Стэнфордского университета и было географически ограниченным, поэтому для подтверждения результатов необходимы дополнительные исследования на национальном уровне». Исследователи из Стэнфорда согласны с тем, что есть определенные ограничения; они также говорят, что не могли учитывать демографические характеристики пациентов, за исключением пола и возраста. Доктор Р. Сигель сообщает, что клиническое руководство по скринингу колоректального рака вместе с обоснованием снижения

рекомендуемого возраста первичной процедуры можно найти на сайте ACS по адресу: <https://www.cancer.org/cancer/colorectal-cancer/detection-diagnosis-staging/acs-recommendations.html>, в клинических руководствах ACS на сайте по адресу: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21457>), а также на сайте Американской рабочей группы по профилактическим услугам (<https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/colorectal-cancer-screening>), где можно получить доступ к информации о дизайне исследования и его результатам.

doi: 10.3322/caac.21762

## Снижение массы тела и поддержание ее постоянной могут снизить риск развития рака

Оригинальная версия статьи: CA Cancer J Clin 2022; 72(6): 505–506 © 2020 American Cancer Society.

**Х**отя существует общепринятое мнение, что ожирение является фактором риска развития рака, исследований, подтверждающих, что снижение массы тела и последующее сохранение этого результата уменьшают риск как самого заболевания, так, вероятно, и смерти от него, недостаточно. Новое исследование, которое провели сотрудники Системы здоровья Кливлендской клиники (Cleveland Clinic Health System, CCHS), восполняет этот пробел, так как посвящено пациентам, прошедшим бариатрическую операцию. Его результаты опубликованы в *Journal of the American Medical Association* (doi:10.1001/jama.2022.9009).

Хотя биологические механизмы до сих пор недостаточно ясны, многие полагают, что ожирение может влиять на развитие и рост опухоли путем усиления воспаления, изменения микробиоты, стимулирования инсулинорезистентности и повышения уровня циркулирующего инсулиноподобного фактора роста, эстрогенов и адипокинов.

«Пациенты обычно пытаются снизить массу тела, чтобы уменьшить риск диабета и сердечных заболеваний», – говорит один из авторов исследования Стивен Э. Ниссен (Steven E. Nissen), старший научный сотрудник Института сердца и сосудов имени Сиделла и Арнольда Миллера (Sydell and Arnold Miller Family Heart and Vascular Institute) и профессор медицины Меди-

цинского колледжа Лернера Кливлендской клиники (Cleveland Clinic Lerner College of Medicine). – Однако остается вопрос, действительно ли снижение массы тела предотвращает рак? Мы знаем, что ожирение повышает риск 13 типов рака, которые составляют 40 % всех онкологических заболеваний, ежегодно диагностируемых в США. Наше исследование показывает, что потеря массы тела, действительно, может снизить риск некоторых видов рака».

Ведущий автор исследования Али Аминян (Ali Aminian), профессор хирургии Медицинского колледжа Лернера и директор Бариатрического и метаболического института Кливлендской клиники (Cleveland Clinic’s Bariatric & Metabolic Institute), говорит, что исследователи сфокусировали внимание на бариатрической хирургии, поскольку это эффективная возможность для пациентов снизить массу тела и поддерживать достигнутый результат.

Чтобы глубже понять, каким образом снижение массы тела уменьшает риск развития рака и смерти от него, в исследовании «Хирургические процедуры и долгосрочная эффективность при заболеваемости и смертности от опухолевых заболеваний» (Surgical Procedures and Long-Term Effectiveness in Neoplastic Disease Incidence and Death, SPLENDID) на протяжении 17 лет сравнивали взрослых пациентов с ожирением, которым

### КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Риск развития 13 различных типов рака, которые составляют 40 % всех ежегодно диагностируемых случаев рака в США, увеличивается при ожирении.
- У пациентов, прошедших бариатрическую операцию, риск развития этих типов рака ниже на 32 %, а риск смерти от рака – на 48 % по сравнению с теми, кому операция не выполнялась.

была проведена бариатрическая операция в CCHS, с контрольной группой взрослых людей, также страдавших ожирением, но не проходивших бариатрическую процедуру.

### Детали исследования

Первичной комбинированной конечной точкой этого ретроспективного, наблюдательного когортного исследования с контрольной группой был период времени до 1-го диагностированного случая 1 из 13 типов рака, ассоциированных с ожирением: аденокарциномы пищевода, почечно-клеточного рака, постменопаузального рака молочной железы, рака кардии желудка, толстой кишки, прямой кишки, печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, яичников, тела матки, щитовидной железы и множественной миеломы. Вторичной конечной точкой была смерть от рака.

В исследование SPLENDID вошли 5053 взрослых пациента с ожирением, которым выполнялось шунтирование желудка по методу Ру (Roux-en-Y gastric bypass) или рукавная гастрэктомия в Кливлендской клинике с 2004 по 2017 г. Каждый пациент сравнивался с 5 другими людьми со сходными параметрами, которым



Фото: ©Kzenon/Shutterstock



не проводили бариатрическую операцию. Эти 25 265 пациентов, составившие контрольную группу, были отобраны с помощью регрессионной логистической модели с учетом 10 потенциально искажающих факторов, включая расу (афроамериканцы, белые американцы или др.), индекс массы тела (35,0–39,9, 40,0–44,9, 45,0–49,9, 50,0–54,9, 55,0–59,9 или 60–80 кг/м<sup>2</sup>), историю курения (никогда, ранее, сейчас), наличие диабета 2-го типа, индекс коморбидности по Эликсхаузеру, индекс коморбидности Чарльстона, место жительства (классифицировано как Флорида или Огайо [поскольку многие пациенты лечились в больницах CCHS в этих штатах], или все остальные штаты). Средний возраст участников составлял 46 лет. Большинство (77 %) пациентов были женщины и 73 % – белыми. Средний период наблюдения составлял 5,8 года для группы бариатрической хирургии и 6,1 года для пациентов контрольной группы.

## Результаты исследования

Исследователи получили впечатляющие результаты. У пациентов, которым была выполнена бариатрическая операция, заболеваемость типами рака, ассоциированными с ожирением, была на 32 % ниже, а риск смерти от рака – на 48 % ниже, чем у пациентов контрольной группы.

Спустя 10 лет в опытной группе потеря массы тела была на 19,2 % больше, чем в контрольной группе; это соответствовало разнице в потере массы тела в 54,7 фунта (24,8 кг). Исследователи также установили, что у 96 пациентов в бариатрической группе и у 780 пациентов в контрольной группе к 2021 г. (за 17-летний период наблюдения) были диагностированы злокачественные опухоли, ассоциированные с ожирением; таким образом 10-летняя кумулятивная заболеваемость в первичной конечной точке составляла 2,9 % в опытной группе и 4,9 % в контрольной.

Кроме того, 21 пациент в бариатрической группе (0,41 %) и 205 пациентов в контрольной группе (0,81 %) умерли от рака; это составляет 0,6 и 1,2 случая онкологи-

ческой смерти соответственно на 1000 человеко-лет за период наблюдения.

## Интерпретация результатов исследования

«То, что мы обнаружили, потрясающе, – отметил доктор А. Аминян в пресс-релизе Кливлендской клиники. – Чем больше потеря массы тела, тем ниже риск развития рака».

Доктор С.Э. Ниссен добавляет: «Наши данные также показали, что снижение массы тела с помощью бариатрической хирургии может уменьшить риск развития предраковых изменений, таких как гиперплазия эндометрия, протоковая карцинома *in situ* молочной железы, колоректальные полипы и пищевод Баррета».

Марджи Маккалоу (Marji McCullough), старший научный руководитель отдела эпидемиологических исследований Американского противоракового общества (American Cancer Society, ACS) в Кеннесо (Джорджия), не участвовавшая в исследованиях, указывает, что полученные данные согласуются с постоянно растущим числом публикаций, свидетельствующих, что потеря массы тела при морбидном ожирении может снизить риск развития рака, особенно тех его типов, которые устойчиво ассоциируются с ожирением. «Однако остается еще много вопросов, – считает она. – Действительно ли это причинно-следственная связь? Каковы ее механизмы? Кого следует направлять на бариатрическую операцию в первую очередь? Какая потеря массы тела необходима для достижения эффекта?» Доктор М. Маккалоу также отмечает, что хотя длительное снижение массы тела без операции не приводит к резкому похудению, другие наблюдательные исследования свидетельствуют о том, что даже умеренная потеря веса снижает риск некоторых типов рака, связанных с ожирением.

Доктор философии Лорен Р. Терас (Lauren R. Teras), коллега доктора М. Маккалоу в ACS, старший научный руководитель отдела эпидемиологии в Отделении

популяционных наук ACS, отмечает, что исследование не установило снижения риска развития рака молочной железы после бариатрической операции. «Это может быть связано с молодым возрастом участниц, средний возраст которых на момент включения в исследование составлял 46 лет (медиана наблюдения около 6 лет). Связь ожирения с повышенным риском ограничена только постменопаузальным раком молочной железы». Таким образом, исследование с участием женщин более старшего возраста или с более длительным периодом наблюдения могло бы дать более благоприятные результаты, включая снижение как заболеваемости, так и смертности от этого типа рака.

«Рассматривая исследование в более широком контексте, важно отметить, что результаты пациентов, перенесших бариатрическую операцию, могут быть неприменимы для общей популяции», – добавляет доктор Л.Р. Терас. «Перед бариатрической операцией пациенты проходят тщательный осмотр, они имеют чрезвычайно высокую массу тела, теряют значительную ее часть в короткий период времени, у них также происходят гормональные и метаболические изменения, связанные с операцией, которые вызывают более выраженный биологический ответ».

Доктор М. Маккалоу считает, что критерии отбора кандидатов на бариатрическую операцию существуют во многих источниках, включая данные Американского общества метаболической и бариатрической хирургии (American Society for Metabolic and Bariatric Surgery) и Национального института диабета и болезней почек и пищеварительного тракта (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases): «Общее руководство по профилактике рака клиницисты могут найти в рекомендациях Американского противоракового общества по питанию и физической активности для профилактики рака: [<https://www.cancer.org/healthy/eat-healthy-get-active/acs-guidelines-nutrition-physical-activity-cancer-prevention/guidelines.html>]





# ЦЕНТРАЛЬНО- И ВОСТОЧНО-ЕВРОПЕЙСКАЯ ШКОЛА ОНКОЛОГИИ (ЦВЕШО) «ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ»

ОНЛАЙН

Уважаемые коллеги!

**30–31 января 2023 г.** приглашаем вас принять участие в Центрально- и Восточно-Европейской Школе онкологии (ЦВЕШО) «Онкогинекология».

## ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В РАМКАХ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ ШКОЛЫ:

### РАК ШЕЙКИ МАТКИ

- Эпидемиология и профилактика
- Причины неудач скрининга и ранней диагностики. Преинвазивный рак
- Системная терапия (ранние и поздние стадии)
- Радикальная гистерэктомия. Открытая хирургия – стандарт лечения
- Лучевая терапия: достижения в клинической практике

### РАК ВУЛЬВЫ И ВЛАГАЛИЩА

- Диагностика, стадирование, хирургическое лечение рака вульвы и влагалища
- Лучевая терапия рака вульвы

### РАК ЭНДОМЕТРИЯ

- Возможности малоинвазивной хирургии

### РАК ЯИЧНИКОВ

- Классификация, подтипы, первичный очаг
- Роль ВПЧ в этиологии рака яичников
- Хирургическое лечение: первичная и интервальная циторедукция
- Стандартная терапия. Таргетная терапия плюс/минус ингибиторы VEGF
- Лечение BRCA-ассоциированного рака яичника
- Лечение рецидивов. Циторедукция: за/против?
- Генетическая предрасположенность



Место проведения: личный кабинет сайта  
Противоракового общества России – <https://reg.pror.ru/login>

Для подключения к трансляции необходимо пройти регистрацию на сайте общества или войти под своей учетной записью



Достигнутый прогресс в демографической ситуации в России — в значительной степени результат профилактики.

*Президент Противоракового общества России  
Д.Г. Заридзе*