



И.В. Колядина
И.В. Поддубная
О.П. Трофимова

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

ROHS

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ОНКОГЕМАТОЛОГОВ

МОСКВА
2020

ЭКСТИМИЯ®

эмпэгфилграстим

ТЕРАПИЯ ПОЛНОСТЬЮ И В СРОК

Профилактика нейтропении даёт возможность в 1,5 раза чаще проводить химиотерапию с сохранением дозоинтенсивности в полном объёме в установленные сроки¹

Препарат Экстимия® эффективнее филграстима при профилактике нейтропении²:

1,5 Более чем в 1,5 раза снижает частоту развития нейтропении

2 В 2 раза сокращает длительность нейтропении

Экстимия® — единственный препарат Г-КСФ пролонгированного действия для профилактики нейтропении³, включённый в ЖНВЛП⁴



BIOSAD
Biotechnology Company

¹ R. C. F. Leonard et al. A randomised trial of secondary prophylaxis using granulocyte colony-stimulating factor ('SPROG' trial) for maintaining dose intensity of standard adjuvant chemotherapy for breast cancer by the Anglo-Celtic Cooperative Group and NCRN. Annals of Oncology 00: 1–5, 2015. doi:10.1093/annonc/mdv389

² Криворотко П.В., Бурдаева О.Н., Ничаева М.Н. и др. Эффективность и безопасность препарата Экстимия® (эмпэгфилграстим) у пациентов с диагнозом «рак молочной железы», получающих миелосупрессивную химиотерапию: результаты двойного слепого сравнительного клинического исследования II фазы. Современная онкология. 2015; 17 (2): 45–52.

³ Под ред. академика РАН М.И. Давыдова, И.Б. Кононенко, А.В. Снеговой и др. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. 3-е изд., перераб. и доп. – М.: АЕВ-пресс. 2019. – 240 с

⁴ ПП РФ от 12 октября 2019 г. № 2406-р «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2020 г.» <http://static.government.ru/media/files/KtIPEUszf2gmvwTkW74POASarj7KggI.pdf>

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

УТВЕРЖДЕНО
Решением Учебно-методического
Совета ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
«26» октября 2020 г.

**И.В. КОЛЯДИНА,
И.В. ПОДДУБНАЯ,
О.П. ТРОФИМОВА**

**РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:
ОСОБЕННОСТИ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19**

Учебное пособие



Издательство «Экон-Информ»
Москва 2020

УДК 616
ББК 55.6
К62

Организация-разработчик – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ректор – член-корреспондент РАН, профессор Д.А. Сычев).

Рецензенты:

д.м.н., профессор, заведующий учебной частью
кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО

С.О. Подвязников;

д.м.н., заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения
(химиотерапевтическое) №3 ФГБУ «НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ
А.А. Мещеряков

Колядина И.В., Поддубная И.В., Трофимова О.П.

К62 Рак молочной железы: особенности диагностики и лечения в
условиях пандемии COVID-19: Учебное пособие / И.В. Коля-
дина, И.В. Поддубная, О.П. Трофимова; ФГБОУ ДПО «Рос-
сийская медицинская академия непрерывного профессиональ-
ного образования». – М.: Изд-во «Экон-Информ», 2020. – 70 с.
ISBN 978-5-907233-98-0

Цель учебного пособия – систематизировать данные по особенностям диагно-
стики и лечения больных раком молочной железы в условиях пандемии COVID-19, от-
разить основные аспекты, касающиеся эпидемиологии новой коронавирусной инфек-
ции, особенности биологии вируса SARS-CoV-2 и патогенеза развития заболевания,
представить изменения в международных и отечественных рекомендациях по диагно-
стике и лечению РМЖ, и особенности течения COVID-19 у больных со злокачественной
патологией. Содержание учебного пособия соответствует содержанию основной про-
фессиональной образовательной программы высшего образования – программы подго-
товки кадров высшей квалификации в ординатуре и дополнительной профессиональной
программы профессиональной подготовки по специальности 31.08.57 «Онкология»

Данное учебное пособие разработано и подготовлено сотрудниками кафедры
онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО д.м.н. Колядиной И.В.;
акад. РАН, проф., д.м.н. Поддубной И.В., д.м.н. Трофимовой О.П. в соответствии с
системой стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу.

Учебное пособие предназначено для врачей онкологов, маммологов, хирургов,
химиотерапевтов, радиотерапевтов, а также ординаторов и слушателей циклов повыше-
ния квалификации и профессиональной переподготовки системы дополнительного обра-
зования по специальности «Онкология», «Опухоли женской репродуктивной системы»,
«Опухоли молочной железы», «Химиогормонотерапия злокачественных опухолей».

Рубрикация по МКБ-10. Класс II. Новообразования C00-D48. С 50. Злокаче-
ственное новообразование молочной железы

Табл. 2. Ил. 4. Библиогр.: 51 назв.

УДК 616
ББК 55.6

ISBN 978-5-907233-98-0

© ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2020

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	Артериальное давление
АПФ2	ангиотензин-превращающий фермент II типа
АТ2	альвеолярные клетки легких II типа
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
СРБ	С-реактивный белок
Гр	Доза лучевой терапии
ДВС- синдром	Синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания
Г-КСФ	гранулоцитарные колониестимулирующие факторы
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИЛ-6	Интерлейкин 6
КТ	Компьютерная томография
ЛТ	Лучевая терапия
МАНК	метод амплификации нуклеиновых кислот
МКБ	Международная классификация болезней
мРМЖ	Метастатический рак молочной железы
НИВЛ	неинвазивная вентиляция легких
ОДН	Острая дыхательная недостаточность
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
РАТРО	Российская ассоциация терапевтических радиационных онкологов
РМЖ	Рак молочной железы
ОРВИ	Острая респираторная вирусная инфекция
ОРДС	Острый респираторный дистресс-синдром
РМЖ	Рак молочной железы
РНК	Рибонуклеиновая кислота
T(t) °C	Температура тела

ТЭЛА	Тромбоэмболия легочной артерии
ФН	Фебрильная нейтропения
ЦНС	Центральная нервная система
ЧДД	Частота дыхательных движений
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭхоКГ	Эхокардиография
ACS	Американское онкологическое общество
ASCO	Американское общество клинической онкологии
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CDK4/6	Циклин-зависимые киназы 4 и 6 типа
COVID-19	Новая коронавирусная инфекция
ESMO	Европейское общество клинической онкологии
ESTRO	Европейское общество радиотерапии и онкологии
G	Степень злокачественности опухоли
HER2	Рецептор эпидермального фактора роста 2 типа
IgA	Иммуноглобулины класса А
IgM	Иммуноглобулины класса М
IgG	Иммуноглобулины класса G
MERS- CoV	Вирус, возбудитель ближневосточного респираторного синдрома
N	Статус лимфоузлов по классификации TNM
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
RUSSCO	Российское общество клинической онкологии
SARS-CoV	Вирус, возбудитель атипичной пневмонии
SARS CoV-2	Вирус, возбудитель новой коронавирусной инфекции
SpO ₂	Показатель сатурации (насыщенности крови кислородом)
T	Размер опухоли по классификации TNM
T-DM1	Трастузумаб-энтанзин

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	3
Введение	7
 <i>Глава 1.</i>	
ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ НОВОЙ КОРО- НАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, БИОЛОГИИ ВИРУСА SARS-CoV-2 И ПАТОГЕНЕЗА COVID-19	8
Контрольные вопросы	12
 <i>Глава 2.</i>	
КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ COVID-19	13
2.1 Клинические проявления новой коронавирусной инфекции	13
2.2 Степени тяжести течения COVID-19	15
Контрольные вопросы	16
 <i>Глава 3.</i>	
АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА COVID-19 И ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С КОРОНАВИ- РУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ	17
3.1 Алгоритм обследования больного с подозрением на COVID-19	17
3.2 Интерпретация лабораторных результатов иссле- дований на COVID-19	19
3.3 Порядок госпитализации больных в зависимости от тяжести заболевания	20
3.4 Лечение COVID-19 в зависимости от степени тя- жести	21
Контрольные вопросы	24

Глава 4.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ ПАН- ДЕМИИ COVID-19	25
4.1 Организация онкологической помощи больным РМЖ в период пандемии COVID-19	26
4.2 Группы приоритета и селекция больных для проти- воопухолевого лечения в условиях пандемии COVID-19	28
4.3 Диагностические обследования больных РМЖ в условиях пандемии	29
4.4 Хирургическое лечение РМЖ в условиях пандемии COVID-19	30
4.5 Лекарственная терапия РМЖ в условиях пандемии COVID-19	33
4.6 Профилактика нейтропении у больных РМЖ, по- лучающих лекарственную терапию в условиях пандемии COVID-19	35
4.7 Лучевая терапия РМЖ в условиях пандемии COVID-19	37
Контрольные вопросы	40

Глава 5.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ПАЦИ- ЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ	41
Контрольные вопросы	46
Заключение	47
Ситуационные задачи	48
Тестовые задания	50
Приложение	56
Список литературы	64

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 создала беспрецедентный вызов для системы здравоохранения, изменив алгоритм оказания специализированной помощи онкобольным во всем мире, в том числе и для пациенток раком молочной железы (РМЖ). В первую очередь были приняты меры по социальному дистанцированию, направленные на профилактику инфицирования больных и медперсонала новой коронавирусной инфекцией: обязательный скрининг больных и медицинского персонала на наличие COVID-19, обязательное ношение масок для всех, тестирование пациентов перед любым противоопухолевым лечением на наличие SARS CoV-2, сокращение сроков пребывания больных в стационарах и ограничение визитов посетителей и родственников, а также переход к online-консультациям специалистов. Изменения коснулись всех аспектов диагностики и лечения РМЖ, поставив перед онкологической службой задачи по адаптации ведения больных с онкопатологией в этих сложных условиях.

Таким образом, чрезвычайная серьезной эпидемиологической ситуации в мире, рост заболеваемости и смертности от новой коронавирусной инфекции, в том числе и у больных с онкопатологией свидетельствует о необходимости систематизации и анализа накопленной информации по этиологии, патогенезу заболевания, клинических проявлениях и возможностях лечения, а также особенностях оказания специализированной онкологической помощи больным раком молочной железы в условиях пандемии COVID-19 в рамках настоящего учебного пособия.

Глава 1.

ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, БИОЛОГИИ ВИРУСА SARS-CoV-2 И ПАТОГЕНЕЗА COVID-19

В конце декабря у рабочих рынка морепродуктов китайской провинции Ухань стала выявляться пневмония с особым течением, о чем власти Китая проинформировали Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ); 11 февраля 2020 г. было дано официальное название инфекции – COVID-19 («Coronavirus disease 2019»), а сам возбудитель получил название SARS-CoV-2. В номенклатуре болезней новой коронавирусной инфекции было присвоено сразу два кода: код МКБ-10 – В 34.2, «Коронавирусная инфекция неуточненная», и код ВОЗ – U07.1 COVID-19 (коды, используемые в чрезвычайных ситуациях). В марте 2020 года ВОЗ признает вспышку COVID-19 пандемией, подчеркивая чрезвычайность ситуации для всего мира.

Возбудителем новой инфекции является одноцепочечный представитель рода Betacoronavirus РНК-содержащий вирус, способный инфицировать как животных (их естественных хозяев), так и человека. Как и другие представители семейства коронавирусов, COVID-19 может вызвать целый ряд заболеваний – от легких форм острой респираторной инфекции (ОРВИ) до тяжелого острого респираторного синдрома.

В 2002 году представитель SARS-CoV из рода Betacoronavirus стал причиной вспышки атипичной пневмонии в 37 странах мира, летальность от первого коронавируса составила около 10%. Через 10 лет в 2012 году на Аравийском полуострове от ближневосточного респираторного синдрома, вызываемого вторым коронавирусом (MERS-CoV) погибло 34% от числа заболевших. В 2019 году отмечено появление третьей коронавирусной инфекции, вызванной

SARS-CoV-2; и на этот раз вспышка инфекции переросла в масштабную мировую пандемию.

К середине октября новой коронавирусной инфекцией в мире было инфицировано уже более 42 миллионов человек, из которых 75% выздоровели, а около 3% (более миллиона пациентов) – погибло, несмотря на проводимое лечение (рис. 1).

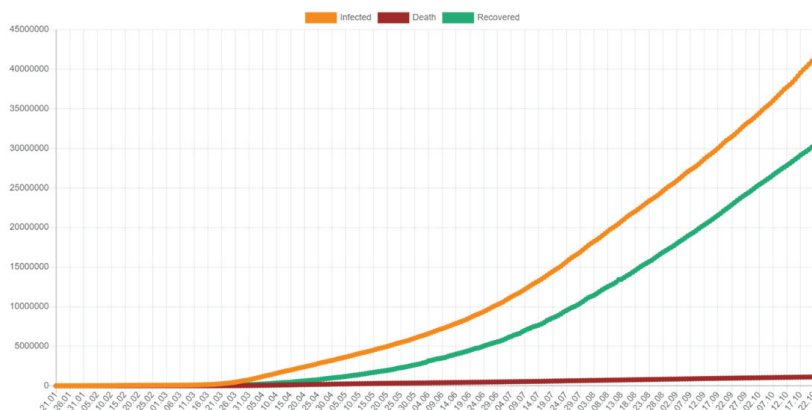


Рис. 1. Динамика заболеваемости, смертности и выздоровления от новой коронавирусной инфекции COVID-19 в мире с января по октябрь 2020 года (<https://epidemic-stats.com/>)

Проблема новой коронавирусной инфекции стала весьма актуальной и для России: к концу октября количество заразившихся COVID-19 приблизилось к 1,5 миллиону россиян, число умерших от новой коронавирусной инфекции превысило 25 тысяч, выздоровели в нашей стране около 1,1 миллиона инфицированных.

Вирус SARS-CoV-2, как и вирус SARS-CoV и MERS-CoV отнесен ко II группе патогенности. Причем, генетическая последовательность вируса новой коронавирусной инфекции сходна с последовательностью SARS-CoV (возбудителем атипичической пневмонии) как минимум на 79%, рис. 2. Секвенирование генов SARS-CoV-2 подтвердило низкую скорость эволюционных изменений вируса по сравнению с вирусами сезонного гриппа.

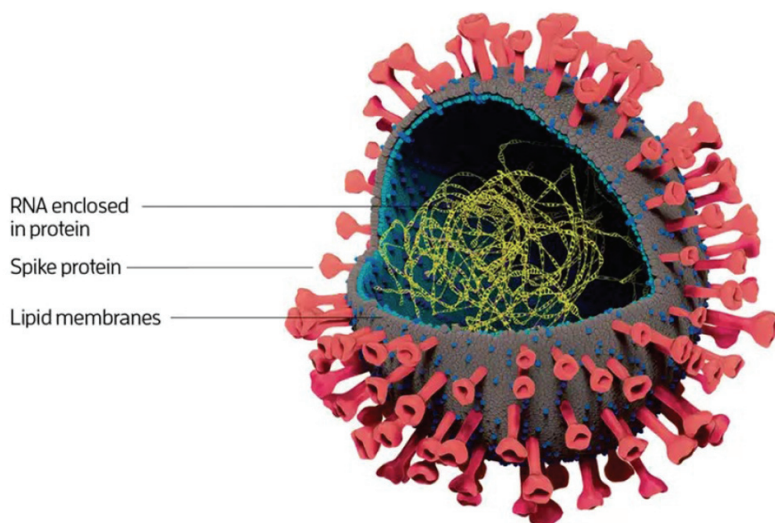


Рис. 2 Строение вируса SARS-CoV-2
 [F. Marc Stewart, American Cancer Society COVID-19 and Cancer ECHO
 for Cancer Care Teams webinar series, April 28, 2020,
<https://www.nccn.org/covid-19/default.aspx>]

Устойчивость вируса SARS-CoV-2 достаточно изучена: при комнатной температуре (20–25 °C) он сохраняет жизнеспособность в окружающей среде до 3 суток, в жидкой среде – до 7 суток. При изменениях pH среды вирус демонстрирует устойчивость (при значении pH от 5 до 9 – до 6 дней). Однако, SARS-CoV-2 чувствителен к нагреванию: при температуре +4 °C сохраняется более 14 дней, при температуре 37 °C – до 1 дня, при нагревании до 56 °C – в течение 45 минут, при 70 °C – вирус деактивируется в течение 5 минут. Ультрафиолетовое излучение и дезинфицирующие растворы в рабочей концентрации также оказывают губительное действие на возбудителя новой коронавирусной инфекции.

Основной источник COVID-19 – инфицированный человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания; преимущественный путь заражения – воздушно-капельный (при кашле, чихании и разговоре на расстоянии менее 2 метров), однако,

другие пути передачи инфекции (воздушно-пылевой, контактный) также возможны. Медицинские работники относятся к группе высокого риска заражения ввиду наличия длительного аэрозольного контакта с потенциальными носителями инфекции.

Входные ворота для SARS-CoV-2 является эпителий верхних дыхательных и пищеварительных путей, а именно – эпителиальные клетки, имеющие рецепторы ангиотензин-превращающего фермента II типа (АПФ2). При связывании вируса с ферментом АПФ2 происходит активация S-протеина, необходимый для проникновения SARS-CoV-2 в клетки. Согласно данным последних исследований, АПФ2 экспрессируется также в сердце, почках, мочевом пузыре, клетках головного мозга и даже в слезной жидкости; однако, основной патогенез развития COVID-19 обусловлен поражением вирусом альвеолярных клеток II типа (AT2) легких, что приводит к развитию диффузного альвеолярного повреждения. При новой коронавирусной инфекции возможно и поражение головного мозга, обусловленное диссеминацией или проникновением вируса через пластинку решетчатой кости. Изменение обоняния (аносмия), отмеченное у больных COVID-19 на ранней стадии заболевания может свидетельствовать как о поражении ЦНС вирусом, проникающим через обонятельный нерв, так и о вирусном поражении клеток слизистой оболочки носа.

Характерным осложнением новой коронавирусной инфекции является развитие цитокинового шторма при критической форме COVID-19, который характеризуется дисрегуляцией синтеза провоспалительных, иммунорегуляторных, противовоспалительных цитокинов и хемокинов, а также патологической активацией врожденного и приобретенного звеньев иммунитета. Гиперактивация иммунного ответа при COVID-19 часто ассоциируется с развитием острого респираторного дистресс-синдром, причем поражение легких ограничено легочной паренхимой и прилегающей бронхиальной и альвеолярной лимфоидной тканью.

Критическое течение новой коронавирусной инфекции характеризуется развитием коагулопатии и тромбозов с наличием антител к фосфолипидам. Причем, клинические и патологические

изменения весьма затруднительно дифференцировать с полиорганным тромбозом, развивающимся при ДВС-синдроме (диссеминированном внутрисосудистом свертывании) и тромботической микроангиопатии. Цитокиновый шторм при COVID-19, как правило, приводит к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), полиорганной недостаточности и может быть привести к летальному исходу у пациентов.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Какое официальное название ВОЗ дала возбудителю новой коронавирусной инфекции COVID-19?
2. К какому классу патогенности относятся вирусы SARS-CoV, SARS-CoV-2 и MERS-CoV?
3. Что является входными воротами для возбудителя COVID-19?
4. Какие патогенетические изменения в легких характерны для COVID-19?
5. О чем может свидетельствовать изменение обоняния (аносмия) у больных на ранней стадии заболевания COVID-19?
6. Каковы особенности COVID-19 – индуцированного цитокинового шторма?

Глава 2.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ COVID-19

2.1 Клинические проявления новой коронавирусной инфекции

Стандартное определение случая заболевания COVID-19 по рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации (https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19) выделило понятия подозрительного, вероятного и подтвержденного случая COVID-19.

Подозрительный на COVID-19 случай устанавливается при наличии у больного клинических проявлений острой респираторной инфекции (температура тела выше 37,5 °C) и наличие ≥ 1 из следующих признаков: кашель – сухой или со скудной мокротой, одышка, ощущение заложенности в грудной клетке, насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии (SpO_2) $\leq 95\%$, боль в горле, заложенность носа или умеренная ринорея, нарушение или потеря обоняния (гипосмия или аносмия), потеря вкуса (дисгевзия), конъюнктивит, слабость, мышечные боли, головная боль, рвота, диарея, кожная сыпь) при отсутствии других известных причин, которые объясняют клиническую картину вне зависимости от эпидемиологического анамнеза.

Вероятный (клинически подтвержденный) случай COVID-19 включает наличие вышеуказанных клинических проявлений у больного с отягощенным эпидемиологическим анамнезом (возвращение из зарубежной поездки за 14 дней до появления симптомов; наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицами, у которых выявлен подозрительный или подтвержденный случай заболевания COVID-19), или наличие вышеуказанных клинических проявлений в сочетании с характерными изменениями в легких по данным лучевых исследований вне зависимости от ре-

зультатов однократного лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 и эпидемиологического анамнеза.

Подтвержденный случай COVID-19: лицо с положительным результатом лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) или антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографического анализа вне зависимости от клинических проявлений, либо положительный результат на антитела класса IgA, IgM и/или IgG у пациентов с клинически подтвержденной инфекцией COVID-19.

Инкубационный период от контакта до заражения составляет от 2 до 14 суток, в среднем 5–7 дней, после чего появляются признаки ОРВИ: повышение t тела ($y > 90\%$ больных); кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты) в 80% случаев; одышка (в 30%); утомляемость (в 40%); ощущение заложенности в грудной клетке ($> 20\%$). Также у пациентов могут быть другие признаки: боль в горле, насморк, снижение обоняния и вкуса, признаки конъюнктивита.

Клинические варианты и проявления COVID-19 включают:

- ОРВИ (поражение только верхних отделов дыхательных путей);
- Пневмонию без дыхательной недостаточности;
- ОРДС (пневмония с ОДН);
- Сепсис, септический (инфекционно-токсический) шок;
- ДВС-синдром, тромбозы и тромбоэмболии

Наиболее распространенным клиническим проявлением нового варианта коронавирусной инфекции является двусторонняя пневмония (вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией), у 3–4% пациентов зарегистрировано развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). У части больных развивается гиперкоагуляционный синдром с тромбозами и тромбоэмболиями, возможно развитие сепсиса и септического шока.

2.2 Степени тяжести течения COVID-19

Легкое течение

- Т тела $< 38^{\circ}\text{C}$, кашель, слабость, боли в горле
- Отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения

Среднетяжелое течение

- Т тела $> 38^{\circ}\text{C}$
- ЧДД $> 22/\text{мин}$
- Одышка при физических нагрузках
- Признаки вирусного поражения легких при КТ (рентгенографии), объем поражения минимальный или средний; КТ 1-2
- $\text{SpO}_2 < 95\%$
- СРБ (С-реактивный белок) сыворотки крови $> 10 \text{ мг/л}$

Тяжелое течение

- ЧДД $> 30/\text{мин}$
- $\text{SpO}_2 \leq 93\%$
- Снижение уровня сознания, ажитация
- Нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт.ст)
- Признаки вирусного поражения легких при КТ (рентгенографии), со значительным или субтотальным объемом поражения; КТ 3-4
- Лактат артериальной крови $> 2 \text{ ммоль/л}$

Крайне тяжелое течение

- Стойкая фебрильная лихорадка
- ОРДС
- ОДН с необходимостью инвазивной вентиляции легких
- Септический шок
- Полиорганная недостаточность
- Изменения, характерные для вирусного поражения легких критической степени (объем поражения значительный или субтотальный; КТ 4) или картина ОРДС.

Для новой коронавирусной инфекции характерно большое число бессимптомных носителей (около 50%), что также спо-

способствует быстрому распространению вируса. Около 80% больных с наличием клинических симптомов имеют легкое течение COVID-19; тяжелые формы COVID-19 отмечены у 14% больных и чаще развиваются у пациентов пожилого возраста (60 и более лет), при наличии сопутствующих заболеваний (сахарного диабета, гипертонической болезни и др.). Кроме того, у пациентов старческого возраста может наблюдаться атипичная картина заболевания без лихорадки, кашля, одышки, при этом наличие легких симптомов COVID-19 может не соответствовать тяжести заболевания и серьезности прогноза. У пациентов пожилого и старческого возраста могут наблюдаться делирий, бред, тахикардия или снижение артериального давления.

У всех лиц с признаками острой респираторной инфекции рекомендуется лабораторное обследование на PHK SARS-CoV-2 (тест на определение антигена SARS-CoV-2 в мазках носо/рото-глотки методом иммунохроматографии).

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. В каких случаях устанавливается подозрительный на COVID-19 случай?
2. В каких ситуациях устанавливается вероятный случай COVID-19?
3. В каких ситуациях устанавливается подтвержденный случай COVID-19?
4. Каковы сроки инкубационного периода от контакта до заражения при COVID-19?
5. Какие клинические симптомы характерны для COVID-19?
6. Какие клинические варианты характерны для COVID-19?
7. Какие степени тяжести течения различают при COVID-19?
8. В каком % случаев наблюдается бессимптомное течение COVID-19?
9. Каковы особенности течения COVID-19 у пациентов пожилого и старческого возраста?

Глава 3.

АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА COVID-19 И ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

3.1 Алгоритм обследования больного с подозрением на COVID-19

Согласно рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации (https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19) при наличии факторов, свидетельствующих о случае, подозрительном на COVID-19, пациентам необходимо выполнить следующие этапы:

1. Сбор эпидемиологического анамнеза (поездки за последние 14 дней до появления симптомов заболевания или контакты с инфицированными лицами), оценка жалоб больного и анамнеза заболевания

2. Физикальное обследование и термометрия с установлением степени тяжести состояния пациента

3. Пульсоксиметрия с измерением SpO₂ для выявления дыхательной недостаточности и оценки выраженности гипоксемии

4. Лабораторная диагностика для выявления антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографических методов (мазок из носоглотки и ротоглотки, предварительный тест), выявления РНК SARS-CoV-2 с применением МАНК (мазок из носоглотки и ротоглотки, основной тест), или анализ крови на выявление иммуноглобулинов IgA, IgM и IgG к SARS-CoV-2 (дополнительный тест оценки иммунного ответа на текущую или перенесенную инфекцию).

5. Дополнительные лабораторные исследования у больных со среднетяжелым, тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 (общий и биохимический анализ крови, коагулограмма, прокальцитонин, С-реактивный белок)

6. Лучевые методы диагностики: обзорная рентгенография легких, компьютерная томография легких, ультразвуковое исследование легких и плевральных полостей. Следует отметить, что обзорная рентгенография легких обладает низкой чувствительностью в выявлении начальных изменений в первые дни заболевания и не может применяться для ранней диагностики COVID-19, а УЗИ легких у пациентов с предполагаемой/известной COVID-19 пневмонией является дополнительным методом визуализации и не заменяет рентгенологические методы. КТ легких является методом выбора и имеет высокую чувствительность в выявлении изменений в легких, характерных для COVID-19 и позволяет выявить характерные изменения еще до появления положительных лабораторных тестов на инфекцию. Лучевая диагностика рекомендована у больных со среднетяжелым, тяжелым и крайне-тяжелым течением COVID-19, а у пациентов с симптомами ОРВИ легкой степени тяжести и стабильном состоянии – по конкретным клиническим показаниям, в том числе при наличии факторов риска, при условии достаточных технических и организационных возможностей.

Согласно рекомендациям Минздрава РФ, при выявлении случаев заболевания COVID-19 (в т.ч. подозрительного) медицинские организации должны внести соответствующую информацию в информационный ресурс в соответствии с постановлением Правительства Российской Федерации от 31 марта 2020 г. № 373 (ред. от 05.06.2020) «Об утверждении Временных правил учета информации в целях предотвращения распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

3.2 Интерпретация лабораторных результатов исследований на COVID-19

Результаты лабораторных исследований для выявления антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографических методов, выявления РНК SARS-CoV-2 с применением МАНК и исследование иммуноглобулинов крови необходимо трактовать в соответствии с рекомендациями Минздрава РФ (таблица 1).

Таблица 1

Интерпретация результатов лабораторных исследований на COVID-19

Результаты исследования SARS-CoV-2				Интерпретация
РНК	Анти ген	IgM/ IgA	IgG	
-	-	-	-	Отсутствие инфекции COVID-19. Ранее COVID-19 не болел
+	+	-	-	Острая фаза инфекции. Серонегативный период. Результат может предшествовать появлению симптомов COVID-19
+	+	+	-	Острая фаза инфекции. Начало развития иммунного ответа
+	+	+	+	Острая фаза инфекции, выраженный иммунный ответ на инфекцию COVID-19
-	-	+	+	Поздняя фаза заболевания или выздоровление, выраженный иммунный ответ.
-	-	-	+	Наличие инфекции COVID-19 в прошлом или период выздоровления. Сформирован иммунитет к SARS-CoV-2.

3.3 Порядок госпитализации больных в зависимости от тяжести заболевания

Легкая степень ($t < 38\text{ }^{\circ}\text{C}$, ЧДД < 22) госпитализация не требуется, лечение амбулаторно. Если на фоне амбулаторного лечения в течение 3х дней сохраняется температура тела $\geq 38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$, госпитализация требуется в соответствии с рекомендациями для больных со средней степенью тяжести.

Средняя степень тяжести ($\text{SpO}_2 < 95\%$; $t \geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$; ЧДД > 22) – госпитализация в стационар на койки, не требующих искусственной вентиляции легких.

Тяжелая степень ($\text{SpO}_2 \leq 93\%$; $t \geq 39\text{ }^{\circ}\text{C}$; ЧДД ≥ 30) – госпитализация в стационар на койки с НИВЛ

Крайне тяжелая степень (нарушение сознания; $\text{SpO}_2 < 92\%$ (на фоне кислородотерапии); ЧДД > 35) – госпитализация на койки с ИВЛ.

Подлежат госпитализации в стационар для лечения новой коронавирусной инфекции больные, относящиеся к группе риска вне зависимости от тяжести заболевания (старше 65 лет, с сопутствующими заболеваниями и состояниями: артериальной гипертензией; хронической сердечной недостаточностью; онкологическими заболеваниями; гиперкоагуляцией; ДВС-синдромом; острым коронарным синдромом; сахарным диабетом; болезнью двигательного нейрона; циррозом печени; длительным приемом ГК и биологической терапии по поводу воспалительных заболеваний кишечника; ревматоидным артритом; пациенты, получающие гемодиализ или перитонеальный диализ; иммунодефицитными состояниями, в том числе с ВИЧ-инфекцией без антиретровирусной терапии; получающие химиотерапию), рис. 3

У всех пациентов со средней степенью тяжести, а также в тяжелом и крайне тяжелом, а также в группах риска состоянии требуется выполнение КТ легких (при невозможности – рентгенографию легких).



Рис. 3 Порядок госпитализации больных с COVID-19
[Временные методические рекомендации Минздрава РФ.
Версия 8.1 (1.10.2020), адаптировано].

3.4 Лечение COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Согласно рекомендациям Минздрава РФ лечение COVID-19 необходимо проводить в соответствии с утвержденными протоколами в подтвержденных и вероятных случаях заболевания. Пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, должны получать этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию (таблица 2).

В качестве **этиотропного лечения COVID-19** пациенты могут получать лечение следующими препаратами: фавипиравир, гидроксихлорохин, азитромицин (в сочетании с гидроксихлорохином), препараты интерферона-альфа, а также ремдесивир, умифеновир. Среди перечисленных препаратов, для лечения COVID-19 в амбулаторных условиях может применяться фавипиравир. Следует помнить, что применение гидроксихлорохина и азитромицина может способствовать удлинению QT-интервала, что необходимо

учитывать при назначении данных препаратов; необходим мониторинг ЭКГ и электролитов крови во время терапии. Схема выбора этиоптопного препарата при различных степенях тяжести COVID-19 представлена в таблице 2.

Таблица 2

**Схема выбора терапии
в зависимости от степени тяжести COVID-19
(рекомендации Минздрава РФ.
Версия Версия 8.1 от 1.10.2020).**

Легкие формы	Среднетяжелые формы	Тяжелые формы (пневмония с ДН, ОРДС)	Цитокиновый шторм (COVID-19-индуцированный вторичный ГЛГ)
Схема 1: Фавипиравир ИЛИ Схема 2: Гидроксихлорохин* ИЛИ Схема 3: ИФН-α + умифеновир Примечание: * возможно в комбинации с ИФН-α	Схема 1: Фавипиравир +/- барицитиниб или тофацитиниб ИЛИ Схема 2: Гидроксихлорохин + азитромицин +/- барицитиниб или тофацитиниб ИЛИ Схема 3: Фавипиравир +/- олокизумаб или левилимаб ИЛИ Схема 4: Гидроксихлорохин + азитромицин +/- олокизумаб или левилимаб	Схема: Фавипиравир +/- тоцилизумаб или сарилумаб	Схема 1: Метилпреднизолон + тоцилизумаб (сарилумаб) ИЛИ Схема 2: Дексаметазон +тоцилизумаб (сарилумаб) ИЛИ Схема 3: Метилпреднизолон +канакинумаб ИЛИ Схема 4: Дексаметазон+канакинумаб ПЛИ (при наличии противопоказаний к применению генно-инженерных биологических препаратов); Схема 5: Метилпреднизолон или дексаметозон ИЛИ (при наличии противопоказаний к применению глюкокортикоидов); Схема 6: Тоцилизумаб или сарилумаб или канакинумаб

В качестве *патогенетической терапии* могут использоваться глюкокортикоиды (пациентам с признаками цитокинового шторма), таргетная терапия ингибиторами ИЛ-6 (тоцилизумабом

или сарилумабом) или ИЛ-1 β (канакинумабом), которые в комбинации с глюкокортикоидами рекомендуется инициировать до развития тяжелого поражения легких с целью подавления цитокинового шторма и предотвращения развития полиорганной недостаточности. При среднетяжелой форме пневмонии с целью подавления гипервоспаления и предотвращения развития серьезных поражений легких и других органов, обусловленных COVID-19, можно рассматривать назначение ингибиторов янус-киназ – препаратов барицитиниб и тофацитиниб, а также ингибиторов ИЛ-6 олокизумаба и левилимаба. Схема выбора патогенетической терапии при различных степенях тяжести COVID-19 наглядно представлена в таблице 2.

Назначение низкомолекулярных гепаринов показано всем госпитализированным пациентам и должно продолжаться как минимум до выписки. Назначение низкомолекулярных гепаринов стоит рассматривать для больных COVID-19, которые в условиях карантина лечатся дома и имеют высокий риск венозных тромбоэмболических осложнений, низкий риск кровотечений и не получают антикоагулянтного лечения по другим показаниям. Это относится прежде всего к больным с сильно ограниченной подвижностью, тромбозом глубоких вен/ТЭЛА в анамнезе, активным злокачественным новообразованием, особенно при наличии дополнительных факторов риска тромбообразования.

Симптоматическое лечение включает применение жаропонижающих препаратов (парацетамол и др.), препаратов для комплексной терапии ринита/ринофарингита или бронхита.

Антибактериальная терапия назначается при наличии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции (повышение прокальцитонина более 0,5 нг/мл, лейкоцитоз $> 10 \cdot 10^9/\text{л}$, появление гнойной мокроты).

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Какие методы лабораторной диагностики используются для диагностики COVID-19?
2. Какие дополнительные лабораторные исследования проводятся у больных со среднетяжелым, тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19?
3. Какие лучевые методы используются для диагностики COVID-19?
4. Какой лучевой метод диагностики является методом выбора у больных COVID-19?
5. Какие результаты лабораторных методов диагностики говорят об острой фазе инфекции?
6. Каковы показания к госпитализации у больных с COVID-19?
7. Какие препараты используют для этиотропного лечения COVID-19?
8. Какие препараты используют для патогенетического лечения COVID-19?

Глава 4.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

В период пандемии COVID-19 среди пациентов с онкопатологией больные раком молочной железы занимают особое место:

1) Вероятность инфицирования новой коронавирусной инфекцией выше именно у женщин с РМЖ ввиду их многочисленности;

2) Возрастной «пик» заболеваемости РМЖ приходится на женщин старше 60 лет; именно в данной возрастной группе отмечен максимальный риск тяжелого течения и смерти от COVID-19. По данным международного сайта CDC, 31–59% больных старше 65 лет нуждается в госпитализации из-за тяжелого течения инфекции, 11–31% больных старше 65 лет нуждаются в реанимационных мероприятиях, и 8 из 10 больных, умерших от COVID-19, это пациенты старше 65 лет;

3) Лечение РМЖ почти всегда является комплексным и включает не только хирургический этап, но и лекарственную и лучевую терапию, что требует частого посещения онкологических учреждений и увеличивает риск инфицирования SARS-CoV-2;

4) Лечение агрессивных биологических подтипов РМЖ даже в случае ранних стадий требует проведения цитостатической терапии, что повышает риск инфицирования и тяжелого течения COVID-19 ввиду иммуносупрессии.

Однако, по данным онкопсихологов, наши больные по сравнению с популяцией без злокачественных новообразований имеют важное психологическое преимущество: пережив фазу шока после постановки онкологического диагноза, они приобрели стрессоустойчивость и лечение основного заболевания (РМЖ) является приоритетным.

4.1 Организация онкологической помощи больным РМЖ в период пандемии COVID-19

Пандемия оказала влияние на все аспекты диагностики и лечения РМЖ. Еще в марте, в начале пандемии правительство США и Центр по контролю и профилактики заболеваний (CDC- Centers for Disease Control and Prevention) выпустили рекомендации по проведению селекции больных для лечения, а также прекращению скрининговых мероприятий, операций и других видов лечения, которые не считаются срочными или чрезвычайными. Такие действия были направлены на социальное дистанцирование, профилактику распространения инфекции, а также экономию ресурсов (коечного фонда, средств индивидуальной защиты, и персонала) для борьбы с коронавирусной инфекцией.

Первые изменения коснулись организации помощи онкобольным: был введен обязательный скрининг больных и медперсонала на наличие коронавирусной инфекции, обязательное ношение масок для всех, тестирование больных на наличие SARS CoV-2 перед любым противоопухолевым лечением. Кроме того, были сокращены сроки пребывания больных в стационарах, ограничены визиты к пациентам родственников и рекомендован переход к online-консультациям специалистов; данные меры были широко поддержаны по всему миру в лечебных учреждениях вне зависимости от профиля оказания медицинской помощи.

On-line опрос, проведенный международной организацией Breastcancer.org у 600 больных в период с 28 апреля по 7 июня 2020 года подтвердил изменения диагностической и лечебной тактики в связи с пандемией COVID-19. Согласно ответам респондентов (42% в данный период находились на активном лечении), изменения коснулись всех аспектов: у 32% были задержаны клинические визиты (32%), у 11% – контрольная маммография, реконструктивные операции были отложены в 10% случаев, лучевая терапия – в 5%, эндокринотерапия – в 5%, мастэктомия в 5% и проведение химиотерапии – у 4% опрошенных больных. Заочные

консультации были проведены 58% пациенток и в 45% случаев больные считали их эффективными. Данный опрос подтвердил результаты исследования Американского онкологического общества (ACS) с участием 1200 пациентов с онкопатологией; 87% больных отметили изменения в оказании онкологической помощи после появления вспышки новой коронавирусной инфекции [12].

В условиях пандемии Российское общество клинической онкологии (RUSSCO) также выпускает рекомендации, посвященные особенностям организации помощи больным со злокачественными новообразованиями в сложных эпидемических условиях, направленные на соблюдения максимальной защиты пациентов и медицинского персонала. RUSSCO рекомендует:

- Уменьшить число посещений за счет допуска только пациентов, нуждающихся в немедленном начале лечения онкологического заболевания или продолжения лекарственной терапии. Во всех остальных случаях рекомендовано консультирование с использованием интернет-технологий или телефонной связи;
- Обязательную термометрию всех лиц, приходящих в лечебное учреждение;
- При планировании госпитализаций больных в стационар необходимо тщательное выяснение жалоб и анамнестических данных для выявления возможных контактов с больными/инфицированными COVID, а также проведение теста на SARS-CoV-2, что позволяет исключить госпитализацию в клинику уже зараженных больных;
- Для амбулаторных пациентов рекомендован перенос всех диагностических процедур для контроля эффективности терапии в случае отсутствия явных признаков прогрессирования или ургентных ситуаций;
- Строго разделить потоки пациентов между поликлиническим и стационарным отделениями;
- Ограничить перемещение пациентов в учреждении, пациентам стационара запретить выход из здания, организовать питание больных в палатах;

- Ввести запрет на посещение лечебных учреждений всем посторонним лицам, включая родственников больных;
- Использование средств индивидуальной защиты и мер социального дистанцирования;
- Регулярная дезинфекция всех помещений учреждения, оборудование рабочих помещений и палат дозаторами дезинфицирующих средств;
- Рекомендуется минимизировать использование систем кондиционирования воздуха типа сплит-систем, которые ухудшают естественную рециркуляцию воздуха;
- Целесообразно выделить в учреждении карантинную зону, куда будут переводиться больные, контактировавшие с больными COVID-19;
- По решению администрации в отделениях может быть организована работа сотрудников «вахтовым методом» по сменам длительностью 14 дней (сформированные бригады сотрудников должны включать врачей, средний и младший медицинский персонал). Это позволит в случае заражения COVID-19 одного из членов бригады отправить всю бригаду на самоизоляцию, пациентов – в карантинную зону, а после дезинфекции продолжить работу в отделении силами другой бригады, не контактировавшей с заболевшим коллегой.

4.2 Группы приоритета и селекция больных для противоопухолевого лечения в условиях пандемии COVID-19

В условиях пандемии COVID-19 онкологические сообщества мира (NCCN, ASCO, ESMO, RUSSCO) выпустили специальные рекомендации по лечению РМЖ, касающиеся как диагностических мероприятий, так и организации хирургического, лекарственного и лучевого этапа. Рекомендации основаны на разделении пациен-

тов на три приоритета (высокий, средний и низкий), на основании которого разрабатывается лечебно-диагностический алгоритм в каждом конкретном случае.

Высокий приоритет: состояние пациента непосредственно угрожает жизни, клиническая картина РМЖ нестабильна, требуется проведение/сохранение противоопухолевого лечения, отсрочка лечения невозможна

Умеренный приоритет: клиническая картина РМЖ стабильна, но задержка противоопухолевого лечения на срок более 6–8 недель может привести к ухудшению течения и прогноза онкозаболевания

Низкий приоритет: клиническая картина РМЖ достаточно стабильна и противоопухолевое лечение может быть отложено без последствий для выживаемости и качества жизни.

4.3 Диагностические обследования больных РМЖ в условиях пандемии

Диагностические обследования больных при ухудшении эпидемиологической ситуации должны быть ограничены; по рекомендациям ESMO высокий приоритет (обследование должно быть выполнено) остается для беременных с РМЖ, новых случаев инвазивного РМЖ, а также при появлении новых симптомов, подозрительных в отношении прогрессирования. Во всех остальных случаях рекомендовано отложить визиты пациентов к онкологу и on-line консультации – при необходимости. Рентгенологическое дообследование и биопсия опухоли остаются для больных с клиническими или рентгенологическими признаками злокачественной опухоли или при подозрении на прогрессирование. Программы ранней диагностики и скрининга должны быть закрыты до окончания пандемии. Могут быть отложены (низкий приоритет) повторные обследования больных с ранними стадиями и дополнительные обследования (ЭКГ, ЭхоКГ, сканирование костей), если

отсутствуют какие-либо клинические симптомы. У пациенток с метастатическими стадиями рекомендовано ориентироваться на наличие клинических симптомов; при необходимости дополнительные обследования (ЭКГ, ЭхоКГ и другие) могут быть отложены или выполнены с удлинненными интервалами. Закрытие программ скрининга в условиях пандемии COVID-19 является вынужденной мерой, позволяющей не только снизить риск инфицирования потенциально здоровых женщин, но и мобилизовать ресурсы медицинского персонала для борьбы с новой коронавирусной инфекцией.

4.4 Хирургическое лечение РМЖ в условиях пандемии COVID-19

Первые рекомендации по оптимизации хирургического лечения РМЖ в условиях пандемии представили Американское общество хирургов и Американское общество пластических хирургов. В соответствии с развитием эпидемиологической ситуации и количеством зараженных COVID-19 предложено выделить три фазы для оказания хирургической помощи:

Фаза I: единичные больные с COVID-19 и есть резервы интенсивной терапии в лечебном учреждении, нет быстрого нарастания пандемии →→ хирургические вмешательства следует проводить только больным, которые в случае отсутствия операции будут иметь неблагоприятные последствия для жизни в ближайшие 3 месяца;

Фаза II: много больных с COVID-19, при этом резервы интенсивной терапии и коечный фонд ограничены, быстрое нарастание пандемии →→ хирургические вмешательства следует проводить только пациентам, которые в случае отсутствия операции будут иметь неблагоприятные последствия для жизни в ближайшие несколько дней;

Фаза III: все резервы лечебного учреждения направлены на лечение COVID-19 →→ хирургические вмешательства следует

проводить только пациентам, которые в случае отсутствия операции будут иметь неблагоприятные последствия для жизни в ближайшие несколько часов.

Таким образом, только в фазу I следует возможно выполнение хирургического лечения основного заболевания – рака молочной железы, а в фазу II-III – проводятся только urgentные операции по поводу осложнений (кровотечения, абсцессы молочной железы и др), а все пациентки вне зависимости от биологических подтипов опухоли переводятся на лекарственное лечение, и при необходимости – на лучевую терапию. Онкологические сообщества рекомендуют переводить больных для оказания специализированного противоопухолевого лечения в другие лечебные учреждения, в которых есть резервы коечного фонда и возможности для проведения хирургического, лекарственного и лучевого этапа.

Селекция больных для хирургического лечения должна определяться возможностями лечебного учреждения и эпидемиологической ситуацией с COVID-19. При возрастающем потоке инфицированных больных и сокращении резервов клиники Американское общество хирургов и NCCN рекомендует выполнение операции только у больных с высоким приоритетом: у пациентов, заканчивающих неоадьювантную химиотерапию, у больных с тройным негативным или HER2+ РМЖ (если решено не проводить неоадьювантную терапию); у больных с локальными рецидивами (если принято решение не проводить предоперационную системную терапию) и больных с подозрительными на злокачественный процесс результатами биопсии опухоли.

Рекомендации ESMO также придерживаются рекомендованной селекции больных для хирургического лечения РМЖ в соответствии с приоритетом (высокий, умеренный и низкий). Рекомендации ESMO к группе высокого приоритета относят больных с urgentными показаниями к операции (кровотечения, абсцессы, ишемия лоскутов), пациентов, закончивших неоадьювантную химиотерапию или с прогрессированием на ней, больных с инвазивным РМЖ с непланируемой предоперационной системной терапией. Кроме того, беременные женщины с инвазивным РМЖ,

которым показано хирургическое лечение, также включены в группу высокого приоритета.

При выборе объема операции, если позволяет стадия и возможности лечебного учреждения, следует отдать предпочтение органосохраняющим операциям с биопсией сигнального лимфоузла, а не радикальной мастэктомии ± реконструкции. Выбор менее травматичной операции имеет важные эпидемиологические преимущества, поскольку позволит сократить время операции, увеличить пропускную способность операционного блока, уменьшить сроки госпитализации, увеличить оборот койки, сократить период реабилитации и необходимость в визитах пациентов в лечебное учреждение, что снизит риск инфицирования COVID-19.

Как отмечают эксперты онкологических сообществ, обязательным условием для госпитализации всех больных перед операцией должны быть отрицательный результат ПЦР-тестирования на наличие SARS-CoV-2 и компьютерная томография легких.

При ухудшении эпидемиологической обстановки операция может быть отложена при доброкачественной патологии молочной железы, при наличии показаний в профилактической хирургии, в случае наличия показаний к ре-резекции молочной железы (опухолевые клетки в краях резекции), у больных с карциномой *in situ*, у пациенток с положительным ответом на неоадьювантную гормонотерапию (им можно продолжить консервативное лечение), а также необходимо отложить планируемые реконструктивные операции. В случае необходимости экономии коек все пациентки с ранним люминальным HER2-негативным РМЖ могут быть переведены на предоперационную эндокринотерапию.

4.5 Лекарственная терапия РМЖ в условиях пандемии COVID-19

РМЖ, в отличие от большинства солидных опухолей, является исключительной онкопатологией, при которой с успехом применяются все виды лекарственной терапии (химиотерапия, эндокринотерапия, таргетная терапия и иммунотерапия); сокращение какого-либо компонента противоопухолевого лечения в условиях пандемии COVID-19 чревато потерей эффективности терапии и ухудшением прогноза заболевания. Возможно поэтому ни одно из онкологических сообществ не смогло найти режимы лекарственной терапии и клинические ситуации, которые можно было бы отнести к низкому приоритету (можно отложить), за исключением введения бисфосфонатов в тех ситуациях, когда это не является клинически необходимым. Все остальные показания к лекарственной терапии при РМЖ были разделены на абсолютный или умеренный приоритет.

Рекомендации NCCN к абсолютному приоритету (лечение должно быть начато/продолжено) относят адъювантную/неоадъювантную химиотерапию тройного негативного и HER2+ РМЖ, анти-HER2 терапию в адъювантном, неоадъювантном режиме и при лечении метастатической стадии, эндокринотерапию при гормоночувствительном раке (с овариальной супрессией – у больных в пременопаузе), а также ранние линии химиотерапии при распространенных стадиях, особенно в ситуации висцерального криза. Лечение больных, которым уже начата неоадъювантная/адъювантная химиотерапия, также относится к высокому приоритету.

Рекомендации ESMO у вышеперечисленным абсолютным приоритетам добавляют еще применение новых постнеоадъювантных режимов при наличии остаточной опухоли: капцептабина – тройном негативном раке и T-DM1- при резидуальном HER2+ РМЖ. У пациенток с метастатическим РМЖ при жизненно-важных показаниях по решению мультидисциплинарной команды ESMO рекомендует рассмотреть возможность назначения/

сохранения комбинированной эндокринотерапии с CDK4/6 ингибиторами (для снижения риска развития нейтропении и улучшения профиля безопасности лечения – с редукцией дозы), а также назначения иммунотерапии (атезолизумаба) в комбинации с наб-паклитакселом при тройном негативном мРМЖ.

Таким образом, международные онкологические сообщества относят к абсолютному приоритету практически все опции лечения раннего и распространенного РМЖ; в качестве режимов с умеренным приоритетом ESMO выделяет только терапию второй, третьей и последующих линий лечения мРМЖ при отсутствии у больных висцерального криза и непосредственной угрозы для жизни.

Онкологические сообщества разработали схемы оптимизации лекарственной терапии в условиях пандемии COVID-19, а именно:

- переход с еженедельных режимов на 3-недельные режимы химиотерапии
- переход на пероральные и подкожные формы введения препаратов (при наличии и возможности)
- переход на пролонгированные формы введения лекарственных препаратов (гозерелин 10,8мг, 1 раз в 3 месяца, для женщин в пременопаузе, получающих эндокринотерапию)
- для пациенток с тройным негативным мРМЖ рассмотреть режим назначения атезолизумаба 1 раз в 4 недели.
- для пациенток с HER2+ РМЖ рассмотреть режим введения трастузумаба/пертузумаба 1 раз в 4 недели

Следует отметить, что онкологические сообщества призывает с осторожностью принимать решение о де-эскалации анти-HER2 терапии Трастузумабом даже при раннем РМЖ; если это необходимо, то только у отдельных пациентов, получивших не менее 6 месяцев терапии.

Пациенты, получающие противоопухолевое лечение, нуждаются в ПЦР-тестировании на наличие SARS-CoV-2; проведение лекарственной терапии возможно только при отрицательном результате.

4.6 Профилактика нейтропении у больных РМЖ, получающих лекарственную терапию в условиях пандемии COVID-19

Риск инфицирования новой коронавирусной инфекцией, развития тяжелых осложнений и смерти от COVID-19 высокий у пациентов с онкопатологией прежде всего за счет иммуносупрессии на фоне основного заболевания и активного противоопухолевого лечения. В августе 2020 года был представлен крупный популяционный анализ онкологов из Великобритании (www.thelancet.com/oncology), в котором убедительно доказано, что риск смерти от новой коронавирусной инфекции в 2 раза выше, чем у больных, получающих химиотерапию, вне зависимости от возраста, пола и локализации опухоли.

Развитие нейтропении на фоне химиотерапии является предопределяющим фактором как для инфицирования SARS CoV-2, так и тяжелого течения заболевания и риска смерти от инфекции. Именно поэтому онкологические сообщества внесли в рекомендации по оптимизации лечения в условиях пандемии активную профилактику с помощью гранулоцитарных колониестимулирующих факторов, Г-КСФ.

Традиционно, Г-КСФ, используемые в течение 24–72 часов после химиотерапии и продолжающиеся до восстановления нейтрофилов к 7–14 дням, демонстрируют значительное снижение риска развития фебрильной нейтропении (ФН). Профессиональные сообщества рекомендовали первичную профилактику нейтропении с помощью Г-КСФ при режимах химиотерапии с $\geq 20\%$ риском развития ФН, а также у пациентов с промежуточным риском ФН при наличии отягощающих факторов. Пандемия COVID-19 стала тем самым дополнительным фактором риска для всех больных, получающих цитостатическую терапию. Именно поэтому, онкологические сообщества поддерживали активное профилактическое назначение Г-КСФ у больных, получающим режимы химиотерапии

с промежуточным риском развития нейтропении (10% – 20%), а у пожилых больных с сопутствующими заболеваниями – и при режимах с низким риском развития фебрильной нейтропении. Однако, следует ограничить применение Г-КСФ для уже инфицированных больных с COVID-19 и при развитии острого респираторного дистресс-синдрома ввиду увеличения выработки воспалительных цитокинов, что нежелательно в данных клинических ситуациях (см. приложение).

Профилактическое назначение Г-КСФ позволяет не только снизить риск развития ФН, но и сохранить дозоинтенсивность цитостатических агентов и необходимый интервал между курсами химиотерапии, что отражается на эффективности лечения и, как результат, на показателях выживаемости. Поэтому первичную профилактику фебрильной нейтропении с помощью Г-КСФ онкологические сообщества отнесли к высокому приоритету в условиях пандемии. Так, NCCN считает абсолютно приоритетным профилактическое назначение Г-КСФ у больных получающих химиотерапию для снижения риска развития нейтропении и риска инфицирования и тяжелого течения COVID-19 для схем химиотерапии с <20% вероятностью развития ФН, в таких ситуациях ранее Г-КСФ не использовались. Рекомендации ESMO также активно поддерживают профилактическое назначение Г-КСФ у больных, получающих химиотерапию, для минимизации нейтропении, а также ограничение применения дексаметазона как иммуносупрессивного препарата. Эксперты RUSSCO подчеркивают, что онкологические пациенты, получающие химиотерапию, попадают в группу риска по тяжелому течению COVID-19, поэтому поддерживают расширение показаний для профилактического назначения Г-КСФ для пациентов с риском ФН более 10%, а также рассмотрение вопроса о назначении профилактической антибиотикотерапии. При назначении Г-КСФ предпочтение следует отдавать пегилированному филграстиму, который вводится однократно после проведенного курса миелотоксичной терапии (см. приложение).

4.7 Лучевая терапия РМЖ в условиях пандемии COVID-19

Лучевая терапия (ЛТ) необходима во многих клинических ситуациях у больных раком молочной железы и должна быть проведена при наличии показаний даже в условиях нарастающего числа больных с новой коронавирусной инфекцией. В радиотерапевтических отделениях онкологических клиник стал разрабатываться алгоритм действий для продолжения лечения больных, нуждающихся в лучевой терапии. Многие национальные профессиональные сообщества, которые уже столкнулись с данной проблемой, опубликовали рекомендации по оказанию онкологической помощи в условиях эпидемии.

Так, 22 марта 2020г. группа экспертов ESTRO (European Society for Radiotherapy and Oncology – Европейское общество радиотерапии и онкологии) опубликовала “Global radiation oncology’s targeted response for pandemic preparedness», а 8 апреля 2020 г. эксперты РАТРО (Российская ассоциация терапевтических радиационных онкологов) разместили на сайте Ассоциации «Рекомендации по организации работы отделений радиотерапии в условиях пандемии COVID-19», в мае 2020 г. были опубликованы «International Guidelines on Radiation Therapy for Breast Cancer During the COVID-19 Pandemic» («Международные рекомендации по лучевой терапии больных раком молочной железы во время пандемии COVID-19»). Авторами этих рекомендаций являются известные специалисты – радиотерапевты из Голландии, Италии, США, России, Испании, Великобритании.

Эксперты подчёркивают, что длительное лучевое лечение в течение нескольких недель повышает риск инфицирования пациента COVID-19, что, в свою очередь, может привести к перерыву в лечении и негативно сказаться на его результатах и прогнозе РМЖ.

Экспертами было выделено 3 категории пациенток РМЖ в соответствии с приоритетом проведения лучевой терапии:

1) Пациентки, уже получающие лучевую терапию или нуждающиеся в её проведении, когда риски прогрессирования или смерти от основного заболевания выше риска инфицирования COVID-19 (например, больные с распадающимися опухолями, у которых проведение хирургического вмешательства невозможно в силу различных причин; пациентки с не купируемыми иными способами тяжелыми проявлениями болезни – например, с компрессионным синдромом). В таких случаях возможно укорочение курса лучевой терапии за счёт использования схем гипофракционирования, при применении которых необходимо тщательно взвесить риски развития поздних лучевых повреждений;

2) Пациентки, которым можно отложить начало лучевой терапии, если задержка не грозит заметным снижением эффективности лечения – так, отложить начало лучевой терапии до 20 недель и начать адъювантное лечение с гормонотерапии возможно больным РМЖ с T1-2N0M0 стадиями люминальным A+B подтипами моложе 65 лет после органосохраняющих операций;

3) Пациентки РМЖ, которым возможно во время пандемии COVID-19 не проводить лучевую терапию. По мнению экспертов можно отказаться от проведения лучевой терапии в ситуациях, когда риск тяжелых прогнозируемых осложнений при возможном инфицировании COVID-19 перевешивает пользу от ЛТ (возраст больных ≥ 65 лет и / или наличие серьезных сопутствующих заболеваний). Это возможно в следующих ситуациях:

- после органосохраняющих операций у больных РМЖ с DCIS;
- у больных инвазивным РМЖ низкого риска – T1-2N0M0 (размер опухоли до 3 см), G1-2, ER+/PR+ HER2- негативный РМЖ, старше 65 лет при назначении адъювантной гормонотерапии (лучевая терапия снижает частоту loco-регионарных рецидивов, но не влияет на общую продолжительность жизни больных);
- возможно не проводить локальное облучение ложа удалённой опухоли («boost») подавляющему большинству больных за исключением пациенток ≤ 40 лет и больных

старше 40 лет с наличием факторами риска локального рецидива. «Boost» для сокращения числа фракций желательно подводить интегрированно, либо последовательно (12Gy в 4 фракции в течение 4 дней);

- возможно не проводить лучевую терапию после мастэктомий у больных T1-2N1M0 при отсутствии факторов риска;
- возможно не проводить облучение зон лимфооттока после органосохраняющих операций с биопсией сторожевого лимфатического узла при выявлении 1-2 микрометастазов в них у больных в постменопаузе с опухолями ≤ 2 см, G1-2, люминальными подтипами.

Паллиативная лучевая терапия у больных РМЖ должна быть рекомендована только в том случае, если ранее были использованы другие методы контроля симптомов заболевания.

Возможные режимы послеоперационного облучения оперированной молочной железы/ мягких тканей передней грудной стенки и зоны лимфооттока – 15/16 фракций дозами 2,67/2,66 Гр или 18 фракций разовой дозой 2,5Гр (в том числе и после реконструктивных операций).

У больных РМЖ после органосохраняющих операций с не вовлечёнными лимфатическими узлами возможно облучение за 5 фракций (1 раз в неделю) дозой 5,6-6Гр или 26Гр за 5 последовательных фракций в течение недели (рекомендации базируются на данных исследований FAST Forward, но данные о 5-летней частоте локальных рецидивов пока не получены). При проведении ЛТ в рамках этих режимов необходимо помнить о строгом соблюдении дозовых ограничений (для сердца $V1,5 < 30\%$, $V7 < 5\%$; ипсилатеральное лёгкое $V8 < 15\%$).

У больных ранним РМЖ, соответствующих критериям включения ASTRO/ESTRO, после органосохраняющих операций возможно проведение ускоренного частичного облучения молочной железы РОД 5,2Гр 5 раз в неделю 5 фракций. Эксперты отмечают, что во время пандемии COVID-19 допустимо использование клинических рекомендаций I и II уровней доказательств, а также рекомендаций, опирающихся на менее строгую доказательную базу

(например, построенных на данных ретроспективных наблюдений) в ситуациях, когда они позволяют повысить доступность ЛТ, без очевидного снижения качества лечения, в целом. Во время пандемии целесообразно использовать простые методики лучевого лечения для сокращения сроков предлучевой подготовки и самого курса лечения больных, при планировании лучевой терапии следует отдавать предпочтение протоколам с гипофракционированием, если данная методика не ухудшает результаты лечения.

Все пациенты перед началом лучевого лечения должны иметь отрицательный тест на SARS-CoV-2; у больных с выявленной инфекцией лучевая терапия откладывается до излечения инфекции (особого рассмотрения требуют случаи с прогрессированием опухоли в течение этого времени).

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Как изменилась организация медицинской помощи больным РМЖ в условиях пандемии COVID-19?
2. Каковы основные рекомендации RUSSCO по организации помощи онкобольным в условиях пандемии?
3. Какие группы приоритета выделены для лечения больных с онкопатологией в условиях пандемии?
4. В чем особенности. Какие методы лабораторной диагностики используются для диагностики COVID-19?
5. Какие клинические ситуации остаются высоким приоритетом для диагностики РМЖ в условиях пандемии?
6. Какие пациенты относятся к группе высокого приоритета для хирургического лечения в условиях пандемии COVID-19?
7. Какие пациенты относятся к группе высокого приоритета для лекарственной терапии в условиях пандемии COVID-19?
8. Какие пациенты относятся к группе высокого приоритета для лучевого лечения в условиях пандемии COVID-19?
9. Каковы показания к назначению Г-КСФ у больных, получающих химиотерапию, в условиях пандемии COVID-19?

Глава 5.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Международный Центр по борьбе с COVID-19 (Center for Disease Control and Prevention, CDC) определил факторы высокого риска инфицирования и смерти от тяжелого течения COVID-19. К ним отнесены: возраст старше 65 лет, ожирение ($\text{ИМТ} \geq 40$), наличие сахарного диабета, отягощенная соматическая патология (хронические заболевания сердца, почек или печени). В эту группу вошли и больные с онкологическими заболеваниями, получающие противоопухолевое лечение, у которых риск развития тяжелого течения COVID-19 выше в 4 раза по сравнению с пациентами без злокачественных опухолей.

Рекомендации ESMO выделили группы высокого риска инфицирования и развития тяжелых осложнений COVID-19 среди онкобольных:

1) пациенты, получающие химиотерапию или получившие ее в течение последних трех месяцев; 2) пациенты, получающие лучевое лечение; 3) пациенты после трансплантации костного мозга в последние 6 месяцев, а также больные, получающие иммуносупрессивную терапию; 4) пациенты с онкогематологическими заболеваниями.

С начала пандемии COVID-19 больные с онкопатологией находятся под пристальным вниманием специалистов; появились многочисленные публикации, в которых проанализированы особенности течения инфекции у пациенток, получающих противоопухолевое лечение. Первый анализ был представлен китайскими авторами (Liang W и соав.) еще в феврале 2020 года; среди 1590 больных COVID-19 было 18 пациентов с онкопатологией: 5 случаев рака легкого, 4 – рака ободочной или прямой кишки,

3 – РМЖ, 2 – рака мочевого пузыря, также у больных отмечено по одному случаю рака почки, надпочечника, щитовидной железы и лимфомы. В данном анализе впервые было показано, что пациенты со злокачественными опухолями имеют 4-кратный риск тяжелого течения COVID-19 (требующего подключения к ИВЛ и приводящего к смерти) по сравнению с популяцией без онкозаболеваний; более того, время до развития тяжелых осложнений также оказалось существенно короче (13 vs 43 дня, $p < 0,0001$). Наличие операции или химиотерапии в последний месяц перед заражением SARS-CoV-2 увеличивало риск тяжелых осложнений в 5,4 раза, $p = 0,0026$, на основании чего авторы сделали вывод, что наличие онкологического заболевания и активное противоопухолевое лечение является важнейшим фактором риска тяжелого течения новой коронавирусной инфекции и смерти от ее осложнений.

В апреле 2020 года было представлено исследование онкологов Нью-Йорка, в котором авторы проанализировали течение COVID-19 у 334 больных со злокачественными новообразованиями. Пациенты с онкопатологией старше 65 лет имели высокий риск развития тяжелых осложнений, требующих подключения к ИВЛ (выше в 1,76 раз по сравнению с такой же популяцией без злокачественных новообразований), что, однако, не отразилось на повышении риска смерти от инфекции. В противоположность этому, больные с онкопатологией моложе 50 лет имели существенно более высокий риск смерти (выше в 5 раз) по сравнению с аналогичной возрастной группой без злокачественных опухолей.

Эксперты ASCO представили результаты лечения 237 онкопациентов с вероятностной картиной COVID-19 (в 83% случаев лабораторно подтверждено). Авторы отметили, что необходимость в госпитализации для интенсивного лечения коронавируса (потребовалась 47% больных) напрямую связана с линией химиотерапии, полученной пациентами до инфицирования (при первой линии – всего 24%, при второй линии – 28%, при ≥ 3 й – 48%), что подтверждает факт более тяжелого течения коронавирусной инфекции у предлеченных больных с иммуносупрессией. Минимальная доля госпитализаций отмечена у пациентов, получающим

иммунотерапию (20%) и таргетную терапию (24%) и достигла 56% – в случае проведения химиотерапии. В результате проведенного лечения к моменту предоставления данных исследования, 36% онкобольных выздоровели от коронавирусной инфекции, а уровень смертности составил 17%.

Специалисты 100 онкологических учреждений мира создали Консорциум по COVID-19 для отслеживания результатов лечения коронавирусной инфекции у больных с онкологическими заболеваниями. Данные первого отчета опубликованы в журнале *Lancet* и включали информацию о 928 больных с онкопатологией в США, Канаде и Испании. Наиболее частой онкопатологией (20%) в данном отчете был рак молочной железы, причем, половина больных была старше 66 лет и 30% – старше 75 лет. Доля погибших от COVID-19 составила 13%, вне зависимости от локализации опухоли. По мнению авторов, факторами высокого риска смерти от COVID-19 были пожилой возраст, мужской пол и наличие серьезной сопутствующей патологии (сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и др).

Кумуляция данных об онкобольных с COVID-19 способствовало появлению крупного объединенного анализа с включением 52 публикаций, представленного в начале сентября 2020 года в журнале *European Journal of Cancer*. Авторы исследования отмечают высокий уровень летальности от COVID-19 среди больных с онкозаболеваниями (25,6%) и призывают признать наличие злокачественной патологии независимым неблагоприятным фактором в период пандемии и фактором высокого риска смерти от новой коронавирусной инфекции, наряду с пожилым возрастом, мужским полом и наличием значимой сопутствующей патологии. Следует отметить, что в данных публикациях когорта больных с онкопатологией весьма гетерогенна, включает больных различного возраста и пола, с опухолями различных локализаций, как получающих активное противоопухолевое лечение, так и находящихся в ремиссии под динамическим наблюдением, что затрудняет интерпретацию результатов исследований для больных с отдельными локализациями новообразований. Поэтому появление исследований,

посвященных анализу течения и прогнозу COVID-19 у больных именно РМЖ является особо ценным.

Во французское исследование, проведенное в институте Кюри, включено 76 больных РМЖ с COVID-19, из которых 63% имели метастатическую стадию. Госпитализация для лечения коронавирусной инфекции потребовалась в 47% случаев, в 10% – перевода в отделение интенсивной терапии, терапия глюкокортикоидами проводилась 22% пациентов. Важно, что риск поражения легких не ассоциировался с полученной ранее лучевой терапией по поводу РМЖ. Авторы отмечают, что 76% пациенток выздоровели и продолжили лечение онкологического заболевания, 17% больных находятся под наблюдением после перенесенной инфекции, от осложнений COVID-19 погибло 7% больных. Смертность от новой коронавирусной инфекции у больных РМЖ напрямую зависела от наличия сопутствующей патологии, при которой два фактора оказались наиболее значимыми – гипертония и возраст старше 70 лет.

В июне 2020 года Mengyuan Dai и соавторы представили анализ течения COVID-19 у 105 больных с онкозаболеваниями, получивших лечение новой коронавирусной инфекции в 14 госпиталях Уханя в Китае. По сравнению с больными без онкопатологии риск развития тяжелого течения и смерти от новой коронавирусной инфекции у пациентов со злокачественными опухолями выше в 2,8 и 2,3 раза, соответственно. Авторы отмечают, что у больных раком молочной железы (в анализ включено 11 больных) риск развития тяжелых осложнений минимален по сравнению с опухолями других локализаций. Однако, риск тяжелого течения коронавирусной инфекции и смерти многократно возрастает при метастатических стадиях, а также у больных с метастатическим поражением легких (рис. 4).

В испанском исследовании В. Obispo и соавторов, представленном в сентябре на виртуальной конференции ESMO-2020 было показано, что смертность от новой коронавирусной инфекции у больных РМЖ была в 2 раза ниже, чем у больных с опухолями других локализаций (20% vs 47%). Авторы отмечают, что среди за-

болевших COVID-19 женщин РМЖ преобладали пациентки пожилого возраста (медиана возраста – 70,5 лет), имеющие заболевания сердца (в 20% случаев), гипертоническую болезнь (50%), ожирение (20%), гиперлипидемию (40%) и сахарный диабет (30%).

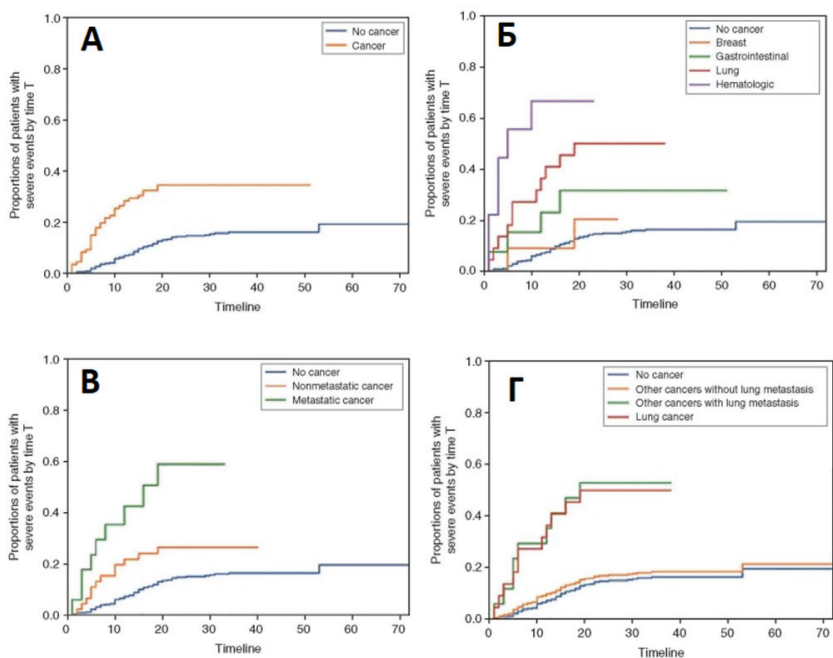


Рис. 4 Риск развития тяжелого течения COVID-19:

А – у больных с онкопатологией и без злокачественных опухолей;

Б – при различных локализациях опухолей и без онкопатологии;

В – у больных без онкопатологии, с неметастатическим и метастатическим раком;

Г – у больных с метастазами в легкие и без таковых

[Mengyuan Dai, doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0422].

Таким образом, представленные исследования по течению COVID-19 у пациентов с онкопатологией подтверждают более высокий риск инфицирования новой коронавирусной инфекцией у пациентов со злокачественными новообразованиями, прежде всего, ввиду иммуносупрессии после/на фоне проводимой противоопухолевой терапии. Поэтому профилактика нейтропении

современными Г-КСФ является эффективной превентивной мерой на фоне нарастающей пандемии. Особое внимание следует уделять онкобольным пожилого возраста, мужского пола, а также пациентам с отягощенной соматической патологией; в данных ситуациях увеличен не только риск заражения, но и риск смерти от COVID-19. Крайне важно своевременно диагностировать инфицирование SARS CoV-2, при подозрении на коронавирусную инфекцию остановить любое противоопухолевое лечение, рекомендовать проведение всего спектра диагностических мероприятий, а при подтверждении заражения и необходимости – рекомендовать госпитализацию в инфекционный стационар для получения максимально эффективной терапии.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Согласно рекомендациям ESMO, какие пациенты с онкопатологией имеют высокий риск инфицирования и развития тяжелых осложнений COVID-19?
2. Согласно последним публикациям, является ли показатели летальности у больных с онкозаболеваниями более высокими по сравнению с пациентами без злокачественных новообразований?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия COVID-19 создала беспрецедентную проблему для системы здравоохранения в мире и изменила алгоритм оказания специализированной помощи больным со злокачественными опухолями. Пациенты с онкопатологией, получающие активное противоопухолевое лечение, имеют высокий риск инфицирования и развития тяжелых осложнений новой коронавирусной инфекции. Разработанные меры по социальному дистанцированию (обязательный скрининг больных и медперсонала на наличие коронавирусной инфекции, обязательное ношение масок для всех, тестирование больных на наличие SARS CoV-2 перед любым противоопухолевым лечением, сокращение сроков пребывания больных в стационарах, ограничение визитов к пациентам родственников и рекомендован переход к online-консультациям специалистов), принятые рекомендации по оптимизации диагностических мероприятий и лечения больных РМЖ позволили минимизировать риски заражения пациентов и медперсонала, а также сохранить эффективное лечение пациентам в этой сложной эпидемиологической ситуации. Первый опыт лечения COVID-19 у больных РМЖ позволяет надеяться, что заражение новой коронавирусной инфекцией не является абсолютно фатальной ситуацией для наших больных. Своевременная диагностика инфицирования SARS CoV-2 у больных РМЖ, остановка любого противоопухолевого лечения при подозрении на вирусную инфекцию, а также, при необходимости, госпитализация в стационар для проведения этиотропного и патогенетического лечения позволяет сократить риски тяжелого течения заболевания и смерти от COVID-19, а после выздоровления – вернуться пациентам к эффективному противоопухолевому лечению.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Выберите один правильный ответ

• **Ситуационная задача 1.** Пациентка, 40 лет. Сопутствующей патологии нет. Отмечает жалобы на повышение температуры тела до 37,5 °С, сухой кашель, боли в горле. В течение последней недели контактировала с коллегой, у которой лабораторно подтвержден COVID-19.

Назовите предварительный диагноз больной и план обследования:

А) ОРВИ; оценка состояния (осмотр, термометрия, пульсоксиметрия), мазок на РНК SARS CoV-2

Б) Подозрительный на COVID-19 случай; оценка состояния (осмотр, термометрия, пульсоксиметрия), мазок на РНК SARS CoV-2

В) Вероятный случай COVID-19; оценка состояния (осмотр, термометрия, пульсоксиметрия), мазок на РНК SARS CoV-2

Г) Подтвержденный случай COVID-19; оценка состояния (осмотр, термометрия, пульсоксиметрия), мазок на РНК SARS CoV-2

• **Ситуационная задача 2.** Пациентка А, 70 лет. Диагноз: Рак молочной железы T2N2M0 (люминальный HER2+ рак), состояние после комплексного лечения в 2018 году (радикальной мастэктомии слева, адъювантной химиотерапии, анти-HER2 терапии, лучевой терапии в процессе адъювантной эндокринотерапии ингибиторами ароматазы) отмечает жалобы на повышение температуры тела до 38,5°С, одышку при физических нагрузках, сухой кашель. При обследовании больной в поликлинике диагностирован COVID-19, среднетяжелое течение (температура тела 38,2 °С, ЧДД – 25 в минуту, SpO2 – 94%, анализ на РНК SARS-CoV-2 с применением методов МАНК положительный). По данным КТ легких: признаки вирусной пневмонии КТ 2.

Определите необходимость в госпитализации и выполнении КТ легких:

А) лечение амбулаторно, госпитализация не нужна

Б) лечение амбулаторно, в случае ухудшения состояния в течение 3х дней – госпитализация

В) госпитализация необходима

ЭТАЛОННЫЕ ОТВЕТЫ НА СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

№ ситуационной задачи	1	2
ответ	В	В

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ

1. УСТОЙЧИВОСТЬ ВИРУСА SARS-CoV-2 К НАГРЕВАНИЮ

- А) нагревание до 70 °С не влияет на активность вируса
- Б) при нагревании до 70 °С сохраняет активность в течение суток
- В) при нагревании до 70 °С сохраняет активность в течение часа
- Г) при 70 °С вирус деактивируется в течение 5 минут
- Д) вирус деактивируется при комнатной температуре

2. В ТЕЧЕНИЕ КАКОГО ВРЕМЕНИ ВИРУС СОХРАНЯЕТ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ ПРИ КОМНАТНОЙ ТЕМПЕРАТУРЕ

- А) в течение суток
- Б) до 3 суток
- В) до 5 суток
- Г) до 10 суток
- Д) до месяца

3. ОСНОВНОЙ ИСТОЧНИК COVID-19

- А) инфицированный человек, в том числе в инкубационном периоде заболевания
- Б) инфицированный человек с наличием клинических симптомов
- В) инфицированный человек с наличием клинических симптомов в тяжелом состоянии
- Г) все лица, имевшие контакт с больным COVID-19
- Д) инфицированный человек и домашние животные

4. РАЗВИТИЕ ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА ПРИ COVID-19 ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ

А) подавлением синтеза провоспалительных, иммунорегуляторных, противовоспалительных цитокинов и хемокинов

Б) активацией синтеза провоспалительных, иммунорегуляторных, противовоспалительных цитокинов и хемокинов

В) дисрегуляцией синтеза провоспалительных, иммунорегуляторных, противовоспалительных цитокинов и хемокинов, а также патологической активацией врожденного и приобретенного звеньев иммунитета

Г) подавлением врожденного и приобретенного звеньев иммунитета

Д) подавлением синтеза провоспалительных, иммунорегуляторных, противовоспалительных цитокинов и хемокинов, а также подавлением врожденного и приобретенного звеньев иммунитета

5. ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ИНКУБАЦИОННОГО ПЕРИОДА COVID-19

А) 1 день

Б) 2–14 дней, в среднем 5–7 дней

В) до 21 дня

Г) до 1 месяца

Д) до 3 месяцев

6. КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ И ПРОЯВЛЕНИЯ COVID-19 ВКЛЮЧАЮТ

А) ОРВИ

Б) пневмонию без дыхательной недостаточности/ ОРДС

В) Сепсис, септический (инфекционно-токсический) шок

Г) ДВС-синдром, тромбозы и тромбоэмболии

Д) все перечисленное

7. ХАРАКТЕРНЫЕ ПРИЗНАКИ СРЕДНЕТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19 ВКЛЮЧАЮТ

А) T тела $< 38^{\circ}\text{C}$, ЧДД 16/мин, $\text{SpO}_2 > 95\%$

- Б) Т тела > 38 °С, ЧДД >22/мин, SpO2 < 95%
- В) Т тела > 38 °С, ЧДД >30/мин, SpO2 < 93%
- Г) Т тела > 38 °С, ЧДД >30/мин, SpO2 < 90%
- Д) Т тела > 38 °С, ЧДД >40/мин, SpO2 < 90%

8. ЧАСТОТА БЕССИМПТОМНЫХ НОСИТЕЛЕЙ ПРИ COVID-19

- А) 20%
- Б) 30%
- В) 50%
- Г) 65%
- Д) 80%

9. ОСНОВНОЙ ЛАБОРАТОРНЫЙ МЕТОД ВЫЯВЛЕНИЯ SARS-CoV-2

А) мазок из носоглотки и ротоглотки для выявления антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографических методов

Б) мазок из носоглотки и ротоглотки для выявления РНК SARS-CoV-2 с применением МАНК

В) анализ крови для выявления РНК SARS-CoV-2 с применением МАНК

Г) анализ крови для выявления иммуноглобулинов IgA, IgM и IgG к SARS-CoV-2

Д) мазок из носоглотки и ротоглотки для выявления иммуноглобулинов IgA, IgM и IgG к SARS-CoV-2

10. ОСНОВНОЙ МЕТОД ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ COVID-19

- А) рентгенография легких
- Б) КТ легких без контраста
- В) КТ легких с контрастированием
- Г) УЗИ легких и плевральных полостей
- Д) ПЭТ-КТ «всего тела»

11. ГОСПИТАЛИЗАЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ COVID-19 ПОКАЗАНА ПАЦИЕНТАМ СТАРШЕ 65 ЛЕТ С ОНКОПАТОЛОГИЕЙ

- А) при COVID-19 средней степени тяжести
- Б) при тяжелом течении COVID-19
- В) по желанию пациента
- Г) вне зависимости от степени тяжести
- Д) при неэффективности амбулаторного лечения

12. К ВЫСОКОМУ ПРИОРИТЕТУ В ЛЕЧЕНИИ РМЖ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19 ОТНОСИТСЯ

А) клиническая картина РМЖ нестабильна, требуется проведение/сохранение противоопухолевого лечения, отсрочка лечения невозможна

Б) клиническая картина РМЖ стабильна, но задержка противоопухолевого лечения на срок более 3-4 недель может привести к ухудшению течения и прогноза онкозаболевания

В) клиническая картина РМЖ стабильна, но задержка противоопухолевого лечения на срок более 6-8 недель может привести к ухудшению течения и прогноза онкозаболевания

Г) клиническая картина РМЖ стабильна, но задержка противоопухолевого лечения на срок более 10-12 недель может привести к ухудшению течения и прогноза онкозаболевания

Д) состояние пациента достаточно стабильное и противоопухолевое лечение может быть отложено без последствий для выживаемости и качества жизни.

13. ПРОГРАММЫ СКРИНИНГА И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РМЖ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19 НЕОБХОДИМО

- А) продолжить
- Б) отложить на 1 месяц
- В) отложить на 1 год
- Г) отложить до улучшения эпидемиологической ситуации
- Д) закрыть

14. АБСОЛЮТНЫЙ ПРИОРИТЕТ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РМЖ

А) операции по ургентным показаниям; хирургическое лечение у пациентов, закончивших неоадьювантную химиотерапию; беременные женщины с показаниями к хирургическому лечению

Б) хирургическое лечение у пациентов, закончивших неоадьювантную химиотерапию; беременные женщины с показаниями к хирургическому лечению; реконструктивно-пластические операции;

В) операции по ургентным показаниям; реконструктивно-пластические операции

Г) хирургическое лечение у пациентов, закончивших неоадьювантную химиотерапию; реконструктивно-пластические операции;

Д) беременные женщины с показаниями к хирургическому лечению

15. ПРОВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ АГРЕССИВНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПОДТИПАХ РМЖ ЯВЛЯЕТСЯ АБСОЛЮТНЫМ ПРИОРИТЕТОМ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

А) только в адьювантных режимах

Б) только в неоадьювантных режимах

В) только при ранних линиях лечения метастатического РМЖ

Г) в адьювантном, неоадьювантном режиме и ранних линиях лечения мРМЖ

Д) только в адьювантных и неоадьювантных режимах

16. К УМЕРЕННОМУ ПРИОРИТЕТУ В ПРОВЕДЕНИЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ОТНОСЯТСЯ

А) больные РМЖ, уже начавшие лучевое лечение

Б) больные РМЖ, которым можно отложить начало лучевого лечения до 20 недель

В) пациенты РМЖ, которым можно не проводить лучевое лечение

ЭТАЛОННЫЕ ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

№ тестового задания	1	2	3	4	5	6	7	8
ответ	Г	Б	А	В	Б	Д	Б	В

№ тестового задания	9	10	11	12	13	14	15	16
ответ	Б	Б	Г	А	Г	А	Г	Б

Что такое нейтропения?

Нейтропения
(агранулоцитоз, гранулоцитопения) снижение количества нейтрофилов
(гранулоцитов) < 2000/мкл

Шкала степеней тяжести нейтропении (ВОЗ)

Степень нейтропении	Количество нейтрофилов в 1 мкл крови	
I	2000-1500	
II	1500-1000	
III	1000-500	
IV	<500	

Возможные причины

- Нарушение образования нейтрофилов
- Учащенная утилизация нейтрофилов
- Сокращение времени существования нейтрофилов

Нейтропения является наиболее частым нежелательным явлением при проведении противоопухолевого лекарственного лечения

Что такое фебрильная нейтропения?

Повышение температуры, измеренной в аксиллярной области $>38,0^{\circ}\text{C}$ на протяжении часа и более при абсолютном числе нейтрофилов крови (АЧН) $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ($< 500 \text{ кл/мкл}$ (или АЧН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и прогнозируемое снижение до $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и менее в ближайшие 48 ч)

Почему фебрильная нейтропения опасна?



Свидетельствует о воспалении
и, соответственно, наличии
инфекции



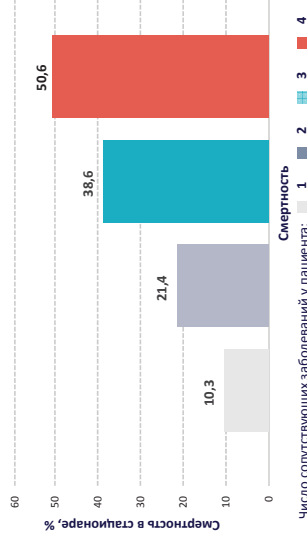
В 50% случаев может привести к
смертельному исходу

Ретроспективный анализ данных, 41 779
пациентов (США, 115 центров, 1995-2000 гг.)

Пациенты с наличием сопутствующих
заболеваний* и получающие химиотерапию,
характеризуются высокими показателями
смертности по причине развития ФН

* Сердечная недостаточность, заболевания печени, почек, легких, нарушения
мозгового и периферического кровообращения, диабет, анемия,
тромбозы/тромбозы легочных артерий.

Смертность в стационаре (% госпитализированных пациентов с ФН)



RUSSCO рекомендует Г-КСФ для профилактики ФН



Профилактика фебрильной нейтропении

Первичная профилактика

Пациент, получающий:

- режимы химиотерапии с риском фебрильной нейтропении > 20%
- режимы химиотерапии с риском фебрильной нейтропении 10-20%, старше 65 лет или имеющих другие факторы риска

Вторичная профилактика

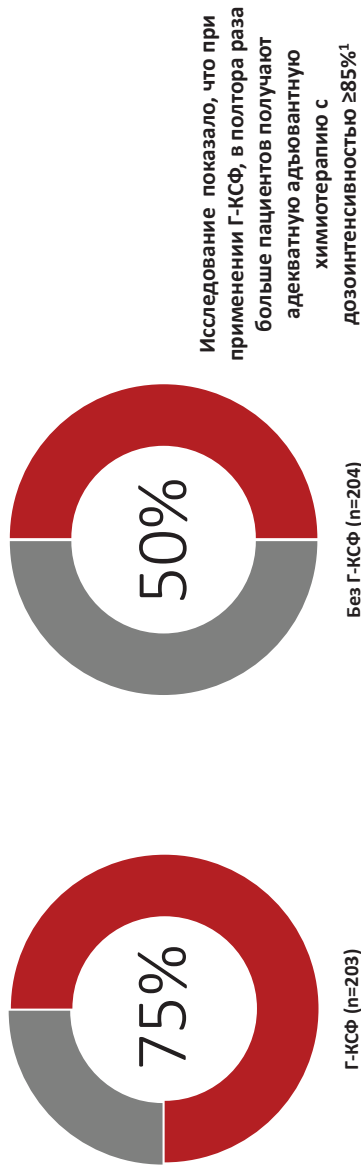
- Фебрильная нейтропения на предыдущем курсе химиотерапии (ХТ)
- Нефебрильная нейтропения:
 - а) после двух последовательных эпизодов удлинения интервалов между курсами и/или двукратной редукции дозы на фоне ХТ
 - б) после единственного эпизода удлинения интервалов между курсами и/или редукции дозы при ХТ, направленной на излечение (НАХТ или АХТ – при раке молочной железы)

Факторы риска развития ФН

- | | |
|---|--|
| 1. Возраст более 65 лет | 8. Женский пол |
| 2. Длительные нейтропении или ФН в анамнезе | 9. Химиолучевая терапия |
| 3. Гемоглобин менее 12г/дл | 10. Цитопения вследствие опухолевого поражения костного мозга |
| 4. Недостаточное питание | 11. ECOG ≥ 2 |
| 5. Тяжелые сопутствующие заболевания | 12. Недавние обширные хирургические вмешательства |
| 6. Отсутствие антимикробной профилактики | 13. Почечная, печёночная недостаточность |
| 7. Открытые раны или раневая инфекция | 14. Неблагоприятная эпидемическая обстановка – пандемия COVID-19 |

Применение Г-КСФ для профилактики нейтропении позволяет сохранить дозоинтенсивность ХТ при раннем РМЖ

Пациенты РМЖ, которые получили ХТ с $\geq 85\%$ запланированной дозы, при профилактике нейтропении и без нее



ПРОФИЛАКТИКА НЕЙТРОПЕНИИ ПОЗВОЛЯЕТ УВЕЛИЧИТЬ КОЛИЧЕСТВО ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЭФФЕКТИВНУЮ ХТ (с соблюдением необходимой дозоинтенсивности) НА 50%

¹ D. C. F. Leonard et al. A randomised trial of secondary prophylaxis using granulocyte colony-stimulating factor (SPROG trial) for maintaining dose intensity of standard adjuvant chemotherapy for breast cancer by the Anglo-Celtic Cooperative Group and NCIC. *Annals of Oncology* 00: 1–5, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv389

Российские и международные рекомендации по ведению онкологических пациентов в условиях эпидемии COVID-19

- Пациентам с потенциальным риском развития фебрильной нейтропении > 10%, (рекомендации RASSC, RUSSCO, AOP, NCCN, ESMO, ASCO) или **нейтропении 3–4 степени тяжести, целесообразно рассмотреть назначение Г-КСФ факторов роста**, чтобы свести к минимуму риск возникновения фебрильной нейтропении, нейтропении 3–4 степени тяжести и потенциальной потребности в неотложной госпитализации
- С целью уменьшения частоты визитов пациента в лечебное учреждение и повышения эффективности профилактики фебрильной нейтропении и нейтропении 3–4 степени тяжести, **предпочтительно использование пэгилированных форм Г-КСФ.**
- **Профилактика нейтропении Г-КСФ у больных, получающих ХТ в условиях COVID-19 отнесена к высокому (абсолютному) приоритету!**

<https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer>
https://www.esco.org/covid-19/pdf/The_COVID-19_Diagnostic_Breast_Cancer_Consortium_Recommendations_EXECUTIVE_SUMMARY.pdf

Клинические рекомендации МЗ РФ 2020 по профилактике фебрильной нейтропении у больных РМЖ

 МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	Клинические рекомендации
Рак молочной железы	При наличии показаний к введению Г-КСФ для профилактики фебрильной нейтропении:
МКС 10.C50	филграстим 5 мкг/кг подкожно (п/к) 1 раз в сутки через 24-72 часа после последнего дня химиотерапии до
Год утверждения (частота пересмотра): 2020	необходимого стабильного уровня нейтрофилов;
ID: RF579/1	пэгфилграстим 6 мг (без учета массы тела) однократно подкожно не ранее, чем через 24 часа и не позднее 14-х
URL	суток после курса химиотерапии;
Профессиональные ассоциации	эмпагфилграстим в дозе 7,5 мг (без учета массы тела) однократно подкожно не ранее, чем через 24 часа и не позднее 14-х суток после курса химиотерапии;
• Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России"	
• Общероссийская общественная организация "Российское общество гематологов и онкологов"	
• Общероссийская общественная организация "Российское общество онкомаммологов"	
Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ	

филграстим 5 мкг/кг подкожно (п/к) 1 раз в сутки через 24-72 часа после последнего дня химиотерапии до необходимого стабильного уровня нейтрофилов; пэгфилграстим 6 мг (без учета массы тела) однократно подкожно не ранее, чем через 24 часа и не позднее 14-х суток после курса химиотерапии; эмпагфилграстим в дозе 7,5 мг (без учета массы тела) однократно подкожно не ранее, чем через 24 часа и не позднее 14-х суток после курса химиотерапии;

- Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России"
- Общероссийская общественная организация "Российское общество гематологов и онкологов"
- Общероссийская общественная организация "Российское общество онкомаммологов"

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. Временные методические рекомендации Минздрава РФ. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8.1 (1.10.2020).
2. World Health Organization (WHO). Clinical Management of Severe Acute Respiratory Infection When Novel Coronavirus (nCoV) Infection Is Suspected. Interim Guidance. Geneva: WHO; 2020. Available at [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severeacute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severeacute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Accessed April 4, 2020
3. <https://rosoncoweb.ru/news/COVID-19/2020/04/07-2/module.pdf>
4. Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии по оказанию онкологической помощи в условиях пандемии COVID-19. <https://rosoncoweb.ru/standarts/COVID-19/>
5. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у онкологических больных. Серия изданий «Беседы о Болезни» под редакцией академика РАН Каприна А.Д. Москва, 2020 г
6. Recommendations for Prioritization, Treatment and Triage of Breast Cancer Patients During the COVID-19 Pandemic. The COVID-19 Pandemic Breast Cancer Consortium. https://www.nccn.org/covid-19/pdf/The_COVID-19_Pandemic_Breast_Cancer_Consortium_Recommendations.pdf
7. ESMO management and treatment adapted recommendation in the COVID-19 era: Breast Cancer. <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/breast-cancer-in-the-covid-19-era>
8. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов: пре-

принт № ЦДТ–2020 –I. Версия 2 от 17.04.2020 / сост. С. П. Морозов, Д. Н. Проценко, С. В. Сметанина [и др.] // Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». – Вып. 65. – М. : ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2020. –78 с.

9. Портал непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России URL: <https://nmfo-vo.edu.ru/rosminzdrav.ru/#/user-account/view-iom/e8b1f2ca-6be5-9125-4a1e>

10. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Методические рекомендации МР 3.1.0140-18 «Неспецифическая профилактика гриппа и других острых респираторных инфекций».

11. Синицын В.Е., Тюрин И.Е., Митьков В.В. Временные согласительные методические рекомендации Российского общества рентгенологов и радиологов (РОРР) и Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) «Методы лучевой диагностики пневмонии при новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 2). Вестник рентгенологии и радиологии. 2020; 101 (2): 72–89. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2020-101-2->

12. <https://epidemic-stats.com/>

13. www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/high-risk-complications.html

14. https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachments/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf

15. <https://www.esmo.org/guidelines/breast-cancer/breast-cancer-in-the-covid-19-era>

16. <https://www.nccn.org/covid-19/default.aspx>

17. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

18. <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-08.pdf>

19. <https://www.esmo.org/guidelines/breast-cancer/early-breast-cancer>

20. www.nccn.org/covid-19/pdf/HCI_Patient_Scheduling_Recs_during_COVID.pdf

<https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/international-programs/documents/2020-ASCO-Guide-Cancer-COVID19-Russian.pdf>

21. https://www.nccn.org/covid-19/pdf/The_COVID-19_Pandemic_Breast_Cancer_Consortium_Recommendations_EXECUTIVE_SUMMARY.pdf

Дополнительная

1. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: the mystery and the miracle. J Med Virol. 2020;92(4):40e42.

2. Bernheim A. et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. Radiology. 2020:200463. doi:10.1148/radiol.2020200463.

3. Chaolin H. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China? Lancet 2020; 395: 497–506 Published Online January 24, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

4. 16. Chaomin Wu et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. Published online March 13, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.099

5. Chen N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // Lancet. 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7

6. EuropeanCommission.Novelcoronavirus2019-nCoVURL:
https://ec.europa.eu/health/coronavirus_en

7. FDA.Novelcoronavirus(2019-nCoV)URL:<https://www.fda.gov/emergency-preparedness-andresponse/mcm-issues/novel-coronavirus-2019-ncov>

8. Mao L. et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective case series study; 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>

9. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020; published online Feb 14. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6).

10. Dinmohamed AG¹, Visser O², Verhoeven RHA et all. Fewer cancer diagnoses during the COVID-19 epidemic in the Netherlands. *Lancet Oncol*. 2020 Apr 30. pii: S1470-2045(20)30265-5. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30265-5.

11. Mayor S. COVID-19: impact on cancer workforce and delivery of care. *Lancet Oncol*. 2020 May;21(5):633. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30240-0.

12. L. Zhang, F. Zhu, L. Xie et all. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.296>

13. Miyashita H, Mikami T, Chopra N, Yamada T, Chernyavsky S, Rizk D, Cruz C, Do Patients with Cancer Have a Poorer Prognosis of COVID-19? An Experience in New York City., *Annals of Oncology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.006>

14. Vuagnat, P., Frelaut, M., Ramtohul, T. *et al.* COVID-19 in breast cancer patients: a cohort at the Institut Curie hospitals in the Paris area. *Breast Cancer Res* 22, 55 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01293-8>

15. The COVID-19 and Cancer Consortium. [www. https://ccc19.org/](http://www.ccc19.org/)

16. <https://www.breastcancer.org/treatment/covid-19-and-breast-cancer-care?flip>

17. Saini KS, Tagliamento M, Lambertini M, *et al.* Mortality in patients with cancer and COVID-19: A systematic review and pooled analysis of 52 studies. *Eur J Cancer*; Advance online publication 2 September 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.08.011>

18. <https://rosoncweb.ru/news/COVID-19/2020/05/14/>

19. www.asco.org/asco-coronavirus-information/care-individuals-cancer-during-covid-19

20. Coles CE, et al. International Guidelines on Radiation Therapy for Breast Cancer During the COVID-19 Pandemic. *Clin Oncology*. 2020; 32: 279-281.

21. Soran A, Gimbel M, Diego E. Breast Cancer Diagnosis, Treatment and Follow-Up During COVID-19 Pandemic. *Eur J Breast Health*. 2020 Apr; 16(2): 86–88. doi: 10.5152/ejbh.2020.240320

22. Ghidinelli F. COVID-19 and breast cancer: Impact on patients and breast care centers. *Eur J Surg Oncol*. 2020 Jun 17. doi: 10.1016/j.ejso.2020.06.025

23. Citgez B, Banu Yigit B, Capkinoglu E. et al. Management of Breast Cancer during the COVID-19 Pandemic. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2020; 54(2): 132–135. doi: 10.14744/SEMB.2020.23326

24. Lee LYW, Cazier J-B, Starkey T, *et al*. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. *Lancet Oncol*; Advance online publication 24 August 2020. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30442-3

25. Beck JT, Neven P, Chan JS et al. Ribociclib treatment benefit in patients with advanced breast cancer with ≥ 1 dose reduction: Data from the MONALEESA-2, -3, and -7 trials. Abstract P6-18-06. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS18-P6-18-06 Published February 2019

26. B. Obispo, J. Rogado, G. Serrano-Montero et al. Do breast cancer patients with COVID-19 have a poor prognosis? Experience in a hospital in Madrid/ Poster 1771P/ESMO-2020, <https://virtualcongress2020.esmo.org/>

27. F. Marc Stewart, American Cancer Society COVID-19 and Cancer ECHO for Cancer Care Teams webinar series, April 28, 2020, <https://www.nccn.org/covid-19/default.aspx>

28. Колядина И.В., Поддубная И.В., Родионов В.В., Хохлова С.В., Гайлиш Ю.П. Лечение рака молочной железы в условиях пандемии КОВИД-19: как правильно расставить приоритеты? Медицинский оппонент. 2020. №2 (10). С.19-26

29. Mengyuan Dai et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19

Outbreak Cancer Discov. 2020 Jun;10(6):783-791. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0422.

30. Lennard Y W Lee LYW et al. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. www.thelancet.com/oncology Published online August 24, 2020 [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30442-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30442-3)

Для заметок

Учебное издание

КОЛЯДИНА ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА
ПОДДУБНАЯ ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА
ТРОФИМОВА ОКСАНА ПЕТРОВНА

**РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:
ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19**

Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
Ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Москва, 125993
Электронный адрес www.rmapo.ru
E-mail: rmapo@rmapo.ru

Подписано в печать 21.12.2020 г. Формат 60х90 1/16.

Бумага офсетная. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 4,5. Заказ 3232. Тираж 500 экз.

Отпечатано ООО «Издательство «Экон-Информ»
129329, Москва, ул. Кольская, д. 7, стр. 2. Тел. (499) 180-9407
www.ekon-inform.ru; e-mail: eeep@yandex.ru



BIOCAD — одна из крупнейших биотехнологических международных инновационных компаний в России, объединившая научно-исследовательские центры мирового уровня, современное фармацевтическое и биотехнологическое производство, доклинические и клинические исследования, соответствующие международным стандартам.

BIOCAD – компания полного цикла создания лекарственных препаратов от поиска молекулы до массового производства и маркетинговой поддержки. Препараты предназначены для лечения онкологических и аутоиммунных заболеваний.



Более 60 продуктов
в портфеле, из них 20
биологические



2700 сотрудников,
из них 650 научные
сотрудники



Более 40
лабораторий



32 года — средний
возраст сотрудников



Более 40 препаратов
в разработке



7 зарубежных офисов
4 производственные площадки

Свяжитесь с нами:

+7 (812) 380 49 33, biocad@biocad.ru, biocad.ru



@biocad