

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-2-211-219>

Аноректальные осложнения в процессе противоопухолевой терапии у пациентов с онкогематологическими заболеваниями

*С.В. Штыркова¹, З.Т. Фидарова¹, А.И. Кашлакова¹,
Ю.А. Чабеева¹, С.М. Куликов¹, К.И. Данишян¹,
В.В. Троицкая¹, Е.Н. Паровичникова¹*

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,
Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. Изучить вероятность развития аноректальных осложнений при использовании различных программ противоопухолевой терапии у пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В настоящее ретроспективное исследование включено 654 пациента (310 мужчин, 344 женщины; медиана возраста 52 года), которые были впервые госпитализированы в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ с января 2019 г. по июнь 2020 г. с различными опухолевыми заболеваниями системы крови: неходжкинские лимфомы (НХЛ) — 41,9 %, множественная миелома (ММ) — 26,15 %, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — 12,84 %, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — 19,11 %. Медиана наблюдения за пациентами составила 113 дней.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Заболевания прямой кишки зарегистрированы у 145/654 пациентов (22,17 %), чаще диагностировались анальные трещины (7,34 %) и хронический геморрой (5,81 %). Инфекция мягких тканей параректальной области (ИМТПО) имела место у 4,48 % пациентов. Вероятность развития аноректальных осложнений к 180-му дню от начала противоопухолевой терапии различалась в зависимости от варианта злокачественного новообразования и составила 31 % при ОМЛ, 29 % при ОЛЛ, 23 % при НХЛ, 9 % при ММ. Значимое увеличение вероятности развития аноректальных заболеваний отмечалось при использовании антрациклиновых антибиотиков (33 vs 18 %; $p = 0,0004$), цитарабин-содержащих режимов (32 vs 20 %; $p = 0,0112$) и метотрексата (58 vs 22 %; $p = 0,0196$). Вероятность развития ИМТПО к 180-му

COMPLICATIONS OF CHEMOTHERAPY

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-2-211-219>

Anorectal Complications of Chemotherapy in Oncohematologic Patients

*S.V. Shtyrkova¹, Z.T. Fidarova¹, A.I. Kashlakova¹,
Yu.A. Chabaeva¹, S.M. Kulikov¹, K.I. Danishian¹,
V.V. Troitskaya¹, E.N. Parovichnikova¹*

National Research Center for Hematology,
4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

ABSTRACT

AIM. To study the probability of anorectal complications in various chemotherapy programs for oncohematologic patients.

MATERIALS & METHODS. This retrospective study enrolled 654 patients (310 men and 344 women; the median age was 52 years) first admitted to the National Research Center for Hematology in the period from January 2019 to June 2020. In these patients, various oncohematologic diseases were diagnosed: non-Hodgkin lymphomas (NHL) in 41.9 %, multiple myeloma (MM) in 26.15 %, acute lymphoblastic leukemia (ALL) in 12.84 %, and acute myeloid leukemia (AML) in 19.11 % of cases. The median follow-up was 113 days.

RESULTS. Rectal disorders were registered in 145/654 patients (22.17 %), more commonly anal fissures (7.34 %) and chronic hemorrhoids (5.81 %) were diagnosed. Pararectal soft-tissue infection (PSTI) was identified in 4.48 % of patients. The probability of anorectal complications by Day 180 from the beginning of chemotherapy varied depending on the type of malignancy and accounted for 31 % in AML, 29 % in ALL, 23 % in NHL, and 9 % in MM. A significant increase in the probability of anorectal diseases was associated with the administration of anthracyclines (33 % vs. 18 %; $p = 0.0004$), cytarabine-based regimens (32 % vs. 20 %; $p = 0.0112$), and methotrexate (58 % vs. 22 %; $p = 0.0196$). The probability of PSTI by Day 180 appeared to be considerably higher in acute leukemia (AML 11 %, ALL 10 %) vs. NHL (2 %) and MM (1 %) patients ($p = 0,0007$).

дню была существенно выше у пациентов с острыми лейкозами (ОМЛ 11 %, ОЛЛ 10 %) в сравнении с НХЛ (2 %) и ММ (1 %) ($p = 0,0007$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Вероятность развития аноректальных заболеваний при реализации современных программ лечения опухолевых заболеваний системы крови обусловлена комплексом причин, но в большей степени зависит от иммуноморфологического варианта болезни и применяемых цитотоксических агентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аноректальные осложнения, перианальная инфекция, нейтропения, опухолевые заболевания системы крови.

Получено: 30 июля 2025 г.

Принято в печать: 2 марта 2026 г.

Для переписки: Светлана Витальевна Штыркова, канд. мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(916)136-04-21; e-mail: sv-styrkova@mail.ru

Для цитирования: Штыркова С.В., Фидарова З.Т., Кашлакова А.И. и др. Аноректальные осложнения в процессе противоопухолевой терапии у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Клиническая онкогематология. 2026;19(2):211–9. doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-2-211-219.

CONCLUSION. In implementing the current treatment programs for oncohematologic diseases, the probability of anorectal complications is associated with a variety of causes but depends most strongly on the immunomorphological variant of the disease and cytotoxic agents used.

KEYWORDS: anorectal complications, perianal infection, neutropenia, oncohematologic diseases.

Received: July 30, 2025

Accepted: March 2, 2026

For correspondence: Svetlana Vitalevna Shtyrkova, MD, PhD, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(916)136-04-21; e-mail: sv-styrkova@mail.ru

For citation: Shtyrkova S.V., Fidarova Z.T., Kashlakova A.I., et al. Anorectal Complications of Chemotherapy in Oncohematologic Patients. Clinical oncohematology. 2026;19(2):211–9. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-2-211-219.

ВВЕДЕНИЕ

Современные программы терапии позволили существенно улучшить общую выживаемость пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови (ОЗСК). Вместе с тем длительное применение цитотоксических агентов сопровождается накоплением токсичности, что, в свою очередь, усугубляет предсуществующий иммунодефицит и увеличивает риск развития инфекций [1, 2].

По данным различных исследований, частота аноректальных осложнений при реализации современных программ лечения ОЗСК варьирует от 5,8 до 43,0 % [3, 4], а частота развития инфекции мягких тканей параректальной области (ИМТПО) — от 6,7 до 11,0 % [5, 6].

Патогенез аноректальных осложнений до конца не изучен и, вероятно, обусловлен комплексом причин, таких как повреждение слизистой оболочки цитостатическими препаратами, нарушение функции толстой кишки, воспаление и травма кожи анального канала [7–9]. Нейтропения рассматривается как ведущий, но не единственный фактор, определяющий развитие ИМТПО у этой категории пациентов [10–14]. Так, в исследовании S. Solmaz и соавт. установлено, что среди пациентов с нейтропенией частота развития аноректальных осложнений существенно различается в зависимости от варианта ОЗСК и варьирует от 54,7 % при острых миелоидных лейкозах до 21,7 % при неходжкинских лимфомах [3]. Кроме того, представлены убедительные доказательства значимости нарушения функции толстой кишки и наличия заболеваний прямой кишки (ЗПК) в качестве факторов риска раз-

вития ИМТПО [3, 13, 15, 16]. Так, Y. Wang и соавт. в своем исследовании доказали, что диарея и запор служат независимыми предикторами развития ИМТПО как при многофакторном анализе, так и при построении прогностической модели риска данных осложнений. В частности, диарея длительностью более 3 дней увеличивает вероятность развития ИМТПО в 4 раза [13].

Хорошо известно, что нарушение функции ЖКТ у пациентов с ОЗСК в значительной степени является следствием гастроинтестинального мукозита. Активно делящиеся клетки слизистой ЖКТ наряду с клетками опухоли и костного мозга относятся к наиболее чувствительным к воздействию цитостатической терапии тканям [13, 15]. Кроме того, есть данные, указывающие на поражение энтеральной нервной системы, регулирующей моторные и секреторные функции ЖКТ [17].

Частота регистрации мукозитов и аноректальных осложнений у пациентов с ОЗСК различается в зависимости от дозы и длительности использования конкретного химиотерапевтического средства [10]. Например, применение антиметаболитов (5-фторурацил, метотрексат, иринотекан), алкилирующих агентов (циклофосфамид, мелфалан), производных платины (цисплатин) и, наконец, антрациклиновых антибиотиков чаще ассоциируется с токсическим повреждением слизистых оболочек в сравнении с другими агентами (блеомицин, гидроксикарбамид или этопозид) [7]. При проведении индукционных курсов терапии острых лейкозов частота развития мукозитов достигает 90 %, а некротической энтеропатии (по данным российского многоцентрового рандомизированного исследования) — 33,8 % [1, 18]. В то же время при лечении множественной миеломы мукозиты III–IV степени определяются лишь у 0,5–17,6 %

пациентов [10]. Исходя из вышеизложенного, представляется актуальным изучение роли таких факторов, как вариант ОЗСК и класс химиотерапевтических препаратов, в качестве возможных предикторов развития ЗПК и ИМТПО.

Цель настоящего исследования — изучить вероятность развития аноректальных осложнений при использовании различных программ противоопухолевой терапии у пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включены пациенты с диагнозом неходжкинских лимфом (НХЛ), множественной миеломы (ММ), острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), которые были впервые госпитализированы в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с января 2019 г. по декабрь 2020 г. Критериями исключения были малый срок наблюдения (выписка или смерть в течение 1 нед. от даты госпитализации) и отсутствие важных клинических данных.

Анализ включал следующие параметры: демографические данные (пол, возраст), клиническая характеристика и вариант ОЗСК, наличие аноректальных заболеваний, программа противоопухолевой терапии. Этап трансплантации гемопоэтических стволовых клеток из анализа исключен.

Диагноз ЗПК был поставлен колопроктологом на основании клинических симптомов и осмотра. При необходимости обследование было дополнено МРТ органов малого таза. ЗПК были разделены на две группы: неинфекционные и инфекционные. Неинфекционные заболевания включали трещины заднего прохода, геморрой (II–IV степени геморроидальной болезни, а также геморроидальный тромбоз), проктит и аноректальные язвы. ИМТПО диагностировали при наличии воспалительного инфильтрата, абсцесса или параректального свища, зарегистрированного по данным клинического осмотра или МРТ.

Пациентов наблюдали на этапах индукции, консолидации, поддерживающей терапии, в период лечения рецидивов или рефрактерного течения ОЗСК. Результаты оценивали на 180-й день от начала терапии, что соответствовало основным этапам противоопухолевого лечения.

Для анализа различных вариантов лечения проведена экспертная предобработка данных. Схемы противоопухолевого лечения были разделены на химиотерапевтические, нехимиотерапевтические (таргетные препараты, моноклональные антитела, иммуномодуляторы, гипометилирующие агенты) и другие методы (сопроводительная терапия, лучевая терапия, лечение сопутствующих неопухолевых заболеваний). Кроме того, для каждого возможного вида терапии были добавлены данные по использованию конкретных лекарственных препаратов.

Статистический анализ

В качестве целевого события для анализа аноректальных осложнений при различных программах

противоопухолевой терапии использовали первое зарегистрированное ЗПК. Для оценки вероятности развития целевого события применяли гипотетические оценки Каплана—Мейера, для анализа статистической значимости различий в группах — логранговый тест. Пациенты, у которых в процессе терапии не было зарегистрировано ЗПК, были цензурированы на дату окончания последней госпитализации или дату смерти. Для оценки влияния факторов на распределение целевого признака применяли регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса с указанием относительного риска (ОР) с соответствующим 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ).

Кроме того, проанализирована накопленная частота заболеваний, в этом случае конкурирующим риском для развития заболевания был летальный исход. Конкурирующий риск может уменьшать гипотетическую вероятность развития заболевания. Для того чтобы оценить, насколько конкурирующее событие искажает гипотетические оценки риска заболевания при условии нулевой летальности, проведен анализ с использованием двух оценок (гипотетической вероятности целевого события и накопленной частоты). Летальность при терапии низкая, оценки вероятности развития заболевания и накопленная частота заболеваний практически совпадают (22 и 21,9 к 180-му дню терапии соответственно), поэтому при дальнейшем анализе использовались только гипотетические оценки вероятности развития заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 654 пациента (310 мужчин и 344 женщины) в возрасте 18–85 лет (медиана 52 года). Среди нозологических вариантов опухоли преобладали НХЛ (41,9 %) и ММ (26,2 %). Медиана времени наблюдения составила 113 дней (диапазон 15–664 дня). В течение очерченного периода исследования были проанализированы данные 3974 госпитализаций (медиана 4 госпитализации на 1 пациента, диапазон 2–20). Изучались результаты 2846 программ противоопухолевого лечения: 2116 (74,4 %) курсов химиотерапии, 730 (25,6 %) нехимиотерапевтических схем. В остальных случаях ($n = 404$) применялись другие методы лечения.

Всего проведено 468 консультаций по профилю колопроктологии. ЗПК зарегистрированы у 145 (22,2 %) из 654 пациентов. Чаще диагностировались анальные трещины (7,3 %) и хронический геморрой (5,8 %). ИМТПО определялись у 4,5 % пациентов (табл. 1).

Боль в перианальной области была постоянным признаком ЗПК и присутствовала у 96,6 % пациентов с ИМТПО и у 59,5 % — с неинфекционными ЗПК. Кровотечение из прямой кишки встречалось у 47 (32,4 %) больных, в основном в группе без инфекции. Фебрильная лихорадка отмечалась в 58,6 % случаев ИМТПО и в 11,2 % — неинфекционных ЗПК. Тяжелая степень нейтропении (нейтрофилы $\leq 0,5 \times 10^9/\text{л}$) имела место при диагностике 40,5 % неинфекционных ЗПК и 69 % ИМТПО. У 62,1 % пациентов клинические проявления ИМТПО были представлены инфиль-

Таблица 1. Характеристика пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови, включенных в исследование ($n = 654$)

Показатель	Число пациентов, n (%)
Пол	
Мужчины	310 (47,40)
Женщины	344 (52,60)
Медиана (диапазон) возраста, лет	52 (18–85)
Диагноз	
ОМЛ	125 (19,11)
ОЛЛ	84 (12,84)
НХЛ	274 (41,90)
ММ	171 (26,15)
Заболевания прямой кишки	
Анальные трещины	48 (7,34)
Хронический геморрой	38 (5,81)
ИМТПО	29 (4,43)
Заболевания перианальной кожи	9 (1,38)
Колит, проктит	9 (1,38)
Прочие	12 (1,83)

ИМТПО — инфекция мягких тканей параректальной области; ММ — множественная миелома; НХЛ — неходжкинские лимфомы; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз.

Таблица 2. Заболевания прямой кишки, диагностированные у пациентов с ОЗСК

Показатель	Всего, n (%)	Неинфекционные ЗПК, ИМТПО, n (%)	
		Неинфекционные ЗПК, n (%)	ИМТПО, n (%)
Число пациентов	145	116	29
Лейкоциты $\leq 1 \times 10^9/\text{л}$	67 (46,2)	47 (40,5)	20 (69,0)
Боль в перианальной области	97 (66,9)	69 (59,5)	28 (96,6)
Кровотечение из прямой кишки	47 (32,4)	46 (39,9)	1 (3,4)
Гипертермия $\geq 38^\circ\text{C}$	30 (20,7)	13 (11,2)	17 (58,6)
Воспалительный инфильтрат	18 (12,4)	—	18 (62,1)
Свищ прямой кишки	6 (4,1)	—	6 (20,7)
Параректальный абсцесс	5 (3,4)	—	5 (17,2)

ЗПК — заболевание прямой кишки; ИМТПО — инфекция мягких тканей параректальной области; ОЗСК — опухолевое заболевание системы крови.

тратом, у 17,2 % — абсцессом, у 20,7 % — параректальным свищом (табл. 2).

Методы объективной визуализации (МРТ) применялись у 15 (10,3 %) пациентов, чаще для исследования свищей (6/15; 40 %) и подтверждения абсцесса (7/15; 46,7 %).

Вероятность развития ЗПК к 180-му дню от начала терапии составила 22 %. При увеличении срока наблюдения до 1 года частота этих проявлений выросла до 40 %. Вероятность развития анальных трещин в качестве первого аноректального осложнения составила 6,7 % при сроке 180 дней, геморроидальной болезни — 6 %, ИМТПО — 5,5 %, колита и проктита — 1,6 %, заболеваний перианальной кожи — 1 %, прочих заболеваний — 1,3 % (рис. 1).

При анализе вероятности развития ЗПК к 180-му дню от первой госпитализации были обнаружены значимые различия в зависимости от варианта ОЗСК. Так, при ОМЛ этот показатель составил 31 %, при

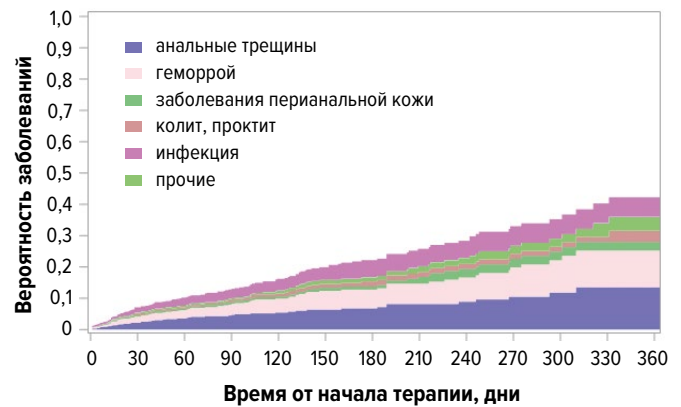
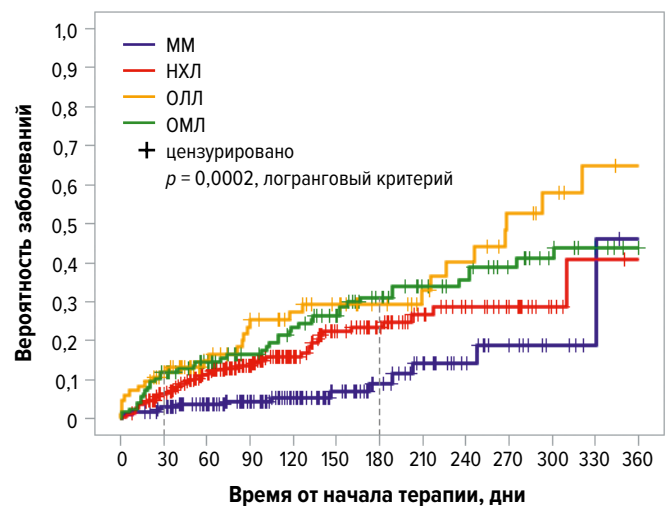


Рис. 1. Вероятность развития заболеваний прямой кишки при проведении противоопухолевой терапии

Fig. 1. The probability of developing rectal disorders upon chemotherapy



Пациенты с риском

ММ	171	162	135	112	83	58	39	29	19	12	6	3	1
НХЛ	274	242	200	154	108	70	56	37	29	21	8	5	4
ОЛЛ	84	68	52	44	36	31	25	19	16	11	8	5	4
ОМЛ	125	109	97	85	76	68	52	42	38	30	22	18	14

Рис. 2. Вероятность развития заболеваний прямой кишки при различных опухолевых заболеваниях системы крови

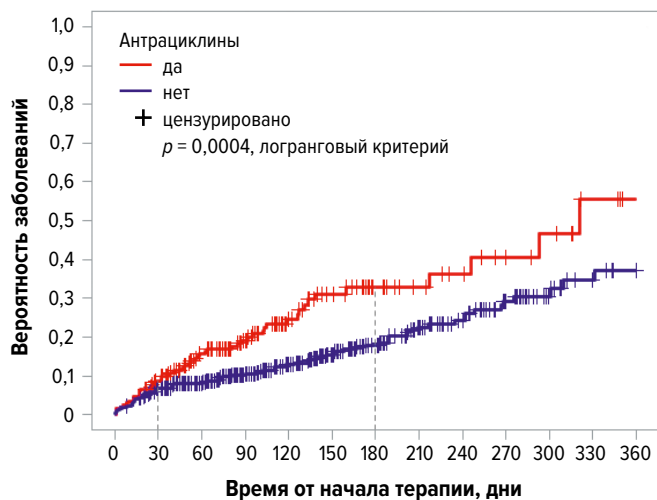
ММ — множественная миелома; НХЛ — неходжкинские лимфомы; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз.

Fig. 2. The probability of developing rectal disorders in various oncohematologic diseases

ММ — multiple myeloma; НХЛ — non-Hodgkin lymphomas; ОЛЛ — acute lymphoblastic leukemia; ОМЛ — acute myeloid leukemia.

ОЛЛ — 29 %, при НХЛ — 23 % и был статистически значимо ниже при ММ — 9 % (рис. 2). По сравнению с больными ММ относительный риск (ОР) развития ЗПК при НХЛ составил 2,4 (95% ДИ 1,38–4,33), при ОЛЛ — 2,7 (95% ДИ 1,47–4,87), а при ОМЛ — 3,9 (95% ДИ 2,07–7,17).

При сравнении вероятности развития ЗПК в ходе реализации химиотерапевтических и нехимиотерапевтических схем противоопухолевого лечения статистически значимых различий не обнаружено ($p = 0,92$).

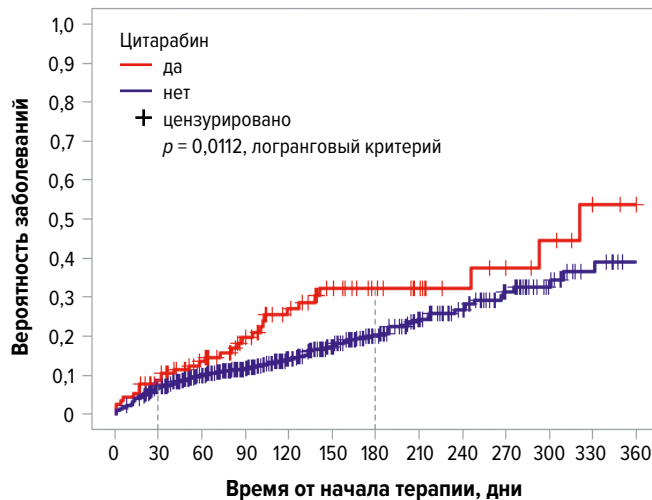


Пациенты с риском

— да	196	172	134	106	66	43	29	20	16	12	9	4	1
— нет	452	403	344	284	232	180	140	104	84	60	35	27	22

Рис. 3. Вероятность развития заболеваний прямой кишки в случае применения антрациклиновых антибиотиков и без них

Fig. 3. The probability of developing rectal disorders with and without anthracycline therapy

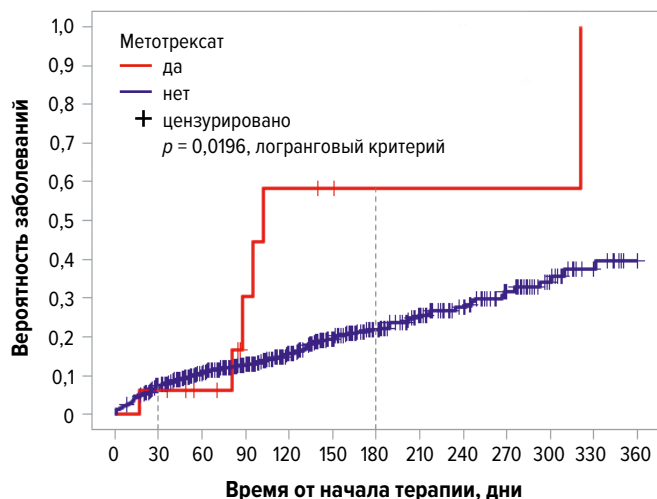


Пациенты с риском

— да	117	100	80	60	46	34	24	18	13	11	8	5	3
— нет	531	475	398	330	252	189	145	106	87	61	36	26	20

Рис. 4. Вероятность развития заболеваний прямой кишки в случае применения цитарабин-содержащих режимов и без них

Fig. 4. The probability of developing rectal disorders with and without cytarabine-based regimens

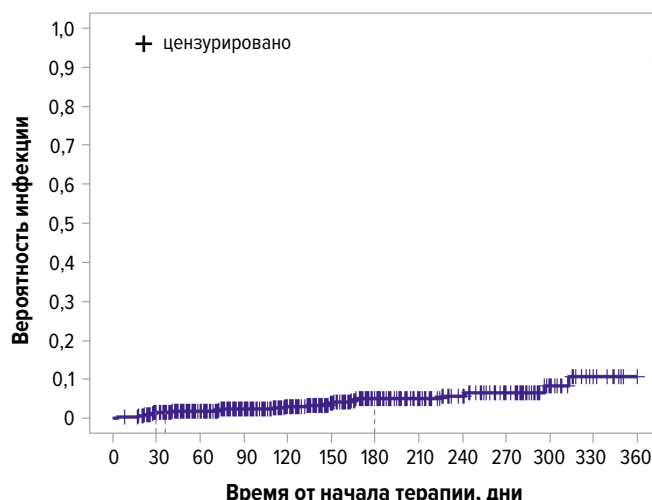


Пациенты с риском

— да	16	14	11	5	3	2	1	1	1	1	1	0	
— нет	632	561	467	385	295	220	166	122	98	71	43	31	23

Рис. 5. Вероятность развития заболеваний прямой кишки в случае применения метотрексата и без него

Fig. 5. The probability of developing rectal disorders with and without methotrexate therapy



Пациенты с риском

— да	654	614	517	431	335	254	192	140	115	87	47	30	18
------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	----	----	----

Рис. 6. Вероятность развития инфекции мягких тканей параректальной области при проведении противоопухолевой терапии

Fig. 6. The probability of developing pararectal soft-tissue infection upon chemotherapy

Значимое увеличение вероятности развития как инфекционных, так и неинфекционных ЗПК наблюдалось при использовании конкретных цитостатических агентов: антрациклиновых антибиотиков, цитарабина и метотрексата. Так, увеличение частоты ЗПК у пациентов, получавших антрациклиновые антибиотики, по сравнению с остальной группой отмечалось после 30-го дня от начала терапии, цитарабина — после 60-го дня, а метотрексата — после 90-го дня. В случае применения антрациклиновых антибиотиков вероятность развития ЗПК составила 33 % к 180-му дню терапии, а без их использования — 18 % (ОР 2,0; 95% ДИ 1,45–2,90; $p = 0,0004$) (рис. 3).

В случае применения цитарабин-содержащих режимов вероятность развития ЗПК к 180-му дню составила 32 %, в то время как при лечении без цитарабина — 20 % (ОР 1,8; 95% ДИ 1,24–2,59; $p = 0,0112$) (рис. 4). При использовании метотрексата в схеме противоопухолевой терапии вероятность развития данного осложнения к 180-му дню составила 58 % по сравнению с 22 % у пациентов, не получавших метотрексат (ОР 2,4; 95% ДИ 1,04–5,37; $p = 0,0196$) (рис. 5). Вероятность возникновения ИМТПО к 180-му дню терапии составила 5 % (рис. 6). Однако значения этого показателя существенно варьировали в зависимости от варианта ОЗСК. Вероятность развития ИМТПО была

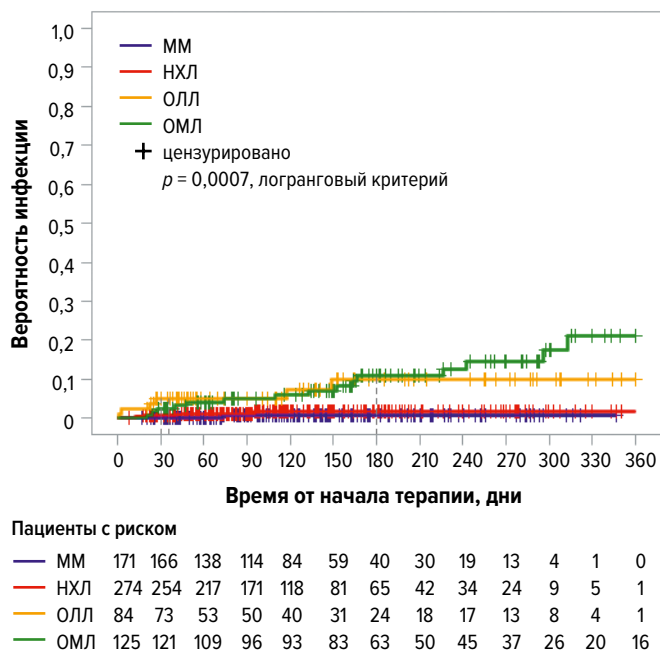


Рис. 7. Вероятность развития инфекции мягких тканей параректальной области при различных опухолевых заболеваниях системы крови

ММ — множественная миелома; НХЛ — неходжкинские лимфомы; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз.

Fig. 7. The probability of developing pararectal soft-tissue infection in various oncohematologic diseases

MM — multiple myeloma; NHL — non-Hodgkin lymphomas; ALL — acute lymphoblastic leukemia; OML — acute myeloid leukemia.

существенно выше у пациентов с острыми лейкозами (ОМЛ 11 %, ОЛЛ 10 %) в сравнении с больными НХЛ (2 %) и ММ (1 %) ($p = 0,0007$). При анализе вероятности развития ИМТПО в точке наблюдения 360 дней от начала терапии установлено, что этот показатель возрастал только у пациентов с ОМЛ и составил 21 % (рис. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании показано, что вероятность развития как инфекционных, так и неинфекционных ЗПК выше у пациентов с острыми лейкозами. Так, к 180-му дню от первой госпитализации этот показатель при ОМЛ составил 31 %, при ОЛЛ — 29 %, при НХЛ — 23 % и был достоверно ниже при ММ (9 %).

При изучении вероятности развития ИМТПО эти различия были еще более выраженными. В нашей работе вероятность развития ИМТПО к 180-му дню от начала терапии была в 10 раз выше при острых лейкозах (ОМЛ 11 %, ОЛЛ 10 %) в сравнении с НХЛ (2 %) и ММ (1 %) ($p = 0,0007$). Кроме того, при ОМЛ в отличие от других групп пациентов вероятность инфицирования параректальной клетчатки продолжала возрастать и в более поздние сроки наблюдения, достигая 21 % к 360-му дню. Высокая частота ИМТПО у этой категории пациентов отмечалась и другими исследователями. В ряде публикаций показано, что доля ОМЛ среди пациентов с ИМТПО значимо выше, чем при других вариантах ОЗСК, и определяется в диапазоне

41,7–63,0 % [13, 14]. Помимо этого, у пациентов с ОМЛ зарегистрирована крайне высокая частота рецидивов ИМТПО (52–96 %) [5, 19].

Высокая частота аноректальных осложнений у пациентов с острыми лейкозами может быть связана с проводимой противоопухолевой терапией, включающей цитарабин и антрациклиновые антибиотики на этапах индукции и консолидации.

В нашем исследовании установлено, что применение цитарабин-содержащих режимов увеличивает вероятность развития аноректальных осложнений к 180-му дню до 32 %, без их использования этот показатель не превышает 20 %. Известно, что терапия цитарабином связана с острым повреждением, изъязвлением и некрозом слизистых оболочек ЖКТ, осложненным замедленной регенерацией эпителиальных клеток слизистой. По-видимому, это может служить одной из причин более высокой подверженности развитию аноректальных инфекций у пациентов с ОМЛ [7, 15].

Постцитостатический мукозит гистологически характеризуется стиранием крипт, атрофией ворсинок, потерей способности к обновлению и нарушением всасывающей и барьерной функций кишечника [20, 21]. В патогенезе развития этого процесса лежит образование активных форм кислорода и прямое повреждение ДНК клеток всех слоев стенки кишки (эндотелия, базального, подслизистого). Активные формы кислорода, а также клетки местного иммунитета разрушают слизистую, стимулируя макрофаги и активируя вторичные мессенджеры, такие как Wnt/ β -катенин, p53, каспаза-1/3, Bcl-2, NF- κ B, а также провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли α [21, 22]. В конечном счете активация путей иммунного ответа приводит к прогрессирующему воспалению слизистой оболочки и усилению апоптоза. На этом этапе потеря стволовых клеток кишечных крипт вследствие апоптоза сопровождается снижением процессов обновления и неспособностью пополнять запасы эпителиальных клеток кишечника, а также образованием язв. Повреждение эпителиального барьера способствует бактериальной колонизации язв и дальнейшей транслокации бактерий в ткани и кровотоки [7, 21, 22].

Применение антрациклиновых антибиотиков существенно увеличивает вероятность развития аноректальных осложнений, которые составляют 33 % к 180-му дню от начала терапии (безантрациклиновые режимы — 18 %). Особенностью фармакокинетики антрациклиновых антибиотиков является выделение с желчью 40 % введенной дозы препарата в течение 7 дней, что обеспечивает ее высокую концентрацию в просвете ЖКТ и значительный контакт со слизистой оболочкой.

Результаты использования антрациклиновых антибиотиков в высоких дозах как на этапе индукции, так и при консолидации представлены в рандомизированном многоцентровом протоколе ОМЛ-01.10 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01587430), выполненном Российской исследовательской группой по изучению острых лейкозов [1]. На всех курсах индукции/консолидации отмечалась крайне высокая частота развития некротической энтеропатии, особенно значимая на первом индукционном курсе (38 %) [1].

В других исследованиях было показано, что применение доксорубина может вызывать хронический запор. Так, по данным Н.И. Akbarali и соавт. у пациентов, получавших доксорубин, отмечались развитие фиброза, потеря миофиламентов и гиалинизация мышечной оболочки ЖКТ. Токсическое воздействие доксорубина на гладкую мускулатуру кишечника связано с нарушением продукции аденозинфосфокиназы митохондриями [17]. Развивающийся вследствие этого окислительный стресс изменяет кинетику активации кальциевого канала, а снижение фосфорилирования каналов приводит к уменьшению притока кальция и нарушению связи между возбуждением и сокращением. Таким образом, нарушение регуляции процессов возбуждения-сокращения гладкомышечных клеток кишечника может лежать в основе запоров, вызванных антрациклиновыми антибиотиками [17].

Другим препаратом, достоверно увеличивающим вероятность развития аноректальных осложнений, является метотрексат. Согласно результатам настоящего исследования, при использовании метотрексата относительный риск развития аноректальных осложнений выше в 2,36 раза.

Назначение метотрексата при злокачественных новообразованиях обусловлено его способностью подавлять синтез и репарацию ДНК. Препарат является ингибитором дигидрофолатредуктазы (ДФФ), превращающей дигидрофолиевую кислоту в тетрагидрофолиевую, которая служит основным донором метильных групп для синтеза пуринового нуклеотида тимидилата, необходимого для формирования молекулы ДНК. В клетке метотрексат подвергается полиглутаминированию с образованием метаболитов, которые оказывают ингибирующее действие не только на ДФФ, но и на другие фолатзависимые ферменты, включая тимидилатсинтазу [23]. Вследствие ингибирования ДФФ и нарушения синтеза пуриновых азотистых оснований *de novo* нарушается пролиферация эпителия, что обуславливает повреждение слизистой [24]. Описано также нарушение микроциркуляции в результате подавления роста и дифференцировки эндотелиальных клеток и их предшественниц [25]. Гистопатологические изменения в очагах повреждений включают гипертрофию эпителиоцитов и их ядер, гидропическую дистрофию базального слоя клеток, полиморфноклеточную инфильтрацию, сниженную кератинизацию, акантоз, формирование язв и воспаление [24]. Наиболее чувствительными к действию метотрексата являются активно делящиеся клетки опухолей, а также костного мозга, кишечника, мочевого пузыря [23]. Разрушение целостности слизистой оболочки ЖКТ в сочетании с нейтропенией приводит к интрамуральной инвазии кишечной стенки бактериями, грибами или вирусами. Отек стенки кишечника, образование эндотоксинов повышают риск трансмурального некроза и дальнейшего инфицирования параректальной клетчатки.

В нашем исследовании частота аноректальных осложнений увеличивалась в разные сроки в зависимости от варианта терапии (в случае применения антрациклиновых антибиотиков — после 30-го дня от начала терапии, цитарабина — 60-го дня, а мето-

трексата — 90-го дня), но во всех случаях сохранялась в течение всего периода наблюдения. Таким образом, влияние фактора повреждения слизистой на частоту развития аноректальных осложнений развивается отсроченно, но сохраняется длительное время даже после отмены препарата.

Другим возможным фактором развития ИМТПО, связанным с терапией, является изменение микрофлоры кишечника. Микробиота играет важную роль в поддержании местного иммунного гомеостаза, целостности слизистой оболочки и конкуренции, обеспечивающей устойчивость к колонизации против вторгающихся патогенов. Однако неизвестно, располагает ли воздействие специфического состава микробиоты у пациентов с нейтропенией к развитию аноректальных инфекций [7, 26].

Следует отметить, что настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, мы не учитывали исходное наличие заболеваний анального канала, хотя этот фактор, несомненно, служит важным предиктором развития ИМТПО. В исследовании Y. Wang и соавт. было показано, что у пациентов с геморроем в анамнезе вероятность развития ИМТПО во время химиотерапии была более чем в 5 раз выше [13]. В другом исследовании отмечалось, что у пациентов с ИМТПО в анамнезе более высокая вероятность рецидива инфекции независимо от успеха лечения [19, 27].

В настоящем исследовании мы не учитывали этот фактор по причине отсутствия достоверных данных. Обследование специалистом аноректальной зоны у всех пациентов при поступлении не проводилось. Общий дискомфорт при обсуждении данной темы, надежда на самолечение — частые причины, по которым при сборе анамнеза пациенты не информируют гематолога о заболеваниях аноректальной зоны.

Кроме того, режим и интенсивность химиотерапии оказывают большое влияние на продолжительность угнетения функции костного мозга и, следовательно, на длительность и глубину нейтропении. Это может быть одним из факторов риска ИМТПО. Однако в это исследование были включены пациенты с разными вариантами ОЗСК, получавшие различные схемы лечения, что затрудняло проведение стратифицированного анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вероятность развития аноректальных нарушений при реализации современных программ лечения опухолевых заболеваний системы крови имеет многофакторный генез и оказалась существенно выше при проведении терапии, содержащей антрациклиновые антибиотики, цитарабин и метотрексат. Вероятность развития инфекции мягких тканей параректальной области зависела от варианта опухолевого заболевания и была значительно выше у пациентов с острыми лейкозами (ОМЛ 11 %, ОЛЛ 10 %) в сравнении с НХЛ (2 %) и ММ (1 %). Токсическое воздействие противоопухолевых препаратов на слизистую оболочку ЖКТ и, как следствие, нарушение ее барьерной функции служат одним из ведущих факторов,

связанных с развитием как инфекции мягких тканей параректальной области, так и других аноректальных осложнений.

УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. Authors declare no conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Исследование не имело спонсорской поддержки.

FUNDING. This study received no external financial support.

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом. **Концепция и дизайн:** С.В. Штыркова, Е.Н. Паровичникова.

Сбор и обработка данных: С.В. Штыркова, З.Т. Фидарова, А.И. Кашлакова, Ю.А. Чабаяева, С.М. Куликов.

Предоставление материалов исследования: С.В. Штыркова, З.Т. Фидарова, В.В. Троицкая.

Анализ и интерпретация данных: С.В. Штыркова, З.Т. Фидарова, А.И. Кашлакова, Ю.А. Чабаяева, С.М. Куликов.

Подготовка рукописи: С.В. Штыркова, А.И. Кашлакова, Ю.А. Чабаяева.

Окончательное одобрение рукописи: К.И. Данишян, В.В. Троицкая, Е.Н. Паровичникова.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:

Conception and design: S.V. Shtyrkova, E.N. Parovichnikova.

Data collection and processing: S.V. Shtyrkova, Z.T. Fidarova, A.I. Kashlakova, Yu.A. Chabaeva, S.M. Kulikov.

Research materials provision: S.V. Shtyrkova, Z.T. Fidarova, V.V. Troitskaya.

Data analysis and interpretation: S.V. Shtyrkova, Z.T. Fidarova, A.I. Kashlakova, Yu.A. Chabaeva, S.M. Kulikov.

Manuscript writing: S.V. Shtyrkova, A.I. Kashlakova, Yu.A. Chabaeva.

Final approval of manuscript: K.I. Danishian, V.V. Troitskaya, E.N. Parovichnikova.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. От всех пациентов получено письменное информированное согласие на публикацию.

CONSENT FOR PUBLICATION. Written informed consent for publication was obtained from all patients.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Не требуется.

ETHICS APPROVAL. Not required.

ORCID

С.В. Штыркова — <https://orcid.org/0000-0002-4272-8433>

З.Т. Фидарова — <https://orcid.org/0000-0003-0934-6094>

А.И. Кашлакова — <https://orcid.org/0000-0002-3548-8929>

Ю.А. Чабаяева — <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

С.М. Куликов — <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

К.И. Данишян — <https://orcid.org/0000-0003-3662-9751>

В.В. Троицкая — <https://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

Е.Н. Паровичникова — <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Клясова Г.А. и др. Лечение больных острыми миелоидными лейкозами по протоколу российского многоцентрового рандомизированного исследования ОМЛ-01.10: результаты координационного центра. Терапевтический архив. 2014;86(7):14–23. [Parovichnikova E.N., Troitskaya V.V., Klyasova G.A., et al. Treating patients with acute myeloid leukemias according to the protocol of the Russian multicenter randomized trial AML-01.10: results of the coordination center. Terapevticheskiy arkhiv. 2014;86(7):14–23. (In Russ)]
2. Охмат В.А., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. и др. Спектр и этиология инфекционных осложнений у больных острыми миелоидными лейкозами на этапах индукции и консолидации ремиссии. Гематология и трансфузиология. 2017;62(1):9–15. doi: 10.18821/0234-5730-2017-62-1-9-15. [Okhmat V.A., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N., et al. Spectrum and epidemiology of infection complications in patients with acute myeloid leukemia during induction and consolidation chemotherapy. Russian journal of hematology and transfusiology. 2017;62(1):9–15. doi: 10.18821/0234-5730-2017-62-1-9-15. (In Russ)]
3. Solmaz S, Korur A, Gereklioglu Ç, et al. Anorectal Complications During Neutropenic Period in Patients with Hematologic Diseases. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2016;8(1):e2016019. doi: 10.4084/MJHID.2016.019.
4. Grewal H, Guillem JG, Quan SH, et al. Anorectal disease in neutropenic leukemic patients. Operative vs. nonoperative management. Dis Colon Rectum. 1994;37(11):1095–9. doi: 10.1007/BF02049810.
5. Chen CY, Cheng A, Huang SY, et al. Clinical and Microbiological Characteristics of Perianal Infections in Adult Patients with Acute Leukemia. PLoS One. 2013;8(4):e60624. doi: 10.1371/journal.pone.0060624.
6. Morcos B, Amarin R, Abu Sba' A, et al. Contemporary management of perianal conditions in febrile neutropenic patients. Eur J Surg Oncol. 2013;39(4):404–7. doi: 10.1016/j.ejso.2013.01.001.
7. Babakhanlou R, Ravandi-Kashani F, Kontoyiannis DP. Neutropenic Enterocolitis: An Uncommon, but Fearsome Complication of Leukemia. J Hematol. 2023;12(2):59–65. doi: 10.14740/jh1105.
8. Glenn J, Cotton D, Wesley R, Pizzo P. Anorectal infections in patients with malignant diseases. Rev Infect Dis. 1988;10(1):42–52. doi: 10.1093/clinids/10.1.42.
9. Штыркова С.В., Клясова Г.А., Карагюлян С.Р. и др. Особенности перианальных инфекционных осложнений у больных гранулоцитопенией и опухолевыми заболеваниями системы крови. Колопроктология. 2020;19(4):10–31. doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-4-10-31. [Shtyrkova S.V., Klyasova G.A., Karagyulyan S.R., et al. Perianal infectious complications in patients with granulocytopenia and hematological malignancies. Koloproktologia. 2020;19(4):10–31. doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-4-10-31. (In Russ)]
10. Новикова А.А., Клясова Г.А., Грибанова Е.О. и др. Инфекционные осложнения при различных программах противоопухолевой терапии у больных множественной миеломой. Клиническая онкогематология. 2019;12(2):231–9. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-231-239. [Novikova A.A., Klyasova G.A., Gribanova E.O., et al. Infectious Complications in Multiple Myeloma Patients Receiving Various Antitumor Regimens. Clinical oncohematology. 2019;12(2):231–9. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-231-239. (In Russ)]
11. Клясова Г.А. Антимикробная терапия. В кн.: Программное лечение заболеваний системы крови: сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2012. С. 829–53. [Klyasova G.A. Antimicrobial therapy. In: Savchenko V.G., ed. Programmnoe lechenie zabolevaniy sistemy krovi: sbornik algoritmov diagnostiki i protokolov lecheniya zabolevaniy sistemy krovi. (Program therapy for hematologic diseases: collection of diagnostic algorithms and treatment protocols of hematologic diseases.) Moscow: Praktika Publ.; 2012. pp. 829–53. (In Russ)]
12. Охмат В.А., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. и др. Инфекционные осложнения у больных острыми лейкозами в зависимости от длительности гранулоцитопении. Онкогематология. 2018;13(3):55–62. doi: 10.17650/1818-8346-2018-13-3-55-62. [Okhmat V.A., Klyasova G.A., Parovichnikova E.N., et al. Infectious complications in patients with acute leukemia according to the duration of neutropenia. Oncohematology. 2018;13(3):55–62. doi: 10.17650/1818-8346-2018-13-3-55-62. (In Russ)]

13. Wang Y, Luo Y, Leng Y, et al. Construction and validation of a risk prediction model for perianal infection in patients with haematological malignancies during chemotherapy: a prospective study in a tertiary hospital in China. *BMJ Open*. 2023;13(8):e074196. doi: 10.1136/bmjopen-2023-074196.
14. Orhan B, Özkalemkaş F, Özkocaman V, et al. The role of white blood cell count in perianal pathologies: a retrospective analysis of hematologic malignancies. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2022;14(1):e2022051. doi: 10.4084/MJHID.2022.051.
15. Babakhanlou R, Ravandi-Kashani F, Hita AG, Kontoyiannis DP. Anorectal Infections in Neutropenic Leukemia Patients: A Common Clinical Challenge. *J Hematol*. 2024;13(1–2):1–11. doi: 10.14740/jh1251.
16. Штыркова С.В., Клясова Г.А., Данишян К.И. и др. Периаанальная инфекция у больных гемобластозами: факторы риска и возможности профилактики. *Терапевтический архив*. 2016;88(7):72–7. doi: 10.17116/terarkh201688772-77. [Shtyrkova S.V., Kliasova G.A., Danishian K.I., et al. Perianal infection in patients with hemoblastosis: Risk factors and possibilities of prevention. *Therapeutic Archive*. 2016;88(7):72–7. doi: 10.17116/terarkh201688772-77. (In Russ)]
17. Akbarali HI, Muchhala KH, Jessup DK, Cheatham S. Chemotherapy induced gastrointestinal toxicities. *Adv Cancer Res*. 2022;155:131–66. doi: 10.1016/bs.acr.2022.02.007.
18. Martinez JM, Pereira D, Chacim S, et al. Mucositis care in acute leukemia and non-Hodgkin lymphoma patients undergoing high-dose chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2014;22(9):2563–9. doi: 10.1007/s00520-014-2199-y.
19. Штыркова С.В., Чабеева Ю.А., Куликов С.М., Данишян К.И., Паровичникова Е.Н. Факторы риска развития рецидивов периаанальных инфекционных осложнений у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови: результаты одноцентрового проспективного исследования. *Клиническая онкогематология*. 2024;17(2):204–12. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-2-204-212. [Shtyrkova S.V., Chabaeva Yu.A., Kulikov S.M., Danishyan K.I., Parovichnikova E.N. Risk Factors for Relapses of Perianal Infectious Complications in Patients with Hematological Malignancies: Results of a Single-Center Prospective Trial. *Clinical oncohematology*. 2024;17(2):204–12. doi: 10.21320/2500-2139-2024-17-2-204-212. (In Russ)]
20. Bajic JE, Johnston IN, Howarth GS, Hutchinson MR. From the Bottom-Up: Chemotherapy and Gut-Brain Axis Dysregulation. *Front Behav Neurosci*. 2018;12:104. doi: 10.3389/fnbeh.2018.00104.
21. Dahlgren D, Sjöblom M, Hellström PM, Lennernäs H. Chemotherapeutics-Induced Intestinal Mucositis: Pathophysiology and Potential Treatment Strategies. *Front Pharmacol*. 2021;12:681417. doi: 10.3389/fphar.2021.681417.
22. Cinausero M, Aprile G, Ermacora P, et al. New Frontiers in the Pathobiology and Treatment of Cancer Regimen-Related Mucosal Injury. *Front Pharmacol*. 2017;8:354. doi: 10.3389/fphar.2017.00354.
23. Horie N, Kawano R, Kaneko T, Shimoyama T. Methotrexate-related lymphoproliferative disorder arising in the gingiva of a patient with rheumatoid arthritis. *Aust Dent J*. 2015;60(3):408–11. doi: 10.1111/adj.12235.
24. Kalantzis A, Marshman Z, Falconer DT, et al. Oral effects of low-dose methotrexate treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;100(1):52–62. doi: 10.1016/j.tripleo.2004.08.020.
25. Annussek T, Szuwart T, Kleinheinz J, et al. In vitro inhibition of HUVECs by low dose methotrexate — insights into oral adverse events. *Head Face Med*. 2014;10(1):19. doi: 10.1186/1746-160X-10-19.
26. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(Suppl 5):v139–51. doi: 10.1093/annonc/mdv202.
27. Chang H, Kuo MC, Tang TC, et al. Clinical Features and Recurrence Pattern of Perianal Abscess in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Acta Haematol*. 2017;138(1):10–3. doi: 10.1159/000475589.

