



К вопросу о принятии решений в паллиативной медицине на основе изучения непосредственных причин смерти, механизмов развития фатальных патологических процессов у онкологических больных

Введенская Е. С.¹, Мольков А. М.^{2,3}

¹ ГАУЗ НО «НИИКО» Нижегородский областной клинический онкологический диспансер,
Нижний Новгород, Российская Федерация

² ГБУЗ НО «Городская больница № 28 Московского района г. Нижнего Новгорода»,
Нижний Новгород, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Нижний Новгород, Российская Федерация

Аннотация

Злокачественные новообразования являются одной из основных причин смерти населения во всех странах. Как правило, у онкологических пациентов (ОП) сокращается ожидаемая продолжительность жизни, и летальный исход происходит на фоне диссеминации процесса. Однако более точные причины смерти и ухудшения состояния ОП перед смертью остаются плохо изученными. Недостаток знаний и информации, отсутствие понимания происходящих патологических процессов в организме больного человека затрудняет выбор правильной стратегии для улучшения качества и продления жизни ОП на поздней стадии болезни. Понимание механизмов, лежащих в основе развития фатальных патологических процессов, приводящих к смерти пациентов этой группы, которые направляются в отделения паллиативной специализированной медицинской помощи при ухудшении состояния, даёт нам информацию для проведения/или отказа от проведения/ мероприятий, которые могут продлить жизнь больного, купировать патологические симптомы, или наоборот, не продлевать бессмысленное страдание. В статье кратко рассматриваются непосредственные причины смерти ОП, сложные взаимосвязи между различными патогенетическими механизмами, приводящими к ухудшению состояния и летальному исходу, что поможет врачам лучше ориентироваться в происходящих событиях и выбрать правильную тактику при оказании помощи, также понять, что и у постели сложного ОП медицина как наука и искусство не заканчивается.

Ключевые слова: причины смерти онкологических больных; патогенез ухудшения состояния при диссеминированном раке; паллиативная помощь; симптоматическая терапия; патогенетические механизмы умирания; патогенез тягостных симптомов; механизмы развития кахексии

Для цитирования: Введенская Е. С., Мольков А. М. К вопросу о принятии решений в паллиативной медицине на основе изучения непосредственных причин смерти, механизмов развития фатальных патологических процессов у онкологических больных. *Качественная клиническая практика*. 2026;(1):65–77. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0015>. EDN: FMUEOJ.

Поступила: 20.12.2025. В доработанном виде: 20.01.2026. Принята к печати: 22.01.2026. Опубликовано: 30.03.2026.

To the issue of decision-making in palliative medicine based on the study of immediate causes of death, mechanisms of fatal pathological processes in cancer patients

Elena S. Vvedenskaya¹, Aleksandr M. Molkov^{2,3}

¹ Research Institute of Clinical Oncology «Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary»,
Nizhny Novgorod, Russian Federation

² Nizhny Novgorod City Hospital No. 28, Nizhny Novgorod, Russian Federation

³ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Abstract

Cancer is one of the leading causes of death worldwide. In many cases, cancer patients have reduced life expectancy, and death occurs due to cancer dissemination. However, the precise causes of death and deterioration of cancer patient's condition before death have been poorly studied yet. A lack of knowledge and information, along with a lack of understanding of the pathological processes in a sick person, complicates the selection of appropriate strategies for improving life quality and life extension in advanced cancer patients. Understanding the mechanisms leading to fatal pathological processes and death in this group of patients who are referred to specialized palliative care units when their condition is deteriorating provides us with the information for performing/ or refuse from/ interventions that can prolong the patient's life, reduce distress, or, conversely, prevent needless suffering. This article briefly examines the precise causes of death in cancer patients, the complex relationships between various pathogenesis mechanisms leading to condition deterioration and death that will help physicians better navigate the events taking place and choose the right tactics while providing care and realize that yet at the bedside of a patient with advanced disease medicine as science and art never ends.

Keywords: causes of death in cancer patients; pathogenesis of deterioration in advanced cancer; palliative care; pathogenesis mechanisms of dying; pathogenesis of distressing symptoms; mechanisms of cachexia

For citation: Vvedenskaya ES, Molkov AM. To the issue of decision-making in palliative medicine based on the study of immediate causes of death, mechanisms of fatal pathological processes in cancer patients. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* = *Good Clinical Practice*. 2026;(1):65–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0015>. EDN: FMUEOJ.

Received: 20.12.2025. **Revision received:** 20.01.2026. **Accepted:** 22.01.2026. **Published:** 30.03.2026.

*И симптоматическая/паллиативная терапия
не может эффективно проводиться без учёта
патогенеза развития любого тягостного симптома*

Введение / Introduction

Злокачественные новообразования (ЗНО) являются одной из основных причин смерти населения во всех странах. Несмотря на прогресс в области лечения рака, при ЗНО во многих случаях сокращается ожидаемая продолжительность жизни, в конце жизни у пациентов имеется множество отдалённых метастазов. Причиной смерти часто называют диссеминацию процесса, «метастазы». Однако более точные причины ухудшения состояния и причины смерти пациентов остаются плохо изученными [1].

Кому и зачем необходимо это знать? Прежде всего, врачам, работающим в отделениях паллиативной медицинской помощи, а также в отделениях реанимации и интенсивной терапии, для своевременной оценки состояния пациента, принятия решений и назначения адекватной терапии. Да, по определению паллиативная медицина имеет своей целью облегчение симптомов и улучшение качества жизни больно-

го. Но не только в последние дни или недели жизни! Часто есть необходимость в паллиативной медицине на протяжении всей траектории прогрессирующего хронического заболевания [2]. Но профессионально сделать это невозможно, если мы не знаем, что происходит с организмом больного в настоящий момент, на какие механизмы необходимо воздействовать, чтобы выполнить поставленную задачу. И очень важно определить, какова наша задача в конкретный момент — активная, или даже интенсивная терапия при наличии острого состояния/резкого ухудшения, когда больного можно вывести из ургентного состояния; или облегчение страдания, когда исчерпаны все резервные возможности организма. Паллиативная медицина — это не формальный подход к ситуации с использованием опиоидов и кислорода в конце жизни с уже сформированным мнением врачей, что «больной всё равно умрет, и скоро». Это самостоятельный и сложный раздел медицины, на стыке с интенсивной терапией, когда врач должен принять решение, что

делать. Принимать меры по поводу остро возникшего состояния, угрожающего жизни, и отправить в реанимацию или к хирургу (инфаркт, инсульт, тромбоэмболия лёгочной артерии, катастрофа в брюшной полости и др.); выявить наличие осложнений недавно проведённой противоопухолевой терапии, например, фебрильную нейтропению, и отправить к химиотерапевтам; или понять и принять, что ухудшение состояния связано с прогрессированием ЗНО, и пациент нуждается лишь в симптоматической терапии. Но и в последнем случае хотелось бы представлять, какой сценарий имеет прогрессирование болезни, что делать и чего можно ожидать. И симптоматическая терапия не может эффективно проводиться без учёта патогенеза развития любого тягостного симптома.

Принятие решений и выбор тактики требуют знаний и ответственности, потому что существуют ситуации, когда при правильной терапии даже пациентам с четвёртой стадией ЗНО можно не только улучшить качество жизни, но её продлить. И необходимо признать, что порой даже месяц или неделя жизни имеет для человека и его близких большое значение. Врач не имеет морального права подходить к лечению пациента с запущенным ЗНО из соображений «он всё равно умрет», как это часто бывает, а должен поступать по-другому — «я должен сделать всё, как должно, по всем канонам мастерства, чтобы оказать своевременную адекватную помощь».

Недостаток знаний и информации, отсутствие понимания происходящих патологических процессов в организме больного человека/механистических представлений/ затрудняет выбор правильной стратегии для улучшения качества и потенциального продления жизни онкологических пациентов (ОП) на поздней стадии болезни. Кроме того, на практике крайне желательно как можно быстрее реализовать выбранную стратегию [1].

Факторы, определяющие процесс угасания жизнедеятельности организма при ЗНО, многочисленны, и часто начинают действовать уже с самого начала развития болезни. Понимание механизмов, приводящих к ухудшению состояния, и в итоге часто к летальному исходу, даёт нам информацию для проведения/или отказа от проведения/ мероприятий, которые могут продлить жизнь больного, уменьшить страдание, или наоборот, не продлевать бессмысленную агонию.

К сожалению, систематический анализ основных причин смерти ОП найти очень трудно, отчасти потому, что свидетельства о смерти часто не содержат достаточной информации о непосредственной причине смерти [1, 3–6].

При диссеминированном процессе в разной степени происходит нарушение функций всех систем организма. Это, вероятно, связано с чрезмерной активацией местных и системных воспалительных, защитных и иммуносупрессивных механизмов.

Наступление летального исхода при диссеминированном ЗНО, безусловно, коррелирует с тяжестью состояния больного, обусловленной самим злокачественным процессом. Однако наша практика свидетельствует о том, что ситуация более сложная и многогранная. Врачу необходимо понимать, как ЗНО влияет (или нет) на жизненно важные функции и в конечном итоге приводит к фатальным изменениям. Разные сценарии прогрессирования болезни и ухудшения состояния больного определяет, прежде всего, локализация первичной опухоли и метастатических очагов, которые могут оставаться и не выявленными. Например, метастазы в головной мозг могут привести к нарушению функций различных отделов центральной нервной системы, метастазы в брюшину могут вызвать кишечную непроходимость. Необходимо отметить, что размеры и число метастазов могут и не нарушать до поры до времени функции органа, в котором они расположены [7]. Большое значение, определённо, имеют индивидуальные характеристики пациента, такие как общее состояние, наличие и тяжесть сопутствующих заболеваний, генетический, психологический и даже социально-экономический статус [8]. Все эти факторы определяют течение болезни и реакцию организма на ситуацию/онкологический процесс/ и оказывают большое влияние на состояние, ограничивая доступные варианты лечения и/или способность пациентов его пройти [9, 10].

Бывают случаи, когда ухудшение состояния, приводящее к смерти, зависит не от наличия метастазов, а от местного распространения опухоли и осложняющих этот процесс событий (кровотечение при раке желудка или кишечника, обтурация опухолью просвета бронха или трахеи и др.). Перед врачом встаёт задача разобраться в клубке причин и следствий, которые запускают и формируют развитие фатального патологического процесса.

Причиной смерти ОП может быть острое состояние, и существует возможность повлиять на основные механизмы, которые его вызывают, или даже предотвратить их развитие. У ОП в терминальной стадии заболевания после достаточно длительного периода ухудшения причины смерти *иные*/сам процесс умирания формируется по-другому/, что даёт нам возможность целенаправленного вмешательства [1]. Поэтому ранняя интеграция паллиативной помощи в систему лечения улучшает выживаемость [11]. В конечном

итоге, более глубокое понимание процессов, происходящих в организме пациентов с прогрессирующим ЗНО, даст возможность разработки новых стратегий для облегчения страданий в конце жизни. Кроме того, пациенты и их близкие люди должны иметь возможность обсудить прогноз и высказать свои пожелания и предпочтения относительно тактики лечения на финальном этапе, основной задачей которой является улучшение качества жизни [12].

Острые состояния как причина смерти / Acute conditions as a cause of death

Несмотря на то, что ЗНО можно считать хроническим заболеванием, и многие пациенты живут с этим заболеванием годами, но непосредственной причиной смерти часто (до 50% случаев) бывает острое состояние [13, 14].

Сердечно-сосудистые состояния и нарушения коагуляции / Cardiovascular conditions and coagulation disorders

Как известно, ОП подвержены повышенному риску тромбоэмболий, в результате чего развивается дыхательная недостаточность, инсульты, сердечная недостаточность или инфаркт миокарда [15]. В некоторых случаях диссеминированное внутрисосудистое свёртывание может привести к обструкции тромбом сосудов мелкого и среднего калибра, что приводит к нарушению функции того или иного органа [16]. О возможности этих осложнений мы часто забываем. Опасными для жизни бывают и геморрагические осложнения, вызванные истощением тромбоцитарного ростка, снижением уровня белков свертывающей системы и другими факторами [16]. Непосредственной причиной смерти также может быть застойная сердечная недостаточность, причины развития которой различны. Это и истощение миокарда (связанное с кахексией и интоксикацией), и электролитные нарушения, и тромбоэмболические события [17]. Следует отметить, что до сих пор остаётся неясным основной механизм, приводящий к прогрессирующему ухудшению состояния и смерти ОП при метастазах в кости. Однако предполагается, что ведущими в патогенезе являются сердечно-сосудистые нарушения [18]. В практике врача по паллиативной помощи немало случаев, когда при множественных метастазах в кости при раке предстательной железы и отсутствии других метастазов, больные прогрес-

сивно слабеют, теряют интерес к жизни, постепенно происходит снижение и угасание сознания. К нарушению кровоснабжения того или иного органа или к катастрофическому кровотечению может привести инвазия опухоли в сосуды [19–22].

Нарушения функции органов за счёт роста опухоли: смещение, сдавление, обструкция / Impaired organ function due to tumour growth: displacement, compression, obstruction

Наличие и рост самой опухоли могут нарушать функции жизненно важных органов. Это может быть, например, в случае метастазов в головной мозг или первичных ЗНО головного мозга, с обширной инвазией, вклиниванием мозга или отёком, приводящим к повышению внутричерепного давления [22–24]. Кроме того, опасным для жизни пациентов может быть судорожный синдром [25, 26]. Однако такая картина наблюдается не всегда. Так, при наличии лептоменингеальных метастазов внутричерепное давление повышается редко, нет изменений структуры мозга; но нарушается движение ликвора, что приводит к гидроцефалии, прогрессированию неврологической симптоматики и в конечном итоге к летальному исходу [26].

Крупные метастазы в лёгких могут вызывать дыхательную недостаточность, в то время как пациенты с многочисленными мелкими очагами, даже неисчислимыми, могут жить без нарушения функции дыхания достаточно долго, пока не будет достигнута критическая точка, за которой следует быстрое ухудшение [27]. Как и в случае с метастазами в головной мозг, нарушение функции органа часто определяет не только объём опухоли. Так, например, даже относительно небольшой объём опухоли (<100 мл измененной ткани в лёгких по сравнению с общим объёмом в 4–5 л) может быть фатальным [28]. К летальному исходу может привести отёк лёгких, связанный с другой патологией, такой как пневмония или сердечная недостаточность. Причиной прогрессивного ухудшения состояния ОП может быть и гидроторакс, который вызван не только вовлечением в процесс плевры, но и самим ЗНО лёгкого [29].

При раке яичников, колоректальном раке и при ЗНО других органов желудочно-кишечного тракта в связи с вовлечением в процесс брюшины причиной летального исхода может быть кишечная непроходимость¹ [30]. Летальный исход может наступить в результате развития печёночной и/или почечной

¹ В ряде случаев развитие кишечной непроходимости можно предотвратить при тщательном наблюдении за пациентом и превентивном наложении колостомы.

недостаточности. К нарушению функции этих органов обычно приводят обструкция желчных протоков или мочеточников метастазами, интоксикация, вызванная терапией, приводящая к нарушению нормальной функции органов, и снижение перфузии тканей из-за гипотонии и обезвоживания [31–34]. Кроме того, не следует забывать, что в результате обструкции желчных протоков или мочеточников может развиваться сепсис, который возникает непредсказуемо и обычно быстро прогрессирует, приводя к полиорганной недостаточности и в конечном итоге к летальному исходу.

Так, по данным *Seible DM et al.*, среди умерших пациентов с раком поджелудочной железы в 56% случаев причиной смерти стало местное прогрессирование заболевания (29% желудочно-кишечное кровотечение, 2% перфорация кишечника, 8% тонкокишечная непроходимость, 6% ишемия кишечника и 13% внепечёночная обструкция желчных протоков). Стадия на момент постановки диагноза, размер опухоли, её локализация (головка или тело/хвост) и предшествующее оперативное лечение не коррелировали с причиной смерти [35].

Инфекции / Infections

Бактериальные инфекции у ОП развиваются чаще, чем мы думаем, из-за нарушения функции иммунной системы, вызванного как самим ЗНО, так и некоторыми методами его лечения, например, химиотерапией, которая может привести к развитию миелосупрессии и лейкопении. У ОП имеется повышенный риск оппортунистических вирусных, грибковых и протозойных инфекций. Если они протекают достаточно легко у здоровых людей, то у ОП могут вызывать серьёзные осложнения. В качестве причин смерти ОП часто указываются пневмония и другие инфекционные процессы в лёгких, приводящие к дыхательной недостаточности, которые не диагностируются при жизни [36, 37].

Паранеопластические синдромы / Paraneoplastic syndromes

Паранеопластические синдромы представляют собой группу редких нарушений, которые имеют системный характер и могут вызывать необратимые патологические изменения, приводящие к леталь-

ным исходам. Чаще всего они развиваются у пациентов с нейроэндокринными опухолями, мелкоклеточным раком лёгких, раком почки, молочной железы, яичников, лимфомой и другими ЗНО системы крови. В основе развития паранеопластических синдромов лежат различные механизмы, в том числе продукция цитокинов, гормонов и антител. Например, к гиперкальциемии может привести избыточная выработка паратиреоид-родственного пептида (PTHrP). Ненадлежащая продукция антидиуретического гормона, которая наблюдается при мелкоклеточном раке лёгкого, приводит к гипонатриемии, а некоторые нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы секретируют большое количество инсулина (инсулиномы) [38–41]. Опухоли также могут вызывать аномальную продукцию аутоантител, что приводит к появлению миастенического синдрома Ламберта-Итона, анти-NMDA-рецепторному энцефалиту² и миастении гравис [42, 43]. Часто паранеопластические синдромы не поддаются лечению и приводят к летальному исходу [44].

Осложнения, вызванные противоопухолевой терапией / Complications caused by antitumor therapy

Практически все методы противоопухолевого лечения оказывают негативное действие на ткани и органы, нарушая их функции. В некоторых случаях терапия может привести к опасным для жизни последствиям и смерти. Мало кто задумывается о том, что аутоиммунные реакции, возникающие в результате терапии, могут иметь фатальные последствия, включая миокардит и энцефалит [45–47]. Смерть может наступить в результате сепсиса на фоне фебрильной нейтропении, связанного с химиотерапией [48]. Тромбоцитопения, индуцированная терапией, может привести к фатальному кровотечению [49]. Приводить к летальному исходу могут развившиеся аритмии, кардиомиопатия и коронароспазм, которые являются осложнениями некоторых противоопухолевых методов лечения, таких, например, как применение 5-фторурацила и капецитабина [50–52].

Британские исследователи (*O'Brien M et al.*, 2006 г.) проводили наблюдение за пациентами, которые умерли в течение 30 дней после начала химиотерапии (8,1% от числа наблюдений). Из них в 75,6% случаев летальные исходы были вызваны

² Анти-NMDA-рецепторный энцефалит — аутоиммунное заболевание, обусловленное увеличением уровня аутоантител IgG к субъединице NR1 рецептора N-метил-D-аспартата, преимущественно наблюдающееся у молодых людей (чаще у женщин) до 45 лет и нередко связанное с опухолями (в частности, в 20% — с тератомой яичников).

прогрессированием заболевания, в 7,5% — осложнениями химиотерапии, из которых в 4,3% развился сепсис на фоне нейтропении. В 15,5% летальных случаев, произошедших в течение 30 дней после начала лечения, причина смерти не была установлена [53].

Kuciejewska A et al. проводили оценку эффективности химиотерапии у пациенток с раком молочной железы. Уровень смертности в течение 30 дней после начала лечения в этой группе пациентов, получавших химиотерапию третьей линии, составил 12,6% [54].

Основные причины смерти / Main causes of death

Для определения непосредственной причины смерти необходимо знать базовые факторы, которые в конкретной ситуации приводят к терминальному состоянию, и, в конечном итоге, о том, как при диссеминированном ЗНО запускается и прогрессирует действие этих факторов. В недавно опубликованной статье Boire A et al. предлагают рассмотреть, как прогрессивно нарушается работа трёх основных систем организма у пациентов со ЗНО, и как это приводит к летальному исходу [1].

Иммунная и кроветворная системы. У ОП иммунная система постепенно становится всё менее способной эффективно реагировать на инфекционные агенты. Это явление часто называют «истощением иммунитета». В результате у пациентов с диссеминированным процессом появляется повышенная восприимчивость к широкому спектру инфекций и, как правило, они страдают от более серьёзных последствий, чем это наблюдалось бы у здоровых людей [55]. Снижают способность иммунной системы реагировать на инфекцию многие механизмы. Образование в различных органах раковых клеток запускает на клеточном и молекулярном уровнях процессы аналогичные тем, которые происходят при наличии раневого процесса [56]. Продукция цитокинов, включая IL6, G-CSF и GM-CSF, как опухолевыми клетками, так и другими клетками микроокружения опухоли, нарушает кроветворение, что приводит к изменению лейкоцитарной формулы [57]. Длительное нарушение кроветворения угнетает способность стволовых клеток генерировать достаточное число клеток нужного типа для борьбы с инфекциями, с увеличением соотношения миелоидных и лимфоидных клеток. Клональное кроветворение может быть увеличено у ОП, с подавлением миелоидного ростка и уменьшением резервуаров наивных Т-клеток [57].

Кроме того, у многих пациентов наблюдается тромбоцитопения и страдает метаболизм железа (у 30–60% пациентов и даже у 90% в некоторых группах), что приводит к нарушению переноса эритроцитами кислорода [58, 59]. Возникает иммунодефицит, часто наблюдаемый у пациентов с множественной миеломой [60]. Кроме того, сопутствующие заболевания, приводящие либо к подавлению иммунитета, либо к развитию аутоиммунных процессов, могут усиливать отрицательное действие ЗНО на иммунную систему. У ОП ухудшаются реакции Т-клеток на инфекцию, при этом обычно наблюдается снижение пролиферации и экспрессии гранзимы В³ [61]. Длительная стимуляция Т-клеток антигенами опухоли также может способствовать ослаблению их функции. Более того, ответ иммунной системы на агрессию опухоли приводит к продукции раковыми клетками иммуносупрессивных факторов, что ещё больше ослабляет иммунитет [62].

Развитию инфекций могут способствовать и другие причины, вызванные ЗНО. Например, сдавление опухолью приводит к нарушению циркуляции жидкостей, таких как желчь, моча и лимфа, создавая благоприятную среду для развития патогенной флоры. Нарушение проходимости бронхиального дерева приводит к пневмонии [63]. Инвазивный рост опухоли часто приводит к образованию свищей (например, ректовагинального при колоректальном раке), следствием чего является системное распространение инфекции и сепсис. Кроме того, потеря мобильности ОП по мере прогрессирования заболевания приводит к появлению инфекционных осложнений и ателектазов из-за снижения вентиляции, а также пролежней и прогрессированию имеющегося лимфостаза [64].

Нарушение кроветворения приводит к выходу из строя системы коагуляции и гемостаза. У ОП часто наблюдается тромбоцитоз, что рассматривается как один из показателей плохого прогноза. Высокое содержание воспалительных цитокинов, вызванное ЗНО, может потенциально усиливать мегакариопоэз за счёт увеличения продукции тромбопоэтина (ТПО) печенью, что приводит к росту образования тромбоцитов. Риск гиперкоагуляции может быть дополнительно усилен за счёт продукции тканевого фактора, который отвечает за запуск каскада свёртывания [65]. Эти механизмы увеличивают вероятность фатальных осложнений, связанных с тромбоэмболиями [65].

³ Гранзимы — это сериновые протеазы, которые находятся в специальных литических гранулах цитотоксических Т-лимфоцитов и в естественных клетках-киллерах.

Дефицит иммунитета может носить и ятрогенную природу. Так, цитотоксическая терапия мешает пролиферации и делению гемопоэтических стволовых клеток и может привести к тому, что иммунная система не будет реагировать на патогенные факторы, что приводит к летальным исходам [66]. В тяжёлых случаях возникает панцитопения, тяжёлая анемия, повышенная восприимчивость к инфекциям и высокая вероятность развития кровотечений [48, 67, 68]. Тромбоцитопения приводит к гипокоагуляции и повышает вероятность кровотечения, развития геморрагических синдромов [67]. Таким образом, как само ЗНО, так и его лечение, приводят к нарушению коагуляции. Нейтропения приводит к росту смертности ОП от инфекций, которые во многих случаях, как полагают, возникают из-за роста резидентной флоры слизистых оболочек [69, 70].

Кроме того, кортикостероиды, которые часто назначают для облегчения симптомов или в качестве сопроводительной терапии противоопухолевого лечения, также могут способствовать подавлению иммунного ответа и усугублять риск появления инфекционных осложнений [71]. Химиотерапия дополнительно усиливает клональный гемопоэз, который часто встречается у ОП [72]. Могут подавлять функции различных систем организма, в том числе и иммунитет, и опиоидные анальгетики, назначаемые ОП с болевым синдромом [73]. Наконец, дополнительным фактором риска для развития инфекции является установка дренажей, стентов или центральных венозных катетеров для проведения терапии. По данным зарубежных авторов частота развития порт-ассоциированных инфекций составляет 0,5–10 на 1000 порто-дней [74, 75]. По данным *Топузова Э. Э. с соав.* инфекционные осложнения наблюдались в 1,07% от всех случаев установки порт-систем [76].

Иммунотерапия по сравнению с традиционными методами лечения ведёт за собой другой перечень иммунных осложнений. Они в первую очередь связаны с чрезмерной активацией иммунной системы, приводящей к развитию аутоиммунных реакций и, в некоторых случаях, к развитию цитокинового шторма, которые требуют применения антицитокиновой терапии, таких препаратов как тоцилизумаб, анакинра и руксипитиниб, которые в свою очередь дополнительно подавляют иммунный ответ [77]. Однако летальные случаи, связанные с аутоиммунными побочными эффектами ингибиторов контрольных точек, редки (примерно 1%), особенно если токсическое действие препаратов устраняется быстро [78, 79]. Среди причин смерти, связанных с применением ингибиторов контрольных точек, могут быть

потенциально опасные для жизни состояния, такие как колит /может приводить к перфорации кишечника/, синдром Гийена-Барре, гепатит и миокардит [80–82]. Высокие дозы кортикостероидов являются препаратами первой линии для терапии аутоиммунных побочных эффектов у пациентов, получающих иммунотерапию. У ряда больных после иммунотерапии наблюдается стремительное прогрессирование заболевания, причины чего ещё неясны [83]. Клеточная иммунотерапия также может приводить к нарушению функции костного мозга и развитию миелосупрессии [84].

Нервная система. Опухоли головного мозга или его оболочек, в том числе и метастатические, могут значительно нарушать нейронные связи, что приводит к появлению когнитивного дефицита, двигательной/сенсорной дисфункции и к изменению личности. Рост опухоли вызывает отёк и дислокацию мозга, нарушение работы жизненно важных центров, результатом чего является прогрессирующий неврологический дефицит, параличи, судорожный синдром, нарушение когнитивных функций, угнетение сознания, в конечном итоге, остановка дыхания и сердечной деятельности из-за сдавления ствола мозга.

Функция мозга также может быть нарушена у пациентов без наличия опухоли или метастазов в головной мозг, при этом часто сообщается о дисфункции автономной нервной системы. Однако, помимо всего прочего, нарушение функции мозга может способствовать прогрессированию анорексии, а снижение питания влияет на многие другие физиологические и патофизиологические процессы [85, 86].

Серьёзное воздействие на пациентов с неизлечимым раком могут оказывать психологические и социальные факторы. Это проявляется в более чем трёхкратном повышении числа самоубийств среди ОП, чаще среди женщин [87]. Следует отметить, что эти показатели выше у ОП из неблагоприятной социальной среды. Ангедония и депрессия встречаются часто, влияя на общее благополучие, приверженность лечению и результаты, включая частоту летальных исходов [88]. Психические нарушения часто накладываются на соматические, усугубляя тяжесть каждого из них. Появляются исследования, в которых делаются выводы о том, что смертность от ЗНО определяется и психосоциальными факторами, связанными со стрессом [89, 90].

Результатам исследований роли психосоциальных аспектов при лечении ОП, включая эмоциональное и когнитивное благополучие, по-прежнему уделяется недостаточно внимания. Интеграция психосоциального компонента в систему оказания

помощи, включающая скрининг и целенаправленную терапию, а также доступ к качественной паллиативной помощи, улучшает эмоциональное благополучие и облегчает физические страдания пациентов и, безусловно, будет оказывать влияние на снижение показателей смертности ОП. Решающее значение будет иметь более глубокое понимание механизмов, лежащих в основе работы нейropsychологических систем, и понимание того, какое взаимное влияние оказывают друг на друга диссеминированный злокачественный процесс и работа нервной системы и психики.

**Метаболические нарушения и кахексия
при злокачественных новообразованиях /
Metabolic disorders and cachexia
in malignant neoplasms**

При появлении ЗНО изменяются энергетические потребности организма, и нарушается его метаболизм. Прогрессирующая и непроизвольная кахексия у пациентов с диссеминированным ЗНО является широко распространённым явлением [91]. Этот сложный синдром характеризуется отрицательным энергетическим балансом, обусловленным сочетанием повышенного расхода энергии и катаболизма со снижением аппетита и потребления калорий. Фатальным осложнением может быть саркопения, при котором наблюдается истощение в том числе и миокарда и/или межреберных мышц, что приводит к развитию тяжёлой сердечной и/или дыхательной недостаточности.

Электролитные нарушения и гипогликемия, которые часто наблюдаются в случаях тяжёлого истощения, могут усугублять риск появления фатальных аритмий. Кахексия также оказывает влияние на другие органы, включая головной мозг и иммунную систему. Основным следствием истощения тканей является нарушение иммунитета. С другой стороны, и головной мозг, и иммунная система, принимают участие в развитии кахексии [92, 93].

Развитие кахексии является следствием многих причин. В некоторых случаях к системным изменениям, которые увеличивают потребление энергии, приводит метаболизм опухоли. Например, высокий уровень секреции лактата опухолями может заставить печень преобразовывать лактат обратно в глю-

козу, что требует затрат энергии/цикл Кори/ и приводит к дальнейшему нарушению её функции. Степень кахексии при многих типах рака не коррелирует с объёмом опухоли. Многочисленные исследования в последнее время выявляют возможные молекулярные основы кахексии при некоторых типах рака. Всё чаще звучит тема о нарушении сигнализации трансформирующего фактора роста β (TGF β)⁴ и связанных с ним лигандов [94].

Например, фактор дифференцировки роста 15 (GDF15), цитокин семейства TGF β , является известным медиатором анорексии и потери веса, а повышенные уровни этого циркулирующего белка у пациентов с раком лёгких, как было показано, коррелируют с развитием кахексии [95, 96]. Сам по себе TGF β также может способствовать потере мышечной массы посредством индукции миостатина. Индукция сигнализации активин — другим лигандом семейства TGF β — также может оказывать аналогичное действие на мышечную массу.

В развитии кахексии играют роль высокие уровни цитокинов, включая TNF α , IL1 и IL6 [97, 98]. TNF α также может снижать аппетит за счёт продукции кортиколиберина (CRH). TGF β , IL1 и IL6 связаны с программами раковых клеток, отвечающих за метастазирование, что может объяснить, почему кахексия развивается чаще при метастатическом процессе, чем при первичной опухоли без метастазов.

**Нарушение функций организма в целом /
Impairment of the body's functions as a whole**

Когда мы говорим о причинах смерти от ЗНО, необходимо учитывать нарушение функций организма в целом, а не только нарушение деятельности отдельных систем. Такой анализ поможет нам понять случаи смерти от рака без наличия острой причины. Цитокины с их воздействием на иммунную систему, а также снижающие аппетит могут способствовать развитию кахексии. Поэтому опухоли влияют как на иммунную, так и на метаболическую функцию. Иммунная и нервная системы очень чувствительны к дефициту веществ; например, головной мозг имеет высокую потребность в глюкозе. Избыток молочной кислоты и нарушение функции почек могут приводить к системному ацидозу, угрожающему жизни, особенно у пациентов с ЗНО крови. Ситуация может

⁴ Трансформирующий фактор роста бета (*Transforming growth factor beta*) — белок (представитель цитокинов), который контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку и другие функции в большинстве клеток. Участвует в иммунном ответе, развитии раковых клеток, сердечно-сосудистых заболеваниях, сахарного диабета, синдромов Марфана, Лойеса-Дитса, болезни Паркинсона и синдрома приобретённого иммунодефицита.

усугубляться в результате проведения цитотоксической терапии, что приводит к синдрому лизиса опухоли, который может стать фатальным. Следовательно, метаболические нарушения и кахексия влияют на жизнедеятельность организма в целом. Со временем кумулятивный рост метаболических изменений, вызванных метастатическим поражением органов, хроническим изменением уровня цитокинов, постоянной генерацией опухолевых антигенов, агрессивной терапией и случайными инфекциями, приводит к истощению адаптивной иммунной системы и препятствует регенеративной способности многих органов, функция которых истощается [18]. Это многогранное истощение всей системы в конечном итоге приводит к летальному исходу.

**Зависят ли причины смерти
от локализации опухолевого процесса? /
Do the causes of death depend on the location
of the tumor process?**

Локализация первичной опухоли и метастатических очагов определяет разные сценарии прогрессирования болезни и ухудшения состояния больного.

Так, например, по данным *Chuong MD et al.*, при раке поджелудочной железы наиболее распространёнными причинами смерти, связанными со ЗНО, были печёночная недостаточность на фоне метастазов в печень (20,4%), метастазы в головной мозг (7,4%), метастазы в лёгкие (5,6%) и канцероматоз брюшины, вызвавший кишечную непроходимость (4,6%). Частой причиной смерти был сепсис (31,5%), без указания о приведшей к сепсису причине (известно, что частой причиной сепсиса является локальный рецидив и холангит) [99]. Другие исследования свидетельствуют о том, что частой причиной смерти пациентов с раком поджелудочной железы является, даже при наличии ограниченных удалённых метастазов, локальный или регионарный рецидив (56%) [35].

Но в основном причиной смерти ОП является прогрессирующая полиорганная недостаточность и истощение. На этот процесс, бесспорно, влияют и имеющиеся у ОП сопутствующие заболевания. Так, по данным патологоанатомов (*Карданова А. Т. и соав.*, 2020 г.) причинами смерти от ЗНО в большинстве случаев при различных локализациях явились: полиорганная недостаточность (74%), кровоте-

чение (12%), тромбоэмболия лёгочной артерии (8%), перитонит и сепсис (6%) случаев. Авторы отмечают, что спектр причин смерти при онкологической патологии обусловлен развитием органной или полиорганной недостаточности в зависимости от совокупности осложнений, часто несовместимых с жизнью, таких как обтурационная асфиксия, массивные кровотечения, тромбоэмболия лёгочной артерии, перитонит, сепсис [100].

Следует отметить, что практический опыт работы отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) городской больницы показывает, что наиболее частой причиной госпитализации в ОРИТ ОП паллиативного профиля является гиповолемия алиментарного генеза, результатом которой является нестабильная гемодинамика, гипотония и, как следствие, развитие полиорганной недостаточности за счёт низкого перфузионного давления в органах и тканях. В связи с этим возникает вопрос о профилактике данных состояний и, следовательно, о необходимости патронажа пациентов данной группы.

Заключение / Conclusion

Оказание помощи пациентам онкологического профиля с диссеминированным процессом является очень сложной задачей. Чаще всего эту задачу выполняют врачи по паллиативной помощи. При этом в практике встречаются случаи, когда пациенту требуется активная, или даже интенсивная, терапия при наличии острого состояния. Чтобы принять решение, необходимо поставить правильный диагноз, ориентироваться в происходящих событиях на фоне прогрессирования ЗНО. Кроме того, даже паллиативная/симптоматическая терапия не может эффективно проводиться без учёта патогенеза развития любого тягостного симптома. Поэтому необходимо преумножение знаний для понимания происходящих патологических процессов в организме больного человека даже на поздней стадии болезни с целью выбора правильной стратегии оказания помощи. Это требует от нас тщательного наблюдения за больным, изучения и понимания причин и механизмов, приводящих к ухудшению его состояния и летальному исходу, знания сценариев развития событий в зависимости от локализации опухоли и её метастазов, потенциальных осложнений противоопухолевой терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Введенская Е. С., Мольков А. М. — концепция статьи, написание текста, обзор литературы, утверждение окончательного варианта статьи; Введенская Е. С. — редактирование.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Введенская Елена Станиславовна — к. м. н., врач-онколог, ГАУЗ НО «НИИКО» Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; член профильной комиссии по паллиативной помощи Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация

Автор ответственный за переписку

e-mail: elenavveden@mail.ru

ORCID ID: 0009-0005-2009-3624

РИНЦ SPIN-код: 2378-8505

Мольков Александр Михайлович — анестезиолог-реаниматолог высшей категории, заведующий отделением анестезиологии и реанимации, анестезиолог отделения паллиативной специализированной медицинской помощи, ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница №28 Московского района г. Нижнего Новгорода»; ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Нижний Новгород, Российская Федерация

e-mail: malevich.83@mail.ru

ORCID: 0009-0008-3922-8324

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

Vvedenskaya ES, Molkov AM — article concept, writing the text, literature review, approval of the final version of the article; Vvedenskaya ES — editing.

ABOUT THE AUTHORS

Elena S. Vvedenskaya — Cand. Sci. (Med.), oncologist, Research Institute of Clinical Oncology «Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary»; member of the specialized commission on palliative care of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: elenavveden@mail.ru

ORCID ID: 0009-0005-2009-3624

RSCI SPIN-code: 2378-8505

Aleksandr M. Molkov — anesthesiologist-resuscitator of the highest category, head of the department of anesthesiology and resuscitation, anesthesiologist of the department of palliative specialized medical care, City Clinical Hospital No. 28 of the Moskovsky District of Nizhny Novgorod; assistant of the department of anesthesiology, resuscitation and transfusiology of the Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

e-mail: malevich.83@mail.ru

ORCID ID: 0009-0008-3922-8324

Список литературы / References

- Boire A, Burke K, Cox TR, et al. Why do patients with cancer die? *Nat Rev Cancer*. 2024; 24(8):578-589. doi: 10.1038/s41568-024-00708-4
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации, Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 14.04.2025 № 208н/243н «Об утверждении Положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation and the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation dated April 14, 2025, No. 208n/243n "On Approval of the Regulation on the Organization of Palliative Care, Including the Procedure for Interaction between Medical Organizations, Social Services Organizations, Public Associations, and Other Non-Profit Organizations Operating in the Field of Healthcare". (In Russ.).] Доступно по: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202505290031>. Ссылка активна на 05.01.2026.
- Чеченин Г.И., Жилина Н.М., Дуреев В.Н., Крипальский Л.Н. Проблемы достоверности медико-статистических данных о смертности и общей заболеваемости населения по компьютерным базам данных. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2016; 6. [Chechenin G.I., Zhilina N.M., Dureev V.N., Kripalskiy L.N. Problems related to validity of population mortality statistics in computer databases. *Social aspects of population's health*. 2016; 6. doi:10.21045/2071-5021-2016-52-6-1 (In Russ.).] Доступно по: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/786/30/lang.ru/>. Ссылка активна на 05.01.2026. doi:10.21045/2071-5021-2016-52-6-1.
- Сабгайда Т.П., Семенова В.Г., Евдокushкина Г.Н., и др. Модификация причины смерти при статистическом учете смертности. *Социальные аспекты здоровья населения*, 37(3), Article 3. [Sabgaida T.P., Semenova V.G., Evdokushkina G.N., et al. Modification of the cause of death in statistical recording of mortality. *Social Aspects of Population Health*, 37(3), Article 3. (In Russ.).] Доступно по: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/564/30/lang.ru/>. Ссылка активна на 05.01.2026.
- Вайсман Д. Ш., Никитин С. В., Погорелова Э. И., и др. Повышение достоверности кодирования внешних причин смерти. *ВНМТ*. 2006. №1. [Weisman D. Sh., Nikitin S. V., Pogorelova E. I., Sekrieru E. M., Khromushin V. A. Increasing the reliability of coding external causes of death. *VNMT*. 2006; 1. (In Russ.).] Доступно по <https://cyberleninka.ru/article/n/povyshenie-dostovernosti-kodirovaniya-vneshnih-prichin-smerti>. Ссылка активна на 05.01.2026.

6. Черкасов С.Н., Михайлов Д.Ю., Берсенева Е.А. Проблемы кодирования смертности. Актуальные вопросы современной медицины. Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. № 6. г. Екатеринбург. - НН: ИЦРОН, 2019. 30 с. [Cherkasov S.N., Mikhailov D.Yu., Berseneva E.A. Problems of mortality coding. Current issues of modern medicine. Collection of scientific papers based on the results of the international scientific and practical conference. No. 6. Yekaterinburg. - NN: ITsRON, 2019. 30 p. (In Russ.).] Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/povyshenie-dostovernosti-kodirovaniya-vneshnih-prichin-smerti>. Ссылка активна на 05.01.2026.
7. Riihimäki M, Hemminki A, Fallah M, et al. Metastatic sites and survival in lung cancer. *Lung Cancer*. 2014 Oct 1; 86(1):78–84. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.07.020.
8. Wheatley-Price P, Blackhall F, Thatcher N. The influence of sex in non-small cell lung cancer. *Onkologie*. 2009 Oct; 32(10):547–8. doi: 10.1159/000235609.
9. Abu-Sbeih H, Faleck DM, Ricciuti B, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Preexisting Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Oncol*. 2020 Feb 2; 38(6):576. doi: 10.1200/JCO.19.01674.
10. Neugut AI, Matasar M, Wang X, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for colon cancer and survival among the elderly. *J Clin Oncol*. 2006 May 20; 24(15):2368–75. doi: 10.1200/JCO.2005.04.5005.
11. Sullivan DR, Chan B, Lapidus JA, et al. Association of Early Palliative Care Use With Survival and Place of Death Among Patients with Advanced Lung Cancer Receiving Care in the Veterans Health Administration. *JAMA Oncol*. 2019 Dec 1; 5(12):1702–9. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.3105.
12. Sallnow L, Smith R, Ahmedzai SH, et al. Report of the Lancet Commission on the Value of Death: bringing death back into life. *The Lancet*. 2022 Feb 26; 399(10327):837–84. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02314-X.
13. Abdel-Karim IA, Sammel RB, Prange MA. Causes of death at autopsy in an inpatient hospice program. *J Palliat Med*. 2007 Aug; 10(4):894–8. doi: 10.1089/jpm.2006.0240.
14. Pautex S, Vayne-Bossert P, Jamme S, et al. Anatomopathological causes of death in patients with advanced cancer: association with the use of anticoagulation and antibiotics at the end of life. *J Palliat Med*. 2013 16(6):669–74. doi: 10.1089/jpm.2012.0369.
15. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007 Mar; 5(3):632–4. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x.
16. Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood*. 2018 Feb 22; 131(8):845–54. doi: 10.1182/blood-2017-10-804096.
17. Anker MS, Sanz AP, Zamorano JL, et al. Advanced cancer is also a heart failure syndrome: a hypothesis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021 Jun 1; 12(3):533. doi: 10.1002/jcsm.12694.
18. Asdahl PH, Sundbøll J, Adelborg K, et al. Cardiovascular events in cancer patients with bone metastases-A Danish population-based cohort study of 23,113 patients. *Cancer Med*. 2021 Jul 1; 10(14):4885–95. doi: 10.1002/cam4.4027.
19. Sinn DH, Cho JY, Gwak GY, et al. Different survival of Barcelona clinic liver cancer stage C hepatocellular carcinoma patients by the extent of portal vein invasion and the type of extrahepatic spread. *PLoS One*. 2015 Apr 29; 10(4) doi: 10.1371/journal.pone.0124434.
20. Zisman A, Wieder JA, Pantuck AJ, et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension: biology, role of nephrectomy and response to immunotherapy. *J Urol*. 2003 Mar 1; 169(3): 909–16. doi: 10.1097/01.ju.0000045706.35470.1e.
21. Suárez C, Fernández-Alvarez V, Hamoir M, et al. Carotid blowout syndrome: modern trends in management. *Cancer Manag Res*. 2018 10:5617. doi: 10.2147/CMAR.S180164.
22. Lin AL, Avila EK. Neurologic Emergencies in the Cancer Patient: Diagnosis and Management. *J Intensive Care Med*. 2017 Feb 1; 32(2):99. doi: 10.1177/0885066615619582.
23. Gamburg ES, Regine WF, Patchell RA, et al. The prognostic significance of midline shift at presentation on survival in patients with glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Dec 1; 48(5):1359–62. doi: 10.1016/s0360-3016(00)01410-3.
24. Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology*. 2001 Jun 26; 56(12): 1746–8. doi: 10.1212/wnl.56.12.1746.
25. Mastall M, Wolpert F, Gramatzki D, et al. Survival of brain tumour patients with epilepsy. *Brain*. 2021 Dec 16; 144(11):3322–7. doi: 10.1093/brain/awab188.
26. Steindl A, Yadavalli S, Gruber KA, et al. Neurological symptom burden impacts survival prognosis in patients with newly diagnosed non-small cell lung cancer brain metastases. *Cancer*. 2020 Oct 1; 126(19):4341–52. doi: 10.1002/cncr.33085.
27. Girard N, Deshpande C, Lau C, et al. Comprehensive histologic assessment helps to differentiate multiple lung primary nonsmall cell carcinoma from metastases. *Am J Surg Pathol*. 2009 Dec; 33(12):1752–64. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181b8cf03.
28. Lee P, Weerasuriya DK, Lavori PW et al. Metabolic Tumor Burden Predicts for Disease Progression and Death in Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Oct 1; 69(2): 328–33. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.04.036.
29. Kookoolis AS, Puchalski JT, Murphy TE, et al. Mortality of Hospitalized Patients with Pleural Effusions. *J Pulm Respir Med*. 2014; 4(3):184. doi: 10.4172/2161-105X.1000184.
30. Cousins SE, Tempest E, Feuer DJ. Surgery for the resolution of symptoms in malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 Jan 4; 2016(3) doi: 10.1002/14651858.CD002764.pub2/full.
31. Baker ML, Yamamoto Y, Perazella MA, et al. Mortality after acute kidney injury and acute interstitial nephritis in patients prescribed immune checkpoint inhibitor therapy. *J Immunother Cancer*. 2022 Mar 1; 10(3): e004421. doi: 10.1136/jitc-2021-004421.
32. Bhav P, Buckle A, Sandhu S, Sood S. Mortality due to immunotherapy related hepatitis. *J Hepatol*. 2018 Oct 1; 69(4):976–8. doi: 10.1016/j.jhep.2018.06.012.
33. Lameire NH, Flombaum CD, Moreau D, Ronco C. Acute renal failure in cancer patients. *Ann Med*. 2005 37(1):13–25. doi: 10.1080/07853890510007205.
34. Ries F, Klastersky J. Nephrotoxicity induced by cancer chemotherapy with special emphasis on cisplatin toxicity. *Am J Kidney Dis*. 1986 8(5): 368–79. doi: 10.1016/s0272-6386(86)80112-3.
35. Seible, D.M. et al. The Impact of Local Disease Progression in Pancreatic Cancer at the End of Life. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Volume 93, Issue 3, E119. Available from [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(15\)01581-3/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(15)01581-3/fulltext). Accessed 05.01.2026.
36. Wong JL, Evans SE. Bacterial Pneumonia in Patients with Cancer: Novel Risk Factors and Management. *Clin Chest Med*. 2017 Jun 1; 38(2):263–77. doi: 10.1016/j.ccm.2016.12.005.
37. Lee LYW, Cazier JB, Angelis V, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *The Lancet*. 2020 Jun 20; 395(10241):1919–26. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31173-9.
38. Donovan PJ, Achong N, Griffin K, et al. PTHrP-mediated hypercalcemia: causes and survival in 138 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 May 1; 100(5):2024–9. doi: 10.1210/jc.2014-4250.
39. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol*. 2013 19(6):829–37. doi: 10.3748/wjg.v19.i6.829.
40. Burtis WJ, Brady TG, Orloff JJ, et al. Immunochemical characterization of circulating parathyroid hormone-related protein in patients with humoral hypercalcemia of cancer. *N Engl J Med*. 1990 Apr 19; 322(16):1106–12. doi: 10.1056/NEJM199004193221603.
41. Ellison DH, Berl T. The Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *N Engl J Med*. 2007 May 17; 356(20):2064–72. doi: 10.1056/NEJMcp066837.
42. Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, et al. Paraneoplastic Neurologic Syndrome in the PNS Euronetwork Database: A European Study From 20 Centers. *Arch Neurol*. 2010 Mar 1; 67(3):330–5. doi: 10.1001/archneurol.2009.341.
43. Кирьянова Е.М., Сальникова Л.И. Клинический случай анти-NMDA-рецепторноо энцефалита. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2023; Том 33, 4: 81-89. [Kiryanova E.M., Salnikova L.I. Clinical case of anti-NMDA-receptor encephalitis. *Social and Clinical Psychiatry*. 2023; Vol. 33, 4: 81-89. (In Russ.).]
44. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2010 85(9):838–54. doi: 10.4065/mcp.2010.0099.
45. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018 Dec 1; 4(12):1721. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.3923.

46. Feng S, Coward J, McCaffrey E, et al. Pembrolizumab-Induced Encephalopathy: A Review of Neurological Toxicities with Immune Checkpoint Inhibitors. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017 Nov 1; 12(11):1626–35. doi: 10.1016/j.jtho.2017.08.007.]
47. Coustal C, Vanoverschelde J, Quantin X, et al. Prognosis of immune checkpoint inhibitors-induced myocarditis: a case series. *J Immunother Cancer*. 2023 May 1; 11(5):e004792. doi: 10.1136/jitc-2022-004792.
48. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006 May 15;106(10):2258–66. doi: 10.1002/cncr.21847
49. Ghanavat M, Ebrahimi M, Rafieemehr H, et al. Thrombocytopenia in solid tumors: Prognostic significance. *Oncol Rev*. 2019 13(1):43–8. doi: 10.4081/oncol.2019.413.
50. Agarwal MA, Sridharan A, Pimentel RC, et al. Ventricular Arrhythmia in Cancer Patients: Mechanisms, Treatment Strategies and Future Avenues. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2023 12 doi: 10.15420/aer.2023.04.
51. Zafar A, Drobni ZD, Mosarlar R, et al. The Incidence, Risk Factors, and Outcomes With 5-Fluorouracil–Associated Coronary Vasospasm. *JACC CardioOncol*. 2021 Mar 1;3(1):101–9. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.005.
52. Polk A, Shahmarvand N, Vistisen K, et al. Incidence and risk factors for capecitabine-induced symptomatic cardiotoxicity: a retrospective study of 452 consecutive patients with metastatic breast cancer. *BMJ Open*. 2016 Oct 1; 6(10):e012798. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012798. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/6/10/e012798>. Accessed 05.01.2026.
53. O'Brien ME, Borthwick A, Rigg A, et al. Mortality within 30 days of chemotherapy: a clinical governance benchmarking issue for oncology patients. *Br J Cancer*. 2006;95(12):1632–1636. doi: 10.1038/sj.bjc.6603498
54. Kuciejewski A, Banerji U, Walsh G, et al. (2006) A study of factors determining outcome of patients receiving third line chemotherapy for metastatic breast cancer: The Royal Marsden Hospital experience. *J Clin Oncol* 24, 657–657(2006). doi: 10.1200/jco.2006.24.18_suppl.657
55. Safdar A, Bodey G, Armstrong D. (2011). Infections in Patients with Cancer: Overview. In: Safdar, A. (eds) Principles and Practice of Cancer Infectious Diseases. *Current Clinical Oncology*. Humana Press, Totowa, NJ. doi: 10.1007/978-1-60761-644-3_1
56. Foster DS, Jones RE, Ransom RC, et al. The evolving relationship of wound healing and tumor stroma. *JCI Insight*. 2018 Sep 9;3(18) doi: 10.1172/jci.insight.99911.
57. Park SJ, Bejar R. Clonal Hematopoiesis in Cancer. *Exp Hematol*. 2020 Mar 1;83:105. doi: 10.1016/j.exphem.2020.02.001.
58. Liebman HA. Thrombocytopenia in cancer patients. *Thromb Res*. 2014 133(Suppl 2). doi: 10.1016/S0049-3848(14)50011-4.
59. Романенко Н.А., Алборов А.Э., Бессмелтцев С.С. и др. Патогенетическая и заместительная коррекция анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями. *Онкогематология*. 2020; 15(3):95–106. [Romanenko N.A., Alborov A.E., Bessmeltsev S.S., et al. Pathogenetic and substitution correction of anemia in patients with malignant neoplasms. *Oncohematology*. 2020; Vol. 15. 3:95–106. (In Russ.).] doi: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-95-106.
60. Chakraborty R, Rybicki L, Nakashima MO, Dean RM, Faiman BM, Samaras CJ, et al. Characterisation and prognostic impact of immunoparesis in relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2020 Jun 1; 189(6):1074–82. doi: 10.1111/bjh.16488.
61. Allen BM, Hiam KJ, Burnett CE, et al. Systemic dysfunction and plasticity of the immune macroenvironment in cancer models. *Nature Medicine*. 2020 May 25;26(7):1125–34. doi: 10.1038/s41591-020-0892-6. 2020 26:7.
62. Munn DH, Bronte V. Immune suppressive mechanisms in the tumor microenvironment. *Curr Opin Immunol*. 2016 Apr 1; 39:1–6. doi: 10.1016/j.coi.2015.10.009.
63. Valvani A, Martin A, Devarajan A, Chandy D. Postobstructive pneumonia in lung cancer. *Ann Transl Med*. 2019 Aug; 7(15):357. doi: 10.21037/atm.2019.05.26.
64. Wu X, Li Z, Cao J, et al. The association between major complications of immobility during hospitalization and quality of life among bedridden patients: A 3 month prospective multi-center study. *PLoS One*. 2018 Oct 1;13(10) doi: 10.1371/journal.pone.0205729.
65. Kasthuri RS, Taubman MB, Mackman N. Role of Tissue Factor in Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 Oct 10; 27(29):4834. doi: 10.1200/JCO.2009.22.6324.
66. Wade JC. Viral Infections in Patients with Hematological Malignancies. *Hematology*. 2006 Jan 1; 2006(1):368–74. doi: 10.1182/asheducation-2006.1.368.
67. Kuter DJ. Treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with non-hematologic malignancies. *Haematologica*. 2022 Jun 6; 107(6):1243. doi: 10.3324/haematol.2021.279512.
68. Rodgers GM, Becker PS, Blinder M, Cella D, Chanan-Khan A, Cleeland C, et al. Cancer- and chemotherapy-induced anemia. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012 May 1;10(5):628–53. doi: 10.6004/jnccn.2012.0064.
69. Neshler L, Rolston KVI. The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia. *Infection*. 2014 Aug 23; 42(1):5–13. doi: 10.1007/s15010-013-0525-9.
70. Blijlevens NMA, Logan RM, Netea MG. Mucositis: from febrile neutropenia to febrile mucositis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009 May 1; 63(Suppl_1):i36–40. doi: 10.1093/jac/dkp081.
71. Petrelli F, Bukovec R, Perego G, Luisa R, Luciani A, Zaniboni A, et al. Association of steroid use with survival in solid tumours. *Eur J Cancer*. 2020 Dec 1; 141:105–14. doi: 10.1016/j.ejca.2020.09.020.
72. Rolston KVI. Infections in Cancer Patients with Solid Tumors: A Review. *Infect Dis Ther*. 2017 Mar 1; 6(1):69–83. doi: 10.1007/s40121-017-0146-1.
73. Eisenstein TK. The Role of Opioid Receptors in Immune System Function. *Front Immunol*. 2019 Dec 20; 10:485158. doi: 10.3389/fimmu.2019.02904.
74. Böll B, Schalk E, Buchheidt D, Hasenkamp J, Kiehl M, Kiderlen TR, et al. Central venous catheter–related infections in hematology and oncology: 2020 updated guidelines on diagnosis, management, and prevention by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2021 Jan 1; 100(1):239. doi: 10.1007/s00277-020-04286-x.
75. Ruiz-Giardin JM, Ochoa Chamorro I, Velázquez Riós L, Jaqueti Aroca J, García Arata MI, Sanmartín López JV, et al. Blood stream infections associated with central and peripheral venous catheters. *BMC Infectious Diseases*. 2019 Oct 15;19(1):1–9. doi: 10.1186/s12879-019-4505-2. 2019 19:1
76. Топузов Э.Э., Васильев Я.И., Марова Н.Г., Фаршатов А.Г. Анализ причин удаления имплантируемых подкожных венозных порт-систем: ретроспективное наблюдательное исследование. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2025;(3):204–212. [Topuzov E.E., Vasilev Ya.I., Marova N.G., Farshatov A.G. Analysis of reasons for removal of totally implantable central venous port systems: a retrospective observational study. *Annals of Critical Care by A.I.Saltanov*. 2025; 3:204–212. (In Russ.).] doi:10.21320/1818-474X-2025-3-204-212.
77. Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014 Jul 10; 124(2):188–95. doi: 10.1182/blood-2014-05-552729.
78. Brahmer JR, Long GV, Hamid O, et al. Safety profile of pembrolizumab monotherapy based on an aggregate safety evaluation of 8937 patients. *Eur J Cancer*. 2024 Jan 11;113530. doi: 10.1016/j.ejca.2024.113530.
79. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2019 Oct 17; 381(16):1535–46. doi: 10.1056/nejmoa1910836.
80. Vozy A, De Martin E, Johnson DB, et al. Increased reporting of fatal hepatitis associated with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer*. 2019 Dec 1;123:112–5. doi: 10.1016/j.ejca.2019.09.022.
81. Palaskas N, Lopez-Mattei J, Durand JB, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis: Pathophysiological Characteristics, Diagnosis, and Treatment. *J Am Heart Assoc*. 2020 Jan 21;9(2) doi: 10.1161/JAHA.119.013757.
82. Janssen JBE, Leow TYS, Herbschleb KH, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-related Guillain-Barré Syndrome: A Case Series and Review of the Literature. *J Immunother*. 2021 Sep 1;44(7):276–82. doi: 10.1097/CJI.0000000000000364.
83. Camelliti S, Le Noci V, Bianchi F, et al. Mechanisms of hyperprogressive disease after immune checkpoint inhibitor therapy: what we (don't) know. *J Exp Clin Cancer Res*. 2020 Dec 1;39(1) doi: 10.1186/s13046-020-01721-9.
84. Kitamura W, Asada N, Naoi Y, et al. Bone marrow microenvironment disruption and sustained inflammation with prolonged haematologic toxicity after CAR T-cell therapy. *Br J Haematol*. 2023 Jul 1;202(2):294–307. doi: 10.1111/bjh.18747.

85. Akechi T, Nakano T, Akizuki N, Okamura M, Sakuma K, Nakanishi T, et al. Somatic Symptoms for Diagnosing Major Depression in Cancer Patients. *Psychosomatics*. 2003 May 1;44(3):244–8. doi: 10.1176/appi.psy.44.3.244.
86. Nho JH, Kim SR, Kwon YS. Depression and appetite: predictors of malnutrition in gynecologic cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2014 Oct 3; 22(11):3081–8. doi: 10.1007/s00520-014-2340-y.
87. Bowden MB, Walsh NJ, Jones AJ, et al. Demographic and clinical factors associated with suicide in gastric cancer in the United States. *J Gastrointest Oncol*. 2017 Oct 1;8(5):897–901. doi: 10.21037/jgo.2017.08.02.
88. Pinquart M, Duberstein PR. Depression and cancer mortality: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2010 Nov;40(11):1797–810. doi: 10.1017/S0033291709992285
89. Chida Y, Hamer M, Wardle J, Steptoe A. Do stress-related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival? *Nature Clinical Practice Oncology*. 2008 May 20;5(8):466–75. doi: 10.1038/npcncl134.2008.5:8
90. He XY, Gao Y, Ng D, Michalopoulou E, George S, Adrover JM, et al. Chronic stress increases metastasis via neutrophil-mediated changes to the microenvironment. *Cancer Cell*. 2024 Mar 11;42(3):474–486.e12. : 10.1016/j.ccell.2024.01.013.
91. Baracos VE, Martin L, Korc M, et al. Cancer-associated cachexia. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Jan 18; 4:1. doi: 10.1038/nrdp.2017.105.
92. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011 May;12(5): 489–95. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7.
93. Greco SH, Tomkötter L, Vahle AK, et al. TGF- β Blockade Reduces Mortality and Metabolic Changes in a Validated Murine Model of Pancreatic Cancer Cachexia. *PLoS One*. 2015 Jul 14;10(7):e0132786. doi: 10.1371/journal.pone.0132786.
94. Алиева А.М., Резник Е.В., Пинчук Т.В., и др. Фактор дифференцировки роста – 15 (GDF-15) как биологический маркер при сердечной недостаточности. *Архивъ внутренней медицины*. 2023;13(1):14–23. [Alieva A.M., Reznik E.V., Pinchuk T.V., et al. Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) is a Biological Marker in Heart Failure. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2023; 13(1):14–23. (In Russ.).] doi: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23.
95. Al-Sawaf O, Weiss J, Skrzypski M, et al. Body composition and lung cancer-associated cachexia in TRACERx. *Nat Med*. 2023 Apr 12; 29(4):846–58. doi: 10.1038/s41591-023-02232-8.
96. Barton BE, Murphy TF. Cancer cachexia is mediated in part by the induction of IL-6-like cytokines from the spleen. *Cytokine*. 2001 Dec 21;16(6):251–7. doi: 10.1006/cyto.2001.0968.
97. Webster JM, Kempen LJAP, Hardy RS, Langen RCJ. Inflammation and Skeletal Muscle Wasting During Cachexia. *Front Physiol*. 2020 Nov 19; 11:597675. doi: 10.3389/fphys.2020.597675.
98. Chuong MD, Herrera R, Ucar A, et al. Causes of Death Among Patients With Initially Inoperable Pancreas Cancer After Induction Chemotherapy and Ablative 5-fraction Stereotactic Magnetic Resonance Image Guided Adaptive Radiation Therapy. *Adv Radiat Oncol*. 2022 Sep 25; 8(1):101084. doi: 10.1016/j.adro.2022.101084.
99. Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S, et al. Is the long-term survival rate improved by preoperative irradiation prior to Whipple's procedure for adenocarcinoma of the pancreatic head? *Arch Surg*. 1994;129:1075–1080. doi: 10.1001/archsurg.1994.01420340089017.
100. Карданова А.Т., Механикова П.И., Сладковский Г.В. Анализ летальных исходов вреда онкобольных военнослужащих. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2020;39.1–2S:85–87. [Kardanova A.T., Mekhanikova P.I., Sladkovsky G.V. Analysis of fatal outcomes among military personnel with cancer. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020; 39.1–2S:85–87 (In Russ.).] doi: 10.17816/rmmar43364.