

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

MD-ONCO

ЛЕЙОМИОСАРКОМА НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ

ЭФФЕКТИВНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЛЕКСНОГО
ПОДХОДА В ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОЭНДОКРИННОГО
РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

РОЛЬ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ В ЛЕЧЕНИИ
БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ
РЕФРАКТЕРНОГО ТЕЧЕНИЯ

МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЙ НЕПРЕРЫВНЫЙ ПОДХОД
К ОБЕЗБОЛИВАНИЮ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

ВОПРОСЫ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ
ПРИ ЛИМФОМАХ У ДЕТЕЙ



WOO YOUNG MEDICAL

МИРОВОЙ ЛИДЕР РЕВОЛЮЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДОСТАВКИ ИНФУЗИИ

WOO YOUNG MEDICAL (Корея) – производитель современных профессиональных медицинских устройств, микроинфузионных помп Accufuser® одноразового применения и мобильных электронных помпы Accumate®.

WOO YOUNG MEDICAL - обладатель премии «World Class Product of Korea», которая присуждается за производство качественных продуктов, завоевавших имя на мировом рынке. Продукция WOO YOUNG MEDICAL занимает 37% мирового рынка изделий для инфузионной терапии.

Микроинфузионные помпы Accufuser® применяются для противоопухолевой лекарственной терапии, послеоперационного обезболивания и терапии хронического болевого синдрома и антибиотикотерапии.

www.wooyoungmed.com

www.wooyoungmed.ru



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

MD-ONCO

Главная задача журнала «MD-Onco» – публикация современной информации о проведенных клинических, клинико-экспериментальных и фундаментальных научных работах, диагностике и лечении онкологических заболеваний, а также вспомогательных материалов по всем актуальным проблемам, лежащим в плоскости тематики журнала.

Цель издания – информировать врачей разных специальностей, которые оказывают консультативную и лечебную помощь больным с онкологическими заболеваниями, о современных достижениях в этой области, включая новейшие методы диагностики и лечения опухолей, а также злокачественных заболеваний системы крови. Журнал является междисциплинарным научным изданием, объединяющим врачей различных специальностей – онкологов, хирургов, лучевых терапевтов, анестезиологов-реаниматологов, гематологов, клинических фармакологов, патологов, молекулярных биологов и др. – для создания комплексного междисциплинарного подхода к терапии в целях повышения эффективности лечения пациентов с онкологическими заболеваниями.

1
TOM 2
2022

Основан в 2021 г.

Учредитель: М.М. Давыдов

Адрес редакции

и издательства:

115478, Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15,
НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
E-mail: abv@abvpress.ru.

www.abvpress.ru

Статьи направлять по адресу:
larionova1951@yandex.ru
Ларионовой
Вере Борисовне

Редактор **Е.М. Печерская**

Корректор **Т.Н. Помилуйко**

Дизайн и верстка:

Е.В. Степанова

Служба подписки
и распространения

И.В. Шургаева

base@abvpress.ru

Руководитель
проекта

А.В. Донских

a.donskih@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций, ПИ № ФС 77–81466 от 03.08.2021 г.

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «MD-Onco» обязательна.

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.

ISSN 2782-3202 (Print)

MD-Onco. 2022.

Том 2, № 1. 1–80.

Сдано в печать: 01.03.2022.

© ООО «ИД «АБВ-пресс»,
2022

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор».

127273, Москва,
Сигнальный проезд, 19

Тираж 3500 экз. Бесплатно.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Давыдов Михаил Михайлович, д.м.н., хирург-онколог, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), руководитель онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя» (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Зейналова Первин Айдыновна, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), заместитель директора онкологического центра, заведующая отделением онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя», член Многонациональной ассоциации поддерживающей помощи при раке (MASCC), член правления региональной общественной организации «Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии» (RASSC) (Москва, Россия)

Мудунов Али Мурадович, д.м.н., онколог, нейрохирург, хирург-онколог, профессор РАН, профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), заведующий отделением опухолей головы и шеи Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя» (Москва, Россия)

Феденко Александр Александрович, д.м.н., заместитель директора по лекарственному лечению Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя», исполнительный директор Восточно-Европейской группы по изучению сарком (EESG), эксперт Европейского общества клинических онкологов (ESMO) по лечению сарком и GIST, Российского общества клинических онкологов (RUSSCO), член Американского общества клинических онкологов (ASCO) и Онкологического общества по опухолям соединительной ткани (CTOS) (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ларионова Вера Борисовна, д.м.н., профессор, член Многонациональной ассоциации поддерживающей помощи при раке (MASCC), заместитель председателя ассоциации по научному и перспективному развитию региональной общественной организации «Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии» (RASSC) (Москва, Россия)

ПОМОЩНИК ОТВЕТСТВЕННОГО СЕКРЕТАРЯ

Рябухина Юлия Евгеньевна, к.м.н., врач-гематолог, онколог онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя» (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**Онкология головы и шеи**

Кутукова Светлана Игоревна, к.м.н., доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Пужеду Роберто, профессор, оториноларинголог, Clínica ORL (Кальяри, Италия)

Торакоабдоминальная онкология

Акбаров Алек Н., доктор медицины, торакальный хирург, медицинский директор по торакальной хирургии, Caromont Heart (Гастония, США)

Аллахвердиев Ариф Керимович, д.м.н., профессор, заведующий отделом торакоабдоминальной хирургии ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

Онкогинекология

Аминова Лиана Назимовна, к.м.н., заслуженный врач Республики Башкортостан, заведующая отделением онкогинекологии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Галлямов Эдуард Абдулхаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Гущин Вадим Викторович, доктор медицины, хирург, Медицинский центр Мерсу (Балтимор, США)

Онкоурология

Панахов Анар Давудович, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Фигурин Константин Михайлович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Гшвенд Юрген, профессор, Университетская клиника Рехтс дер Изар (Мюнхен, Германия)

Онкоколопроктология

Невольских Алексей Алексеевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по лечебной работе Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Расулов Арсен Османович, д.м.н., профессор, лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, заведующий отделением колопроктологии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Теккис Пэрис, профессор, хирург, консультант по колопроктологии, Royal Marsden (Лондон, Великобритания)

Онкология костных тканей и кожных покровов

Кулага Андрей Владимирович, к.м.н., врач-хирург 3-го хирургического отделения общей онкологии ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

Мусаев Эльмар Расимович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделением опухолей костей, кожи, мягких тканей Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Тепляков Валерий Вячеславович, д.м.н., профессор, заведующий отделением онкологической ортопедии комбинированных методов лечения ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Онкогематология

Исхаков Эльдор Джасурович, д.м.н., профессор, главный гематолог Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, заместитель директора по лечебной работе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)

Клясова Галина Александровна, д.м.н., профессор, заведующая научно-клинической лабораторией клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Мутлу Арат, профессор, директор отделения ТТСК для взрослых группы больниц Флоренс Найтингейл (Турция)

Анестезиология и реанимация

Горобец Евгений Соломонович, д.м.н., профессор, главный научный консультант отделения реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Кричевский Лев Анатольевич, д.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

Груздев Вадим Евгеньевич, к.м.н., врач высшей категории, заведующий отделением анестезиологии и реанимации Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Ультразвуковая диагностика

Аллахвердиева Гонча Фарид Кызы, д.м.н., врач ультразвуковой диагностики Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Куайя Эмилио, доктор медицины, профессор, радиолог, заведующий кафедрой радиологии Университета Падуи (Италия), директор программы резидентуры по радиологии в Университете Падуи (Италия), почетный консультант по радиологии Эдинбургского университета (Великобритания)

Чекалова Марина Альбертовна, д.м.н., профессор кафедры рентгенологии и ультразвуковой диагностики Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (Москва, Россия)

Противоопухолевая терапия

Мария Дель Гранде, врач-онколог, Институт онкологии Южной Швейцарии (Швейцария)

Чекини Дженнет Ашировна, к.м.н., врач-онколог, заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Клиническая иммунология

Гривцова Людмила Юрьевна, д.б.н., д.м.н., руководитель отдела лабораторной медицины Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Молекулярная генетика и клеточные технологии

Любченко Людмила Николаевна, д.м.н., заведующая отделом молекулярной генетики и клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Детская онкология

Ахаладзе Дмитрий Гурамович, к.м.н., врач-хирург, заведующий отделом торакоабдоминальной хирургии Института онкологии и детской хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Валиев Тимур Теймуразович, д.м.н., заведующий детским отделением химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Керимов Полад Акшин оглы, д.м.н., ведущий научный сотрудник хирургического отделения №2 отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алиев Мамед Багир Джавад оглы, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, советник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Давыдов Михаил Иванович, д.м.н., хирург-онколог, профессор, академик РАН, главный онколог клиники «МЕДСИ», член Европейского и Американского обществ хирургов, Международного общества хирургов (Москва, Россия)

Канер Дмитрий Юрьевич, к.м.н., главный врач ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы», член Московского онкологического общества (Москва, Россия)

Каприн Андрей Дмитриевич, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный врач Российской Федерации, академик РАО, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, директор Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, главный внештатный онколог Минздрава России (Москва, Россия)

Кит Олег Иванович, д.м.н., профессор, врач-хирург, онколог, член-корреспондент РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Левченко Евгений Владимирович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, онколог, торакальный хирург, детский хирург, заведующий хирургическим торакальным отделением, заведующий научным отделением торакальной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Парханов Владимир Алексеевич, д.м.н., академик РАН, российский хирург, Герой Труда Российской Федерации, заслуженный врач Российской Федерации, лауреат Государственной премии Российской Федерации, главный врач ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края (Краснодар, Россия)

Строяковский Даниил Львович, к.м.н., заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

Чойнзонов Евгений Лхаматирович, д.м.н., профессор, академик РАН, член Президиума РАН, ученый-клиницист, общественный деятель, лауреат Государственной премии Российской Федерации в области науки и технологий, директор НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск, Россия)

QUARTERLY PEER-REVIEWED
SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

MD-ONCO

The main objective of the MD-Onco journal is publication of up-to-date information on clinical, experimental and basic scientific research, diagnosis and treatment of oncological diseases, as well as supportive materials on all current problems associated with the scope of the journal.

The purpose of the journal is to inform doctors in various fields who provide consulting and treatment care for patients with oncological diseases on current advancements in this area including the newest methods of diagnosis and treatment of solid tumors, as well as malignant disorders of the blood. The journal is an interdisciplinary scientific publication and brings together doctors of various specialties: oncologists, surgeons, radiologists, anesthesiologists, hematologists, clinical pharmacologists, pathologists, molecular biologists et al. to create integrated interdisciplinary approach to therapy with the goal of improved treatment effectiveness for patients with oncological diseases.

1
VOL. 2
2022

Founded in 2021

Founder: M.M. Davydov

Editorial Office:

Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoye
Shosse, Bld. 15,
Moscow, 115478.
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
E-mail: abv@abvpress.ru.
www.abvpress.ru

Articles should be sent
to Vera B. Larionova by e-mail:
larionova1951@yandex.ru

Editor E.M. Pecherskaya

Proofreader **T.N. Pomiluyko**

Designer and maker-up
E.V. Stepanova

Subscription & Distribution
Service

I.V. Shurgaeva
base@abvpress.ru

Project Manager
A.V. Donskih
a.donskih@abvpress.ru

The journal was registered at the Federal
Service for Surveillance of Communica-
tions, Information Technologies, and Mass
Media (PI No. FS77-81466 dated
03 August 2021).

If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "MD-Onco".

The editorial board is not responsible
for advertising content. The authors' point
of view given in the articles may not coin-
cide with the opinion of the editorial board.

ISSN 2782-3202 (Print)

MD-Onco. 2022.
Volume 2, No. 1. 1–80
Submitted: 01.03.2022.

© PH "ABV-Press", 2022

Printed at the Mediacolor LLC.
19, Signalny Proezd,
Moscow, 127273.

3,500 copies.
Free distribution.

EDITOR-IN-CHIEF

Davydov Mikhail M., DSc, MD, oncological surgeon, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of the Oncology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; head of the Oncology Center, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

DEPUTIES OF EDITOR-IN-CHIEF

Zeynalova Pervin A., DSc, MD, Professor of the Oncology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; vice-president of the Oncology Center; head of the Oncological Hematology Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group; member of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC); member of the board of the regional community organization Russian Association of Supportive Care in Cancer (RASCC) (Moscow, Russia)

Mudunov Ali M., DSc, MD, oncologist, neurosurgeon, oncological surgeon, Professor of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Oncology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; head of the Head Tumors Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Fedenko Aleksandr A., DSc, MD, deputy director for drug treatment, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group, executive director of the East European Sarcoma Group (EESG), expert on treatment of sarcomas and GIST of the European Society of Medical Oncology (ESMO), Russian Society of Clinical Oncologists (RUSSCO); member of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and Connective Tissue Oncology Society (CTOS) (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Larionova Vera B., DSc, MD, Professor, member of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC); deputy chairman of the Association for scientific and long-term development of the regional community organization Russian Association of Supportive Care in Cancer (RASCC) (Moscow, Russia)

ASSISTANT OF EXECUTIVE SECRETARY

Ryabukhina Yulia E., PhD, MD, hematologist, oncologist, Oncology Center, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD**Oncology of the head and neck**

Kutukova Svetlana I., PhD, Associate Professor of the Surgical Dentistry and Maxillo-Facial Surgery, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Puxeddu Roberto, Professor of otolaryngology, Clinica ORL (Cagliari, Italy)

Thoracoabdominal oncology

Akbarov Alek N., DSc, MD, medical director of thoracic surgery, Caromont Heart (Gastonia, USA)

Allakhverdiev Arif K., DSc, MD, Professor, head of the Thoracoabdominal Surgery Division, Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Oncological gynecology

Aminova Liana N., PhD, MD, Honored Physician of the Bashkortostan Republic, head of the Oncological Gynecology Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Gallyamov Eduard A., DSc, Professor, head of the Faculty Surgery Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Guschin Vadim V., DSc, MD, surgeon, Mercy Medical Center (Baltimore, USA)

Oncological urology

Panakhov Anar D., PhD, MD, head of the Oncological Urology Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Figurin Konstantin M., DSc, MD, Professor, leading researcher, Oncological Urology Division, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Gschwend Jürgen, DSc, MD, Professor, Rechts der Isar university clinic (Munich, Germany)

Oncological proctology

Nevolskikh Aleksei A., DSc, MD, Professor, deputy director of medical treatment, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Rasulov Arsen O., DSc, MD, Professor, laureate of the Award of the Government of the Russian Federation for Science and Technology, head of the Coloproctology Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Tekkis Paris, Professor of colorectal surgery, consultant surgeon, Royal Marsden (London, UK)

Oncology of the bones and skin

Kulaga Andrei V., PhD, MD, surgeon of the 3rd General Oncology Surgical Division, Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Musaev Elmar R., DSc, MD, Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of the Bone, Skin, Soft Tissue Tumors Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Teplyakov Valeriy V., DSc, MD, Professor, head of the Oncological Orthopedy Combination Treatment Methods Division, Russian Scientific Center for Roentgen Radiology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Oncological hematology

Iskhakov Eldor D., DSc, MD, Professor, head hematologist of the Uzbekistan Republic Ministry of Healthcare, deputy director of medical treatment, Republican Specialized Scientific Practical Center of Hematology, Ministry of Healthcare of the Uzbekistan Republic (Tashkent, Uzbekistan)

Klyasova Galina A., DSc, MD, Professor, head of the Clinical Bacteriology Scientific Clinical Laboratory, National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia (Москва, Россия)

Mutlu Arat, DSc, MD, Professor, director of the HPCT in Adults Division, Group Florence Nightingale Hospitals (Turkey)

Anesthesiology and resuscitation

Gorobetz Evgeny S., DSc, MD, Professor, head research consultant, Resuscitation Division, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Krichevskiy Lev A., DSc, MD, head of the Anesthesiology and Resuscitation Division, S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Gruzdev Vadim E., PhD, MD, Doctor of the Highest Category, head of the Anesthesiology and Resuscitation Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Ultrasound diagnostics

Allakhverdieva Goncha F., DSc, MD, doctor of ultrasound diagnostics, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Quaia Emilio, DSc, MD, Full Professor of Radiology, Chief of Department of Radiology, Padua University (Italy); director of Radiology Residency Program, Padua University (Italy); honorary consultant on radiology, Edinburgh University (UK)

Chekalova Marina A., DSc, MD, Professor of the X-ray and Ultrasound Diagnostics Department, Academy of Postgraduate Education, Federal Research Clinical Center for Specialized Types of Health Care and Medical Technologies, Federal Medical-Biological Agency (Moscow, Russia)

Antitumor therapy

Maria Del Grande, oncologist, Oncology Institute of Southern Switzerland (Switzerland)

Chekini Jennet A., PhD, MD, oncologist, head of the Oncology Division of Antitumor Drug Therapy, Clinical Hospital Lapino, Mother and Child Group (Haven LLC) (Moscow, Russia)

Clinical immunology

Gritsova Ludmila Y., DSc, MD, head of the Laboratory Medicine Division, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Molecular genetics and cell technologies

Lubchenko Ludmila N., DSc, MD, head of the Molecular Genetics and Cell Technologies Department, National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Pediatric oncology

Akhaladze Dmitry G., PhD, MD, surgeon, head of the Thoracoabdominal Surgery Division, Institute of Oncology and Pediatric Surgery, National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Valiev Timur T., DSc, MD, head of the Chemotherapy of Hemoblastoses Pediatric Department, Hematology and Bone Marrow Transplantation Division, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kerimov Polad A., DSc, MD, lead researcher of the Surgical Department No. 2, General Oncology Division, Scientific Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Aliiev Mamed Bagir D., DSc, MD, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Davydov Mikhail I., DSc, MD, oncological surgeon, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, head oncologist, MEDSI clinic, member of the European and American Surgical Associations, International Society of Surgery (Moscow, Russia)

Kaner Dmitry Y., PhD, MD, head doctor, Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department, member of the Moscow Oncological Society (Moscow, Russia)

Kaprin Andrey D., DSc, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Physician of the Russian Federation, academician of the Russian Academy of Education, executive director of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; director of the P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; chief non-staff oncologist of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kit Oleg I., DSc, MD, Professor, surgeon, oncologist, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, executive director of the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Rostov on Don, Russia)

Levchenko Evgeny V., DSc, MD, Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, oncologist, thoracic surgeon, pediatric surgeon, head of the Pediatric Thoracic Division, head of the Thoracic Oncology Scientific Division, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Parkhanov Vladimir A., DSc, academician of the Russian Academy of Sciences, Russian surgeon, Hero of Labor of the Russian Federation, Honored Physician of the Russian Federation, laureate of the State Award of the Russian Federation, chief doctor of the Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor C.V. Ochapovsky, Ministry of Health of Krasnodar Region (Krasnodar, Russia)

Stroyakovsky Daniil L., PhD, head of the Chemotherapy Division, Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Choznzonov Evgeny L., DSc, MD, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, board member of the Russian Academy of Sciences, clinician, community leader, laureate of the State Award of the Russian Federation for Science and Technology, director of the Scientific Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, head of the Oncology Department, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДКИЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ И СЛОЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

М.М. Давыдов, Е.В. Глухов, А.А. Филатов, М.С. Шогенов Лейомиосаркома нижней полой вены. Клиническое наблюдение.	14
А.М. Мудунов, А.Ф. Бацев, А.А. Марьенко, М.С. Шогенов Клиническое наблюдение рака шейного отдела пищевода	19
М.М. Давыдов, П.А. Зейналова, А.А. Феденко, Э.К. Ибрагимов, Д.А. Чекини, А.А. Филимонов, Е.В. Дементьева Эффективное применение комплексного подхода в лечении нейроэндокринного рака толстой кишки. Клинический случай	28

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И УСПЕХИ В ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

В.Е. Груздев, М.А. Анисимов Мультимодальный непрерывный подход к обезболиванию онкологических пациентов (первый опыт клиники)	33
А.О. Расулов, З.Р. Расулов, Ж.М. Мадьяров, А.Э. Куликов, Ю.М. Стойко, А.В. Максименков, А.В. Ботов, Ш.А. Алишихов, Ю.Э. Львова, А.К. Отабеков Влияет ли уровень медицинского учреждения на непосредственные результаты хирургического лечения колоректального рака	39
Ю.Е. Рябухина, О.Л. Тимофеева, А.О. Ахов, Ф.М. Аббасбейли, П.А. Зейналова, О.В. Синицына, А.А. Ахобеков, Н.А. Купрышина, А.Г. Жуков Роль моноклональных антител в лечении больных множественной миеломой рефрактерного течения	48

РЕДКИЕ ВРОЖДЕННЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ПАТОЛОГИИ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

М.М. Давыдов, М.В. Серебрянская, М.С. Шогенов, А.А. Филатов, Е.В. Глухов, В.Е. Груздев Клинический пример хирургического лечения артериовенозной мальформации в объеме торакоскопической лобэктомии справа	58
---	----

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

О.В. Сачук, Т.Т. Валиев, Н.Е. Кравченко, О.А. Суетина Вопросы качества жизни при лимфомах у детей.	65
--	----

РЕДКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И СЛОЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ: ДИАГНОСТИКА И ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

И.Н. Юричев, О.А. Малихова, С.С. Герасимов, В.В. Верещак Осложнение чреспищеводной тонкоигольной пункции лимфатических узлов средостения. Клиническое наблюдение	74
---	----

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	80
-------------------------------	----

CONTENTS

RARE NEOPLASMS AND COMPLEX CLINICAL SITUATIONS: DIFFICULTIES IN DIAGNOSIS AND SELECTION OF TREATMENT TACTICS

- M.M. Davydov, E.V. Glukhov, A.A. Filatov, M.S. Shogenov*
Leiomyosarcoma of the inferior vena cava. Clinical observation 14
- A.M. Mudunov, A.F. Batsev, A.A. Maryenko, M.S. Shogenov*
Clinical observation of cervical esophageal cancer 19
- M.M. Davydov, P.A. Zeynalova, A.A. Fedenko, E.K. Ibragimov, D.A. Chekiny, A.A. Filimonov, E.V. Dementieva*
Effective application of integrative approach in treatment of neuroendocrine colon cancer. Clinical case 28

NEW DIRECTIONS AND ADVANCEMENTS IN TREATMENT OF ONCOLOGICAL DISEASES IN THE CURRENT AGE

- V.E. Gruzdev, M.A. Anisimov*
Multimodal continuous approach to pain management in oncological patients (clinic's first experience) 33
- A.O. Rasulov, Z.R. Rasulov, J.M. Madyarov, A.E. Kulikov, Yu.M. Stoyko, A.V. Maksimenkov, A.V. Botov, Sh.A. Alishikhov, Yu.E. L'vova, A.K. Otabekov*
Does the level of medical facility impact short-term results of surgical treatment of colorectal cancer 39
- Yu.E. Ryabukhina, O.L. Timofeeva, A.O. Akhov, F.M. Abbasbeyli, P.A. Zeynalova, O.V. Sinitsyna, A.A. Akhobekov, N.A. Kupryshina, A.G. Zhukov*
The role of monoclonal antibodies in treatment of refractory multiple myeloma 48

RARE CONGENITAL SURGICAL PATHOLOGIES: DIAGNOSTIC CHALLENGES AND TREATMENT SELECTION

- M.M. Davydov, M.V. Serebryanskaya, M.S. Shogenov, A.A. Filatov, E.V. Glukhov, V.E. Gruzdev*
Clinical example of surgical treatment of arteriovenous malformation in right thoracoscopic lobectomy 58

QUALITY OF LIFE AND OUTPATIENT OBSERVATION OF ONCOHEMATOLOGICAL PATIENTS

- O.V. Sachuk, T.T. Valiev, N.E. Kravchenko, O.A. Suetina*
Aspects of quality of life in pediatric lymphoma patients 65

RARE COMPLICATIONS AND COMPLEX CLINICAL SITUATIONS: DIAGNOSIS AND TREATMENT SELECTION

- I.N. Iurichev, O.A. Malikhova, S.S. Gerasimov, V.V. Vereshchak*
Complication of transesophageal fine-needle aspiration of the mediastinal lymph nodes. Clinical observation 74

INFORMATION FOR AUTHORS 80

DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-1-14-18

ЛЕЙОМИОСАРКОМА НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

М.М. Давыдов, Е.В. Глухов, А.А. Филатов, М.С. Шогенов

Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 43081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Евгений Вячеславович Глухов drgluhov@mail.ru

Лейомиосаркома нижней полой вены (НПВ) – редкая злокачественная опухоль, на долю которой приходится 2 % всех лейомиосарком. В мировой литературе описано менее 400 случаев, в отечественной литературе – не более 30. Компьютерная томография является наиболее точным диагностическим методом для определения локализации опухоли, наличия или отсутствия тромбоза и его уровня, оценки резектабельности. Мы представляем случай пациентки с лейомиосаркомой НПВ, которой предоперационный диагноз поставлен как аденокортикальный рак правого надпочечника с опухолевым тромбозом НПВ и распространением опухоли на правую почку. При интраоперационной ревизии опухоль расценена как первичная лейомиосаркома НПВ с тромбозом от подвздошных вен до ретропеченочного сегмента НПВ и распространением опухолевой инфильтрации на правый надпочечник и сосудистые структуры правой почки и ее верхний полюс, что подтверждено гистологическим исследованием. Основным методом лечения лейомиосаркомы НПВ – хирургический. Отдаленный результат зависит от объема и радикальности операции. Необходимость реконструкции НПВ возникает не всегда. Несмотря на высокую частоту рецидивов, единого мнения относительно адъювантного лечения пока не существует. Для достижения наилучших результатов лечения необходим междисциплинарный подход, предполагающий участие хирурга-онколога, химиотерапевта, сосудистого хирурга, анестезиолога-реаниматолога. Периперационное планирование, координация и соблюдение онкологических методов имеют решающее значение.

Ключевые слова: лейомиосаркома, нижняя полая вена, тромбоз

Для цитирования: Давыдов М.М., Глухов Е.В., Филатов А.А., Шогенов М.С. Лейомиосаркома нижней полой вены. Клиническое наблюдение. MD-Onco 2022;2(1):14–8. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-1-14-18.

LEIOMYOSARCOMA OF THE INFERIOR VENA CAVA. CLINICAL OBSERVATION

M.M. Davydov, E.V. Glukhov, A.A. Filatov, M.S. Shogenov

Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia

Contacts: Evgeny Vyacheslavovich Glukhov drgluhov@mail.ru

Leiomyosarcoma of the inferior vena cava (IVC) is a rare malignant tumor observed in 2 % of all leiomyosarcomas. Less than 400 cases are described in the literature, in Russian publications not more than 30. Computed tomography is the most accurate diagnostic method for determination of tumor location, presence or absence of thrombosis and its severity, evaluation of resectability. We present a case of a patient with leiomyosarcoma of the IVC with preoperative diagnosis of adrenocortical carcinoma of the right adrenal gland with tumor thrombosis of the IVC and tumor advancement into the right kidney. During intraoperative revision the tumor was evaluated as primary leiomyosarcoma of the IVC with thrombosis of the iliac veins up to the retrohepatic segment of the IVC and advancement into the right adrenal gland and vascular structures of the right kidney and its pole which was confirmed by histological examination. Surgery is the main method of treatment of leiomyosarcoma of the IVC. Long-term results depend on the volume and radicality of operation. Reconstruction of the IVC is not always necessary. Despite high recurrence rate, there is no consensus on adjuvant treatment. The best results are achieved through interdisciplinary approach involving an oncological surgeon, chemotherapist, vascular surgeon, anesthesiologist. Perioperative planning, coordination, and adherence to oncological methods are crucial for recovery.

Key words: leiomyosarcoma, inferior vena cava, thrombosis

For citation: Davydov M.M., Glukhov E.V., Filatov A.A., Shogenov M.S. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava. Clinical observation. MD-Onco 2022;2(1):14–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-1-14-18.

ВВЕДЕНИЕ

Лейомиосаркома нижней полой вены (НПВ) – редкая злокачественная опухоль, возникающая из гладкомышечных клеток, расположенных в среднем слое венозной стенки, с внутри- или внепросветным ростом [1]. На ее долю приходится 2 % всех лейомиосарком [2]; чаще всего она встречается у женщин среднего возраста [3]. В литературе было описано менее 400 случаев заболевания [4]. Поражение относится к одному из 3 уровней в зависимости от связи с печеночными и почечными венами соответственно. Зона I представляет собой инфраренальный сегмент, зона II находится между печеночной и почечной венами, зона III – сегмент над печеночными венами до правого предсердия [5]. Также часто используют классификацию сегментов НПВ, на основе которой выделяют: 1) инфраренальный (от конfluence до уровня ниже почечных вен) сегмент; 2) каваренальный (уровень впадения почечных вен); 3) супраренальный (от уровня выше впадения почечных вен до уровня ниже впадения печеночных вен); 4) гепатокавальный (уровень впадения печеночных вен); 5) интрадиафрагмальный (от уровня выше впадения печеночных вен до перикарда); 6) интраперикардиальный сегменты [6]. Точный диагноз нуждается в гистологическом подтверждении. Тремя определяющими гистопатологическими признаками являются: дифференцировка опухоли, митотический индекс и доля некроза [7]. Пятилетняя безрецидивная выживаемость и общая выживаемость, о которых сообщалось до сих пор, составляют 6 и 55 % соответственно [2]. Отдаленный результат зависит от объема и радикальности операции. В случае диагностирования рецидива хирургическое вмешательство остается приемлемым вариантом, эффективным для контроля прогрессирования заболевания и, возможно, повышения выживаемости [8]. В случае, если полная резекция невозможна, сочетание операции по удалению опухоли с лучевой терапией является хорошей альтернативой [9].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка, 43 лет, без значимых сопутствующих заболеваний, обратилась в клинический госпиталь «Лапино» для обследования по поводу диффузной боли в животе. По данным ультразвукового исследования выявлено образование в правом надпочечнике. Была проведена компьютерная томография брюшной полости с контрастным усилением, которая подтвердила диагноз объемной опухоли правого надпочечника с распространением на правую почку и НПВ с тромбозом последней от уровня подвздошных вен до супраренального сегмента НПВ. Повышения уровня гормонов коры и мозгового слоя надпочечников не наблюдалось. Компьютерная томография грудной

клетки не выявила легочных метастазов, что позволило определить окончательную стадию как cT4N0M0 (рис. 1).

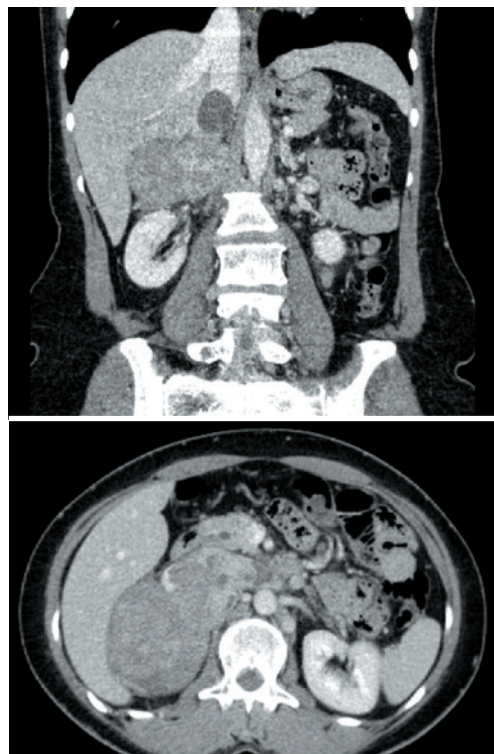


Рис. 1. Предоперационная компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием
Fig. 1. Contrast-enhanced preoperative computed tomography of the abdominal organs

После подготовки к стандартной чрезбрюшинной правосторонней нефрадреналэктомии выполнено хирургическое вмешательство под общей анестезией лапаротомным доступом. Интраоперационно в брюшной полости асцита, метастазов по брюшине не обнаружено. В проекции правого надпочечника опухоль размерами 10 × 8 см, тромбоз НПВ от подвздошных вен до супраренального сегмента, тромбоз правой и левой почечных вен, гонадной вены справа, отток от правой почки блокирован, от левой осуществляется через левую гонадную вену. Опухоль правого надпочечника инфильтрирует НПВ, правую почечную вену, артерию.

Правая доля печени мобилизована путем пересечения серповидной, венечной и правой треугольной связок, выделены структуры кавальных ворот, визуализированы правая, средняя и левая печеночные вены. Выделен супраренальный сегмент НПВ с впадающими в нее короткими печеночными венами, последние перевязаны, пересечены. Выделены правая печеночная вена и НПВ на всем протяжении до подвздошных вен. Правая, левая почечные вены, правая и левая подвздошные вены взяты на турникеты, НПВ ниже печеночных вен

над проксимальной границей тромба взята на держалку. Выполнена мобилизация опухоли с правой почкой, пересечена НПВ ниже печеночных вен, на уровне общих подвздошных вен выше уровня впадения внутренних подвздошных вен. Перевязаны, пересечены левая почечная вена до места впадения гонадной левой вены, правая почечная артерия. Произведены правосторонняя нефрадреналэктомия, экстирпация НПВ. Проведена проверка на гемостаз.

Макропрепарат представлен на рис. 2.



Рис. 2. Макропрепарат: опухоль, правый надпочечник, правая почка, нижняя полая вена с тромбом

Fig. 2. Gross specimen: tumor, right adrenal gland, right kidney, inferior vena cava with the thrombus

Кровопотеря составила 500 мл, что не потребовало гемотрансфузии. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Гистологическое заключение:

1. Почка обычного строения, с неравномерным полнокровием и кровоизлияниями в клетчатке ворот, свертком крови в почечной артерии. Опухолевого роста не выявлено.
2. Из крупного кровеносного сосуда (полной вены) исходит опухоль, связанная с его мышечной оболочкой, представленная пересекающимися пучками веретеновидных клеток с эозинофильной цитоплазмой и умеренно полиморфными сигарообразными ядрами и >20 митозами в 20 полях зрения. В опухоли определяются обширные зоны анаплазии из плеоморфных крупных клеток с резко полиморфными ядрами и патологическими митозами, участками некроза и кровоизлияниями. Отмечается прорастание высокодифференцированного компонента в прилежащую клетчатку и надпочечник. В краях резекции клетчатки и сосудов опухолевого роста не выявлено. Отмечается тромбоз вены среднего калибра.

3. Опухоль вышеописанного строения с преобладанием плеоморфноклеточных зон, эпителиоидными участками и сетчатым гиалинозом, напоминающим остеоид.

4. Нижняя полая вена с обтурирующим тромбом и участками опухоли вышеописанного строения. В краях резекции опухолевого роста не обнаружено (в препаратах выявляются мелкие опухолевые комплексы, не связанные с сосудистой стенкой).

Заключение: гистологическая картина более всего соответствует лейомиосаркоме НПВ высокой степени злокачественности, с прорастанием в мягкие ткани и надпочечник; тромбоз НПВ и почечной вены; хирургические края отрицательные.

Пациентка по настоящее время имеет удовлетворительное качество жизни, без признаков рецидива и прогрессирования.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном клиническом случае при комплексном обследовании диагноз установлен как опухоль правого надпочечника с распространением на правую почку, НПВ, с тромбозом НПВ. При диагностике опухолевых образований с распространением на стенку НПВ следует проводить дифференциальный диагноз. В 5–15 % случаев при раке почки имеется опухолевый тромб, который проникает в почечную вену и может занимать НПВ вплоть до правого предсердия в 1 % случаев [10]. Еще одним злокачественным новообразованием, которое может распространяться на НПВ, является гепатоцеллюлярная карцинома, чаще всего поражающая воротную вену, но в 4 % случаев она проникает в НПВ и распространяется на правое предсердие, вызывая эмболию легочной артерии [11].

Опухоль НПВ следует отличать от лейомиосаркомы, возникающей из окружающих структур, главным образом из почки и забрюшинного пространства. Наиболее частым местом возникновения являются почечная вена [12], почечная капсула [13] и почечная лоханка [14]. Пятнадцать процентов всех сарком мягких тканей локализируются в забрюшинном пространстве, 20 % из них имеют строение лейомиосаркомы.

Хирургическое лечение лейомиосаркомы НПВ является «золотым стандартом». К сожалению, лишь небольшой процент пациентов подходит для хирургического вмешательства.

Обзор литературы, включивший случаи 142 пациентов [15], показал, что в 49 случаях опухоль возникла из инфраренального сегмента, у 59 пациентов локализовалась между почечной ножкой и печеночными венами, тогда как у 34 пациентов располагалась между печеночными венами и правым предсердием. В 82 случаях опухоль была радикально удалена, что привело к улучшению 5-летней и 10-летней выживаемости (27,9 и 14,2 % соответственно); 2-летняя

безрецидивная выживаемость составила 52,4 %. Необходимость сосудистой реконструкции возникает не всегда [16]. Как правило, при опухоли НПВ имеется полная обтурация ее просвета с формированием коллатералей, как в нашем клиническом наблюдении.

По данным Е. Alkhalili и соавт. [17], средний возраст при постановке диагноза составлял 60,3 года (диапазон 43–78 лет), средний размер опухоли – 12,2 см. Авторы сообщили о среднем времени операции – 320 мин и средней потере крови – 1300 мл. Средняя продолжительность пребывания в стационаре для этих пациентов составила 8,67 дня, максимум – 12 дней. В нашем наблюдении размеры опухоли составили 10 × 8 см, время операции – 210 мин, интраоперационная кровопотеря – 500 мл, продолжительность госпитализации – 12 койко-дней. Таким образом, можно сделать вывод, что радикальная

хирургическая операция – основной метод лечения лейомиосаркомы НПВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лейомиосаркома НПВ является излечимой злокачественной опухолью, но остается проблемой для хирургов. Компьютерная томография – необходимый метод исследования до операции, позволяющий оценить распространенность и резектабельность процесса и правильно спланировать операцию. Несмотря на высокую частоту рецидивов, хирургическая резекция представляется единственным потенциально излечивающим методом. Мультидисциплинарный подход, предполагающий участие хирургов-онкологов, сосудистых хирургов, анестезиологов-реаниматологов, является обязательным для достижения наилучших результатов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kapoor R., Bansal A., Sharma S.C. Leiomyosarcoma of inferior vena cava: case series of four patients. *J Cancer Res Ther* 2015;11(3):650. DOI: 10.4103/0973-1482.138029.
2. Wachtel H., Gupta M., Bartlett E.K. et al. Outcomes after resection of leiomyosarcomas of the inferior vena cava: a pooled data analysis of 377 cases. *Surg Oncol* 2015;24(1):21–7. DOI: 10.1016/j.suronc.2014.10.007.
3. Drukker L., Alberman J., Reissman P. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava: radical surgery without vascular reconstruction. *Vasc Endovascular Surg* 2012;46(8):688–90. DOI: 10.1177/1538574412460102.
4. Alexander A., Rehders A., Raffel A. et al. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava: radical surgery and vascular reconstruction. *World J Surg Oncol* 2009;7:56. DOI: 10.1186/1477-7819-7-56.
5. Fernandez H.T., Kim P.T.W., Anthony T.L. et al. Inferior vena cava reconstruction for leiomyosarcoma of zone I–III requiring complete hepatectomy and bilateral nephrectomy with autotransplantation. *J Surg Oncol* 2015;112(5):481–5. DOI: 10.1002/jso.24041.
6. Цвелодуб С.В. Хирургическое лечение больных лейомиосаркомой нижней полой вены. Автореф дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. 22 с. [Tsvelodub S.V. Surgical treatment of patients with leiomyosarcoma of the inferior vena cava. Abstract for dissertation for the degree of candidate of medical sciences. Moscow, 2014. 22 p. (In Russ.)].
7. Guillou L., Coindre J.M., Bonichon F. et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1997;15(1):350–62. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.1.350.
8. Sulpice L., Rayar M., Levi Sandri G.B. et al. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava. *J Visc Surg* 2016;153(3):161–5. DOI: 10.1016/j.jvisc.2015.11.002.
9. Yadav R., Kataria K., Mathur S.R., Seenu V. Leiomyosarcoma of inferior vena cava: a case series of four cases. *Indian J Pathol Microbiol* 2012;55(1):83–5. DOI: 10.4103/0377-4929.94865.
10. Noguchi K., Hori D., Nomura Y., Tanaka H. Renal cell carcinoma with tumor-thrombus extension into the right ventricle. *Ann Vasc Dis* 2012;5(3):376–80. DOI: 10.3400/avd.cr.11.00067.
11. Li W., Wang Y., Gao W., Zheng J. HCC with tumor thrombus entering the right atrium and inferior vena cava treated by percutaneous ablation. *BMC Surg* 2017;17(1):21. DOI: 10.1186/s12893-017-0217-y.
12. Novak M., Perhavec A., Maturen K.E. et al. Leiomyosarcoma of the renal vein: analysis of outcome and prognostic factors in the world case series of 67 patients. *Radiol Oncol* 2016;51(1):56–64. DOI: 10.1515/raon-2016-0051.
13. Beardo P., Ledo M.J., Luis R.C.J. Renal leiomyosarcoma. *Rare Tumors* 2013;5(3):e42. DOI: 10.4081/rt.2013.e42.
14. Minami H., Ueki O., Tanaka T. et al. Case of leiomyosarcoma of the renal pelvis. *Int J Urol* 2004;11(2):122–4. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2004.00747.x.
15. Mingoli A., Feldhaus R.J., Cavallaro A., Stipa S. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava: analysis and search of world literature on 141 patients and report of three new cases. *J Vasc Surg* 1991;14(5):688–99. DOI: 10.1067/mva.1991.30426.
16. Slimane M., Yahia N.B., Bouaziz H. et al. Inferior vena cava leiomyosarcoma: vascular reconstruction is not always mandatory. *Pan Afr Med J* 2016;24:287. DOI: 10.11604/pamj.2016.24.287.8912.
17. Alkhalili E., Greenbaum A., Langsfeld M. et al. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava: a case series and review of the literature. *Ann Vasc Surg* 2016;33:245–51. DOI: 10.1016/j.avsg.2015.10.016.

Вклад авторов

М.М. Давыдов: организация лечебного процесса, непосредственное участие в лечении пациентки, общее руководство, определение концепции, планирование и редактирование рукописи;

Е.В. Глухов: оперативное лечение пациентки, написание текста рукописи;

А.А. Филатов, М.С. Шогенов: ассистирование во время хирургической операции.

Authors' contributions

M.M. Davydov: organization of the treatment process, direct participation in the treatment of the patient, general guidance, definition of the concept, planning and editing of the manuscript;

E.V. Glukhov: surgical treatment of a patient, writing the text of the manuscript;

A.A. Filatov, M.S. Shogenov: assistance during surgical operation.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.М. Давыдов / M.M. Davydov: <https://orcid.org/0000-0001-5038-9307>

Е.В. Глухов / E.V. Glukhov: <https://orcid.org/0000-0003-4108-9956>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 17.12.2021. **Принята к публикации:** 28.01.2022.

Article submitted: 17.12.2021. **Accepted for publication:** 28.01.2022.

DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-1-19-27

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ РАКА ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА

А.М. Мудунов, А.Ф. Бацев, А.А. Марьенко, М.С. Шогенов*Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 43081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111***Контакты:** Ахмед Фуаедович Бацев batsevhph@mail.ru

Рак пищевода является одним из самых трудноизлечимых злокачественных новообразований. Прогноз пациентов остается неудовлетворительным, несмотря на значительный прогресс в области хирургического, лучевого и лекарственного лечения. Тем не менее хирургический метод остается ведущим в лечении данной патологии как единственный метод радикального лечения.

Цель работы – оценка непосредственных результатов лечения рака шейного отдела пищевода и гортаноглотки после обширной резекции с реконструктивно-пластическим этапом.

Представлено клиническое наблюдение местно-распространенного плоскоклеточного рака слизистой оболочки шейного отдела пищевода. Продемонстрирован опыт использования свободного лучевого кожно-фасциального лоскута для реконструкции шейного отдела пищевода с сохранением гортани. Освещены вопросы диагностики и хирургического лечения данной патологии на основе опыта клиники. Показано, что лучевой лоскут предплечья может быть использован для реконструкции глотки и шейного отдела пищевода при циркулярных резекциях.

Ключевые слова: местно-распространенный рак шейного отдела пищевода, плоскоклеточный рак пищевода, хирургическое лечение пищевода, резекция шейного отдела пищевода, пластика дефекта лучевым кожно-фасциальным лоскутом, неофарингс

Для цитирования: Мудунов А.М., Бацев А.Ф., Марьенко А.А., Шогенов М.С. Клиническое наблюдение рака шейного отдела пищевода. MD-Onco 2022;2(1):19–27. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-1-19-27.

CLINICAL OBSERVATION OF CERVICAL ESOPHAGEAL CANCER

A.M. Mudunov, A.F. Batsev, A.A. Maryenko, M.S. Shogenov*Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia***Contacts:** Akhmed Fuayedovich Batsev batsevhph@mail.ru

Esophageal cancer is one of the hardest to treat malignant cancers. Patient prognosis remains unsatisfactory despite considerable progress in surgical, radiation, and drug treatments. Surgery remains the main form of treatment for this pathology as it is the only radical treatment method.

The objective is to evaluate short-term treatment results for cancer of the cervical esophagus and laryngopharynx after large-scale resection with reconstruction and plastic surgery stage.

A clinical case of locally advanced squamous cell carcinoma of the mucosa of the cervical esophagus is presented. Use of free radial fasciocutaneous flap for reconstruction of the cervical esophagus with preservation of the pharynx is described. Problems of diagnosis and surgical treatment of this pathology from the point of view of our clinic's experience are considered. We show that radial forearm flap can be used for reconstruction of the pharynx and cervical esophagus during circular resections.

Key words: locally advanced cervical esophageal cancer, squamous cell carcinoma of the esophagus, surgical treatment of the esophagus, resection of the cervical esophagus, plastic surgery of the defect using fasciocutaneous flap, neopharynx

For citation: Mudunov A.M., Batsev A.F., Maryenko A.A., Shogenov M.S. Clinical observation of cervical esophageal cancer. MD-Onco 2022;2(1):19–27. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-1-19-27.

ВВЕДЕНИЕ

Рак шейного отдела пищевода является одним из самых трудноизлечимых злокачественных новообразований. Это относительно редкая злокачественная опухоль, на которую приходится менее 5 % всех

случаев рака пищевода [1]. Рак шейного отдела пищевода часто распространяется подслизисто вверх, вовлекая гортаноглотку, и вниз, вовлекая грудной отдел пищевода. Кроме того, инфильтративные формы рака шейного отдела пищевода могут легко

распространяться на трахею, щитовидную железу, возвратные гортанные нервы и другие прилежащие анатомические структуры [2, 3].

При оценке локализации верхнего полюса опухоли с помощью эзофагогастродуоденоскопии используется анатомическое деление пищевода в зависимости от расстояния от резцов (расстояние может варьировать) (табл. 1) [4].

Вопрос оптимального лечения рака пищевода остается спорным. Исторически хирургическое вмешательство считалось стандартным методом лечения, но общая выживаемость оставляла желать лучшего [5]. Поскольку проксимальный отдел шейного отдела

пищевода прилегает к гортани, ларингэктомия часто считалась необходимой для достижения радикальной резекции, в результате чего у пациента оставалась постоянная трахеостома. Кроме того, эта процедура плохо переносится пациентами и оказывает огромное негативное влияние на качество жизни [6, 7].

Было показано, что комбинированное лечение рака шейного отдела пищевода, включающее хирургическое вмешательство в сочетании с лучевой терапией или с одновременным проведением химиотерапии, обеспечивает хороший местный контроль, продлевает выживаемость пациентов и улучшает качество жизни, особенно за счет сохранения гортани [8, 9].

Таблица 1. Топографическая классификация рака пищевода в соответствии с кодами Международной классификации болезней (МКБ) [4]

Table 1. Topographic classification of esophageal cancer in accordance with International Classification of Diseases (ICD) codes [4]

Анатомический отдел пищевода Anatomical part of the esophagus	Анатомический код МКБ-О-3 Anatomical ICD-O-3 code	Локализация в пищеводе (код МКБ-О-3) Location in the esophagus (ICD-O-3 code)	Анатомические границы Anatomical boundaries		Типичное расстояние от резцов, см Typical distance from the incisors, cm
			Название Name	Границы Boundaries	
Шейный Cervical	C15.0	C15.3	Верхняя треть Upper third	От глотки до яремной вырезки грудины Between the pharynx and the thoracic inlet	15–20
Грудной Thoracic	C15.1	C15.3	Верхняя треть Upper third	От яремной вырезки грудины до нижнего края дуги непарной вены Between the thoracic inlet and the lower margin of the azygos arch	20–25
		C15.4	Средняя треть Middle third	От нижнего края дуги непарной вены до нижнего края нижней легочной вены Between the lower margin of the azygos arch and lower margin of the inferior pulmonary vein	25–30
		C15.5	Нижняя треть Lower third	От нижнего края нижней легочной вены до пищеводно-го отверстия диафрагмы Between the lower margin of the inferior pulmonary vein and the esophageal hiatus	30–40
Абдоминальный Abdominal	C15.2	C15.5	Нижняя треть Lower third	От пищеводного отверстия диафрагмы до пищеводно-желудочного перехода Between the esophageal hiatus and the esophago-gastric junction	40–45
		C16.0	EGJ/кардия EGJ/cardia	Опухоль вовлекает пищеводно-желудочный переход, ее эпицентр не ниже 2 см от Z-линии Tumor involves the esophago-gastric junction, center is less than 2 cm above the Z-line	40–45

В 2014 г. была представлена работа китайских коллег F. Sun и соавт. [10]. Целью исследования была оценка оперативных результатов реконструкции после резекции рака шейного отдела пищевода и перехода гортаноглотки с сохранением гортани. Исследование включало анализ случаев 79 пациентов с локализацией опухоли в области перехода гортаноглотки в пищевод и шейном отделе пищевода. Трансхиатальная тотальная эзофагэктомия без торакотомии выполнена 67 пациентам, при этом применялись методики транспозиции желудка или интерпозиции ободочной кишки. Трансцервикальная ограниченная фаринго-цервикальная эзофагэктомия выполнялась 12 пациентам с лоскутом большой грудной мышцы отдельно или в сочетании с расщепленным трансплантатом для реконструкции. Семьдесят два пациента получали послеоперационную адъювантную терапию. Результаты: общая 3- и 5-летняя выживаемость составила 66,4 и 45,5 % соответственно (рис. 1). Среднее время до возобновления орального питания составило 25,2 дня. У всех пациентов функция гортани была сохранена. Общая частота осложнений составила 29,1 % (23/79), включая шейный свищ, расхождение швов раны брюшной полости, некроз брюшной клетчатки и плевральный выпот.

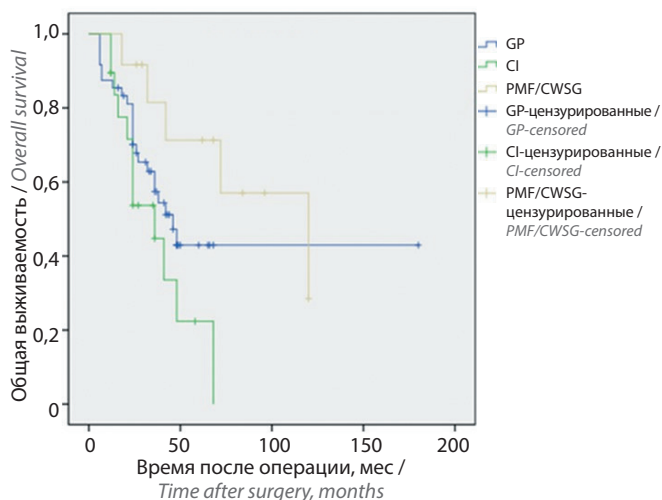


Рис. 1. Общая выживаемость в зависимости от выбранного метода реконструкции. Пациенты с реконструкцией PMF/CWSG имели лучшую выживаемость, чем пациенты с реконструкцией GP или CI (логарифмический ранг, $p = 0,032$). GP – транshiатальная эзофагэктомия с транспозицией желудка; CI – транshiатальная эзофагэктомия с интерпозицией толстой кишки; PMF/CWSG – большая грудная мышца/расщепленный кожный трансплантат [10]

Fig. 1. Overall survival depending on the chosen reconstruction technique. Patients with PMF/CWSG reconstruction had better survival than patients with GP or CI reconstruction (logarithmic ranking, $p = 0.032$). GP – transhiatal esophagectomy with gastric transposition; CI – transhiatal esophagectomy with colonic interposition; PMF/CWSG – pectoralis major flap alone or combined with split graft [10]

В рандомизированном исследовании, проведенном в Австралии в 2005 г., безрецидивная выживаемость в группе предоперационной химиолучевой терапии была значительно выше, чем в группе только хирургического лечения, если популяция была ограничена пациентами с плоскоклеточным раком [8].

Данные, представленные в табл. 2, относятся к сравнительной оценке предоперационной химиолучевой терапии с последующей операцией и только операции у пациентов с плоскоклеточным раком пищевода I и II стадии, независимо от локализации опухоли; в этих исследованиях исключались пациенты с поражением шейного отдела пищевода [9, 11–15]. Хотя эти опухоли возникают в одном органе, они имеют разное морфологическое строение, соответственно, отличаясь по тактике лечения и прогнозу. Эти данные представляют интерес в силу немногочисленности работ, посвященных отдельно плоскоклеточному раку шейного отдела пищевода.

В работе турецких коллег S. Tekin и соавт. (2016) [16] представлен опыт использования свободного лучевого лоскута с предплечья для реконструкции дефектов шейного отдела пищевода у 11 пациентов с диагнозом рака шейного отдела пищевода (табл. 3). Такой лоскут впервые применен для реконструкции пищеводных дефектов в 1985 г. и с тех пор используется достаточно широко [17, 18]. Благодаря податливой кожной поверхности и длинной сосудистой ножке лучевой лоскут предплечья является одним из наиболее предпочтительных кожных лоскутов для реконструкции пищевода в сравнении с другими кожно-фасциальными лоскутами [19, 20].

Наиболее серьезной проблемой, связанной с использованием кожных лоскутов для реконструкции пищевода, являются стриктуры, образующиеся в слизисто-кожных соединениях. В исследовании, сравнивающем эффективность свободного лучевого лоскута, переднебокового лоскута бедра и лоскута тощей кишки для реконструкции пищевода, N.C. Tan и соавт. не сообщили о существенной разнице между методами в отношении формирования свищей. Однако образование стриктур было значительно меньше при использовании лоскутов из тощей кишки [21]. Но свободные кожно-фасциальные лоскуты лучше поддаются логопедической терапии после трахеопищеводной пункции, чем свободные лоскуты из тощей кишки [22]. Кроме того, лучевой лоскут не требует лапаротомии, как при заборе кишечного лоскута, и болезненность его донорского участка хорошо переносится. При надлежащем выполнении микрохирургической техники свободный лучевой лоскут является эффективным и надежным вариантом реконструкции пищевода.

Представленные выше данные еще раз показывают, что лечение рака пищевода является сложным и значительно варьирует в зависимости от страны

Таблица 2. Рандомизированные исследования, сравнивающие результаты химиолучевой терапии с последующей операцией и только операции

Table 2. Randomized trials comparing results of chemoradiation therapy and subsequent surgery with surgery alone

Схема терапии Therapy scheme	Лучевая терапия, Гр Radiation therapy, Gy	Количество пациентов, n Number of patients, n	Резектабельность, % Resectability, %	Полные ответы, % Complete responses, %	Выживаемость, % Survival, %	p	Источник Source
CDDP + 5Fu Только операция Surgery alone	45	50 50	94 100	28	30 16	NS	S.G. Urba et al. [9]
CDDP + 5Fu Только операция Surgery alone	37	143 139	96,5 98,6	26	37 35	NS	J.F. Bosset et al. [11]
CDDP + 5Fu Только операция Surgery alone	20	41 45	85 93	10	19,2 13,8	NS	E. Le Prise et al. [12]
CDDP + 5Fu Только операция Surgery alone	45	35 34	73,4 100	–	126 20	NS	C. Apinop et al. [13]
CDDP + BLM Только операция Surgery alone	35	53 50	88,7 82	–	17 9	NS	K. Nygaard et al. [14]
CDDP + 5Fu Только операция Surgery alone	40	58 55	100 100	25	32 6	0,01	T.N. Walsh et al. [15]

Примечание. CDDP – цисплатин; 5Fu – 5-фторурацил; BLM – блеомицин; NS – незначимо.

Note. CDDP - cisplatin; 5Fu - 5-fluorouracil; BLM - bleomycin; NS - insignificant.

Таблица 3. Характеристики пациентов, которым была проведена операция со свободным лучевым лоскутом предплечья [16]

Table 3. Data summary of the patients in whom free radial flap of the forearm procedure is undertaken [16]

Пациент, № Patient, No.	Пол Gender	Возраст, лет Age, year	Дефект пищевода Esophageal defect	Размеры трапециевидного лоскута, см Trapezoidal Flap dimensions, cm			Осложнение (паллиативное вмешательство) Complication (salvage procedure) –	Длина ножки, см Pedicle length (cm)	Продолжительность наблюдения, мес Follow up, month
				Проксимальная ширина Proximal width	Длина Length	Дистальная ширина Distal width			
1	Мужской Male	68	Частичный Partial	9	9	4,5	–	10,5	36
2	Мужской Male	66	Частичный Partial	6	9,5	4	Полный некроз, PMMCF Total necrosis, PMMCF	9,5	18
3	Мужской Male	60	Кольцевой Circumferential	12	14	7	–	7	24
4	Мужской Male	58	Кольцевой Circumferential	10	11	7	–	10	20
5	Женский Female	56	Кольцевой Circumferential	14	12	10	Полный некроз, PMMCF Total necrosis, PMMCF	11	30
6	Мужской Male	73	Частичный Partial	8	9,5	4,5	–	11,5	24

Окончание табл. 3

End of table 3

Пациент, № Patient, No.	Пол Gender	Возраст, лет Age, year	Дефект пищевода Esophageal defect	Размеры трапецевидного лоскута, см Trapezoidal Flap dimensions, cm			Осложнение (паллиативное вмешательство) Complication (salvage procedure) –	Длина ножки, см Pedicle length (cm)	Продолжительность наблюдения, мес Follow up, month
				Проксимальная ширина Proximal width	Длина Length	Дистальная ширина Distal width			
7	Мужской Male	74	Частичный Partial	9	10	7	–	10,5	18
8	Мужской Male	81	Кольцевой Circumferential	10	9	6	Полный некроз, PMMCF Total necrosis, PMMCF	10	Смерть Decease
9	Мужской Male	59	Частичный Partial	11	9	7	–	11	24
10	Мужской Male	68	Частичный Partial	9	9	6	–	10,5	22
11	Женский Female	64	Кольцевой Circumferential	14	95	5,5	–	9	18
Среднее Average		66		10,1	10	6,2		10	23,4

Примечание. PMMCF – кожный-мышечный лоскут большой грудной мышцы; DPF – дельтопекторальный лоскут.
Note. PMMCF – pectoralis major myocutaneous flap; DPF – deltopectoral flap.

и центра. Мультидисциплинарное лечение, которое включает неоадъювантную и адъювантную химиолучевую терапию или периоперационную химиотерапию в сочетании с резекцией пищевода, все чаще применяется во всем мире, поскольку оно показало преимущество в отношении выживаемости по сравнению с хирургическим вмешательством.

Представленное нами клиническое наблюдение с учетом распространенности опухолевого процесса, сложности радикального оперативного вмешательства и выбранного метода реконструкции заслуживает дополнительного внимания и, возможно, последующего обсуждения.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка, 55 лет, обратилась в клинический госпиталь «Лапино» с диагнозом: рак шейного отдела пищевода с метастазами в лимфатические узлы шеи справа cT4N1M0, IV стадия. Состояние после химиотаргетной и лучевой терапии (сентябрь 2021 г.). Остаточная опухоль в области пищевода.

Из анамнеза известно, что в июле 2021 г. при обследовании по месту жительства выявлено новообразование шейного отдела пищевода. По данным пересмотра готовых гистологических препаратов в ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России от 12.07.2021:

плоскоклеточный рак (G1). При дообследовании выявлен увеличенный параэзофагеальный лимфатический узел шеи справа. По данным пункционной биопсии узла от 15.07.2021: метастаз плоскоклеточного рака. С 21.07.2021 по 11.08.2021 проведено 2 курса полихимиотерапии по схеме ТРЕх: паклитаксел 175 мг/м² внутривенно в 1-й день + карбоплатин АUC-5 внутривенно в 1-й день каждые 3 нед. С 21.07.2021 по 25.08.2021 проведено 6 курсов таргетной терапии цетуксимабом – 400 мг/м², далее – 250 мг/м² внутривенно ежедневно.

При контрольной эзофагогастродуоденоскопии определяется выраженная регрессия опухолевого процесса. 27.08.2021 установлена гастростомия.

С сентября по октябрь 2021 г. проведена лучевая терапия (суммарная очаговая доза 70 Гр) на фоне еженедельного введения цетуксимаба. При контрольной гастроскопии отмечена остаточная опухоль. Выполнена биопсия (15.12.2021), верифицирован плоскоклеточный рак. Пациентка обсуждена на консилиуме. Учитывая данные морфологического исследования, проведенного обследования, предшествующее лечение, госпитализирована в Клинический госпиталь «Лапино» для проведения хирургического вмешательства.

По данным УЗИ шеи от 21.12.2021 в области верхней трети шеи справа нечеткие лимфатические узлы

размером до 0,7 см; в нижней трети шеи справа определяются несколько нечетких плоских лимфатических узлов размерами до 1,2 × 0,3 см, слева на шее – единичные нечеткие плоские лимфатические узлы размерами до 1,9 × 0,2 см. Стенки пищевода с ровными четкими контурами, утолщены до 4,0 мм, локально – до 4,5 мм, просвет прослеживается, также отмечается утолщение стенок правого грушевидного синуса до 4,0 мм. В проекции левого грушевидного синуса стенка утолщена до 6,6 мм, на участке не менее 2,3 см пониженной экзогенности – продолженный рост?

По данным ларингоскопии от 09.12.2021 в обоих грушевидных синусах выше устья пищевода определяется опухолевая инфильтрация, практически полностью перекрывающая просвет пищевода. Провести тонкий эндоскоп через зону сужения не удалось. Картина опухолевого поражения пищевода с распространением на грушевидные синусы и формированием стеноза (рис. 2).

По данным магнитно-резонансной томографии от 09.12.2021 отмечается локальное утолщение слизистой пищевода на уровне верхней трети (на границе с гортаноглоткой и пищеводом) до 12 × 6,5 мм без отчетливого ограничения диффузии с накоплением контрастного препарата (рис. 3).

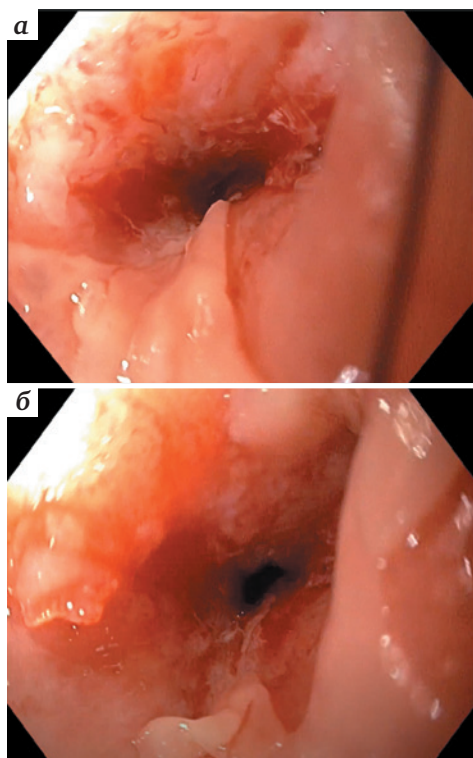


Рис. 2. Ларингоскопия пищевода. Опухолевое поражение пищевода с распространением на грушевидные синусы и формированием стеноза

Fig. 2. Laryngoscopy of the esophagus. Tumor lesion of the esophagus involving pyriform sinuses, formation of stenosis

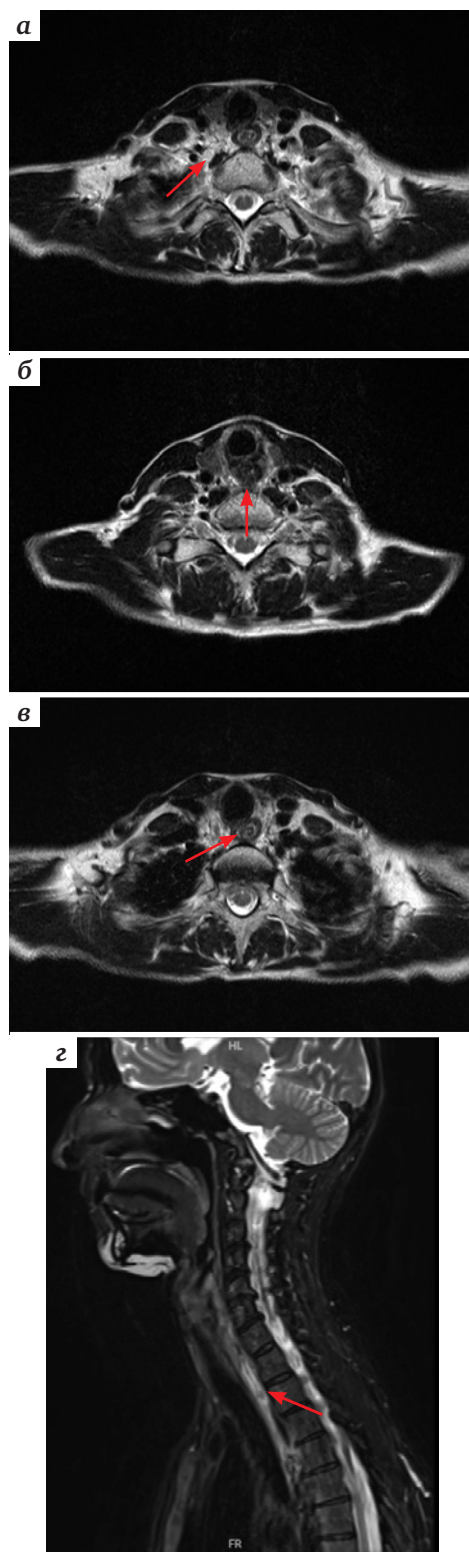


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография: а – параэзофагеальный шейный метастаз справа; б – неизмененный участок слизистой пищевода; в, з – опухоль слизистой оболочки пищевода

Fig. 3. Magnetic resonance imaging: а – paraesophageal cervical metastasis on the right; б – unchanged area of the esophageal mucosa; в, з – tumor of the esophageal mucosa

22.12.2021 выполнены резекция шейного отдела пищевода с циркулярной резекцией гортаноглотки; гемитиреоидэктомия справа с резекцией перешейка; удаление параэзофагеальных лимфатических узлов шеи с обеих сторон; пластика дефекта свободным лучевым аутотрансплантатом на микрососудистых анастомозах с левого предплечья, трахеостомия.

Ход операции. Под интубационным наркозом на передней поверхности шеи выполнен вертикальный разрез кожи. Кожные лоскуты отсепарованы в стороны. Выявлены постлучевые изменения тканей. Выделены и разведены в стороны передние длинные мышцы шеи. Произведена мобилизация боковых отделов гортани (рис. 4, а). Рассечен перешеек щитовидной железы. При ревизии обнаружено вовлечение в опухолевый процесс правой доли щитовидной железы, которая включена в блок удаляемых тканей. Далее произведено выделение и вскрытие верхнего отдела пищевода.

При ревизии обнаружена опухолевая инфильтрация грушевидного синуса и шейного отдела пищевода. Выполнена резекция пищевода на уровне черпаловидных хрящей и 3-го кольца трахеи с правой долей щитовидной железы. Верхний сосудистый пучок щитовидной железы перевязан. При дальнейшей ревизии выявлены увеличенные параэзофагеальные узлы справа, которые удалены и отдельно маркированы (рис. 4, б, в).

Согласно размеру дефекта на передней поверхности левого предплечья выкроен кожно-фасциальный лучевой лоскут размером 6,0 × 7,0 см на сосудистой ножке. Проведена проверка на гемостаз. Сформирован неофарингс. Донорская зона укрыта свободным перфорированным расщепленным кожным лоскутом с передней брюшной стенки. Далее, лоскут перемещен в область дефекта, таким образом выполнена реконструкция гортаноглотки и шейного отдела пищевода (рис. 4, г–е).

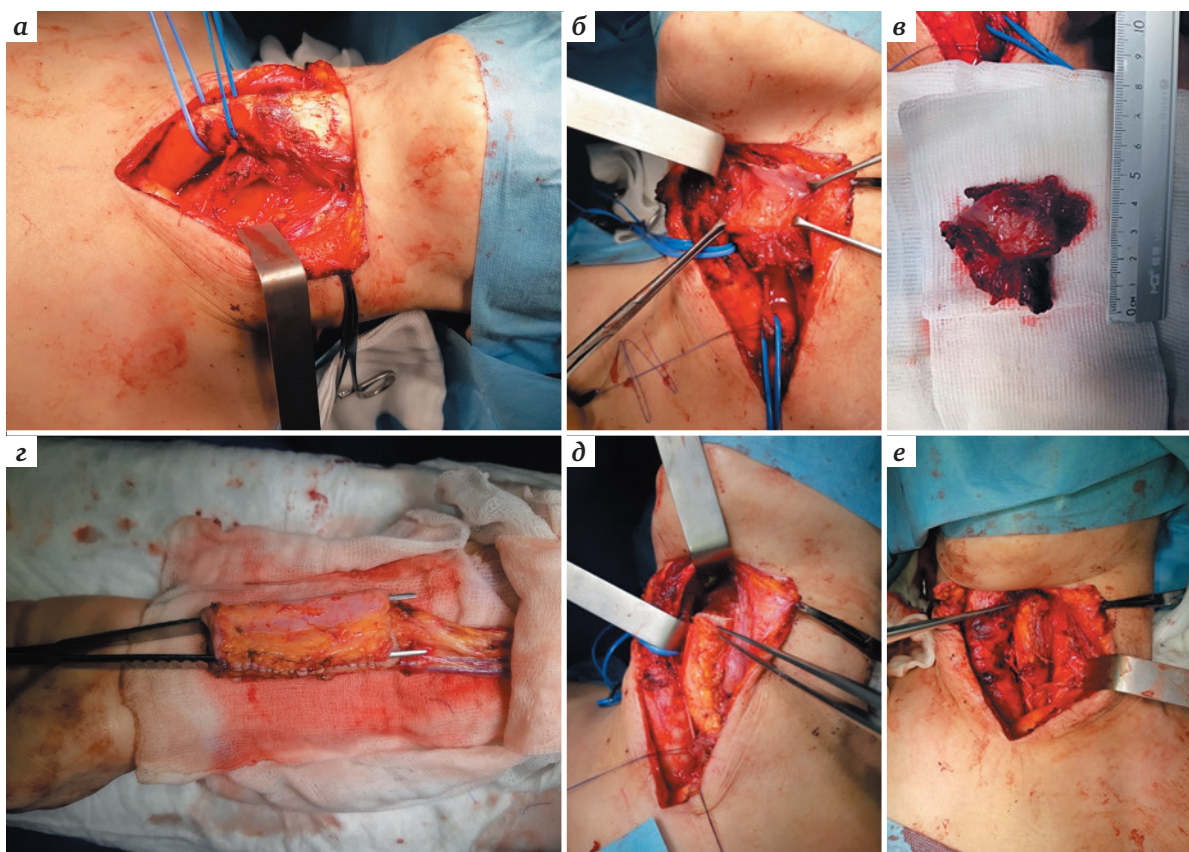


Рис. 4. Интраоперационные фотографии: а – на держалках мобилизованная гортань с сохраненными возвратными нервами; б – рассечен пищевод, визуализирована остаточная опухоль; в – макропрепарат (резекция в пределах здоровых тканей); г – мобилизованный лучевой лоскут; сформирована пищеводная трубка; д – сформированный лучевой лоскут перемещен в область дефекта шейного отдела пищевода; е – выполнена реконструкция гортаноглотки и шейного отдела пищевода перемещенным лучевым лоскутом, сформированы анастомозы между сосудами лоскута и реципиентными сосудами шеи

Fig. 4. Intraoperative photo: а – the pharynx with preserved recurrent nerves is mobilized with stay suture; б – esophagus is transected, residual tumor is visualized; в – gross specimen (resection within healthy tissues); г – mobilized radial flap, esophageal tube is formed; д – formed radial flap is moved to the defect of the cervical esophagus; е – reconstruction of the laryngopharynx and cervical esophagus with the model radial flap, anastomoses between flap and recipient neck vessels are formed

Под контролем микроскопа сформирован анастомоз между лучевой артерией лоскута и верхней щитовидной артерией, 2 венозных анастомоза между основной коммитантной веной и лицевой веной, между *v. cervicalis* и наружной яремной веной (см. рис. 4, е). Проведена проверка на гемостаз. Установлен резиновый выпускник в рану. Выполнено послойное ушивание раны, наложен косметический шов на кожу. Далее над яремной вырезкой произведен поперечный разрез. Передние длинные мышцы шеи разведены в стороны, визуализирована и вскрыта трахея на уровне 3-го кольца. Установлена трахеостомическая трубка.

Морфологические исследования: плоскоклеточный ороговевающий рак шейного отдела пищевода максимальным размером 2,3 см и глубиной инвазии 0,5 см, без достоверных признаков лимфатической и венозной инвазии, без признаков инвазии щитовидной железы. В краях препарата пищевода – без опухолевого роста. В 1 из 9 лимфатических узлов, выявленных в клетчатке шеи, метастаз плоскоклеточного ороговевающего рака. В 3 лимфатических узлах параэзофагеальной клетчатки слева и справа – без признаков метастатического поражения.

На 18-е сутки после операции выполнена **контрольная эзофагоскопия**, по данным которой сохраняется отечность слизистой оболочки и кожной площадки лоскута (рис. 5).

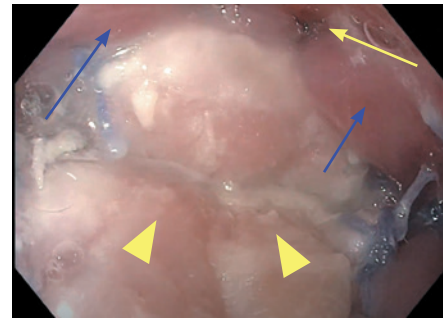


Рис. 5. Контрольная эзофагоскопия на 18-е сутки после операции: желтой стрелкой показан вход в гортань; синие стрелки – черпаловидные складки; желтые треугольники – перемещенный адаптированный лоскут. Сохраняется отечность слизистой оболочки и кожной площадки лоскута

Fig. 5. Control esophagoscopy on day 18 after operation: yellow arrow shows the pharyngeal opening; blue arrows show the arytenoid folds; yellow triangles show the moved adapted flap. Edema of the mucosa and cutaneous area of the flap remain

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный случай демонстрирует современные возможности выполнения радикального хирургического вмешательства у пациентов с обширным местно-распространенным плоскоклеточным раком слизистой оболочки шейного отдела пищевода. Однако результаты хирургического лечения на таких стадиях остаются неудовлетворительными, 5 лет переживают лишь около 20 % больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mendenhall W.M., Sombeck M.D., Parsons J.T. et al. Management of cervical esophageal carcinoma. *Semin Radiat Oncol* 1994;4(3):179–91. DOI: 10.1053/SRAO00400179.
- Collin C.F., Spiro R.H. Carcinoma of the cervical esophagus: changing therapeutic trends. *Am J Surg* 1984;148(4):460–6. DOI: 10.1016/0002-9610(84)90370-2.
- Jones A.S., Roland N.J., Hamilton J. et al. Malignant tumours of the cervical esophagus. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1996;21(1):49–53. DOI: 10.1111/j.1365-2273.1996.tb01024.x.
- Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака пищевода и пищеводно-желудочного перехода. *Злокачественные опухоли* 2021;11(3s2-1):299–313. [Tryakin A.A., Besova N.S., Volkov N.M. et al. Practical recommendations for the drug treatment of cancer of the esophagus and esophageal-gastric junction. *Zlokachestvenniye opukholy = Malignant tumors* 2021;11(3s2-1):299–313]. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-20.
- Tong D.K., Law S., Kwong D.L. et al. Current management of cervical esophageal cancer. *World J Surg* 2011;35(3):600–7. DOI: 10.1007/s00268-010-0876-7.
- Saeki H., Tsutsumi S., Yukaya T. et al. Clinicopathological features of cervical esophageal cancer: retrospective analysis of 63 consecutive patients who underwent surgical resection. *Ann Surg* 2017;265(1):130–6. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001599.
- Takebayashi K., Tsubosa Y., Matsuda S. et al. Comparison of curative surgery and definitive chemoradiotherapy as initial treatment for patients with cervical esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2017;30(2):1–5. DOI: 10.1111/dote.12502.
- Burmeister B.H., Smithers B.M., Gebski V. et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 2005;6(9):659–68. DOI: 10.1016/S1470-2045(05)70288-6.
- Urba S.G., Orringer M.B., Turrisi A. et al. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19(2):305–13. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.2.305.
- Sun F., Li X., Lei D. et al. Surgical management of cervical esophageal carcinoma with larynx preservation and reconstruction. *Int J Clin Exp Med* 2014;7(9):2771–8. PMID: 25356138. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4211788/pdf/ijcem0007-2771.pdf?xtrsl=en&xtrtl=ru&xtrhl=ru&xtrpto=op.sc>.
- Bosset J.F., Gignoux M., Triboulet J.P. et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997;337(3):161–7. DOI: 10.1056/NEJM199707173370304.
- Le Prise E., Etienne P.L., Meunier B. et al. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer*

- 1994;73(7):1779–84.
DOI: 10.1002/1097-0142(19940401)73:7<1779::aid-cnrcr2820730702>3.0.co;2-t.
13. Apinop C., Puttisak P., Preecha N. A prospective study of combined therapy in esophageal cancer. *Hepatogastroenterology* 1994;41(4):391–3.
 14. Nygaard K., Hagen S., Hansen H.S. et al. Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: a randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer. *World J Surg* 1992;16(6):1104–10. DOI: 10.1007/BF02067069.
 15. Walsh T.N., Noonan N., Hollywood D. et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996;335(7):462–7. DOI: 10.1056/NEJM199608153350702.
 16. Tekin S., Engin Y., Lutfi E. Pharyngoesophageal reconstruction with the radial forearm free flap. *J Exp Clin Med* 2016;33(4):199–204. DOI: 10.5835/jecm.omu.33.04.004.
 17. Harii K., Ebihara S., Ono I. et al. Pharyngoesophageal reconstruction using a fabricated forearm free flap. *Plast Reconstr Surg* 1985;75(4):463–76. DOI: 10.1097/00006534-198504000-00001.
 18. Taylor S.M., Haughey B.H. Combined pharyngoesophageal and cervical skin reconstruction using a single radial forearm flap. *Laryngoscope* 2002;112(7 Pt 1):1315–8. DOI: 10.1097/00005537-200207000-00032.
 19. Tornero J., Cruz-Toro P., Farré A. et al. [Free radial forearm flap in head and neck: our experience (In Spanish)]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2014;65(1):27–32. DOI: 10.1016/j.otorri.2013.09.003.
 20. Piazza C., Taglietti V., Nicolai P. Reconstructive options after total laryngectomy with subtotal or circumferential hypopharyngectomy and cervical esophagectomy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;20(2):77–88. DOI: 10.1097/MOO.0b013e328350a5cc.
 21. Tan N.C., Lin P.Y., Kuo P.J. et al. An objective comparison regarding rate of fistula and stricture among anterolateral thigh, radial forearm, and jejunal free tissue transfers in circumferential pharyngo-esophageal reconstruction. *Microsurg* 2015;35(3):345–9. DOI: 10.1002/micr.22359.
 22. Dodd A.R., Goodnight J.E., Pu L.L. Successful management of cervicoesophageal anastomosis leak after microsurgical esophageal reconstruction: a case report and review of the literature. *Ann Plast Surg* 2010;65(1):110–4. DOI: 10.1097/SAP.0b013e3281c51f7a.

Вклад авторов

А.М. Мудунов: научное руководство исследованием, выполнение хирургической операции, получение данных для анализа, научное редактирование статьи;

А.Ф. Бацев: разработка дизайна исследования, анализ первичной медицинской документации пациента, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, выполнение хирургической операции;

А.А. Марьенко М.С. Шогенов: обработка данных, выполнение хирургической операции, наблюдение пациента.

Authors' contributions

A.M. Mudunov: scientific management of research, performing surgical operation, obtaining data for analysis, scientific editing of the article;

A.F. Batsev: study design development, analysis of the patient's primary medical documentation, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, performing surgery;

A.A. Marienko M.S. Shogenov: data processing, surgical operation, patient observation.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>

А.Ф. Бацев / A.F. Batsev: <https://orcid.org/0000-0002-1794-7247>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 17.01.2022. Принята к публикации: 14.02.2022.

Article submitted: 17.01.2022. Accepted for publication: 14.02.2022.

DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-1-28-32

ЭФФЕКТИВНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА В ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОЭНДОКРИННОГО РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

М.М. Давыдов^{1,2}, П.А. Зейналова^{1,2}, А.А. Феденко¹, Э.К. Ибрагимов¹, Д.А. Чекини¹,
А.А. Филимонов¹, Е.В. Дементьева¹

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 43081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Эльхан Кямранович Ибрагимов e.ibragimov@mcclinics.ru

Нейроэндокринные опухоли являются редкими новообразованиями желудочно-кишечного тракта. Как правило, диагноз пациентам ставится довольно поздно, поскольку опухоли не имеют характерных симптомов и отсутствуют чувствительные и специфические методы их раннего выявления. Кроме того, на сегодняшний день выбор противоопухолевых методов лечения ограничен.

В статье представлен клинический случай эффективного лечения нейроэндокринной опухоли толстой кишки с высоким уровнем микросателлитной нестабильности. Пациентке с метастатическим раком нисходящей ободочной кишки после выполнения паллиативной частичной колэктомии, атипичной резекции печени проводится терапия ингибиторами контрольных точек (PD-1), на фоне которой зафиксирована длительная стабилизация процесса.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, иммуногистохимическое исследование, микросателлитная нестабильность, иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек

Для цитирования: Давыдов М.М., Зейналова П.А., Феденко А.А. и др. Эффективное применение комплексного подхода в лечении нейроэндокринного рака толстой кишки. Клинический случай. MD-Onco 2022;2(1):28–32. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-1-28-32.

EFFECTIVE APPLICATION OF INTEGRATIVE APPROACH IN TREATMENT OF NEUROENDOCRINE COLON CANCER. CLINICAL CASE

M.M. Davydov^{1,2}, P.A. Zeynalova^{1,2}, A.A. Fedenko¹, E.K. Ibragimov¹, D.A. Chekiny¹, A.A. Filimonov¹, E.V. Dementieva¹

¹Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Elkhon Khamranovich Ubragimov e.ibragimov@mcclinics.ru

Neuroendocrine tumors are rare type of tumors of the gastrointestinal tract. Mostly the patient is diagnosed rather late, the tumors don't have specific symptoms and there are no sensitive and specific methods of early diagnostics of the disease. Also, to date, the choice of antitumor treatment methods is limited.

The article presents a clinical case of effective treatment of a neuroendocrine tumor of the colon with high level of microsatellite instability. After palliative partial colectomy, atypical resection of the liver, female patient with metastatic cancer of the descending colon has been receiving therapy with checkpoint inhibitors (PD-1) which led to long-term stabilization of the process.

Key words: neuroendocrine tumors, immunohistochemistry, microsatellite instability, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors

For citation: Davydov M.M., Zeynalova P.A., Fedenko A.A. et al. Effective application of integrative approach in treatment of neuroendocrine colon cancer. Clinical case. MD-Onco 2022;2(1):28–32. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-1-28-32.

ВВЕДЕНИЕ

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – гетерогенная группа новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки, обладающих биологически активными свойствами. Локализация НЭО разнообразна, но наиболее часто они встречаются в желудочно-кишечном тракте (66 %): преобладающее место расположения – слепая кишка (17,1 %), далее по убыванию частоты встречаемости: прямая кишка (16,3 %), тонкая кишка (13,4 %), желудок (6,0 %), поджелудочная железа (6–7 %). НЭО ободочной кишки составляют 4–8 % всех НЭО желудочно-кишечного тракта и 0,5 % всех впервые зарегистрированных злокачественных новообразований [1]. Заболеваемость составляет 0,2 случая на 100 тыс. населения в год [2].

По данным SEER (программа «Наблюдение, эпидемиология и исходы»), 60,8 % пациентов на момент постановки диагноза имеют отдаленные метастазы, 5-летняя выживаемость составляет 13,1 % [3].

Клиническая картина. Чаще всего НЭО имеют бессимптомное течение или проявляются неспецифическими симптомами, такими как потеря массы тела, нарушение акта дефекации в виде запоров или диареи; при распространенных формах возможны проявления кишечной непроходимости [4]. Характерные клинические особенности НЭО – карциноидный синдром и карциноидный криз. Основные проявления карциноидного синдрома – диарея и приливы. Типичный карциноидный синдром проявляется приливами (90 %), диареей (70 %), болью в животе (40 %), фиброзным поражением трехстворчатого клапана (45 %), телеангиэктазиями (25 %) и одышкой (15 %). Наиболее опасное осложнение карциноидного синдрома – карциноидный криз. В клинической картине преобладают гипотензия, тахикардия, аритмия, бронхиальный стрidor и поражение центральной нервной системы [5].

Принципы диагностики. Основной метод обследования – колоноскопия с выполнением биопсии для проведения дальнейшего гистологического и иммуногистохимического исследования [5].

Выделяют несколько гистологических типов НЭО:

- Высокодифференцированные: НЭО G1 – низкая степень злокачественности, митозы/2 мм² <2, индекс пролиферации Ki-67 <3 %; НЭО G2 – промежуточная степень злокачественности, митозы/2 мм² – 2–20, Ki-67 – 3–20 %; НЭО G3 – высокая степень злокачественности, митозы/2 мм² >20, Ki-67 >20 %.
- Низкодифференцированные: нейроэндокринный рак мелкоклеточного типа и крупноклеточного типа – высокая степень злокачественности, митозы/2 мм² >20, Ki-67 >20 %.

- Высоко- или низкодифференцированные опухоли с различной степенью злокачественности, числом митозов, индексом Ki-67 [6]; при иммуногистохимическом исследовании положительны на синаптофизин, реже на серотонин, соматостатин [2].

При опухолях G1, G2 ⁶⁸Ga-DOTA-TATE или ⁶⁸Ga-DOTA-NOC, G3 позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с данными радиофармацевтическими препаратами малоинформативна и применяется меченная ¹⁸F фтордезоксиглюкоза (¹⁸F-ФДГ) [4].

При подозрении на НЭО также исследуются биомаркеры в плазме крови: хромогранин А, нейронспецифическая энлаза, но для внелегочных опухолей данные маркеры являются менее специфичными [5].

Принципы лечения. Системное лечение НЭО достаточно ограничено и включает применение октреотида, лантреотида, эверолимуса, химиотерапию (FOLFOX, XELOX, цисплатин/карбоплатин с этопозидом) [7].

В НЭО толстого кишечника в ряде случаев выявляются мутации, как и при аденокарциноме – KRAS, BRAF (частота встречаемости 17 и 5 % соответственно) [8]. Высокий уровень микросателлитной нестабильности (MSI-H) может определять таргетные точки при выборе лечения [9]. Опухолевые клетки с наличием высокого уровня микросателлитной нестабильности не устраняются иммунной системой, несмотря на активное микроокружение (CD8⁺, Т-хелперы 1) из-за специфического усиления активности ингибиторов иммунных клеток, таких как PD-1, PD-L1, CTLA-4, LAG-3 [10]. Микросателлитную нестабильность можно оценивать как биомаркер при прогнозировании результатов монотерапии анти-PD1/PDL-1 [11]. Согласно руководствам NCCN (Национальная сеть по борьбе с раком), при наличии высокого уровня микросателлитной нестабильности рекомендуется назначение иммунотерапии [7].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка М., 60 лет, диагноз: нейроэндокринный рак нисходящей ободочной кишки T3N1M1, стадия IV.

Из анамнеза известно, что в мае 2020 г. впервые обнаружила кровь в кале, к врачам не обращалась. В июле состояние ухудшилось – появилось нарушение стула в виде частых запоров; клинических проявлений карциноидного синдрома не отмечалось. Выполнена фиброколоноскопия, обнаружено новообразование левого отдела толстой кишки с частичной кишечной непроходимостью. Выполнена биопсия образования, при гистологическом исследовании получен ответ: рак, необходимо дифференцировать с нейроэндокринным раком.

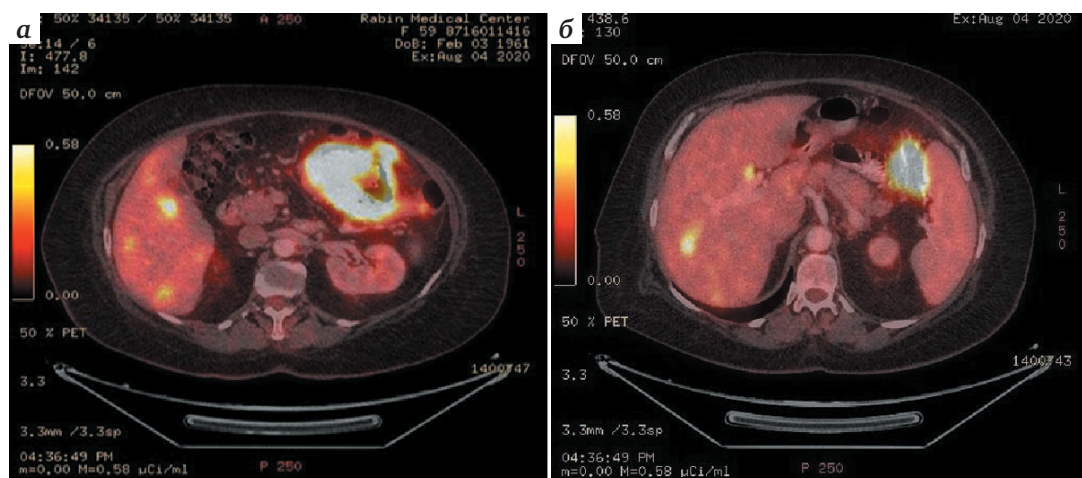


Рис. 1. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией. Метаболическое образование в области селезеночного угла ободочной кишки, метаболически активные билобарные образования печени

Fig. 1. Positron emission tomography, combined with computed tomography. Metabolic lesion in the area of splenic flexure of the colon, metabolically active bilobate lesions in the liver

Учитывая риск развития кишечной непроходимости, принято решение об оперативном вмешательстве.

Перед оперативным вмешательством выполнена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, по данным которой выявлены метаболическое образование в области селезеночного угла ободочной кишки размерами 72 × 52 мм с гиперфиксацией ^{18}F -ФДГ ($\text{SUV} = 11,87$); билобарное поражение печени с гиперметаболизмом ^{18}F -ФДГ (рис. 1).

В августе 2020 г. выполнена паллиативная операция в объеме частичной колэктомии, атипичной резекции печени. Остаточные проявления болезни – множественные метастазы в печени. По данным гистологического исследования операционного материала: крупноклеточная нейроэндокринная карцинома с зонами НЭО G3 и обширными зонами некроза – до 10 см в наибольшем измерении. Опухоль прорастает через мышечный слой в жировую брыжеечную ткань. В 3 из 23 лимфатических узлов метастазы

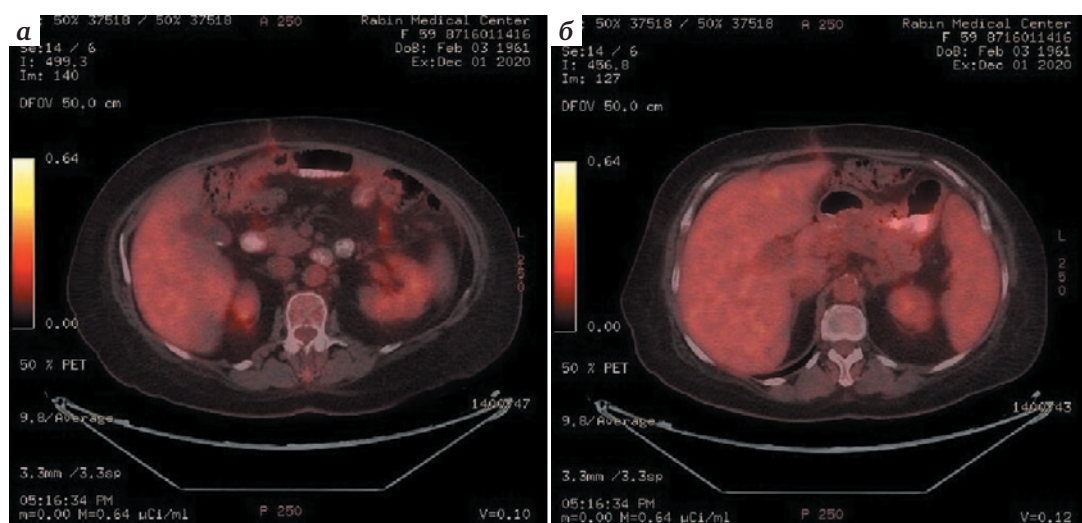


Рис. 2. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, в процессе терапии. Очаги в печени без накопления радиофармацевтического препарата

Fig. 2. Positron emission tomography, combined with computed tomography, during therapy. Lesions in the liver without accumulation of the radiopharmaceutical agent

карциномы. В перипанкреатическом лимфатическом узле метастаз нейроэндокринной карциномы. В препаратах печени метастатическая нейроэндокринная карцинома размером 2,2 см в наибольшем измерении: хирургические края – 1 мм от опухоли, вовлечение капсулы печени.

С целью уточнения диагноза проведено иммуногистохимическое исследование, подтвердившее нейроэндокринную карциному. NSE, CD56, EMA, CK8, CK18, MNF 116, CK7 положительны в единичных клетках, индекс Ki-67 – до 70 % в более солидных участках и 30 % в более дифференцированных участках опухоли. Окраска на CK20, ER PAX8, TTF1, CK 5/6, синаптофизин, хромогранин отрицательна. При молекулярно-генетическом исследовании выявлен высокий уровень микросателлитной нестабильности.

На основании полученных данных установлен клинический диагноз: НЭО левого отдела ободочной кишки T3N1M1 (Iv), IV стадия; хирургическое лечение в августе 2020 г.: частичная колэктомия, атипичная резекция печени.

По заключению онкологического консилиума, с учетом морфологии и наличия высокого уровня микросателлитной нестабильности, принято решение о проведении противоопухолевой лекарственной терапии по схеме EP (этопозид 100 мг/м² в 1–3-й день + цисплатин 75 мг/м² в 1-й день) + пембролизумаб 200 мг в 1-й день. Цикл – 1 раз в 21 день.

С сентября по ноябрь 2020 г. проведено 4 курса лечения по вышеописанной схеме, без проявлений клинически значимой токсичности.

В декабре 2020 г. проведено плановое контрольное обследование. По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ¹⁸F-ФДГ: печень нормальных размеров, визуализируются несколько гиподенсных очагов без накопления ¹⁸F-ФДГ (рис. 2).

Учитывая достигнутую стабилизацию процесса после 4 курсов химиоиммунотерапии, лечение продолжено в виде поддерживающей монотерапии пембролизумабом – 200 мг в 1-й день, цикл – 21 день.

С декабря 2020 г. по июнь 2021 г. проведено 12 курсов поддерживающей иммунотерапии. При очередном контрольном обследовании в июле 2021 г. (позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ¹⁸F-ФДГ) отмечается стабилизация процесса.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение НЭО всегда требует мультидисциплинарного подхода. Основным методом лечения нерезектабельных или метастатических форм НЭО была комбинация оперативного вмешательства с лучевой терапией

или химиотерапией [12]. Платиносодержащие схемы химиотерапии показали эффективность в качестве 1-й линии лечения, но терапевтический эффект оказался очень коротким (выживаемость без прогрессирования – 4,5 мес) [13]. Наличие у нашей пациентки высокого уровня микросателлитной нестабильности позволило задуматься о целесообразности проведения иммунотерапии. Для определения тактики лечения в данном случае проанализирована литература из источников UpToDate, PubMed, а также клинические рекомендации по лечению онкологических заболеваний, одобренные в России и за рубежом. Есть данные, что применение иммунотерапии высокоэффективно у пациентов с метастатическим колоректальным раком при высоком уровне микросателлитной нестабильности, в том числе в 1-й линии лечения [14]. Также проанализированы данные нескольких клинических исследований применения пембролизумаба в лечении НЭО желудочно-кишечного тракта, в рамках которых пембролизумаб назначался во 2-й и последующих линиях лечения в качестве монотерапии (KEYNOTE-158, KEYNOTE-028) и в комбинации с химиотерапией (иринотекан или паклитаксел) (NCT03136055). Вышеперечисленные исследования, по предварительным результатам, как при использовании монотерапии, так и в сочетании с химиотерапией показали ограниченную эффективность при нейроэндокринных низкодифференцированных опухолях [15, 16]. Но, учитывая наличие у пациентки высокого уровня микросателлитной нестабильности, принято решение о назначении ингибитора контрольных точек. Кроме того, принимая во внимание нейроэндокринную дифференцировку опухоли, наличие отдаленных метастазов в печени, доказанную незначительную эффективность иммунотерапии при данном подтипе опухолей кишечника, решено к иммунотерапевтическому препарату добавить 4 курса химиотерапии для увеличения эффективности выбранной схемы лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай свидетельствует об эффективном применении иммунотерапии, возможности увеличения безрецидивной выживаемости у пациентов с крупноклеточными НЭО G3 толстого кишечника в сочетании с высоким уровнем микросателлитной нестабильности. Важно выполнение иммуногистохимического исследования с определением уровня микросателлитной нестабильности при данной нозологии для последующего определения индивидуальной тактики лечения и возможности назначения иммунотерапии, которая может влиять на прогноз и общую выживаемость этой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Oronsky B., Ma P.C., Morgensztern D., Carter C.A. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia* 2017;19(12):991–1002. DOI: 10.1016/j.neo.2017.09.002.
- Caplin M., Sundin A., Nilsson O. et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012;95(2):88–97. DOI: 10.1159/000335594.
- Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program Research Data (1975–2016), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, released April 2019, based on the November 2018 submission. Available at: <https://seer.cancer.gov>.
- Ramage J.K., Valle J., Nieveen van Dijkum E.J.M. et al. Colorectal Neuroendocrine Neoplasms: Areas of Unmet Need. *Neuroendocrinology* 2019;108(1):45–53. DOI: 10.1159/000493767.
- Garcia-Carbonero R., Sorbye H., Baudin E. et al. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology* 2016;103(2):186–94. DOI: 10.1159/000443172.
- Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D. et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 2020;76(2):182–8. DOI: 10.1111/his.13975.
- Neuroendocrine and adrenal tumors, Version 3.2021, NCCN Guidelines, 2021. Available at: <https://www.nccn.org>.
- Olevian D.C., Nikiforova M.N., Chiosea S. et al. Colorectal poorly differentiated neuroendocrine carcinomas frequently exhibit BRAF mutations and are associated with poor overall survival. *Hum Pathol* 2016;49:124–34. DOI: 10.1016/j.humpath.2015.11.004.
- Takizawa N., Ohishi Y., Hirahashi M. et al. Molecular characteristic of colorectal neuroendocrine carcinoma; similarities with adenocarcinoma rather than neuroendocrine tumor. *Hum Pathol* 2015;46(12):1890–900. DOI: 10.1016/j.humpath.2015.08.006.
- Gatalica Z., Vranic S., Xiu J. et al. High microsatellite instability (MSI-H) colorectal carcinoma: a brief review of predictive biomarkers in the era of personalized medicine. *Fam Cancer* 2016;15(3):405–12. DOI: 10.1007/s10689-016-9884-6.
- Bongiovanni A., Maiorano B.A., Azzali I. et al. Activity and Safety of Immune Checkpoint Inhibitors in Neuroendocrine Neoplasms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmaceuticals* (Basel) 2021;14(5):476. DOI: 10.3390/ph14050476.
- Kunz P.L. Carcinoid and Neuroendocrine Tumors: Building on Success. *J Clin Oncol* 2015;33(16):1855–63. DOI: 10.1200/JCO.2014.60.2532.
- Patta A., Fakih M. First-line cisplatin plus etoposide in high-grade metastatic neuroendocrine tumors of colon and rectum (MCRC NET): review of 8 cases. *Anticancer Res* 2011;31(3):975–8. PMID: 21498724.
- André T., Shiu K.-K., Kim T.W. et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020;383(23):2207–18. DOI: 10.1056/NEJMoa2017699.
- Chan J.A., Raj N.P., Aggarwal R.R. et al. Pembrolizumab-based therapy in previously treated extrapulmonary poorly-differentiated neuroendocrine carcinomas: results of part B (pembrolizumab plus chemotherapy). Presented at: 2021 NANETS Annual Symposium, November 3–6, 2021; virtual. Abstract 172.
- Strosberg J.R., Mizuno N., Doi T. et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Neuroendocrine Tumors: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Clin Cancer Res* 2020;26(9):2124–30. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3014.

Вклад авторов

М.М. Давыдов, П.А. Зейналова, А.А. Феденко: общее руководство, определение концепции, планирование, редактирование текста статьи;
Э.К. Ибрагимов: сбор, критический анализ и систематизация данных литературы, обобщение результатов противоопухолевой терапии, написание текста статьи;

Д.А. Чекини, А.А. Филимонов: обобщение результатов противоопухолевой терапии;

Е.В. Дементьева: сбор, критический анализ и систематизация данных литературы, написание текста статьи.

Authors' contributions

M.M. Davydov, P.A. Zeynalova, A.A. Fedenko: general guidance, definition of the concept, planning, editing of the text of the article;

E.K. Ibragimov: collection, critical analysis and systematization of literature data, generalization of the results of antitumor therapy, writing the text of the article;

D.A. Chekinin, A.A. Filimonov: generalization of the results of antitumor therapy;

E.V. Dementieva: collection, critical analysis and systematization of literature data, writing the text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.М. Давыдов / M.M. Davydov: <https://orcid.org/0000-0001-5038-9307>

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 14.12.2021. Принята к публикации: 28.01.2022.

Article submitted: 14.12.2021. Accepted for publication: 28.01.2022.

DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-1-33-38

МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЙ НЕПРЕРЫВНЫЙ ПОДХОД К ОБЕЗБОЛИВАНИЮ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ (ПЕРВЫЙ ОПЫТ КЛИНИКИ)

В.Е. Груздев, М.А. Анисимов*Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 43081 Московская обл., д. Лапино,
1-е Успенское шоссе, 111***Контакты:** Вадим Евгеньевич Груздев vadimgru@yandex.ru

В современных условиях с увеличением продолжительности жизни населения отмечается рост заболеваемости онкологическими заболеваниями. Наличие болевого синдрома значимой интенсивности у онкологических пациентов послужило причиной разработки множества рекомендаций по его лечению. Современным принципом терапии боли является мультимодальный подход на фоне «ступенчатой методики» Всемирной организации здравоохранения. Недостатком данной методики, на наш взгляд, является широкое использование наркотических анальгетиков. Данная группа препаратов имеет значимое количество побочных эффектов, включая привыкание, развитие гипералгезии, и потенциальное влияние на увеличение частоты рецидивов онкозаболевания.

Цель нашей работы – оптимизация «ступенчатой методики» за счет добавления непрерывной мультимодальной анальгезии. Задачей является разработка принципов комплексного подхода к обезболиванию, включающего в себя новые сочетания лекарственных препаратов различной модальности и новые способы непрерывного безопасного введения пациенту с использованием инновационных устройств.

В статье приводится проспективное описание серии клинических случаев с применением новых сочетаний лекарственных препаратов, вводимых в рамках комплексного лечения болевого синдрома выраженной интенсивности. Объективная оценка болевого синдрома проводилась с помощью цифровой рейтинговой шкалы.

Использование совместно с известной дискретной «ступенчатой» методикой Всемирной организации здравоохранения мультимодального непрерывного внутривенного обезбоживания с помощью мобильных устройств доставки смеси препаратов в сочетании с базисной пероральной терапией показало свои первые положительные результаты.

Продолжение исследований в этом направлении, на наш взгляд, позволит: 1) снизить частоту возникновения хронического болевого синдрома у онкологических пациентов; 2) обеспечить лечение болевого синдрома практически любой интенсивности при сохранении качества жизни.

Первые результаты достаточно обнадеживающие; показывают хорошую эффективность методики и ее безопасность. Необходимо продолжить исследование для разработки и унификации состава внутривенной смеси для обезбоживания в привязке к основным клиническим синдромам, определяющим боль.

Ключевые слова: мультимодальная анальгезия, непрерывное обезбоживание, эластомерная инфузионная помпа, ступенчатая методика обезбоживания, болевой синдром

Для цитирования: Груздев В.Е., Анисимов М.А. Мультимодальный непрерывный подход к обезболиванию онкологических пациентов (первый опыт клиники). MD-Оnco 2022;2(1):33–8. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-1-33-38.

MULTIMODAL CONTINUOUS APPROACH TO PAIN MANAGEMENT IN ONCOLOGICAL PATIENTS (CLINIC'S FIRST EXPERIENCE)

V.E. Gruzdev, M.A. Anisimov*Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia***Contacts:** Vadim Evgenyevich Gruzdev vadimgru@yandex.ru

In current conditions, increased life expectancy led to increased cancer morbidity. Presence of pain syndrome with significant intensity caused development of numerous guidelines on its treatment. Currently, pain management is based on the stepwise multimodal approach of the World Health Organization. In our opinion, wide application of narcotic analgesics is a disadvantage of this method. This pharmaceutical group has a significant number of adverse effects including addiction, development of hyperalgesia, and potential effect of increased rate of cancer recurrence.

The study objective is to optimize the stepwise approach by addition of continuous multimodal analgesia. We aim to develop the principles of complex approach to pain management including new combinations of pharmaceuticals of different modalities and new techniques of continuous safe administration using innovative devices.

The article presents a prospective description of a series of clinical cases in which new combinations of pharmaceuticals were administered in the context of complex treatment of pain syndrome of significant intensity. Objective evaluation of pain syndrome was performed using the Numeric Rating Scale.

Multimodal intravenous pain management using mobile devices administering a mixture of pharmaceuticals in conjunction with basic peroral therapy and widely accepted discrete stepwise approach of the World Health Organization showed first positive results.

In our opinion, further studies will allow to 1) decrease the rate of chronic pain syndrome in oncological patients; 2) treat pain syndrome of almost any intensity with preserved quality of life.

The first results are encouraging; they show satisfactory effectiveness of the method and its safety. It is necessary to continue studies to develop and standardize the intravenous mixture composition for pain management in the context of the main clinical syndromes determining pain.

Key words: multimodal analgesia, continuous pain management, elastomeric infusion pump, stepwise pain management, pain syndrome

For citation: Gruzdev V.E., Anisimov M.A. Multimodal continuous approach to pain management in oncological patients (clinic's first experience). MD-Onco 2022;2(1):33–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-1-33-38.

ВВЕДЕНИЕ

Особенностью течения практически всех онкологических заболеваний является болевой синдром, порой крайней степени выраженности. Поэтому решение проблемы адекватного безопасного обезболивания является очень важным для данной категории пациентов.

Актуальность данной проблемы связана с тем, что онкологическая патология вышла на 2-е место по причинам смерти в мире. В 2018 г. от онкопатологии умерло 9,6 млн человек, и заболеваемость продолжает расти. По прогнозам ведущих экспертных организаций, заболеваемость раком вырастет до 24 млн человек к 2035 г. (14 млн случаев в 2021 г.) [1–3]. Более того, 80 % этих пациентов могут подвергнуться по крайней мере одному хирургическому вмешательству, что создает проблему подбора безопасного анестезиологического обеспечения.

В статье мы уделим внимание обезболиванию пациентов на всех этапах лечения, так как эта проблема близка всем врачам онкологической практики (химиотерапевтам, гематологам и т. д.).

В последние годы появилось большое количество публикаций, посвященных вопросу возможной связи методик, применяемых для обезбоживания, с частотой рецидивов онкологического процесса. Это требует обоснованного и обдуманного подхода к обезболиванию [4, 5].

Мультимодальный принцип назначения обезбоживающих препаратов лежит в основе современной методики, предполагающей назначение схемы из нескольких препаратов различных фармакологических групп, что позволяет добиться адекватного обезбоживания за счет рецепторного синергизма и действия лекарств на все компоненты боли (трансдукцию, трансмиссию, модуляцию и перцепцию). При этом резко уменьшаются побочные эффекты каждого из назначаемых препаратов за счет снижения общих дозировок. Обеспечение эффективного обезбоживания

является важным компонентом мультидисциплинарной работы анестезиолога-реаниматолога [6].

В настоящее время основными регламентирующими международными руководствами по терапии онкологической боли рекомендуется модифицированная «лестница обезбоживания» Всемирной организации здравоохранения [7]. Стратификация выраженности болевого синдрома, лежащая в основе классической ступенчатой схемы лечения боли, проводится с помощью визуально-аналоговой или цифровой рейтинговой шкалы (ЦРШ). В зависимости от показателей шкал боль делят на несколько ступеней, каждой из которых соответствует своя наполняемость «портфеля» препаратов. Опиаты различной продолжительности действия и в различных формах применения составляют основу рекомендованной лекарственной терапии онкологического болевого синдрома.

МЕТОДИКА

Есть несколько причин, по которым мы решили видоизменить подходы к обезболиванию в нашей практике. Одной из причин является недоступность некоторых лекарственных форм опиатов в нашей стране и юридические трудности оформления преимущества их назначения на этапах терапии (перевод из амбулаторного звена в стационар и т. п.). Кроме того, данные исследований последних лет не позволяют исключить влияние опиатов на повышение частоты рецидива онкопроцесса. Необходимо соблюдение баланса между иммуносупрессивными эффектами как боли, так и опиоидов [1, 8]. Применение адъювантной терапии (мультимодальная стратегия обезбоживания, малоопиоидная анальгезия и т. п.) может быть ключом к улучшению результатов лечения при риске рецидива за счет снижения количества опиатов.

Разрабатывая схему обезбоживания, решили добавить в нее элемент непрерывного внутривенного обезбоживания, совместив его с привычным ступенчатым подходом, реализуемым за счет перорального приема лекарств. Чаще всего требуется применение

данной схемы при интенсивности болевого синдрома более 5 баллов по ЦРШ.

Базисная терапия основана на пероральном приеме препаратов и, как правило, продолжается после выписки. Она инициируется парацетамолом в дозе 1 г 3–4 раза в сутки внутривенно (не более 3 сут, при отсутствии противопоказаний), затем – пероральный прием габапентина 300 мг 3 раза в день и целекоксиба 200 мг 2 раза в день. Сочетание обезболивающих препаратов неопиоидной структуры (парацетамол и целекоксиб) и адъюванта (габапентин) обеспечивает мультимодальный антиноцицептивный эффект при минимизации побочных эффектов.

В настоящее время к адъювантным средствам относят антиконвульсанты, антидепрессанты, спазмолитики, анксиолитики, антигистаминные средства, глюкокортикостероиды, местные анестетики и др. Антиконвульсанты и антидепрессанты действуют на нейропатический компонент боли [9].

При интенсивном болевом синдроме с тоническим мышечным компонентом назначается комбинированный препарат неополпассе (75 мг диклофенака и 30 мг орфенадрина) в дозе 250 мл внутривенно 2 раза в сутки вместо целекоксиба. При наличии значимой сердечно-сосудистой патологии – напроксен 150 мг 2 раза в сутки. Из антидепрессантов назначаются либо золофт 25 мг, либо миртазапин 15 мг в день.

При отсутствии эффекта от базисной терапии в первые 2–4 ч (уменьшение интенсивности болевого синдрома на 4 балла и более) терапия дополняется постоянной внутривенной инфузией с помощью одноразовой эластомерной помпы с регулятором скорости. Выбранный состав для непрерывного антиболевого воздействия включает в себя мощный и управляемый опиоид фентанил. Для усиления его эффекта и снижения дозы наркотического анальгетика используется нефопам, который является ненаркотическим анальгезирующим средством центрального действия. Механизм антиноцицептивного действия нефопама основан на ингибировании обратного захвата дофамина, норадреналина и серотонина и активации рецепторов N-метил-D-аспартата на постсинаптическом уровне. Для коррекции побочных эффектов фентанила и нефопама (тошнота и рвота) в смесь включен ондансетрон, центральный селективный блокатор серотониновых 5-HT₃-рецепторов.

Внутривенная смесь в базовом варианте: фентанил – 800 мкг, нефопам – 100 мг, ондансетрон – 24 мг, 0,9 % раствор NaCl – до 100 мл; скорость введения – 2 мл/ч. При этом скорость введения фентанила составит 16 мкг/ч. Желательно иметь возможность увеличить скорость до 8–10 мл/ч, что будет соответствовать 64 и 80 мкг/ч соответственно и даст ориентир для подбора необходимой дозы трансдермального фентанила на ближайшее будущее.

При исходном употреблении опиоидов в виде трансдермальных форм или трамадола в базовую помпу добавляется кетамин. При этом используется эластомерная помпа большого объема (300 или 600 мл). Обязательным условием остается наличие регулятора скорости инфузии. Доза кетамина рассчитывается таким образом, чтобы при максимально возможной скорости инфузии она не превышала 0,25–0,3 мг/кг/ч, т. е. препарат назначается в субнаркотической анальгетической дозировке [10].

При тактике сокращения/отказа от опиоидов исходно может быть применена альтернативная смесь для внутривенной постоянной инфузии на основе лидокаина и кетамина. Современные данные свидетельствуют о том, что амидные местные анестетики (лидокаин) при системном применении обладают не только обезболивающим эффектом, но потенциально и прямым противоопухолевым действием на клеточном уровне [1].

При расчете дозировок заправки помпы учитывается максимально возможная скорость инфузии для предотвращения превышения максимальных доз: лидокаин – не более 1,5 мг/кг/ч (максимальная суточная доза 2000 мг), кетамин – не более 0,3 мг/кг/ч (диссоциативные дозы > 1 мг/кг/ч), нефопам – не более 120 мг/сут (максимальная суточная доза), дексметомидин – не более 0,2 мкг/кг/ч.

Тот или иной компонент может не применяться ввиду его побочных эффектов для конкретного пациента, например: нестероидные противовоспалительные средства – при тромбоцитопении или острой язве, нефопам – при выраженной тахикардии и тошноте, дексметомидин – при брадикардии и гипотензии, сонливости и т. д.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Наблюдение 1. Пациентка Г., 53 лет (масса тела – 80 кг), 1-е сутки в клинике.

Диагноз: лимфома с поражением в области L₂-позвонка с распространением на паравертебральные структуры и инвазией окружающих мышц.

Пациентка поступила для проведения химиотерапии в плановом порядке. Ввиду выраженного болевого синдрома (10 баллов по ЦРШ) компьютерная томография могла быть выполнена только в условиях внутривенной анестезии (фентанил + пропофол).

В течение последних месяцев нарастают боли в спине с иррадиацией в нижние конечности по типу радикулопатии. Постоянной анальгетической терапии не получает. При поступлении интенсивность боли до 10 баллов по ЦРШ. При попытках встать на ноги громко кричит от боли. В положении лежа после внутривенного введения 1 г парацетамола и 250 мл неополпассе интенсивность боли снизилась до 5–6 баллов по ЦРШ. Гемодинамика стабильна.

Заключение: вероятно, у пациентки имеет место хронический болевой синдром. В настоящее время – персистирующая острая боль. Показана мультимодальная терапия болевого синдрома. С целью лечения хронического болевого синдрома, с учетом известных ограничений запроваждена внутривенная помпа в составе: фентанил – 800 мкг, нефопам – 200 мг, ондансетрон – 48 мг, до 250 мл физиологического раствора; скорость введения – 10 мл/ч (32 мкг/ч фентанила). Дополнительно: неодолапассе 250 мл внутривенно 2 раза в день и габапентин 300 мг 3 раза в день перорально.

Рекомендовано: продолжить комплексную симптоматическую терапию под контролем дежурных врачей; консультация невролога с целью назначения антидепрессанта (золофт или миртазапин) в рамках лечения хронической боли.

Третьи сутки в клинике, в процессе проведения химиотерапии. С момента поступления в клинику начата мультимодальная терапия болевого синдрома, на фоне которой пациентка отмечает уменьшение интенсивности болевого синдрома до 4–5 баллов в покое и 7–8 баллов при движениях. Неврологом рекомендовано добавление к терапии антидепрессанта (золофт) в рамках лечения хронической боли. С целью интенсификации лечения болевого синдрома запроваждена и подключена внутривенная помпа в составе: фентанил – 1000 мкг, кетамин – 300 мг, нефопам – 200 мг, ондансетрон – 50 мг, до 300 мл физиологического раствора; скорость введения – 4–10 мл/ч.

Шестые сутки в клинике. Болевой синдром купирован на 4–5-е сутки, скорость внутривенной помпы последовательно снижалась до 2 мл/ч. На фоне проводимой анальгетической терапии пациентка отмечает уменьшение интенсивности болевого синдрома до 0–2 баллов в покое и до 4–5 баллов при движениях. Проведен 1-й курс химиотерапии. С целью продолжения анальгетической терапии рекомендовано: цеlexоксид 200 мг 2 раза в день, габапентин 300 мг 3 раза в день, золофт 50 мг 1 раз в день.

Магнитно-резонансная томография при выписке: патологический перелом тела позвонка L₂ с выраженным костномозговым отеком его структуры, компрессией дурального мешка и элементов конского хвоста на этом уровне.

Выписана на 9-е сутки. Интенсивность боли – 0–3 балла по ЦРШ в покое, 2–5 баллов при нагрузках; хороший сон.

При поступлении через месяц – 0–2 балла по ЦРШ в покое, до 4 баллов при движениях (постоянную обезболивающую терапию не получает).

Наблюдение 2. У пациента 59 лет (масса тела – 80 кг) в течение последних недель нарастают боли в нижних отделах спины, что иммобилизует его и требует постоянного обезболивания.

Диагноз в настоящее время неясен, имеется анемия, тяжелая тромбоцитопения и поражение костей позвоночника с угрозой патологического перелома на поясничном уровне. Со слов пациента, прием нестероидных противовоспалительных средств облегчения не приносит, поэтому в последние недели их не принимает. Был кратковременный эффект от введения омнопона в другом стационаре. При поступлении интенсивность боли до 7–8 баллов по ЦРШ. Гемодинамика стабильна. Начата мультимодальная терапия хронического болевого синдрома: габапентин 300 мг 3 раза в день перорально, парацетамол 1 г внутривенно 3 раза в день; инфузионная внутривенная помпа в расширенном варианте: фентанил – 2000 мкг, кетамин – 100 мкг, ондансетрон – 48 мг, нефопам – 200 мг, до 200 мл физиологического раствора со скоростью 6 мл/ч (60 мкг/ч по фентанилу, кетамин – 0,04 мг/кг/ч). Интенсивность боли по ЦРШ – до 1–2 баллов.

Выписан на 7-е сутки. Интенсивность боли – 0–2 балла в покое, 2–4 балла при движении на фоне продолжающейся внутривенной инфузии из помпы со скоростью 6 мл/ч (45 мкг/ч по фентанилу, кетамин – 18 мг/ч (0,23 мг/кг/ч), лидокаин – 90 мг/ч) и приема габапентина перорально 900 мг/сут.

Наблюдение 3. Пациентка Г., 59 лет (масса тела – 55 кг), поступила из другой клиники в тяжелом состоянии, где консилиумом признаны исчерпанными возможности продолжения специфической противоопухолевой терапии.

Диагноз: рак яичников, IV стадия, прогрессирующее: метастазы в легких, канцероматоз плевры, внутригрудная, внутрибрюшная лимфаденопатия, метастазы в печени, канцероматоз брюшины.

В течение последних месяцев нарастают боли в верхних отделах живота, в области левой лопатки с иррадиацией по VI межреберью, что иммобилизует и требует постоянного обезболивания. Клинико-инструментальная картина высокой кишечной непроходимости, тяжелой нутритивной недостаточности, внутрибрюшной гипертензии. Получает фентанил в виде трансдермального пластыря – 25 мкг/ч. При поступлении интенсивность боли от 2 до 8–10 баллов по ЦРШ. Гемодинамика стабильна. С 1-х суток начата мультимодальная терапия хронического болевого синдрома. Инфузионная внутривенная помпа: фентанил – 800 мкг, кетамин – 200 мкг, ондансетрон – 48 мг, нефопам – 200 мг, лидокаин – 200 мг, до 200 мл физиологического раствора; скорость введения – 6 мл/ч. После кратковременного купирования боли (до 1–2 баллов по ЦРШ) на фоне увеличения физической активности отмечены эпизоды прорыва боли, что потребовало увеличения скорости внутривенного обезболивания до 6–8 мл/ч. Со 2-х суток к терапии добавлен миртазапин. С 3-х суток появились жалобы на плохой сон.

Заправлена внутривенная помпа: фентанил – 800 мкг, кетамин – 400 мг, лидокаин – 600 мг, нефопам – 200 мг, ондансетрон – 40 мг, дексмедетомидин – 200 мкг, до 300 мл физиологического раствора; скорость – 6–8 мл/ч. Болевой синдром купирован (0–1 балл по ЦРШ), сон нормализовался, ограничения дневной активности нет. Пациентка отмечает субъективное улучшение самочувствия. Погибла от прогрессирования заболевания на 14-е сутки пребывания в клинике. Без боли.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проводимая в нашей клинике методика непрерывного мультимодального внутривенного обезболивания с использованием мобильных устройств доставки смеси препаратов в сочетании с базисной пероральной терапией начала показывать свои первые положительные результаты. Возможно применение данной методики как при выраженной острой боли (наблюдение 1), так и при исходной опиоидной терапии (наблюдения 2 и 3), а также в варианте паллиативной помощи (наблюдение 3). Схема непрерывного обезболивания пока полностью не стандартизирована по составу заправки в эластомерную помпу,

но это требует времени и дальнейшего исследования у пациентов с болевым синдромом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение мультимодального непрерывного подхода к обезболиванию онкологических пациентов может позволить снизить частоту возникновения хронического болевого синдрома у онкологических пациентов в послеоперационном периоде за счет сочетания препаратов и применения адъювантов.

Современные методики обезболивания позволяют комфортно для любого пациента проводить лечение болевого синдрома практически любой интенсивности при сохранении качества жизни.

Непрерывные методики могут быть реализованы только с помощью современных средств доставки препаратов – эластомерных помп с регулятором скорости.

Первые полученные результаты достаточно обнадеживают; показывают хорошую эффективность методики и ее безопасность. Необходимо продолжить исследование для разработки и унификации состава внутривенной смеси для обезболивания в привязке к основным клиническим синдромам, определяющим боль.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wall T., Sherwin A., Ma D., Buggy D.J. Influence of perioperative anaesthetic and analgesic interventions on oncological outcomes: a narrative review. Br J Anaesth 2019;123(2):135–50. DOI: 10.1016/j.bja.2019.04.062.
2. Pilleron S., Sarfati D., Janssen-Heijnen M. et al. Global cancer incidence in older adults, 2012 and 2035: a population-based study. Int J Cancer 2019;144(1):49–58. DOI: 10.1002/ijc.31664.
3. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;68(6):394–424. DOI: 0.3322/caac.21492.
4. Mehlen P., Puisieux A. Metastasis: a question of life or death. Nat Rev Cancer 2006;6(6): 449–58. DOI: 10.1038/nrc1886.
5. Byrne K., Levins K.J., Buggy D.J. Can anesthetic-analgesic technique during primary cancer surgery affect recurrence or metastasis? Can J Anaesth 2016;63(2):184–92. DOI: 10.1007/s12630-015-0523-8.
6. Миллер Р. Анестезия. 7-е изд. Пер. с англ. СПб.: Человек, 2015. Том. 4. С. 2978. [Miller R. Anesthesia. 7th edn. Translated from English. Saint Petersburg: Chelovek, 2015. Volume 4. P. 2978 (In Russ.)].
7. Fallon M., Giusti R., Aielli F. et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2018;29(Suppl 4):iv166–91. DOI: 10.1093/annonc/mdy152.
8. Lavand'homme P. Opioid-free anaesthesia: Pro: damned if you don't use opioids during surgery. Eur J Anaesthesiol 2019;36(4):247–9. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000966.
9. Когония Л.М., Волошин А.Г., Новиков Г.А., Сидоров А.В. Практические рекоменда-
- ции по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2019;9(3s2):685–703. [Kogonia L.M., Voloshin A.G., Novikov G.A., Sidorov A.V. Practical recommendations for the treatment of chronic pain syndrome in cancer patients. Zlokachestvenniye opukholy: Prakticheskiye rekomendatsii RUSSCO = Malignant tumors: Practical Recommendations RUSSCO 2019;9(3s2):685–703. (In Russ.)].
10. Kamp J., Van Velzen M., Olofsen E. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for NMDA-receptor antagonist ketamine in the treatment of chronic neuropathic pain: an update of the most recent literature. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2019;15(12):1033–41. DOI: 10.1080/17425255.2019.1689958.

Вклад авторов

В.Е. Груздев: анализ литературы, поиск прототипов сочетаний препаратов, написание текста статьи, непосредственная работа с пациентами;

М.А. Анисимов: анализ литературы, редактирование текста статьи, непосредственная работа с пациентами, сбор и анализ клинических данных.

Authors' contributions

V.E. Gruzdev: literature analysis, search for prototypes of drug combinations, writing the text of the article, direct work with patients;

M.A. Anisimov: literature analysis, editing of the text of the article, direct work with patients, collection and analysis of clinical data.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Е. Груздев / V.E. Gruzdev: <https://orcid.org/0000-0002-9454-0002>

М.А. Анисимов / M.A. Anisimov: <https://orcid.org/0000-0002-4484-6716>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 16.12.2021. **Принята к публикации:** 28.01.2022.

Article submitted: 16.12.2022. **Accepted for publication:** 28.01.2022.

DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-1-39-47

ВЛИЯЕТ ЛИ УРОВЕНЬ МЕДИЦИНСКОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НА НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

А.О. Расулов^{1,2}, З.Р. Расулов¹, Ж.М. Мадьяров¹, А.Э. Куликов¹, Ю.М. Стойко³, А.В. Максименков³,
А.В. Ботов³, Ш.А. Алишихов^{2,4}, Ю.Э. Львова², А.К. Отабеков⁵

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 43081 Московская обл., д. Лапино,
1-е Успенское шоссе, 111;

²кафедра эндоскопической хирургии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Московский
государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473
Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;

³ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 105203 Москва,
ул. Нижняя Первомайская, 70;

⁴Больница Центросоюза Российской Федерации; Россия, 107150 Москва, ул. Лосиноостровская, 39, стр. 1;

⁵Клинический центр COVID-19 ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 111398 Москва, ул. Кусковская, вл. 1А

Контакты: Заур Рабаданкадыевич Расулов rasulovza@mail.ru

Цель исследования – оценить влияние уровня медицинского учреждения на результаты хирургического лечения пациентов с колоректальным раком.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 93 пациента с колоректальным раком, оперированные одним хирургом в 2 медицинских центрах г. Москвы с 2018 по 2020 г. В 1-ю группу включены пациенты, оперированные в крупном федеральном медицинском учреждении – ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (32 пациента). Во 2-ю группу вошли пациенты, оперированные в медицинском учреждении общего профиля с небольшим коечным фондом и минимальной оснащенностью стационара – Больнице Центросоюза Российской Федерации (61 пациент).

Конечными точками исследования являлись непосредственные результаты: время операции, объем кровопотери, продолжительность стационарного лечения, интра- и послеоперационные осложнения, количество выявленных лимфатических узлов и качество удаляемого макропрепарата.

Результаты. Продолжительность хирургического вмешательства в 1-й и 2-й группах достоверно не различалась (258 мин против 240 мин, $p = 0,47$). Объем кровопотери в обеих группах составил 100 мл, $p = 0,89$. Продолжительность послеоперационного койко-дня была достоверно меньше в 1-й группе (9 дней против 16 дней, $p < 0,01$). Частота послеоперационных осложнений I-II типа по классификации Clavien–Dindo была выше в 1-й группе (6/8 против 1/8, $p < 0,05$), однако повторные операции по поводу осложнений достоверно чаще выполнялись во 2-й группе (2/8 против 7/8, $p = 0,012$).

Качественная мезоректумэктомия (Grade 2–3) выполнена в 94,7 и 77,8 % в 1-й и 2-й группах соответственно, $p = 0,13$; более 12 лимфатических узлов выявлено соответственно у 71,9 и 78,7 % пациентов, $p = 0,485$.

Заключение. Уровень медицинского учреждения не влияет на качество хирургического лечения больных колоректальным раком, если хирургические вмешательства выполняются одним хирургом, прошедшим кривую обучения и имеющим большой опыт выполнения таких операций. Однако от медицинского учреждения может зависеть частота развития послеоперационных осложнений и длительность послеоперационного койко-дня.

Ключевые слова: результаты хирургического лечения, медицинское учреждение, колоректальный рак

Для цитирования: Расулов А.О., Расулов З.Р., Мадьяров Ж.М. и др. Влияет ли уровень медицинского учреждения на непосредственные результаты хирургического лечения колоректального рака. MD-ONCO 2022;2(1):39–47. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-1-39-47.

DOES THE LEVEL OF MEDICAL FACILITY IMPACT SHORT-TERM RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF COLORECTAL CANCER

A.O. Rasulov^{1,2}, Z.R. Rasulov¹, J.M. Madyarov¹, A.E. Kulikov¹, Yu.M. Stoyko³, A.V. Maksimenkov³, A.V. Botov³,
Sh.A. Alishikhov^{2,4}, Yu.E. L'vova², A.K. Otabekov⁵

¹Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

²Department of Endoscopic Surgery, Faculty of Additional Professional Education, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

³N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Ministry of Health of Russia; 70, Nizhn'aya Pervomayskaya St., Moscow 105203, Russia;

⁴Centrosoyuz Hospital of the Russian Federation; Bld. 1, 39 Losinoostrovskaya St., Moscow 107150, Russia;

⁵COVID-19 Clinical Center, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; 1A, Kuskovskaya St., Moscow 111398, Russia

Contacts: Zaur Rabadankadievich Rasulov rasulovza@mail.ru

The study objective was to evaluate the impact of medical hospital volume on short-term colorectal cancer treatment results.

Materials and methods. The retrospective study included 93 patients with colorectal cancer operated on by one surgeon at two medical centers in Moscow from 2018 to 2020: 32 patients of the first group were operated in tertiary medical center (N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center) and 61 of the second group – in regional low volume hospital (Centrosoyuz Hospital). The endpoints of the study were the short-term outcomes: surgery duration, blood loss, postoperative hospital stay, intra- and postoperative complications, lymph node harvested and the quality of specimen.

Results. Surgery duration as well as blood loss in two groups were similar (258 min vs 240 min, $p = 0.47$ and 100 ml and 100 ml, $p = 0.89$, accordingly). Hospital stay after surgery was significantly less in the first group (9 days vs 16 days, $p < 0.01$). The frequency of postoperative complications of type I–II according to the Clavien–Dindo classification was higher in the first group (6/8 vs 1/8, $p < 0.05$) but reoperations performed more in the second group due to III Clavien–Dindo complications (2/8 vs 7/8, $p = 0.012$). Grade 2–3 rectal cancer specimen quality was 94.7 % vs 77.8 %, $p = 0.13$ and harvested lymph nodes > 12 was 71.9 % vs 78.7 %, $p = 0.485$ in first and second group, respectively.

Conclusion. Hospital volume does not affect rectal cancer specimen quality, surgery duration and blood loss, if the surgical interventions are performed by one experienced surgeon but associated with the incidence of postoperative complications and the length of stay.

Key words: medical hospital, results of surgical treatment, colorectal cancer

For citation: Rasulov A.O., Rasulov Z.R., Madyarov J.M. et al. Does the level of medical facility impact short-term results of surgical treatment of colorectal cancer. MD-Onco 2022;2(1):39–47. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-1-39-47.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на успехи в лечении колоректального рака (КРР), за последние несколько лет ежегодно отмечается рост заболеваемости раком ободочной и прямой кишки во всем мире. Так, в 2020 г., по данным Всемирной организации здравоохранения, в мире зарегистрировано свыше 1,9 млн новых случаев, а смертность от КРР составила свыше 930 тыс. случаев в год. В общей структуре онкологической заболеваемости рак толстой кишки занимает 3-е место у мужчин и 2-е место у женщин [1]. В России в 2021 г. КРР вышел на лидирующие позиции и занял 1-е место среди всех локализаций независимо от гендерного распределения [2].

Хирургический метод является «золотым стандартом» в лечении КРР. В последние десятилетия наряду с операциями, выполняемыми открытым доступом, отмечается значительный рост числа малоинвазивных (лапароскопических, роботических, трансанальных, эндоскопических) операций. Развитие эндоскопических технологий привело к улучшению непосредственных результатов лечения, лучшим функциональным результатам и хорошему качеству жизни пациентов без потери онкологической эффективности [3, 4]. Так, переход к лапароскопическим операциям в региональных больницах, где ранее методом выбора были

вмешательства открытым доступом, продемонстрировал улучшение непосредственных результатов лечения [5].

По данным литературы, специализация и опыт хирурга в сочетании с количеством выполняемых в год операций, необходимых для прохождения кривой обучения, а также уровень оснащённости клиники влияют на результаты лечения рака толстой кишки [6–8].

Цель нашего исследования – оценка влияния уровня медицинского учреждения на непосредственные результаты хирургического лечения КРР, при условии, что операции выполнены одним хирургом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 93 пациента с КРР, оперированные одним хирургом в 2 медицинских центрах г. Москвы с 2018 по 2020 г. Сформированы 2 группы пациентов. В 1-ю группу включены пациенты ($n = 32$), оперированные в отделении хирургического профиля крупного, хорошо оснащённого федерального медицинского учреждения – ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (НМХЦ им. Н.И. Пирогова). Во 2-ю группу вошли пациенты ($n = 61$), оперированные в хирургическом отделении медицинского учреждения общего профиля с небольшим коечным фондом и минимальной

оснащенностью стационара – в Больнице Центросоюза Российской Федерации (Больница Центросоюза РФ).

По дизайну исследование является ретроспективным когортным.

Проанализирована вся медицинская документация, отражающая предоперационное состояние пациентов, интраоперационные особенности и послеоперационные осложнения.

Конечными точками исследования являлись непосредственные результаты (время операции, объем кровопотери и продолжительность стационарного лечения), а также интра- и послеоперационные осложнения. Проводилась также оценка качества удаленных препаратов в двух вышеуказанных учреждениях. Основными критериями оценки были количество выявленных лимфатических узлов в операционном материале и качество удаляемого макропрепарата согласно классификации P. Quirke и соавт. [9].

Данные о пациентах были внесены в электронную базу Microsoft Excel. Статистическая обработка информации выполнялась в программе IBM SPSS Statistics 23.0.

Оценку различий проводили с использованием χ^2 -критерия, сравнение непараметрических данных – при помощи критерия Манна–Уитни. Статистическая значимость определялась как $p < 0,05$, при доверительном интервале 95 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана возраста пациентов в 1-й группе составила 57 лет, во 2-й группе – 62 года; соотношение мужчин и женщин в 1-й группе было 18/14 (56 и 44 % соответственно), во 2-й группе – 28/33 (46 и 54 % соответственно), $p = 0,308$.

Распределение пациентов в зависимости от стадии опухоли в соответствии с классификацией TNM отражено в табл. 1.

В подавляющем большинстве наблюдений (86 %) опухоль локализовалась в левой половине толстой кишки, включая прямую кишку (43 %). Достоверных

различий по частоте первичных локализаций между группами не выявлено, $p > 0,05$ (табл. 2).

В 1-й группе (НМХЦ им. Н.И. Пирогова) было выполнено 32 хирургических вмешательства, во 2-й группе (Больница Центросоюза РФ) – 61 (табл. 3). Четыре пациента из 2-й группы с первичной локализацией опухоли в прямой кишке, которым выполнялись реконструктивно-восстановительные операции (2), формирование разгрузочной сигмостомы и трансанальное эндомиохирургическое удаление опухоли, также включены в анализ. У 1 пациента со злокачественным поражением прямой кишки на фоне язвенного колита выполнена лапароскопическая колпроктэктомия. Количество низких резекций прямой кишки превалировало в группе пациентов, оперированных в НМХЦ им. Н.И. Пирогова (9/32 (21,9 %) и 4/62 (6,6 %) соответственно, $p < 0,005$), что связано с большей частотой локализации опухоли в среднеампулярном отделе.

Послеоперационные осложнения развились у 8 (25 %) из 32 пациентов 1-й группы и у 8 (13,1 %) из 61 пациента во 2-й группе. Частота осложнений достоверно не различалась в группах ($p = 0,15$), при этом частота осложнений I–II типа по классификации Clavien–Dindo была выше в 1-й группе, $p < 0,05$ (табл. 4). В 1-й группе к осложнениям IIIb отнесли несостоятельность колоректального анастомоза и динамическую кишечную непроходимость. Во 2-й группе типу IIIb соответствовали несостоятельность колоректального анастомоза – 3 случая, несостоятельность культи ободочной кишки после формирования илеотрансверзоанастомоза – 1, послеоперационная спаечная кишечная непроходимость – 1, эвентрация петель тонкой кишки – 1, ушивание перфорации тонкой кишки – 1 случай. Повторные операции в связи с возникшими осложнениями IIIb типа по классификации Clavien–Dindo достоверно чаще выполнялись во 2-й группе (2/8 (24 %) против 7/8 (87,5 %), $p = 0,012$).

Медиана кровопотери в 1-й и 2-й группах была одинаковой и составила 100 мл, $p = 0,89$. Медиана продолжительности операции в группах также

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от стадии опухоли по TNM, n (%)

Table 1. Distribution of patients depending on the stage of tumor according to the TNM classification, n (%)

Группа Group	T1–2	T3–4	N0	N+	M0	M+
1-я группа (НМХЦ им. Н.И. Пирогова) 1 st group (N.I. Pirogov NMSC)	12 (37,5)	20 (62,5)	18 (56,3)	14 (43,8)	26 (81,3)	6 (18,7)
2-я группа (Больница Центросоюза РФ) 2 nd group (Centrosouz Hospital)	22 (36,1)	39 (63,9)	38 (62,3)	23 (37,7)	56 (91,8)	5 (8,1)
Всего Total	34 (36,6)	59 (63,4)	37 (39,8)	56 (60,2)	82 (88,1)	11 (11,9)

Таблица 2. Характеристика первичных локализаций опухоли, n (%)

Table 2. Characteristics of primary tumor locations, n (%)

Локализация опухоли Tumor location	1-я группа (НМХЦ им. Н.И. Пирогова) 1 st group (N.I. Pirogov NMSC)	2-я группа (Больница Центросоюза РФ) 2 nd group (Centrosouz Hospital)	Всего Total
Слепая кишка Cecum	1 (3,1)	4 (6,6)	5 (5,4)
Восходящая ободочная кишка Ascending colon	2 (6,3)	3 (4,9)	5 (5,4)
Поперечно-ободочная кишка Transverse colon	0	3 (4,9)	3 (3,2)
Нисходящая ободочная кишка Descending colon	2 (6,3)	7 (11,5)	9 (9,7)
Сигмовидная кишка Sigmoid colon	8 (25)	16 (26,2)	24 (25,8)
Ректосигмоидный отдел толстой кишки Rectosigmoid colon	3 (9,4)	3 (4,9)	6 (6,5)
Прямая кишка Rectum	15 (46,9)	25 (41)	40 (43)
Анальный канал Anal canal	1 (3,1)	0	1 (1,1)
Всего Total	32 (100)	61 (100)	93 (100)

Таблица 3. Характеристика оперативных вмешательств в двух группах

Table 3. Characteristics of operative interventions in the two groups

Операция Operation	1-я группа (НМХЦ им. Н.И. Пирогова), n (%) 1 st group (N.I. Pirogov NMSC), n (%)	2-я группа (Больница Центросоюза РФ), n (%) 2 nd group (Centrosouz Hospital), n (%)	Всего, n (%) Total, n (%)	<i>P</i>
Открытая Open	3 (9,4)	16 (26,2)	19 (20,4)	0,056
Лапароскопическая Laparoscopic	29 (90,6)	45 (73,8)	74 (79,6)	
Вид операции Operation type				
Лапароскопическая правосторон- ная гемиколэктомия Laparoscopic right hemicolectomy	2 (6,3)	5 (8,2)	7 (7,5)	>0,05
Открытая правосторонняя гемиколэктомия Open right hemicolectomy	0	3 (4,9)	3 (3,2)	>0,05
Лапароскопическая левосторонняя гемиколэктомия Laparoscopic left hemicolectomy	1 (3,1)	5 (8,2)	6 (6,5)	>0,05
Открытая левосторонняя гемиколэктомия Open left hemicolectomy	1 (3,1)	0	1 (1,1)	>0,05
Лапароскопическая субтотальная колэктомия Laparoscopic subtotal colectomy	1 (3,1)	2 (3,3)	3 (3,2)	>0,05
Лапароскопическая колэктомия Laparoscopic colectomy	0	2 (3,3)	3 (2,2)	>0,05

Окончание табл. 3

End of table 3

Операция Operation	1-я группа (НМХЦ им. Н.И. Пирогова), n (%) 1 st group (N.I. Pirogov NMSC), n (%)	2-я группа (Больница Центросоюза РФ), n (%) 2 nd group (Centrosouz Hospital), n (%)	Всего, n (%) Total, n (%)	P
Лапароскопическая колпроктэктомия Laparoscopic colectomy and proctectomy	0	1 (1,6)	1 (1,1)	>0,05
Лапароскопическая резекция сигмовидной кишки Laparoscopic resection of the sigmoid colon	7 (21,9)	12 (19,7)	19 (19,4)	>0,05
Открытая резекция сигмовидной кишки Open resection of the sigmoid colon	0	2 (3,3)	2 (2,2)	>0,05
Лапароскопическая операция Гартмана Laparoscopic Hartmann's operation	1 (3,1)	2 (3,3)	3 (3,2)	>0,05
Открытая операция Гартмана Open Hartmann's operation	0	1 (1,6)	1 (1,1)	>0,05
Лапароскопическая передняя резекция прямой кишки Laparoscopic anterior resection of the rectum	7 (28,1)	8 (13,1)	18 (16,1)	>0,05
Лапароскопическая низкая перед- няя резекция прямой кишки Laparoscopic lower anterior resection of the rectum	9 (21,9)	4 (6,6)	11 (14,0)	0,005
Открытая передняя резекция прямой кишки Open anterior resection of the rectum	2 (6,3)	1 (1,6)	3 (3,2)	>0,05
Трансанальное эндомикрохирурги- ческое удаление опухоли Transanal endoscopic microsurgical tumor resection	0	1 (1,6)	1 (1,1)	>0,05
Лапароскопическая брюшно-про- межностная экстирпация прямой кишки Laparoscopic abdominoperineal extirpation of the rectum	1 (3,1)	3 (4,9)	4 (4,3)	>0,05
Открытая брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки Open abdominoperineal extirpation of the rectum	0	2 (3,3)	2 (2,2)	>0,05
Обходной илеотрансверзоана- стомоз Ileotransverse bypass	0	1 (1,6)	1 (1,1)	>0,05
Сигмостомия Sigmoidostomy	0	2 (3,3)	2 (2,2)	>0,05
Внутрибрюшное закрытие транс- верзостомы Intraperitoneal transverse colostomy closure	0	3 (4,9)	3 (3,2)	>0,05
Внутрибрюшное закрытие илеостомы Intraperitoneal ileostomy closure	0	1 (1,6)	1 (1,1)	>0,05

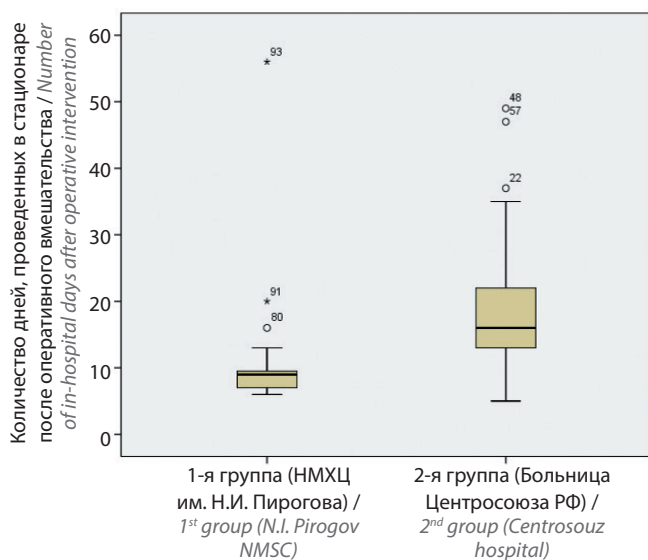
Таблица 4. Частота осложнений по Clavien–Dindo

Table 4. The frequency of complications according to Clavien–Dindo

Осложнение Complication	1-я группа (НМХЦ им. Н.И. Пирогова), n (%) 1 st group (N.I. Pirogov NMSC), n (%)	2-я группа (Больница Центросоюза РФ), n (%) 2 nd group (Centrosouz Hospital), n (%)	Всего, n (%) Total, n (%)	p
0	24 (75)	53 (86,9)	77 (82,8)	–
I–II	6 (18,7)	1 (1,6)	7 (7,5)	0,003
III	2 (6,3)	7 (11,5)	9 (9,7)	0,42
Всего Total	32 (100)	61 (100)	93 (100)	

достоверно не различалась – 258 и 240 мин соответственно, $p = 0,47$.

Медиана продолжительности стационарного лечения в 1-й группе составила 9 дней, во 2-й группе – 16 дней, $p < 0,01$ (см. рисунок).



Продолжительность стационарного лечения
Duration of in-hospital treatment

Таблица 5. Оценка качества удаленного макропрепарата, n (%)

Table 5. Evaluation of the removed gross specimen, n (%)

Оценка* Evaluation*	1-я группа (НМХЦ им. Н.И. Пирогова) 1 st group (N.I. Pirogov NMSC)	2-я группа (Больница Центросоюза РФ) 2 nd group (Centrosouz Hospital)	Всего Total
Grade 1	1 (5,3)	4 (22,2)	5 (13,5)
Grade 2–3	18 (94,7)	14 (77,8)	32 (86,5)
Всего Total	19 (100)	18 (100)	37 (100)

*Согласно классификации P. Quirke и соавт.

*According to P. Quirke et al. classification.

Качество удаленного препарата прямой кишки в 1-й группе соответствовало оценке Grade 2–3 диссекции в 94,7 % случаев, во 2-й группе – в 77,8 %, $p = 0,13$ (табл. 5).

Более 12 лимфатических узлов, необходимых для адекватного стадирования в соответствии с классификацией TNM [10], обнаружено в 71,9 % случаев в 1-й группе и в 78,7 % – во 2-й группе, $p = 0,485$ (табл. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проанализированы источники литературы, в которых оценивались непосредственные результаты лечения КРР, такие как время операции, объем кровопотери и длительность госпитализации, в зависимости от опыта хирурга и специализации медицинского учреждения (количество выполненных за год операций по поводу КРР). Так, группой авторов из Таиланда во главе с S. Tunruttanakul в 2021 г. было продемонстрировано, что интеграция лапароскопических технологий в медучреждениях с традиционной открытой хирургией была сопряжена с большей длительностью хирургического вмешательства (68,8 мин, 95 % доверительный интервал 53,0–84,7; $p < 0,01$), при этом частота осложнений и объем кровопотери были сопоставимы в обеих группах ($p = 0,54$) [5].

Таблица 6. Распределение пациентов в зависимости от количества выявленных лимфатических узлов, n (%)

Table 6. Distribution of patients depending on the number of detected lymph nodes, n (%)

Количество выявленных лимфатических узлов Number of detected lymph nodes	1-я группа (НМХЦ им. Н.И. Пирогова) 1 st group (N.I. Pirogov NMSC)	2-я группа (больница Центросоюза РФ) 2 nd group (Centrosouz Hospital)	Всего Total
< 12	9 (28,1)	10 (21,3)	19 (24,1)
≥ 12	23 (71,9)	37 (78,7)	60 (75,9)
Всего Total	32 (100)	47 (100)	79 (100)

Японскими исследователями N. Ichikawa и соавт. в 2020 г. году была прослежена связь между кривой обучения хирургическим методикам при КРР и непосредственными результатами лечения. В группе сертифицированных эндоскопических хирургов (ESSQS) продолжительность операции и стационарного лечения были статистически значимо короче, чем в группе хирургов, не имеющих данной квалификации (соответственно 230 мин против 238 мин, $p = 0,045$, и 14,5 дня против 16,3 дня, $p = 0,002$). При этом в группе ESSQS частота интра- и послеоперационных осложнений, а также повторных операций была достоверно ниже (1,9 % против 3,9 %, $p = 0,023$). Вместе с тем частота R0-резекций и количество удаленных лимфатических узлов не отличались в обеих группах [6].

В мультицентровом исследовании, в которое вошли свыше 1200 пациентов, проведенном в Японии Н. Yasunaga и соавт. в 2009 г., оценивалась частота послеоперационных осложнений, время операции и количество послеоперационных койко-дней при хирургических вмешательствах по поводу КРР в зависимости как от опыта хирурга, так и от общего количества выполняемых лапароскопических операций в медицинском учреждении за год. Распределение хирургов осуществлялось по количеству выполненных лапароскопических операций: менее 30 операций – 248 хирургов, от 30 до 99 операций – 420, 100–199 операций – 279, более 200 операций – 265. Медицинские учреждения классифицированы в соответствии с количеством выполняемых операций за год: ≤9, 10–19, 20–29, 30–39, ≥40. Длительность оперативного вмешательства коррелировала с опытом хирурга (<30 операций – 230 мин, 30–99 операций – 207 мин, 100–199 операций – 189 мин, ≥200 операций – 183 мин), а при лечении в медучреждениях с количеством вмешательств >10 в год уменьшалось время нахождения пациентов в стационаре после операции ($p = 0,01$). Вместе с тем опыт хирурга и количество выполняемых операций за год в медицинском учреждении не влияли на частоту послеоперационных осложнений ($p > 0,05$). Таким образом, авторы приходят

к выводу, что операция, выполненная опытным хирургом, характеризуется меньшей продолжительностью, но не позволяет избежать послеоперационных осложнений [11].

В исследовании J. Harmon и соавт. (1999) опыт хирурга считался небольшим при выполнении ≤5 операций, средним – при 5–10, большим – при >10 операций. Медицинские учреждения распределялись в зависимости от количества операций при КРР: малое – <40, среднее – 40–70 и большое – ≥70 [8].

В итоге в медицинских учреждениях, имеющих большой опыт лечения КРР (>70 операций), оказались более низкими продолжительность стационарного лечения (9 дней против 10,1 дня, $p < 0,01$) и послеоперационная летальность ($p < 0,01$) [7, 8, 12].

При этом в другом исследовании, проведенном D. Vicendese и соавт. в 2020 г., и включавшем 27 633 пациента, было продемонстрировано, что высокий ежегодный объем операций не влиял на длительность стационарного лечения у пациентов, перенесших операцию по поводу КРР [13].

Анализ данных, полученных в нашем исследовании, показал, что непосредственные результаты, такие как время операции и объем кровопотери, не имеют статистически значимых различий в обеих группах, что наглядно демонстрирует отсутствие зависимости от медицинского учреждения. Однако стоит отметить, что все хирургические вмешательства в обоих учреждениях были выполнены одним хирургом, имеющим достаточно большой опыт выполнения как лапароскопических, так и традиционных (открытым доступом) вмешательств при КРР.

Общая частота послеоперационных осложнений была выше в крупном медицинском учреждении, имеющем высокотехнологичное оснащение и качественную диагностическую базу, при этом частота повторных операций была выше в учреждении с минимальным оснащением и меньшим коечным фондом. Анализируя эти данные, мы полагаем, что в 1-й группе большая общая частота осложнений обусловлена не худшим качеством хирургических вмешательств, а лучшей диагностикой и оптимизированной тактикой лечения ввиду

большого опыта ведения такого рода пациентов. Данная гипотеза подтверждается тем, что большая часть осложнений в 1-й группе соответствует уровню I–II по Clavien–Dindo, в то время как осложнения уровня III чаще отмечались уже во 2-й группе.

При этом длительность стационарного лечения была больше в минимально оснащенном медицинском учреждении (2-я группа), что коррелирует с результатами данных литературы [7, 8, 11]. На наш взгляд, это связано как с отсутствием стандартизованного подхода к послеоперационному лечению больных с КРР, так и с трудностями, связанными со своевременными диагностикой и лечением послеоперационных осложнений.

Что касается оценки качества патоморфологического исследования, то при анализе результатов в обеих группах были продемонстрированы схожие результаты как в отношении количества выявленных лимфатических узлов, так и в отношении качества тотальной мезоректумэктомии. На наш взгляд, такие результаты могут быть связаны с тем, что все

операции были выполнены одним хирургом с большим опытом, при этом всегда использовался стандартизованный подход к хирургическому вмешательству вне зависимости от учреждения, в котором это вмешательство выполнялось. Тем не менее тенденция к увеличению частоты некачественной мезоректумэктомии в больнице с небольшим коечным фондом может быть связана с недостатком современного оснащения и эндовизуальных технологий.

Выводы

Результаты проведенного нами исследования демонстрируют, что уровень медицинского учреждения не влияет на качество хирургического лечения больных КРР, если хирургические вмешательства выполняются одним хирургом, прошедшим кривую обучения и имеющим большой опыт выполнения таких операций. Однако от медицинского учреждения может зависеть частота развития послеоперационных осложнений и длительность послеоперационного койко-дня.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660.
2. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI n. a. P.A. Herzen – branch of the NMRR of the Ministry of Health of Russia, 2020. 252 p. (In Russ.)].
3. Jayne D.G., Thorpe H.C., Copeland J. et al. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted *versus* open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2010;97(11):1638–45. DOI: 10.1002/bjs.7160.
4. Park J.W., Kang S.B., Hao J. et al. Open *versus* laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): 10-year follow-up of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6(7):569–77. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00094-7.
5. Tunruttanakul S., Chareonsil B., Charernsuk M. Operative outcome of laparoscopic colorectal cancer surgery in a regional hospital in a developing country: A propensity score-matched comparative analysis. *Asian J Surg* 2021;44(1):329–33. DOI: 10.1016/j.asjsur.2020.08.007.
6. Ichikawa N., Homma S., Funakoshi T. et al. Impact of technically qualified surgeons on laparoscopic colorectal resection outcomes: results of a propensity score-matching analysis. *BJS Open* 2020;4(3):486–98. DOI: 10.1002/bjs.5.50263.
7. Zheng Z., Hanna N., Onukwugha E. et al. Hospital center effect for laparoscopic colectomy among elderly stage I–III colon cancer patients. *Ann Surg* 2014;259(5):924–9. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31829d0468.
8. Harmon J.W., Tang D.G., Gordon T.A. et al. Hospital volume can serve as a surrogate for surgeon volume for achieving excellent outcomes in colorectal resection. *Ann Surg* 1999;230(3):404–11; discussion 411–3. DOI: 10.1097/00000658-199909000-00013.
9. Quirke P., Steele R., Monson J. et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet* 2009;373(9666):821–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60485-2.
10. Kakar S., Shi C., Berho M.E. et al. College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. Version: Colon Rectum 4.0.1.0. Protocol Posting Date: June 2017.
11. Yasunaga H., Matsuyama Y., Ohe K. Japan Surgical Society. Effects of hospital and surgeon volumes on operating times, postoperative complications, and length of stay following laparoscopic colectomy. *Surg Today* 2009;39(11):955–61. DOI: 10.1007/s00595-008-4052-8.
12. Chowdhury M.M., Dagash H., Pierro A. A systematic review of the impact of volume of surgery and specialization on patient outcome. *Br J Surg* 2007;94(2):145–61. DOI: 10.1002/bjs.5714.
13. Vicendese D., Marvelde L.T., McNair P.D. et al. Hospital characteristics, rather than surgical volume, predict length of stay following colorectal cancer surgery. *Aust N Z J Public Health* 2020;44(1):73–82. DOI: 10.1111/1753-6405.12932.

Вклад авторов

А.О. Расулов: разработка дизайна исследования, редактирование и окончательное утверждение текста статьи;

З.Р. Расулов: анализ первичной медицинской документации, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, непосредственное участие в лечении больных;

Ж.М. Мадьяров, А.Э. Куликов: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

Ю.М. Стойко: организация лечебного процесса и непосредственное участие в лечении больных, редактирование статьи;

А.В. Максименков, А.В. Ботов, Ш.А. Алишихов: организация лечебного процесса и непосредственное участие в лечении больных;

Ю.Э. Львова, А.К. Отабеков: анализ первичной медицинской документации.

Authors' contributions

A.O. Rasulov: development of research design, editing and final approval of the text of the article;

Z.R. Rasulov: analysis of primary medical documentation, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript, and direct participation in the treatment of patients;

J.M. Madyarov, A.E. Kulikov: review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript;

Yu.M. Stoyko: organization of the treatment process and direct participation in the treatment of the patients, editing of article;

A.V. Maksimenkov, A.V. Botov, Sh.A. Alishikhov: organization of the treatment process and direct participation in the treatment of the patients;

Yu.E. L'vova, A.K. Otabekov: analysis of primary medical documentation.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.О. Расулов / A.O. Rasulov: <https://orcid.org/0000-0002-5565-615X>

З.Р. Расулов / Z.R. Rasulov: <https://orcid.org/0000-0002-2306-407X>

Ж.М. Мадьяров / J.M. Madyarov: <https://orcid.org/0000-0001-9992-3822>

А.Э. Куликов / A.E. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0002-3024-9283>

Ю.М. Стойко / Yu.M. Stoyko: <https://orcid.org/0000-0002-3394-5858>

А.В. Максименков / A.V. Maksimenkov: <https://orcid.org/0000-0003-0139-3988>

А.В. Ботов / A.V. Botov: <https://orcid.org/0000-0002-7946-7441>

Ш.А. Алишихов / Sh.A. Alishikhov: <https://orcid.org/0000-0003-0985-7126>

Ю.Э. Львова / Yu.E. L'vova: <https://orcid.org/0000-0002-0210-3367>

А.К. Отабеков / A.K. Otabekov: <https://orcid.org/0000-0001-8052-3001>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 10.12.2021. **Принята к публикации:** 28.01.2022.

Article submitted: 10.12.2021. **Accepted for publication:** 28.01.2022.

DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-1-48-57

РОЛЬ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ РЕФРАКТЕРНОГО ТЕЧЕНИЯ

Ю.Е. Рябухина¹, О.Л. Тимофеева¹, А.О. Ахов¹, Ф.М. Аббасбейли¹, П.А. Зейналова^{1,2},
О.В. Синицына¹, А.А. Ахобеков¹, Н.А. Купрышина³, А.Г. Жуков¹

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 43081 Московская обл., д. Лапино,
1-е Успенское шоссе, 111;

²кафедра онкологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия,
115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Юлия Евгеньевна Рябухина gemonk.yur@mail.ru

Множественная миелома (ММ) – В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. ММ диагностируется преимущественно у людей старшей возрастной группы и отличается разнообразием клинических проявлений, которые обусловлены органными повреждениями за счет инфильтрации опухолевыми плазматическими клетками. Несмотря на достигнутые успехи в терапии ММ, в большинстве случаев возникают рецидивы заболевания или отмечается рефрактерное течение. В такой ситуации выбор в пользу того или иного лекарственного противоопухолевого препарата нередко делается в зависимости от его переносимости, токсичности, а также доступности. Ситуацию с определением правильной тактики терапии могут осложнять такие частые при ММ клинические проявления, как литические деструкции позвонков, приводящие к развитию компрессионных патологических переломов, которые в ряде случаев способствуют развитию компрессии спинного мозга и полному обездвиживанию пациентов с ММ.

Представлен клинический случай пациентки 62 лет с рефрактерным течением ММ. Наличие компрессионных патологических переломов тел позвонков Th12 и L2 с массивным внекостным компонентом на уровне Th12-позвонка создавало угрозу компрессии спинного мозга. На 1-м этапе выполнена чрескожная вертебропластика, затем проведена противоопухолевая терапия даратумумабом без увеличения межкурсовых интервалов, что значительно улучшило качество жизни пациентки.

Ключевые слова: множественная миелома, рефрактерное/рецидивирующее течение, чрескожная вертебропластика, даратумумаб

Для цитирования: Рябухина Ю.Е., Тимофеева О.Л., Ахов А.О. и др. Роль моноклональных антител в лечении больных множественной миеломой рефрактерного течения. MD-Onco 2022;2(1):48–57. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-1-48-57.

THE ROLE OF MONOCLONAL ANTIBODIES IN TREATMENT OF REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA

Yu.E. Ryabukhina¹, O.L. Timofeeva¹, A.O. Akhov¹, F.M. Abbasbeyli¹, P.A. Zeynalova^{1,2}, O.V. Sinitsyna¹,
A.A. Akhobekov¹, N.A. Kupryshina³, A.G. Zhukov¹

¹Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

²Department of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University);
Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Yulia Evgenyevna Ryabukhina gemonk.yur@mail.ru

Multiple myeloma (MM) is a B-cell malignant tumor; its morphological substrate – plasma cells – produces monoclonal immunoglobulin. Primarily, MM is diagnosed in elderly people and is characterized by a variety of clinical manifestations caused by plasma cells infiltration and organ damage. Despite successes in MM therapy, in the majority of cases recurrences of MM or refractory process are observed. In this case, the choice of antitumor drug is usually made depending on its tolerability, toxicity, and availability. Selection of correct treatment can be complicated by such frequent clinical manifestations of MM as osteolytic vertebral lesions leading to development of pathologic compression fractures which in some cases cause spinal cord compression and full immobility in the patients with MM.

A clinical case of a 62-year-old female patient with refractory MM is presented. Pathologic compression fractures of the Th12 and L2 vertebral bodies with massive extraosseous component at the Th12 vertebra level posed a threat of spinal cord compression. At the 1st stage, percu-

taneous vertebroplasty was performed, then antitumor therapy with daratumumab without increased intercycle intervals which significantly increased patient's quality of life.

Key words: multiple myeloma, refractory/recurrent process, percutaneous vertebroplasty, daratumumab

For citation: Ryabukhina Yu.E., Timofeeva O.L., Akhova A.O. et al. The role of monoclonal antibodies in treatment of refractory multiple myeloma. MD-Onco 2022;2(1):48–57. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-1-48-57.

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) – В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин [1–3]. ММ диагностируется преимущественно у людей старшей возрастной группы и отличается разнообразием клинических проявлений, которые обусловлены органными повреждениями за счет инфильтрации опухолевыми плазматическими клетками [2]. Тактика лечения ММ основывается на совокупности факторов, а имеющиеся в арсенале онкогематологов современные лекарственные препараты с различными механизмами действия позволяют увеличить общую выживаемость пациентов ММ [4].

Несмотря на успехи в современной терапии ММ, у большинства больных возникают рецидивы заболевания. В этой ситуации большое значение при выборе программы лечения придается эффективности предшествующей терапии и возникшим осложнениям, длительности ремиссии, состоянию и возрасту пациента, а также сопутствующей патологии.

В целом лечение пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ММ является непростой задачей и часто обусловлено доступностью того или иного лекарственного препарата, переносимостью и токсичностью терапии.

Важная роль в тактике ведения как первичных пациентов, так и больных с рецидивами и рефрактерным течением ММ отводится лечению органных повреждений. В частности, литическая деструкция костей, позвонков за счет опухолевой плазмноклеточной инфильтрации часто приводит к развитию компрессионных патологических переломов, которые, в свою очередь, способствуют развитию компрессии спинного мозга. Это диктует необходимость срочного хирургического вмешательства, одним из видов которого является чрескожная вертебропластика [5]. Процедура обладает рядом преимуществ (малая инвазивность, минимальная предоперационная подготовка, высокая эффективность при небольшом количестве осложнений) и позволяет в кратчайшие сроки активизировать пациента, уменьшить болевой синдром и приступить к проведению лекарственного противоопухолевого лечения [5, 6].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка С., 62 лет, по поводу впервые выявленной ММ с секрецией парапротеина G kappa-типа, IIIA стадии (Durie–Salmon) с 2014 по 2018 г. получала

программную противоопухолевую терапию в различных режимах на основе ингибитора протеасомы (бортезомиба); в октябре 2020 г. – терапию с включением леналидомида и дексаметазона. Достигнута стабилизация заболевания.

В начале 2021 г. состояние пациентки резко ухудшилось, появился и стал быстро нарастать болевой синдром в костях, усилилась слабость, что привело к значительному ограничению подвижности. В тяжелом состоянии госпитализирована в отделение онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино» в марте 2021 г.

В кратчайшие сроки было проведено комплексное обследование пациентки с целью уточнения распространенности заболевания и выбора оптимальной тактики лечения.

В анализах крови обращала на себя внимание анемия (уровень гемоглобина – 106 г/л), отмечалось повышение уровня лактатдегидрогеназы до 486,5 ед/л. Уровни общего белка, альбумина, кальция – в пределах нормальных значений.

По данным иммунохимического исследования белков сыворотки крови и суточной мочи выявлена моноклональная секреция парапротеина G kappa-типа (13,1 г/л). Протеинурия Бенс-Джонса отсутствовала, количество β_2 -микроглобулина и С-реактивного белка находилось в пределах нормальных значений.

При цитологическом исследовании пунктата костного мозга (рис. 1) отмечено увеличение количества клеток плазмоцитарного ряда до 24,6 %, из которых преобладают крупные клетки с наличием нуклеол в ядре типа проплазмоцитов, встречаются 2- и 3-ядерные формы.

Выполнено иммунофенотипирование плазматических клеток костного мозга методом проточной цитофлуориметрии (рис. 2): плазматические клетки aberrantны по экспрессии антигенов CD19 и CD45, клональны по к-типу. Особенность случая – отсутствие aberrantности по маркеру CD56.

Заключение: картина костного мозга соответствует поражению при ММ.

При гистологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга выявляются скопления крупных плазмоцитоподобных клеток с хорошо различимыми ядрышками, ядерным полиморфизмом (рис. 3).

По данным цитогенетического исследования костного мозга амплификация локуса гена *CKS1B/1q21* (3–9 дополнительных сигналов) выявлена в 36,0 % клеток.

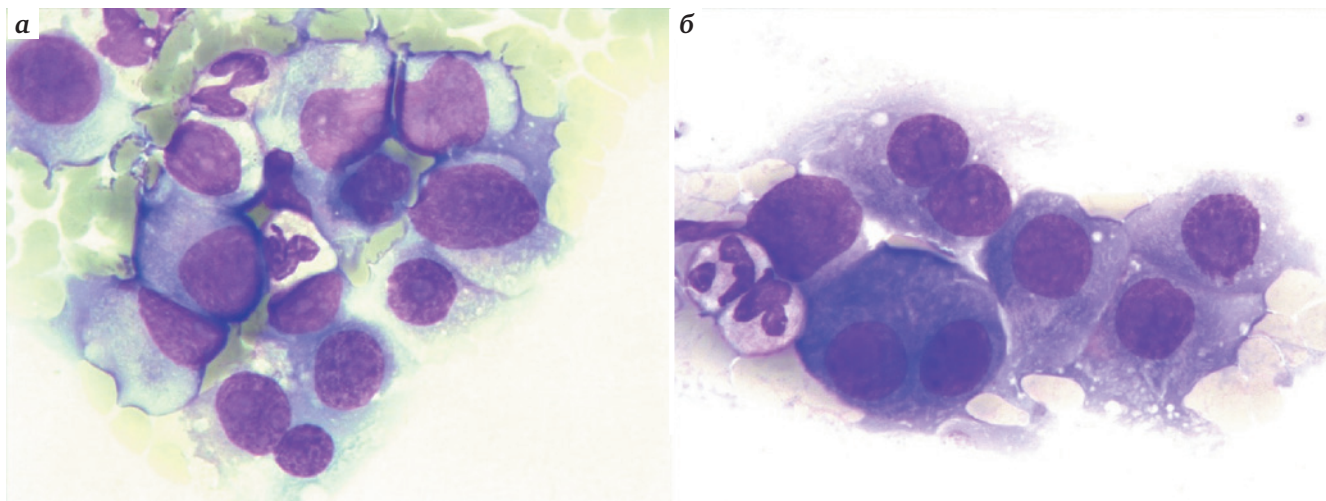


Рис. 1. Множественная миелома. Костный мозг, аспират (окраска по Романовскому–Гимзе, $\times 1000$): а – инфильтрация костного мозга плазматическими клетками, скопление плазмоцитов; б – скопление плазматических клеток; двухъядерная плазматическая клетка

Fig. 1. Multiple myeloma. Bone marrow, aspirate (Romanowsky–Giemsa staining, $\times 1000$): а – infiltration of the bone marrow with plasma cells, accumulation of plasmacytes; б – accumulation of plasma cells; binuclear plasma cell

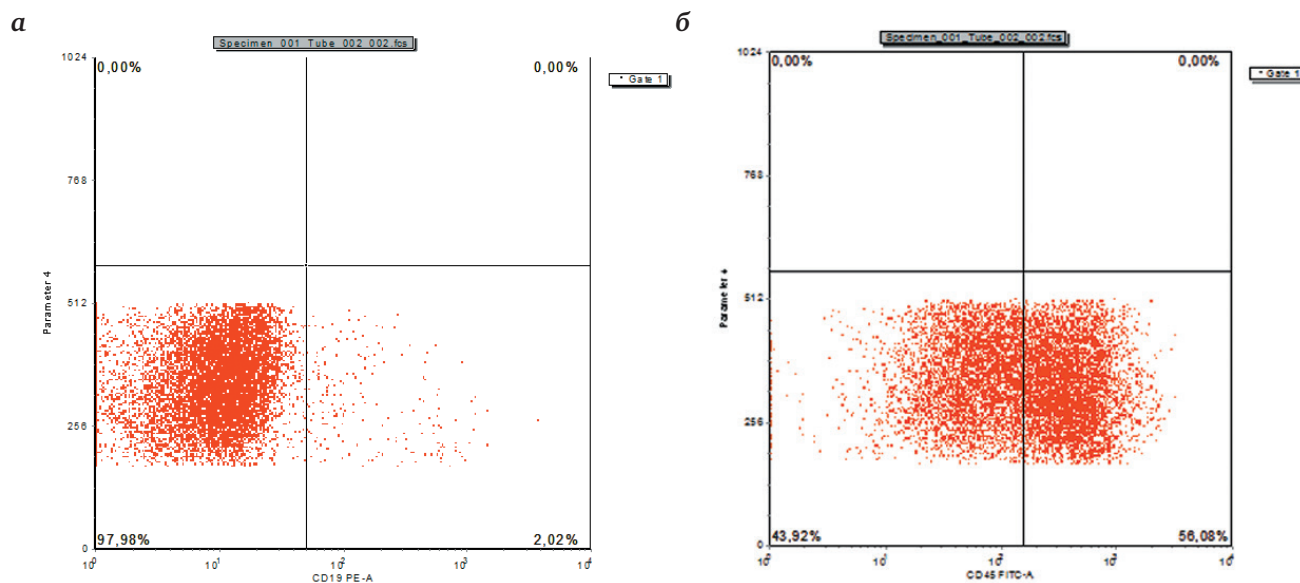


Рис. 2. Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток CD38++SSC+ (выделены красным цветом): а – экспрессия антигена CD19 на плазматических клетках (ось X), экспрессия бокового светорассеяния SSC (ось Y); б – экспрессия антигена CD45 на плазматических клетках (ось X), экспрессия бокового светорассеяния SSC (ось Y)

Fig. 2. Bone marrow, aspirate. Immunophenotyping of the plasma cells using flow cytometry. Plasma cell gating CD38++SSC+ (shown in red): а – expression of CD19 antigen on plasmacytes (X axis), expression of side scatter SSC (Y axis); б – expression of CD45 antigen on plasmacytes (X axis), expression of side scatter SSC (Y axis)

Транслокации $t(11;14)(q13.3;q32.3)$, $t(4;14)(p16;q32)$, делеции TP53/17p13, DEU/13q14.2, LAMP/13q34 не обнаружены.

В связи с наличием болевого синдрома в костях выполнена компьютерная томография (КТ) грудного и поясничного отделов позвоночника (рис. 4), по результа-

там которой в заднем нижнем средостении превертебрально на уровне тел Th10–Th12-позвонков выявлено мягкотканное образование размерами до $59 \times 30 \times 60$ мм. Данное образование несколько оттесняет аорту кпереди и вправо. Также отмечается компрессионный патологический перелом тела Th12-позвонка.

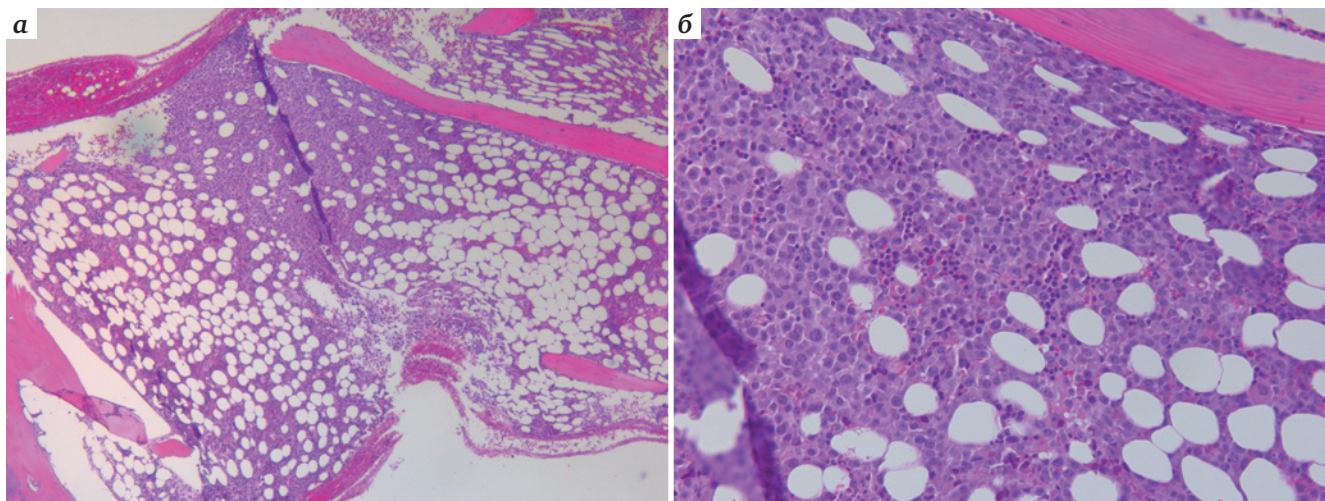


Рис. 3. Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга (окраска гематоксилином и эозином): а – $\times 50$, паратрабекулярный нодулярный инфильтрат из плазмоцитоподобных клеток; б – $\times 200$, при большем увеличении видны клетки округлой формы, с умеренно развитой эозинофильной цитоплазмой, слабополиморфными ядрами, частично смещенными к плазмолемме, крупными ядрышками, немногочисленными митозами

Fig. 3. Histological examination of bone marrow trepanobiopsy (hematoxylin and eosin staining): а – $\times 50$, paratrabecular nodular infiltrate of plasmacytoid cells; б – $\times 200$, higher magnification shows round cells with moderately developed eosinophilic cytoplasm, slightly polymorphic nuclei partially shifted towards the plasmalemma, large nucleoli, few mitoses



Рис. 4. Компьютерная томограмма грудного и поясничного отделов позвоночника: на уровне тел Th10–Th12-позвонков выявлено мягкотканное образование размерами до $59 \times 30 \times 60$ мм. Компрессионный патологический перелом тела Th12-позвонка

Fig. 4. Computed imaging of the thoracic and lumbar spine: soft-tissue mass up to $59 \times 30 \times 60$ mm is observed at the Th10–Th12 vertebra level. Pathologic compression fracture of the Th12 vertebral body

Таким образом, с учетом проведенного всестороннего обследования, согласно критериям IMWG (International Myeloma Working Group, Международная рабочая группа по множественной миеломе) (2014 г.), уточнен диагноз: ММ с распространенным остеодеструктивным процессом, компрессионными патологическими переломами тел позвонков (Th12, L2), массивным внескостным компонентом на уровне Th12-позвонка,

секрецией парапротеина G kappa-типа, IIIA стадия по Durie–Salmon; II-ISS; II-R-ISS.

Обращало на себя внимание наличие у пациентки хронической сердечной недостаточности со снижением фракции выброса левого желудочка до 49 %, а также хронического внутреннего геморроя, протекающего с рецидивирующими ректальными кровотечениями. Последний эпизод ректального кровотечения был зафиксирован в ноябре 2020 г. и потребовал выполнения склеротерапии внутренних геморроидальных узлов, а также прекращения специфической противоопухолевой терапии леналидомидом и дексаметазоном.

Наличие такой сопутствующей патологии оказало существенное влияние на выбор дальнейшей программы противоопухолевой терапии.

Для определения дальнейшей оптимальной тактики ведения больной был проведен онкологический консилиум с участием специалистов различного профиля, в том числе онкогематологов, вертебральных хирургов. Учитывая угрозу компрессии спинного мозга за счет наличия компрессионных патологических переломов тел позвонков, выраженный болевой синдром, принято решение о выполнении в первую очередь чрескожной вертебропластики под КТ-контролем: Th12- (рис. 5) и L2-позвонков (рис. 6).

По данным проведенного гистологического исследования биоптата позвонка (рис. 7) среди форменных элементов крови обнаруживаются комплексы тесно расположенных плазмоцитоподобных клеток с умеренным ядерным полиморфизмом, крупными нуклеолами и митозами.

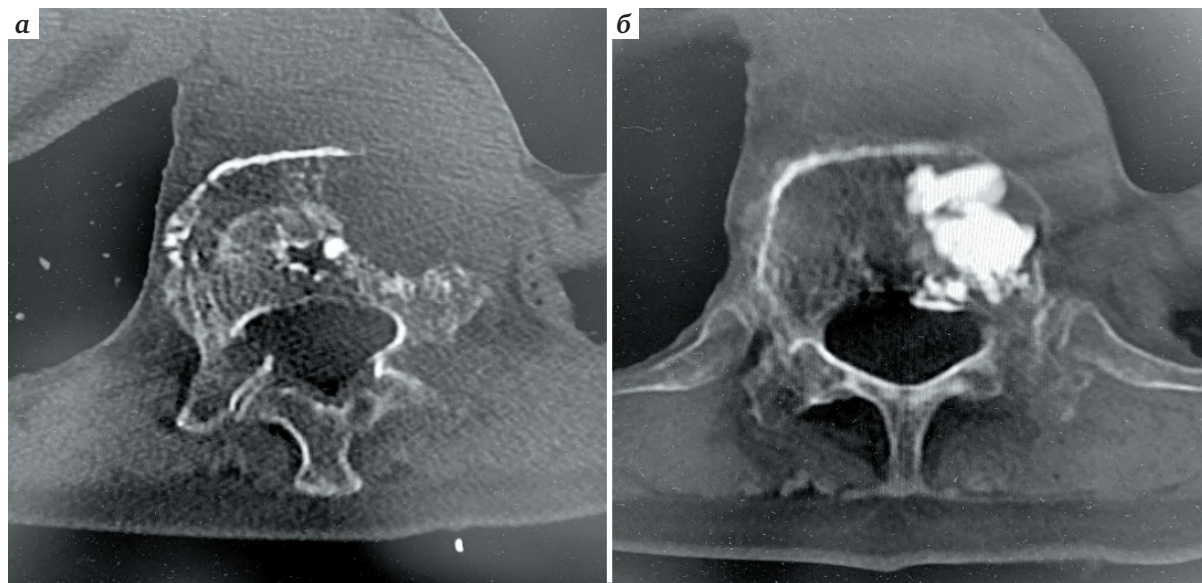


Рис. 5. Компьютерная томограмма Th12-позвонка: а – до выполнения чрескожной вертебропластики; б – после выполнения чрескожной вертебропластики

Fig. 5. Computed imaging of the Th12 vertebra: а – prior to percutaneous vertebroplasty; б – after percutaneous vertebroplasty

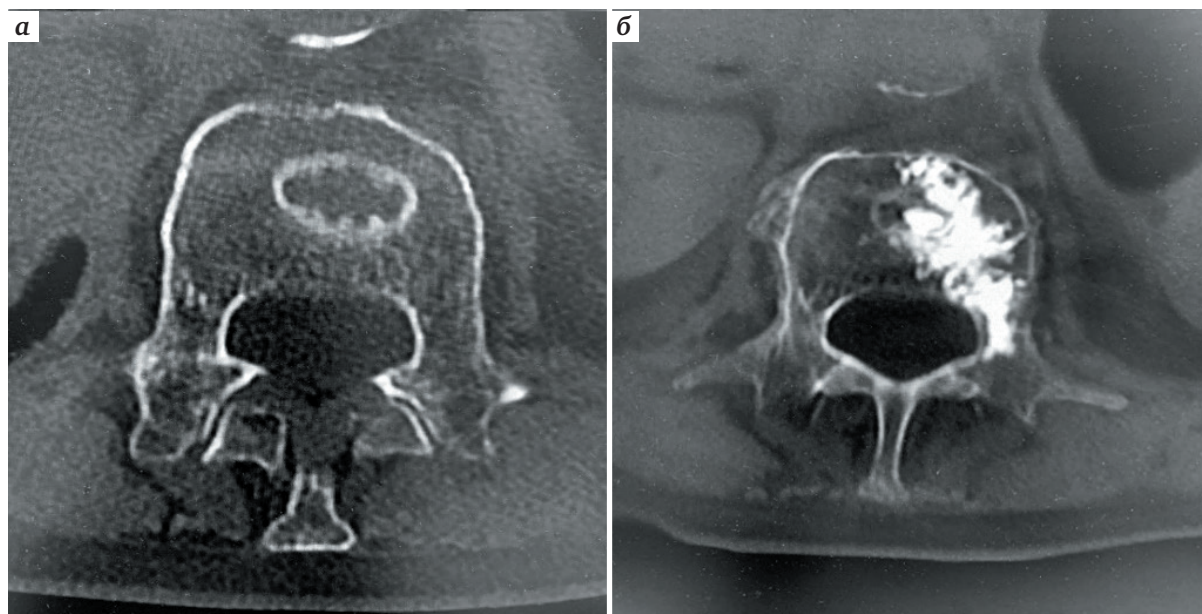


Рис. 6. Компьютерная томограмма L2-позвонка: а – до выполнения чрескожной вертебропластики; б – после выполнения чрескожной вертебропластики

Fig. 6. Computed imaging of the L2 vertebra: а – prior to percutaneous vertebroplasty; б – after percutaneous vertebroplasty

Заключение: гистологическая картина плазмноклеточной миеломы.

Послеоперационный период протекал без осложнений, пациентка была активизирована в течение суток, уменьшился болевой синдром.

Следующим после хирургического этапа лечения стал выбор программы противоопухолевой терапии.

В связи с прогрессированием ММ на фоне терапии бортезомибом и леналидомидом, а также с учетом наличия сопутствующих заболеваний, согласно международным [3] (см. табл.) и российским клиническими рекомендациям [1], препаратом выбора в дальнейшем лечении пациентки стало моноклональное CD38-антитело даратумумаб.

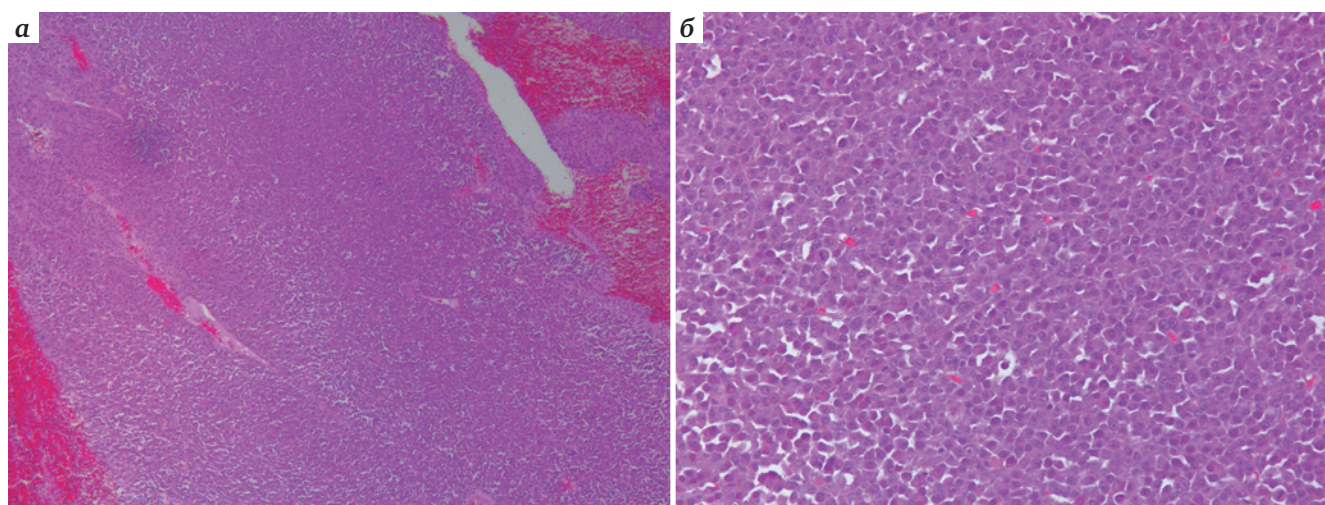


Рис. 7. Гистологическое исследование биоптата позвонка (окраска гематоксилином и эозином): а – $\times 50$, поля из тесно расположенных плазмоцитоидных клеток; б – $\times 200$, при большем увеличении видны клетки округлой формы, с умеренно развитой эозинофильной цитоплазмой, слабополиморфными ядрами, частично смещенными к плазмолемме, крупными ядрышками, немногочисленными митозами

Fig. 7. Histological examination of vertebral biopsate (hematoxylin and eosin staining): а – $\times 50$, fields of densely packed plasmacytoid cells; б – $\times 200$, higher magnification shows round cells with moderately developed eosinophilic cytoplasm, slightly polymorphic nuclei partially shifted towards the plasmalemma, large nucleoli, few mitoses

Рекомендации Национальной сети по борьбе с раком (NCCN, 2022) по лечению больных рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой [3]

National Comprehensive Cancer Network guidelines (NCCN, 2022) on treatment of patients with recurrent/refractory myeloma [3]

Терапия ранее леченной множественной миеломы^{a-d, l-n} Therapy for previously treated multiple myeloma^{a-d, l-n}

Примечание: если режим ранее леченной множественной миеломы использовался в качестве первичной индукционной терапии и рецидив произошёл после 6 мес, режим может быть повторен

Note: if regimen listed for previously treated multiple myeloma was used as a primary induction therapy and relapse is >6 months, the same regimen may be repeated

Предпочтительные режимы для ранних рецидивов (1–3 предшествующие линии терапии) Порядок режимов не соответствует сравнительной эффективности

Preferred Regimens for Early Relapses (1–3 prior therapies)
Order of regimens do not indicate comparative efficacy

- Бортезомиб/леналидомид/дексаметазон
Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone
- Карфилзомиб/леналидомид/дексаметазон (категория 1)^o
Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1)^o
- Даратумумаб/бортезомиб/дексаметазон (категория 1)
Daratumumab/bortezomib/dexamethasone (category 1)
- Даратумумаб/карфилзомиб/дексаметазон (категория 1)
Daratumumab/carfilzomib/dexamethasone (category 1)
- Даратумумаб/леналидомид/дексаметазон (категория 1)
Daratumumab/lenalidomide/dexamethasone (category 1)
- Иксазомиб/леналидомид/дексаметазон (категория 1)^m
Ixazomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1)^m
- Изатуксимаб/карфилзомиб/дексаметазон (категория 1)
Isatuximab/carfilzomib/dexamethasone (category 1)

- После 2 предшествующих линий терапии, включая IMiD (иммуномодуляторы) и PI (ингибиторы протеасом), и с прогрессированием заболевания через/в течение 60 дней после завершения последней терапии:
After two prior therapies including an IMiD and a PI and with disease progression on/within 60 days of completion of last therapy:
 - Иксазомиб/помалидомид/дексаметазон
Ixazomib/pomalidomide/dexamethasone
 - Помалидомид/бортезомиб/дексаметазон (категория 1)
Pomalidomide/bortezomib/dexamethasone (category 1)
- После 2 предшествующих линий терапии включая леналидомид и PI:
After two prior therapies including lenalidomide and a PI:
 - Изатуксимаб/помалидомид/дексаметазон (категория 1)
Isatuximab/pomalidomide/dexamethasone (category 1)
 - Даратумумаб/помалидомид/дексаметазон (категория 1)
Daratumumab/pomalidomide/dexamethasone (category 1)

Окончание таблицы

End of table

Терапия ранее леченной множественной миеломы ^{a-d, l-n} Therapy for previously treated multiple myeloma ^{a-d, l-n}	
Другие рекомендуемые режимы для ранних рецидивов (1–3 предшествующие линии терапии) Other Recommended Regimens for Early Relapses (1–3 prior therapies)	
- Бендамустин/бортезомиб/дексаметазон Bendamustine/bortezomib/dexamethasone - Бендамустин/леналидомид/дексаметазон Bendamustine/lenalidomide/dexamethasone - Бортезомиб/липосомальный доксорубин/дексаметазон (категория 1) Bortezomib/liposomal doxorubicin/dexamethasone (category 1) - Бортезомиб/циклофосфамид/дексаметазон Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone - Карфилзомиб/циклофосфамид/дексаметазон Carfilzomib/cyclophosphamide/dexamethasone - Карфилзомиб (2 раза в неделю)/дексаметазон (категория 1) Carfilzomib (twice weekly)/dexamethasone (category 1) - Циклофосфамид/леналидомид/дексаметазон Cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone - Даратумумаб/циклофосфамид/бортезомиб/дексаметазон Daratumumab/cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone - Элотузумаб/бортезомиб/дексаметазон Elotuzumab/bortezomib/dexamethasone - Элотузумаб/леналидомид/дексаметазон (категория 1) Elotuzumab/lenalidomide/dexamethasone (category 1) - Иксазомиб/циклофосфамид/дексаметазон Ixazomib/cyclophosphamide/dexamethasone - Селинексор/бортезомиб/дексаметазон (1 раз в неделю) (категория 1) Selinexor/bortezomib/dexamethasone (once weekly) (category 1)	- После 2 предшествующих линий терапии, включая IMiD и PI, с прогрессированием заболевания через/в течение 60 дней после завершения последней терапии: After two prior therapies including an IMiD and a PI and disease progression on/within 60 days of completion of last therapy: - Помалидомид/карфилзомиб/дексаметазон Pomalidomide/carfilzomib/dexamethasone - Помалидомид/циклофосфамид/дексаметазон Pomalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone - После 2 предшествующих линий терапии, включая леналидомид и PI: After two prior therapies including lenalidomide and a PI: - Элотузумаб/помалидомид/дексаметазон Elotuzumab/pomalidomide/dexamethasone

^aДля некоторых, но не всех режимов; ^bсм. «Поддерживающая терапия множественной миеломы» (MYEL-H); ^cсм. «Общие принципы терапии миеломы» (MYEL-F); ^dсм. «Лечение болезни почек при множественной миеломе» (MYEL-J); ^eвыбор подходящего режима для ранее леченной миеломы должен основываться на контексте клинического рецидива; ^fрежимы, включенные в 1–3-ю предшествующие терапии, могут использоваться позднее в течении заболевания/следует использовать лекарства/классы лекарств, которые пациенты не принимали или принимали более 1 линии назад; ^gдля подходящих пациентов, ранее не получавших трансплантат, или пациентов с длительным ответом на исходный трансплантат необходимо рассматривать аутологичную трансплантацию стволовых клеток; ^hклинические исследования этих режимов включали пациентов, которые не принимали леналидомид, или пациентов с леналидомид-чувствительной множественной миеломой; для пациентов с рефрактерным по леналидомиду заболеванием следует рассматривать триплетный режим без леналидомида.

^aSelected, but not inclusive of all regimens; ^bsee Supportive Care Treatment for Multiple Myeloma (MYEL-H); ^csee General Considerations for Myeloma Therapy (MYEL-F); ^dsee Management of Renal Disease in Multiple Myeloma (MYEL-J); ^econsideration for appropriate regimen in previously treated myeloma should be based on the context on clinical relapse; ^fregimens included under 1–3 prior therapies can also be used later in the disease course/attempt should be made to use drugs/drug classes the patients have not been exposed to or exposed to >1 line prior; ^gautologous stem cell transplant should be considered in an eligible patient who had not previously received transplant or had prolonged response to an initial transplant; ^hclinical trials with these regimens primary included patients who were lenalidomide-native or with lenalidomide-sensitive multiple myeloma; patients lenalidomide refractory disease should be considered for a lenalidomide free triplet regimen.

Примечание. Все рекомендации относятся к категории 2A, если не указано иное.
Note. All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

С мая 2021 г. начата терапия даратумумабом в монорежиме: внутривенная инфузия 1 раз в неделю (режим предполагает 8 еженедельных введений с последующим переходом на введение 1 раз в 2 недели).

На фоне проводимой терапии отмечен положительный противоопухолевый эффект в виде улучшения общего самочувствия, уменьшения слабости, болевого синдрома в костях. Пациентка стала передвигаться



Рис. 8. Компьютерная томограмма грудного отдела позвоночника. Сокращение размеров мягкотканного компонента в области Th12-позвонка до $38 \times 28 \times 52$ мм. Состояние после вертебропластики

Fig. 8. Computed imaging of the thoracic spine. Decrease in size of the soft-tissue mass near the Th12 vertebra to $38 \times 28 \times 52$ mm. Condition after vertebroplasty

преимущественно без посторонней помощи и средств дополнительной опоры.

По данным КТ (рис. 8) зафиксировано значительное уменьшение в размерах внекостного компонента в области Th12-позвонка. Терапия даратумумабом продолжена.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение пациентов с рефрактерной ММ представляет определенные трудности, поскольку наблюдается резистентность к 2 основным классам лекарственных препаратов – ингибиторам протеасомы и иммуномодуляторам (бортезомибу и леналидомиду соответственно). Для такой ситуации введен термин «двойная рефрактерность». Медиана общей выживаемости в группе таких пациентов не превышает 8 мес, а медиана выживаемости без прогрессирования – 5 мес [4, 7]. Преодолеть двойную рефрактерность можно с помощью применения препаратов следующего поколения ингибиторов протеасомы (карфилзомиб, иксазомиб) и иммуномодуляторов (помалидомид) [3, 4, 8, 9].

Однако, по результатам крупных рандомизированных исследований, показатели выживаемости без прогрессирования у больных рефрактерной ММ, получивших лечение этими лекарственными препаратами, широко варьируют, к ним также развивается устойчивость, рецидивы неизбежны и в целом прогноз остается неблагоприятным [4, 8].

В связи с этим представляется достаточно актуальным применение в лечении рецидивов, рефрактерных форм ММ, особенно при двойной рефрактерности, препаратов с новым механизмом действия, таких как моноклональные антитела. К настоящему времени высокую эффективность с относительно благоприятным профилем токсичности продемонстрировал даратумумаб (анти-CD38-антитело) как при использовании

в монорежиме, так и в комбинациях с ингибиторами протеасомы и иммуномодуляторами [4, 8, 9].

В представленном нами клиническом наблюдении даратумумаб показал высокую активность при применении в монорежиме у пациентки с рецидивом ММ, отягощенной двойной рефрактерностью.

Выбор в пользу монотерапии данным препаратом был сделан с учетом соматического состояния пациентки и наличия сопутствующей патологии.

Положительный противоопухолевый эффект по данным инструментальных методов обследования был зафиксирован после 4 введений даратумумаба, а значительное улучшение самочувствия пациентки отметила уже после 2 введений препарата.

Несомненно, что успешное лечение даратумумабом связано с правильно выбранной тактикой ведения и мультидисциплинарным подходом.

Поскольку у больной на момент диагностики рецидива ММ имела место угроза развития компрессии спинного мозга из-за компрессионных патологических переломов тел позвонков, выполненная в кратчайшие сроки чрескожная вертебропластика позволила избежать полного обездвиживания пациентки и впоследствии проводить терапию даратумумабом без увеличения межкурсовых интервалов. Управляемый профиль возможных побочных эффектов при лечении даратумумабом позволяет успешно применять данную терапию у пациентов с экстрамедуллярными поражениями. Такой комплексный подход способствовал эффективности лечения, улучшению качества жизни и благоприятному прогнозу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложность лечения рецидивирующей и рефрактерной ММ диктует необходимость поиска новых подходов к терапии и тщательного выбора тактики лечения с учетом соматического статуса пациента, результатов предшествующей терапии, возникающих осложнений,

сопутствующей патологии, а также доступности и переносимости лекарственных препаратов.

В представленном клиническом наблюдении комплексный подход и выбор оптимальной тактики

ведения пациентки с учетом риска органных повреждений и сопутствующих заболеваний позволили получить хорошие результаты и улучшить прогноз заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. и др. Множественная миелома. Клинические рекомендации. Современная онкология 2020;22(4):6–28. [Mendeleva L.P., Votyakova O.M., Rekhtina I.G. et al. Multiple myeloma. Clinical recommendations. Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology 2020;22(4):6–28. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200457.
2. Бессмельцев С.С. Множественная миелома (патогенез, клиника, диагностика, дифференциальный диагноз). Часть I. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2013;6(3):237–57. [Bessmeltsev S.S. Multiple myeloma (pathogenesis, clinical features, diagnosis, differential diagnosis). Part I. Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalniye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic research and clinical practice 2013;6(3):237–57. (In Russ.)].
3. Callander N.S., Baljevic M., Adekola K. et al. Multiple Myeloma, Version 3. 2022. Featured Updates to the NCCN Guidelines. J Natl Compr Canc Netw 2022;20(1):8–19.
4. Семочкин С.В. Терапия рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы, отягощенной двойной рефрактерностью (обзор литературы). Онкогематология 2021;16(3):58–73. [Semochkin S.V. Treatment of double-refractory multiple myeloma. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(3):58–73. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-58-73.
5. Валиев А.К., Соколовский А.В., Неред А.С., Мусаев Э.Р. Малоинвазивные хирургические технологии при поражениях позвоночника в онкогематологии. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2013;6(2):177–94. [Valiev A.K., Sokolovsky A.V., Nered A.S., Musaev E.R. Minimally invasive surgical techniques in hematological malignancies with spinal involvement. Fundamentalniye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic research and clinical practice 2013;6(2):177–94. (In Russ.)].
6. Валиев А.К., Мусаев Э.Р., Сушенцов Е.А., Борзов К.А. Чрескожная вертебропластика при метастатическом поражении позвоночника. Поволжский онкологический вестник 2012;2:50–55. [Valiev A.K., Musaev E.R., Sushentsov E.A., Borzov K.A. Percutaneous vertebroplasty in metastatic spinal lesion. Povolzhskiy onkologicheskii vestnik = Volga Oncological Bulletin 2012;2:50–55. (In Russ.)].
7. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014;15(12):e538–48. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
8. Kumar S.K., Dimopoulos M.A., Kastritis E. et al. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. Leukemia 2017;31(11):2443–8. DOI: 10.1038/leu.2017.138.
9. Lonial S., Weiss B.M., Usmani S. et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomized, phase 2 trial. Lancet 2016;387(10027):1551–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01120-4.

Вклад авторов

Ю.Е. Рябухина: выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

О.Л. Тимофеева, Ф.М. Аббасбейли: выполнение диагностических процедур, анализ полученных данных, наблюдение пациентки;

А.О. Ахов: консультирование, выполнение хирургических операций, наблюдение пациентки;

П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи, научное консультирование;

О.В. Синицына, Н.А. Купрышина, А.Г. Жуков: диагностика, экспертная оценка данных, научное консультирование;

А.А. Ахобеков: диагностика, назначение лекарственной терапии, наблюдение пациентки.

Authors' contributions

Yu.E. Ryabukhina: performing diagnostic procedures, analyzing and interpreting data, analyzing publications on the topic of the article, writing the text of the article;

O.L. Timofeeva, F.M. Abbasbeyli: performing diagnostic procedures, analyzing the data obtained, observing the patient;

A.O. Akhov: consulting, performing surgical operations, patient observation;

P.A. Zeynalova: research design development, scientific editing of the article, scientific consulting;

O.V. Sinityna, N.A. Kupryshina, A.G. Zhukov: diagnostics, expert evaluation of data, scientific consulting;

A.A. Akhobekov: diagnosis, prescription of drug therapy, patient observation.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>

О.Л. Тимофеева / O.L. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0002-6229-7300>

Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

А.А. Ахобеков / A.A. Akhobekov: <https://orcid.org/0000-0002-6395-5790>

Н.А. Купрышина / N.A. Kupryshina: <https://orcid.org/0000-0001-8509-0954>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 17.12.2021. **Принята к публикации:** 28.01.2022.
Article submitted: 17.12.2021. **Accepted for publication:** 28.01.2022.

DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-1-58-64

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИОВЕНОЗНОЙ МАЛЬФОРМАЦИИ В ОБЪЕМЕ ТОРАКОСКОПИЧЕСКОЙ ЛОБЭКТОМИИ СПРАВА

М.М. Давыдов¹, М.В. Серебрянская², М.С. Шогенов¹, А.А. Филатов¹, Е.В. Глухов¹, В.Е. Груздев¹

¹Клинический госпиталь «Лапино 2»; Россия, 134081 Московская обл., Одинцовский район, д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Марина Вячеславовна Серебрянская Serebryanskayamv@bk.ru

Артериовенозные мальформации легких являются редкой врожденной патологией, которая встречается у 2–3 человека из 10 тыс., 10 % случаев этой патологии диагностируется у детей первых лет жизни. Артериовенозные мальформации представляют собой сосудистые пороки развития сердечно-сосудистой системы в виде формирования патологических соустьев (шунтов) между артериальной и венозной системами, что ведет к прямому сбросу неоксигенированной крови из артериального русла в венозное, минуя легочную капиллярную сеть.

Диагноз артериовенозной мальформации легких часто ставится в довольно запущенных случаях, заболевание является трудным в диагностике и лечении, поэтому требует особого внимания хирургов и клиницистов, что и побудило нас представить описание клинического случая лечения молодого пациента, 27 лет, с признаками выраженной хронической гипоксии (сатурация (SpO₂) – 84–86 %, уровень гемоглобина – 185 г/л, эритроциты – 6,13 млн/мкл, гематокрит – 51,8 %; при осмотре: акроцианоз, симптом «барабанных палочек»; из жалоб: головокружение, снижение толерантности к физической нагрузке, одышка при физической нагрузке). По данным компьютерной томографической ангиографии в сегментах S8, S9 правого легкого выявлена артериовенозная мальформация размерами около 70 × 70 мм. Пациенту выполнено радикальное лечение в объеме торакоскопической нижней лобэктомии справа, после чего сразу был отмечен подъем сатурации кислорода (SpO₂) до 99 %.

Представляя данный клинический случай, мы хотели показать, что хирургический метод лечения является наиболее радикальным, а выполнение вмешательства молодому пациенту торакоскопическим способом существенно снижает объем нанесенной травмы и способствует скорейшему восстановлению пациента и возвращению к активной жизни.

Ключевые слова: артериовенозные мальформации легких, хроническая гипоксия, торакоскопия, торакоскопическая лобэктомия

Для цитирования: Давыдов М.М., Серебрянская М.В., Шогенов М.С. и др. Клинический пример хирургического лечения артериовенозной мальформации в объеме торакоскопической лобэктомии справа. MD-ONCO 2022;2(1):58–64. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-1-58-64.

CLINICAL EXAMPLE OF SURGICAL TREATMENT OF ARTERIOVENOUS MALFORMATION IN RIGHT THORACOSCOPIC LOBECTOMY

M.M. Davydov¹, M.V. Serebryanskaya², M.S. Shogenov¹, A.A. Filatov¹, E.V. Glukhov¹, V.E. Gruzdev¹

¹Clinical Hospital “Lapino 2” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Marina Vyacheslavovna Serebryanskaya Serebryanskayamv@bk.ru

Pulmonary arteriovenous malformations are a rare congenital pathology observed in 2–3 individuals per 10,000, and 10 % of cases are diagnosed in children in the first several years of life. Arteriovenous malformations are vascular abnormalities of the cardiovascular system presenting as pathological anastomoses (shunts) between the arterial and venous systems which leads to direct shunting of nonoxygenated blood from the arterial bed into the venous bed bypassing pulmonary capillary network.

Frequently, diagnosis of pulmonary arteriovenous malformations is made in rather neglected cases. Pulmonary arteriovenous malformations is hard to diagnose and treat, therefore it requires special attention from surgeons and clinicians which prompted us to describe a clinical case of a young 27-year old male patient with signs of significant chronic hypoxia (saturation (SpO₂) – 84–86 %, hemoglobin level – 185 g/L, erythrocyte count – 6.13 million/ μ L, hematocrit – 51.8 %; during examination: acrocyanosis, nail clubbing;

complaints of vertigo, decreased tolerance of physical activity, breathlessness during physical activity). Computed tomography in the S8, S9 segments showed arteriovenous malformation, size about 70 × 70 mm. Patient underwent radical treatment in the form of right lower thorascopic lobectomy which led to an immediate increase in oxygen saturation (SpO₂) to 99 %.

This clinical example shows that surgical method of treatment is the most radical, and thorascopic intervention in a young patient significantly decreases the volume of injury and promotes quick recovery and return to active life.

Key words: pulmonary arteriovenous malformations, chronic hypoxia, thorascopy, thorascopic lobectomy

For citation: Davydov M.M., Serebryanskaya M.V., Shogenov M.S. et al. Clinical example of surgical treatment of arteriovenous malformation in right thorascopic lobectomy. MD-Onco 2022;2(1):58–64. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-1-58-64.

ВВЕДЕНИЕ

Артериовенозные мальформации (дисплазии) легких (АВМЛ) (pulmonary arteriovenous malformation) развиваются в процессе онтогенеза и представляют собой врожденные сосудистые пороки в виде дефектов артериальной и венозной системы, когда между артериями и венами различного диаметра образуются прямые сообщения (шунты) со сбросом неоксигенированной крови из артериального русла в венозное, минуя легочную капиллярную сеть (рис. 1) [1, 2].

Впервые такой порок развития был описан Т. Churton в XIX в. у ребенка. При морфологическом исследовании он обнаружил множественные аневризмы легочной артерии, заполненные сгустками крови, размером с грецкий орех [3].

Около 70 % случаев АВМЛ являются частью болезни Ослера–Вебера–Рандю (Osler–Weber–Rendu syndrome), семейной наследственной телеангиоэктазии, которая встречается в 1 из 6 тыс. случаев [4, 5].

Наследственные телеангиоэктазии имеют семейный анамнез, наследуются по аутосомно-доминантному типу и характеризуются триадой симптомов: носовыми кровотечениями, поражением слизистых и/или висцеральных органов и наличием в семейном анамнезе АВМЛ.

За наследование болезни отвечают ген эндоглина (ENG), расположенный на хромосоме 9 (фенотип 1),

активин рецепторподобная киназа-1 гена ACVRL1/ALK1 на хромосоме 12 (фенотип 2) и SMAD4-ген на хромосоме 18 [6].

На сегодняшний день в мировой практике приняты 2 основные классификации артериовенозных мальформаций (АВМ): модифицированная Гамбургская классификация и классификация сосудистых образований Международного общества изучения сосудистых аномалий (ISSVA) [7].

Согласно классификации ISSVA выделяют:

- Сосудистые мальформации:
 - высокоскоростные:
 - артериальные мальформации;
 - АВМ;
 - артериовенозные фистулы.
 - низкоскоростные:
 - капиллярные мальформации (винные пятна, телеангиоэктазии, ангиокератомы);
 - венозные мальформации;
 - лимфатические мальформации;
 - комбинированные сосудистые мальформации (капиллярные венозные, капиллярно-лимфатические, капиллярно-лимфатические венозные, капиллярные артериовенозные, капиллярно-лимфатические артериовенозные мальформации).
- Сосудистые опухоли:
 - инфантильная гемангиома;
 - врожденная гемангиома;
 - другие.

Клиническая симптоматика АВМЛ может быть различной и проявляться с самого рождения. Как правило, такие патологии обнаруживают случайно при плановых обследованиях. Описаны также клинические случаи обнаружения АВМЛ у беременных женщин [8]. Около 13–56 % случаев протекают бессимптомно, а степень проявления заболевания зависит от размеров АВМЛ и несколько меньше – от их количества [9].

При физикальном осмотре могут наблюдаться цианоз губ, рук, изменение архитектоники концевых фаланг пальцев рук в виде «барабанных палочек», боли в грудной клетке.

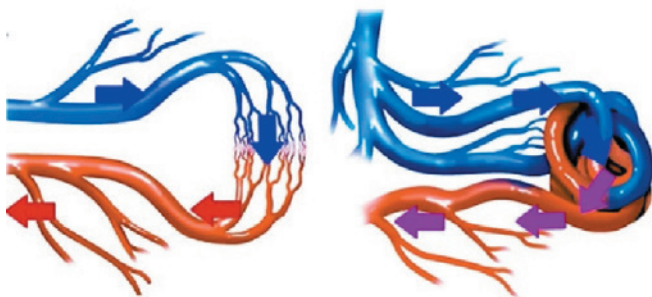


Рис. 1. Механизм формирования артериовенозной мальформации

Fig. 1. Mechanism of formation of an arteriovenous malformation

Развитие осложнений при АВМЛ может происходить по 2 основным механизмам. Один из них связан со снижением парциального давления кислорода и насыщения кислородом крови в системном артериальном кровотоке, что может приводить к гипоксемии, анемии, кровохарканию, гемотораксу и легочной гипертензии. Второй механизм связан с наличием аномальных венозных дренажей, то есть артериовенозных фистул (сообщений), что ведет к повышению давления в легочной артерии и осложнениям в виде эмболий с развитием транзиторных ишемических атак, к инсультам, абсцессам головного мозга, эндокардиту, а также ишемии и инфарктам в других органах [10].

Основные методы обследования таких пациентов включают осмотр ушей, носа и горла, рентгенографию органов грудной клетки, измерение газов артериальной крови, пальцевую оксиметрию, спирометрию, выполнение общего и биохимических анализов крови, электрокардиографии, эхокардиографии с контрастированием (или радионуклидной ангиокардиографии) для пациентов группы высокого риска. Компьютерная томографическая ангиография (КТ-ангиография) является «золотым стандартом» диагностики АВМЛ; магнитно-резонансная томография с динамическим контрастным усилением, как правило, выполняется при планировании эмболизации легочных сосудов. С целью определения количества артериовенозных шунтов проводится трансартериальная перфузионная сцинтиграфия легких [11].

В постановке диагноза большую помощь оказывает сбор семейного анамнеза и генетическое тестирование, в 80 % случаев диагноз заболевания подтверждается при наличии 3 мутаций [12].

Сегодня основными направлениями в лечении АВМ являются хирургический метод и эмболизация или склерозирование сосудов, ведущих к мальформациям. Клинические примеры с применением хирургического метода лечения АВМЛ описываются с 1978 г., и на сегодняшний день хирургический метод с удалением всех очагов АВМЛ в объеме лоб-, билоб- или даже пневмонэктомии остается «золотым стандартом» лечения. Эндоваскулярная склеротерапия и/или эмболизация сосудов как самостоятельные методы в основном применяются при наличии АВМЛ у пациентов, которые могут не перенести хирургическое лечение в связи с сопутствующими патологиями, или при наличии единичных фистул, поскольку эти методы считаются менее травматичными [13].

Такая патология, как АВМ, является трудной для диагностики и лечения, а АВМЛ считается еще более редкой патологией, которая требует особого внимания хирургов и клиницистов. В связи с этим мы решили представить клинический случай молодого пациента с АВМЛ.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

В марте 2021 г. в клинику (клинический госпиталь «Лапино») обратился молодой мужчина, 27 лет, с ранее установленным диагнозом АВМ нижней доли правого легкого. На протяжении всей жизни пациент отмечал снижение толерантности к физическим нагрузкам по сравнению со сверстниками, повышенную утомляемость, ощущение нехватки воздуха; спать пациент мог только с открытым ртом, в связи с чем утром всегда были пересохшими слизистые полости рта, язык. В 2016 г. при плановом обследовании, по данным рентгенологического исследования, было обнаружено образование нижней доли правого легкого. По данным компьютерной томографии с внутривенным контрастированием был установлен диагноз АВМЛ.

В 2021 г. после перенесенной коронавирусной инфекции на приеме у пульмонолога были зафиксированы признаки тяжелой хронической гипоксии со снижением сатурации (SpO_2) до 84–86 %, компенсаторным повышением уровня гемоглобина до 185 г/л, в связи с чем пациент обратился к нам в клинику для дополнительного обследования и определения тактики лечения.

При поступлении в клинику состояние пациента средней степени тяжести, сознание ясное. При осмотре: кожные покровы физиологической окраски, однако отмечается цианоз носогубного треугольника, губ, а также кончиков ушей, носа и пальцев рук, имеется деформация фаланг пальцев рук по типу «барабанных палочек», а ногтей – по типу «часовых стекол» (рис. 2).

Телосложение пациента астеническое, индекс массы тела – 23,0 кг/м², форма грудной клетки не изменена. При аускультации дыхание проводится во все отделы грудной клетки, везикулярное, хрипов нет, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 27–30 уд/мин. При аускультации сердца: тоны сердца ясные, ритмичные, патологических тонов и шумов нет, ЧСС – 74 уд/мин, артериальное давление – 110/70 мм рт. ст. По остальным органам и системам – без особенностей.



Рис. 2. Деформация фаланг пальцев рук по типу «барабанных палочек», ногтей – по типу «часовых стекол»

Fig. 2. Deformation of the phalanges and nails in the form of nail clubbing

Краткие данные инструментальных и лабораторных методов обследования: при пальцевой оксиметрии насыщение крови кислородом (SpO_2) – 86 %, в общем анализе крови обращают на себя внимание: уровень гемоглобина – 18,3 г/дл, число эритроцитов – 6,13 млн/мкл, гематокрит – 51,8 %, эозинофилы – 15,3 % (результат анализа крови на anti-Ascaris IgG положительный); особенности коагулограммы: концентрация ферритина – 408,0 мкг/л. При выполнении электрокардиографии патологических особенностей не выявлено, ритм синусовый, ЧСС – 78 уд/мин. По данным эхокардиографии: умеренное уплотнение стенок аорты, створок аортального и митрального клапанов, пролапс передней створки митрального клапана – гемодинамически незначимый. Глобальная сократительная способность миокарда левого желудочка не снижена, фракция выброса по Тейхольцу – 62 %, зоны диссинергии миокарда левого желудочка не выявлены. Недостаточность трехстворчатого клапана I степени, недостаточность митрального клапана I степени, расчетное давление в правом желудочке в норме – 15 мм рт. ст.

При выполнении спирометрии: снижение функциональных объемов легких I степени. Имеются деструктивные нарушения функции внешнего дыхания, жизненная емкость легких – 74 %. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости, артерий и вен нижних конечностей патологических нарушений не отмечено.

По данным КТ-ангиографии с внутривенным контрастированием в сегментах S8, S9 правого легкого на фоне неизменной легочной паренхимы визуализируется АВМ, представленная клубком извитых и расширенных, однородно законтрастированных сосудов, общими размерами около 70 × 70 мм. Приток крови осуществляется из расширенной до 15 мм сегментарной ветви правой легочной артерии A8, отток осуществляется в расширенные до 8 мм сегментарные

вены V8, V9. Справа имеется добавочная легочная вена, отходящая между основными двумя легочными венами, диаметром 7 мм, заканчивается на уровне S2. Признаков тромбоза легочных вен нет, легочные вены на всем протяжении законтрастированы без дефектов. Остальные легочные артерии и вены обычного калибра, легочный ствол и легочные артерии не расширены. Пневматизация легких в остальных отделах равномерна, легочный рисунок умеренно усилен (рис. 3).

Согласно клинико-anamnestическим данным, результатам лабораторных и инструментальных исследований, диагноз АВМ сегментов S8, S9 нижней доли правого легкого был подтвержден, принято решение о выполнении радикального хирургического вмешательства.

В марте 2021 г. нами пациенту выполнена операция в объеме торакоскопической нижней лобэктомии справа. В положении больного на левом боку установлено 4 торакопорта в стандартных точках. При ревизии плевральной полости спаечного процесса и плеврального выпота не наблюдалось. В нижней доле визуализировалась сеть крупных аномальных субплеврально расположенных сосудов (рис. 4).

Для снижения риска травмы аномальных сосудов на 1-м этапе проведено выделение и пересечение нижнедолевой легочной артерии (рис. 5).

После пересечения нижнедолевого бронха (рис. 6.) прошита и пересечена нижнедолевая вена (рис. 7), препарат в герметичном контейнере удален через трехсантиметровый разрез в V межреберье. Установлено 2 дренажа: в правый реберно-диафрагмальный синус и купол плевральной полости.

Длительность операции составила 120 мин, объем кровопотери – 0 мл.

Сразу же после операции анестезиологами был отмечен подъем сатурации кислорода (SpO_2) до 97–99 %. Дренажи удалены на 2-е и 3-и сутки (рис. 8),



Рис. 3. Компьютерная томографическая ангиография: а – артериовенозная мальформация в нижней доле правого легкого; б – патологически увеличенный вдвое диаметр нижнедолевой вены и артерии справа; в – 3D-моделирование артериовенозной мальформации легкого

Fig. 3. Computed tomography angiography: a – arteriovenous malformation in the lower lobe of the right lung; б – pathologically two-fold increased diameter of the inferior vein and artery on the right; в – 3D modeling of the pulmonary arteriovenous malformation



Рис. 4. Расширенные сосуды нижней доли правого легкого, расположенные субплеврально. Здесь и на рис. 5–7 – интраоперационные фотографии

Fig. 4. Enlarged vessels of the right lower lobe located subpleurally. Here and on fig. 5–7 is intraoperative photo



Рис. 5. Выделение и пересечение нижнедолевой легочной артерии

Fig. 5. Extraction and transection of the inferior pulmonary artery



Рис. 6. Пересечение нижнедолевого бронха

Fig. 6. Transection of the lower lobe bronchus



Рис. 7. Пересечение нижнедолевой легочной вены

Fig. 7. Transection of the inferior pulmonary vein

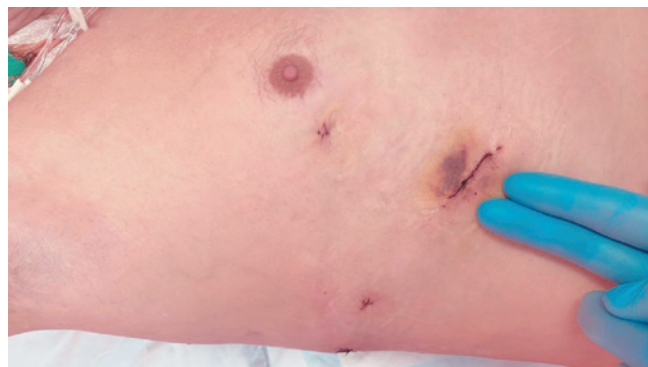


Рис. 8. Вид послеоперационной раны

Fig. 8. Postoperative wound

послеоперационный период протекал без осложнений. Клинически в течение нескольких часов после операции у пациента отмечено исчезновение акроцианоза, цианоза губ и носогубного треугольника. После операции пациент сообщил, что впервые спал с закрытым ртом и слизистые полости рта были не пересохшими, не потрескавшимися, он дышал полной грудью. По данным рентгенологического исследования верхняя и средняя доли правого легкого полностью расправлены; воздуха и жидкости в плевральной полости, смещения средостения не отмечено. Пациент выписан на 5-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

По результатам гистологического исследования: лимфатические узлы без признаков опухолевого роста, с выраженным полнокровием. Доля легкого с хаотично расположенными кровеносными сосудами с расширенными просветами и формированием полостей, выстланных нормальным эндотелием. Сосуды представлены артериями и венами с неравномерно истонченными стенками, местами очень тонкими,

с атрофией мышечной оболочки. Прилежащая легочная ткань полнокровна, без воспалительных изменений и опухолевого роста. Заключение: АВМЛ.

Через месяц после выписки у пациента по данным анализа крови уровень гемоглобина снизился до 163 г/л; число эритроцитов – $5,76 \times 10^{12}/л$; гематокрит – 50,1 %. В настоящий момент отмечается повышение толерантности к физической нагрузке, а также повышение физической и социальной активности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический пример (наряду с международными данными) является показательным для клиницистов, пульмонологов, хирургов и врачей различных специальностей. Мы видим,

что изменения легких в связи с развитием АВМ могут вести к серьезным гемодинамическим нарушениям, гипоксии, гипоксемии, патологическим изменениям органов и тканей и в результате к инвалидизации ребенка или взрослого человека. Несмотря на наличие современных методов диагностики, квалифицированная помощь часто оказывается таким пациентам уже при развитии выраженных клинических симптомов и осложнений. Данный клинический пример демонстрирует, что хирургический метод лечения является наиболее радикальным, а выполнение хирургического вмешательства торакоскопическим способом существенно снижает объем нанесенной травмы и способствует скорейшему восстановлению пациента и возвращению к активной жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shovlin C.L., Buscarini E., Kjeldsen A.D. et al. European reference network for rare vascular diseases (VASCERN) outcome measures for hereditary Haemorrhagic telangiectasia (HHT). *Orphanet J Rare Dis* 2018;13(1):136. DOI: 10.1186/s13023-018-0850-2.
- Цой Е.Г., Игишева Л.Н., Карташян Э.С. и др. Артериовенозная мальформация нижней доли левого легкого у пациента раннего возраста. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний 2014;4:50–5. [Tsoi E.G., Igisheva L.N., Kartashyan E.S. et al. Arteriovenous malformation of the lower lobe of the left lung in the infant. *Kompleksniye problemy serdechno-sosudistikh zabolevaniy* = Complex problems of cardiovascular diseases 2014;4:50–5 (In Russ.).]
- Churton T. Multiple aneurysms of the pulmonary artery. *Br Med J* 1897;1:1223–5.
- Haitjema T., Westermann C.J., Overtoom T.T. et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease): new insights in pathogenesis, complications, and treatment. *Arch Intern Med* 1996;156(7):714–9.
- Cottin V., Plauchu H., Bayle J.Y. et al. Pulmonary arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(9):994–1000. DOI: 10.1164/rccm.200310-1441OC.
- Shovlin C.L. Pulmonary arteriovenous malformations. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190(11):1217–28. DOI: 10.1164/rccm.201407-1254CI.
- Martinez-Lopez A., Salvador-Rodriguez L., Montero-Vilchez T. et al. Vascular malformations syndromes: an update. *Curr Opin Pediatr* 2019;31(6):747–53. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000812.
- Айнабекова Б.А., Гудым С.И., Имангазинова С.С., Аскарова К.М. Случай артериовенозной мальформации верхней доли левого легкого у беременной женщины. Вестник современной клинической медицины 2019;12(2):81–4. [Aynabekova B.A., Gudym S.I., Imangazanova S.S., Askarova K.M. Clinical case of left lung upper lobe arteriovenous malformation in a pregnant woman. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* = Bulletin of Modern Clinical Medicine 2019; 12(2):81–4 (In Russ.).] DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).81-84.
- Burke C.M., Safai C., Nelson D.P., Raffin T.A. Pulmonary arteriovenous malformations: a critical update. *Am Rev Respir Dis* 1986;134(2):334–9. DOI: 10.1164/arrd.1986.134.2.334.
- Tellapuri S., Park H.S., Kalva S.P. Pulmonary arteriovenous malformations. *Int J Cardiovasc Imaging* 2019;35(8):1421–8. DOI: 10.1007/s10554-018-1479-x.
- Faughnan M.E., Palda V.A., Garcia-Tsao G. et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2011;48(2):73–87. DOI: 10.1136/jmg.2009.069013.
- Trerotola S.O., Pyeritz R.E. PAVM embolization: an update. *Am J Roentgenol* 2010;195(4):837–45. DOI: 10.2214/AJR.10.5230.
- Ангиология и сосудистая хирургия. Современные концепции лечения артериовенозных ангиодисплазий. М.: Ангиология ИНФО, 2015. С. 15–17. Доступно по: <https://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2015/001.pdf>. [Angiology and vascular surgery. Modern concepts of treatment of arteriovenous angiodysplasia. Moscow: Angiologiya INFO, 2015. Pp. 15–17. Available at: <https://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2015/001.pdf>. (In Russ.).]

Вклад авторов

М.М. Давыдов: хирургическое лечение пациента, редактирование текста статьи;
М.В. Серебрянская: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
М.С. Шогенов: хирургическое лечение пациента, описание клинического случая, предоставление снимков, редактирование текста статьи;
А.А. Филатов, Е.В. Глухов: хирургическое лечение пациента, описание клинического случая;
В.Е. Груздев: обеспечение анестезиологической поддержки пациента, редактирование текста статьи.

Authors' contributions

M.M. Davydov: surgical treatment of a patient, editing the text of the article;
M.V. Serebryanskaya: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article;
M.S. Shogenov: surgical treatment of a patient, description of a clinical case, provision of images, editing of the text of the article;

A.A. Filatov, E.V. Glukhov: surgical treatment of a patient, description of a clinical case;
V.E. Gruzdev: providing anesthesiological support to the patient, editing the text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.М. Давыдов / M.M. Davydov: <https://orcid.org/0000-0001-5038-9307>

М.В. Серебрянская / M.V. Serebryanskaya: <https://orcid.org/0000-0003-4791-5665>

Е.В. Глухов / E.V. Glukhov: <https://orcid.org/0000-0003-4108-9956>

В.Е. Груздев / V.E. Gruzdev: <https://orcid.org/0000-0002-9454-0002>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 02.12.2021. **Принята к публикации:** 28.01.2022.

Article submitted: 02.12.2021. **Accepted for publication:** 28.01.2022.

DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-1-65-73

ВОПРОСЫ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПРИ ЛИМФОМАХ У ДЕТЕЙ

О.В. Сачук¹, Т.Т. Валиев¹⁻³, Н.Е. Кравченко⁴, О.А. Суетина⁴

¹Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, с. 2;

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁴ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 34

Контакты: Ольга Васильевна Сачук ropomareva2008@inbox.ru

Введение. Качество жизни (КЖ) является не менее важным вопросом современной онкогематологии, чем достижение многолетней выживаемости и выздоровления пациентов. Дети, больные лимфомами, имеют высокие шансы на выздоровление, в связи с чем крайне важно обеспечить хорошее КЖ как во время противоопухолевого лечения, так и после завершения терапии. В России вопросам КЖ в детской онкогематологии уделяется недостаточное внимание, а используемые опросники КЖ являются переводными и порой плохо адаптированными для нашей страны.

Цель исследования – оценить основные показатели КЖ детей, больных лимфомами, и их родителей во время противоопухолевого лечения, а также определить возможности улучшения данных показателей.

Материалы и методы. В исследование включены 50 детей, больных лимфомами, которые с января 2018 г. по январь 2020 г. находились на стационарном лечении в отделении химиотерапии гемобластозов № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, и, соответственно, 50 родителей. Анализ показателей КЖ проводился по балльной шкале «Удовлетворенность жизнью» Э. Динера, для оценки психоэмоционального напряжения были изучены ответы родителей по опроснику «Ваше самочувствие», а анализ психической активности, интереса, эмоционального тонуса, напряжения и комфортности проводился по методике Л.А. Курганского и Т.А. Немчина.

Результаты. У 50 % родителей и 60 % детей, больных лимфомами, уровень удовлетворенности жизнью был средним. Высокая удовлетворенность жизнью была не характерна для респондентов детского возраста (0 %) и родителей (8 %). Во время проводимого противоопухолевого лечения дети отмечали низкие психическую активность (60 %), интерес (44 %) и эмоциональный тонус (60 %). Следует отметить, что уровень напряженности у 60 % детей также был невысоким.

Заключение. Проводимое противоопухолевое лечение лимфом у детей, пребывание в стационаре, изменение привычных условий жизни способствуют снижению КЖ пациентов и их родителей, что выражается в низкой психической активности, пониженном интересе к окружающему миру и эмоциональном тонусе, недостаточной удовлетворенности жизнью. Для улучшения КЖ целесообразны работа с психологами, педагогами, социальными работниками, арт-терапия. Большую работу следует проводить с ближайшим окружением ребенка и родителей, в которое они попадут после завершения лечения.

Ключевые слова: качество жизни, лимфомы, лечение, дети, родители

Для цитирования: Сачук О.В., Валиев Т.Т., Кравченко Н.Е., Суетина О.А. Вопросы качества жизни при лимфомах у детей. MD-Onco 2022;2(1):65–73. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-1-65-73.

ASPECTS OF QUALITY OF LIFE IN PEDIATRIC LYMPHOMA PATIENTS

O.V. Sachuk¹, T.T. Valiev¹⁻³, N.E. Kravchenko⁴, O.A. Suetina⁴

¹Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

⁴Scientific Center of Mental Health; 34 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Sachuk Olga Vasilyevna ponomareva2008@inbox.ru

Background. Quality of life (QL) is no less important question in modern oncohematology than longstanding survival rate and convalescence. Pediatric patients with lymphomas have high chances for recovery, that's why it is important to provide a good QL during and after end of anti-cancer treatment. In Russia aspects of QL are not give up in pediatric oncohematology and used questionnaires are translated and poor adopted for our country.

The study objective is to evaluate parameters of QL in pediatric patients with lymphomas and their parents during anti-cancer treatment and to assign abilities for improvement of QL.

Materials and methods. From January 2018 to January 2020 fifty primary pediatric patients with lymphomas and fifty their parents were enrolled the study. All the patients were treated in the Chemotherapy Hemoblastoses Department No. 1 of Pediatric Oncology and Hematology Research Institute of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia. The analysis of QL parameters was performed by Scale "Life satisfaction" of E. Diener, psycho-emotional tension was assessed by questionnaire "Your filling healthy" (for parents), mental activity, motivation, emotional tonus, psychic tension and comfort were analyzed by L.A. Kurgansky and T.A. Nemchin method.

Results. 50 % parents and 60 % of children with lymphomas had medium level of life satisfaction. High life satisfaction level was unusual for respondents of pediatric age (0 %) and parents (8 %). During anti-cancer treatment children had low mental activity (60 %), motivation (44 %) and emotional tonus (60 %). It should be noted that psychic tension level in 60 % of children also was low.

Conclusion. Anti-cancer treatment, stay in hospital, changed habitual condition favour to decrease QL of patients and their parents, which resulting in low mental activity, embrace of the world around, emotional tonus, not enough life satisfaction. For QL improvement it is necessary to work with psychologists, teachers, social workers, performing of art therapy. A large amount of work should be done with persons closest to child and parents, with whom they will communicate after end of treatment.

Key words: quality of life, lymphomas, treatment, children, parents

For citation: Sachuk O.V., Valiev T.T., Kravchenko N.E., Suetina O.A. Aspects of quality of life in pediatric lymphoma patients. MD-Onco 2022;2(1):65–73. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-1-65-73.

ВВЕДЕНИЕ

Достижения фундаментальной и клинической онкологии, сопроводительной терапии позволили разработать высокоэффективные программы лечения лимфом у детей. Результаты современных протоколов химиоиммунотерапии сопровождаются многолетней бессобытийной выживаемостью более чем у 90 % больных, даже при поздних (III–IV) стадиях опухоли [1, 2]. Но на пути к выздоровлению детям и родителям, столкнувшимся с диагнозом лимфомы, приходится преодолевать побочные эффекты интенсивной химиотерапии, сложности сопроводительного, восстановительного лечения, а также психосоциальные проблемы. После завершения противоопухолевого лечения родители и дети возвращаются к привычной жизни и по мере увеличения периода наблюдения за выздоровевшими пациентами все большую актуальность приобретают вопросы качества их жизни.

Тяжесть смертельно опасного онкологического заболевания (лимфома), восприятие диагноза и проводимое лечение приводят к изменению физического, психологического, социального состояния здоровья пациента и его родителей. Для оценки качества жизни (КЖ) больного ребенка необходимо использование возраст-ориентированных и понятных ребенку опросников [3]. Еще одним обязательным требованием, предъявляемым к опросникам оценки КЖ, является апробирование их в клинической практике.

О КЖ можно судить на основании субъективной оценки здоровья, уровня стресса, психологической и социальной напряженности, благополучия, комфортности, удовлетворенности жизнью. Исследование феномена «субъективного благополучия» наиболее полно представлено в работах Э. Динера. Субъективное благополучие включает 3 составляющие: удовлетворение, приятные эмоции и неприятные эмоции, которые позволяют судить о наличии депрессии или тревоги. Субъективное благополучие является одним из компонентов счастья. При удовлетворенности жизнью субъективное благополучие, как правило, высокое, а неприятные эмоции (печаль или гнев) являются редкими [4, 5]. Вслед за разработкой и исследованием понятия субъективного благополучия Э. Динер предложил шкалу «Удовлетворенность жизнью», состоящую из 5 позиций, каждую из которых респондентам предлагается оценить по 7-балльной шкале. Шкала «Удовлетворенность жизнью» позволяет соотнести жизненные обстоятельства и ожидания индивида, кроме того, она отражает внутреннюю гармоничность и психологическую удовлетворенность жизнью. При оценке результатов определяется показатель удовлетворенности жизнью, который более тесно взаимосвязан с объективными критериями успешности жизни индивида. Перевод на русский язык шкалы Э. Динера произведен Д.А. Леонтьевым. Полученная версия шкалы имеет достаточно

высокие психометрические характеристики и коррелирует с показателями субъективного и психологического благополучия [6].

Уровень психоэмоционального напряжения (ПЭН) является еще одним параметром, позволяющим судить о КЖ, но ориентированным на взрослых респондентов – родителей, переживающих болезнь своего ребенка. В научных исследованиях ПЭН отнесено к классу эмоциональных явлений, отражающих степень удовлетворения потребностей. ПЭН, как и любое эмоциональное явление, характеризуется субъективным качеством (модальностью) и предметным содержанием. По своему субъективному качеству ПЭН и другие эмоции, возникающие в ситуации неудовлетворенности потребностей, являются отрицательными эмоциональными переживаниями.

Психическая активность, интерес, эмоциональный тонус, напряжение и комфортность – важные критерии, характеризующие КЖ. Методика оценки данных параметров была разработана Л.А. Курганским и Т.А. Немчиным в 1990 г. [7, 8].

Важной научно-практической проблемой оценки КЖ в российской онкопедиатрии является отсутствие отечественных опросников КЖ. Применяемые шкалы и критерии КЖ являются адаптированными версиями из стран Европы и США и не учитывают этнических, географических и социальных особенностей, присущих России. Поэтому определение степени психоэмоционального напряжения, стресса, комфортности, удовлетворенности жизнью, самооценки здоровья – всего, что составляет основы КЖ, – является существенным для научных изысканий и клинической практики [9–11].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С января 2018 г. по январь 2020 г. в исследование было включено 100 человек: 50 (50 %) родителей и 50 (50 %) детей с впервые установленным диагнозом лимфомы.

Средний возраст родителей составил 44 года (от 31 до 53 лет), среди них преобладали женщины – 47 (94 %) женщин, 3 (6 %) мужчин. Высшее образование имели 28 (56 %) человек, среднее специальное – 9 (18 %), среднее – 13 (26 %). По семейному положению респонденты распределились следующим образом: замужем/женаты – 41 (82 %), в разводе – 6 (12 %), вдовы – 3 (6 %). Города и регионы проживания респондентов: Центральный федеральный округ (г. Москва, Московская, Тверская, Смоленская области), Приволжский федеральный округ (Саратовская область, Республика Мордовия), Северо-Кавказский федеральный округ (Чеченская республика, Дагестан, Кабардино-Балкария), Сибирский федеральный округ (Республика Калмыкия, Республика Хакасия), Дальневосточный федеральный округ (Хабаровский край).

Средний возраст детей составил 16 лет (от 14 до 17 лет), мальчиков было 32 (64 %), девочек – 18 (36 %), что соответствует распределению больных по полу при лимфомах у детей. Все дети обучались в школе. Распределение больных лимфомами по стадиям заболевания соответствовало общепопуляционному с учетом преобладания высокоагрессивных вариантов лимфом у детей (табл. 1).

Таблица 1. Распределение больных лимфомами по стадиям заболевания

Table 1. Distribution of patients with lymphomas per disease stage

Стадия Stage	Количество больных Quantity of patients	
	n	%
I	0	0
II	9	18
III	29	58
IV	12	24
Всего Total	50	100

Анализ показателей КЖ проводился во время стационарного этапа лечения по балльной шкале «Удовлетворенность жизнью» Э. Динера (табл. 2).

Таблица 2. Интерпретация результатов по шкале «Удовлетворенность жизнью» Э. Динера

Table 2. Interpretation of Diener's Satisfaction with Life scores

Баллы Score	Интерпретация Interpretation
30–35	В высшей степени доволен, результат существенно выше среднего Extremely satisfied, the result is significantly higher than average
25–29	Очень доволен, результат выше среднего Satisfied, the result is higher than average
20–24	Более-менее доволен, средний результат Slightly satisfied, average result
15–19	Слегка недоволен, результат чуть ниже среднего Slightly dissatisfied, the result is lower than average
10–14	Недоволен, результат явно ниже среднего Dissatisfied, the result is decidedly lower than average
5–9	Очень недоволен, результат существенно ниже среднего Extremely dissatisfied, the result is significantly lower than average

Для оценки ПЭН были изучены ответы родителей по опроснику «Ваше самочувствие», который включает:

- самооценку здоровья;
- шкалу психосоциального стресса (Л. Ридер);
- шкалу удовлетворенности жизнью в целом (оценивает субъективное состояние удовлетворенности/неудовлетворенности) (О.С. Копина);
- шкалу удовлетворенности условиями жизни (О.С. Копина);
- шкалу удовлетворенности основных жизненных потребностей (О.С. Копина);
- основные демографические и социальные показатели (пол, возраст, уровень образования, социальная принадлежность, семейное положение, место жительства) [12].

Анализ психической активности, интереса, эмоционального тонуса, напряжения и комфортности проводился по методике Л.А. Курганского и Т.А. Немчина [13]. Респондентам (родителям и детям) предлагалось оценить применительно к себе 20 полярных состояний. На основании проведенной оценки формулировался вывод о степени выраженности каждого отдельного психического состояния (психической активности, интереса, эмоционального тонуса, напряжения и комфортности).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе удовлетворенности жизнью как для родителей (50 %), так и для детей (60 %) наиболее характерен был средний результат (20–24 балла). Показатели удовлетворенности жизнью пациентов с лимфомами и их родителей представлены в табл. 3 и на рис. 1.

Таблица 3. Анализ параметров субъективного благополучия (шкала «Удовлетворенность жизнью» Э. Динера), n (%)

Table 3. Analysis of parameters of subjective well-being (Diener's Satisfaction with Life Scale), n (%)

Уровень удовлетворенности жизнью Level of satisfaction with life	Родители Parents	Дети Children
В высшей степени доволен, результат существенно выше среднего Extremely satisfied, the result is significantly higher than average	0	0
Очень доволен, результат выше среднего Satisfied, the result is higher than average	4 (8)	0
Более-менее доволен, средний результат Slightly satisfied, average result	25 (50)	30 (60)
Слегка недоволен, результат чуть ниже среднего Slightly dissatisfied, the result is lower than average	12 (24)	11 (22)
Недоволен, результат явно ниже среднего Dissatisfied, the result is decidedly lower than average	5 (10)	5 (10)
Очень недоволен, результат существенно ниже среднего Extremely dissatisfied, the result is significantly lower than average	4 (8)	4 (8)

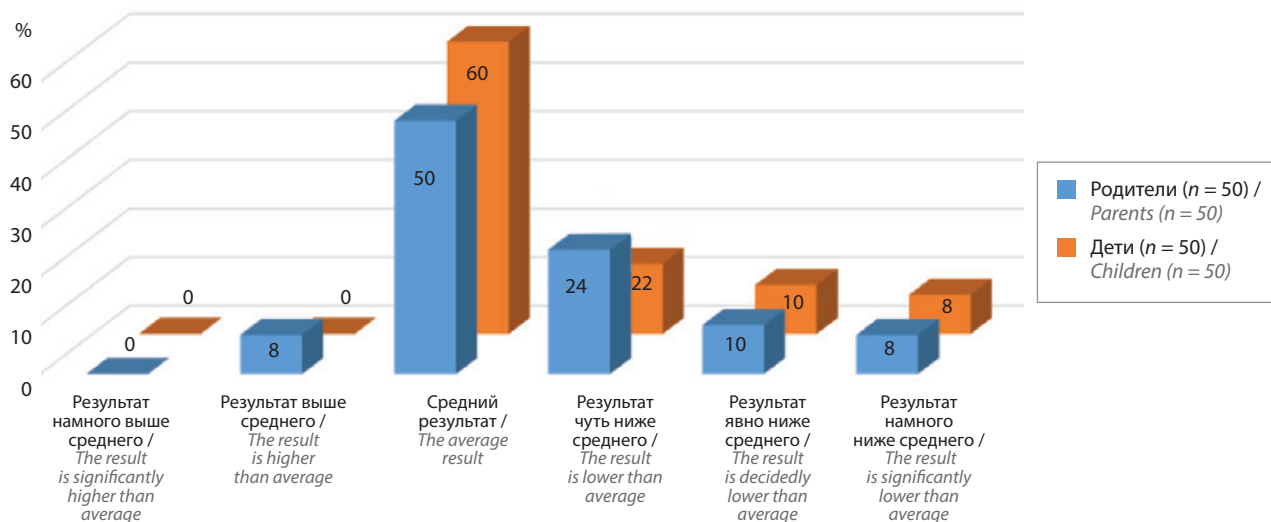


Рис. 1. Показатели удовлетворенности жизнью детей, больных лимфомами, и их родителей (шкала Э. Динера)

Fig. 1. Indicators of satisfaction with life of children with lymphomas and their parents (E. Diener's Scale)

Таблица 4. Результаты исследования психоэмоционального напряжения и его источников у родителей (О.С. Копина, Е.А. Суслова, Е.В. Заикин), n (%)

Table 4. Results of examination of psycho-emotional stress and its sources in parents (O.S. Kopina, E.A. Suslova, E.V. Zaikin), n (%)

Шкала Scale	Высокий уровень выраженности High level of manifestation	Средний уровень выраженности Medium level of manifestation	Низкий уровень выраженности Low level of manifestation
Самооценка здоровья Self-assessment of health	0	36 (72)	14 (28)
Шкала психосоциального стресса Psycho-emotional stress scale	12 (24)	16 (32)	22 (44)
Шкала удовлетворенности жизнью в целом Scale of overall satisfaction with life	14 (28)	25 (50)	11 (22)
Шкала удовлетворенности условиями жизни Scale of satisfaction with living conditions	28 (56)	20 (40)	2 (4)
Шкала удовлетворенности основных жизненных потребностей Scale of satisfaction of the basic living needs	24 (48)	15 (30)	11 (22)

Необходимо отметить, что удовлетворенность жизнью «существенно выше среднего» и «выше среднего» не была отмечена ни у кого из детей, и лишь 8 % родителей охарактеризовали свою удовлетворенность жизнью как «выше среднего». Также 8 % детей и родителей определили удовлетворенность жизнью как «намного ниже среднего» (см. рис. 1).

Оценка ПЭН родителей, у детей которых была диагностирована лимфома, показала, что 56 % из них были весьма не довольны условиями жизни и 48 % не могли удовлетворить свои основные жизненные потребности. Незначительное влияние на ПЭН оказывали условия жизни и возможность удовлетворения основных жизненных потребностей только у 4 и 22 % родителей соответственно (табл. 4, рис. 2).

Самооценка здоровья была вторым по частоте фактором, который усиливал ПЭН, наряду с уровнем психосоциального стресса и удовлетворенностью условиями жизни в целом (72, 50 и 40 % соответственно) (см. рис. 2).

Стоит отметить, что, по данным литературы, самооценка здоровья во взрослой популяции лиц, чьи дети не страдали лимфомами, также была средней и составила 68,9–73,8 % (против 72 % в настоящем исследовании) [14, 15]. Сравнивая показатели удовлетворенности условиями жизни родителей, чьи дети болели лимфомами, со средними показателями в России, можно предположить, что факт болезни ребенка способствовал переосмыслению условий жизни. Так, удовлетворенность условиями жизни городского

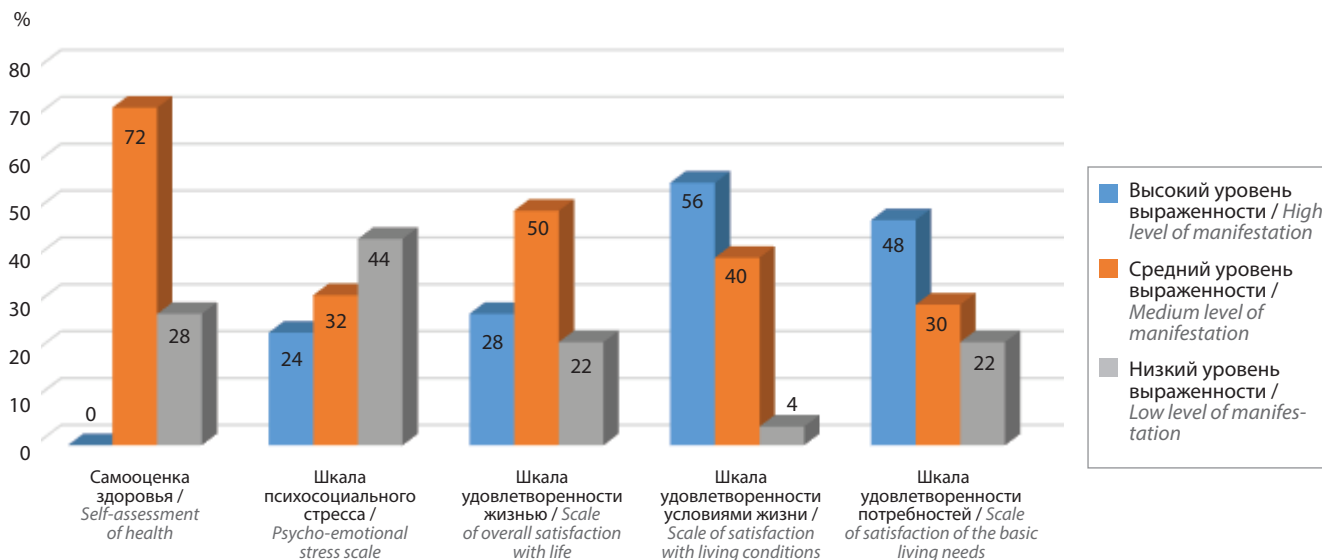


Рис. 2. Результаты оценки психоэмоционального напряжения и его причин у родителей (n = 50)

Fig. 2. Results of examination of psycho-emotional stress and its sources in parents (n = 50)

Таблица 5. Сравнительные результаты исследования психической активности, интереса, эмоционального тонуса, напряжения и комфортности, n (%)

Table 5. Comparative results of examination of mental activity, interest, emotional tonus, stress, comfortableness, n (%)

Показатель Parameter	Родители Parents			Дети Children		
	Высокий High	Средний Medium	Низкий Low	Высокий High	Средний Medium	Низкий Low
Психическая активность Mental activity	12 (24)	28 (56)	10 (20)	12 (24)	8 (16)	30 (60)
Интерес Interest	12 (24)	12 (24)	26 (52)	8 (16)	20 (40)	22 (44)
Эмоциональный тонус Emotional tonus	12 (24)	8 (16)	30 (60)	8 (16)	12 (24)	30 (60)
Напряжение Stress	12 (24)	28 (56)	10 (20)	4 (8)	16 (32)	30 (60)
Комфортность* Comfortableness*	4 (8)	28 (56)	18 (36)	–	5 (10)	6 (12)

*Пригодными для анализа комфортности оказались данные 11 детей.

*Data from 11 children were usable for analysis of comfortableness.

населения России составляет 76 % (против 40 % в настоящем исследовании) [16].

Таким образом, основными источниками ПЭН у родителей, дети которых больны лимфомами, были неудовлетворенность условиями жизни и невозможность удовлетворить основные жизненные потребности.

Анализ показателей психической активности, интереса, эмоционального тонуса, напряжения и комфортности выявил, что у большинства детей (60 %) психическая активность была низкой, а у родителей (56 %) – средней.

Интерес проявляли крайне неохотно 52 % респондентов из группы родителей и 44 % – из группы детей. Эмоциональный тонус был одинаково низким (60 %) у родителей и детей (табл. 5, рис. 3, 4).

Степень выраженности напряжения была средней у 56 % родителей и низкой у 60 % детей. Высокий уровень напряжения был характерен для 24 % родителей, тогда как у детей этот показатель был в 3 раза меньше – 8 %. Интересно, что 78 % детей не смогли ответить на вопросы о комфортности своего состояния (см. рис. 3, 4).

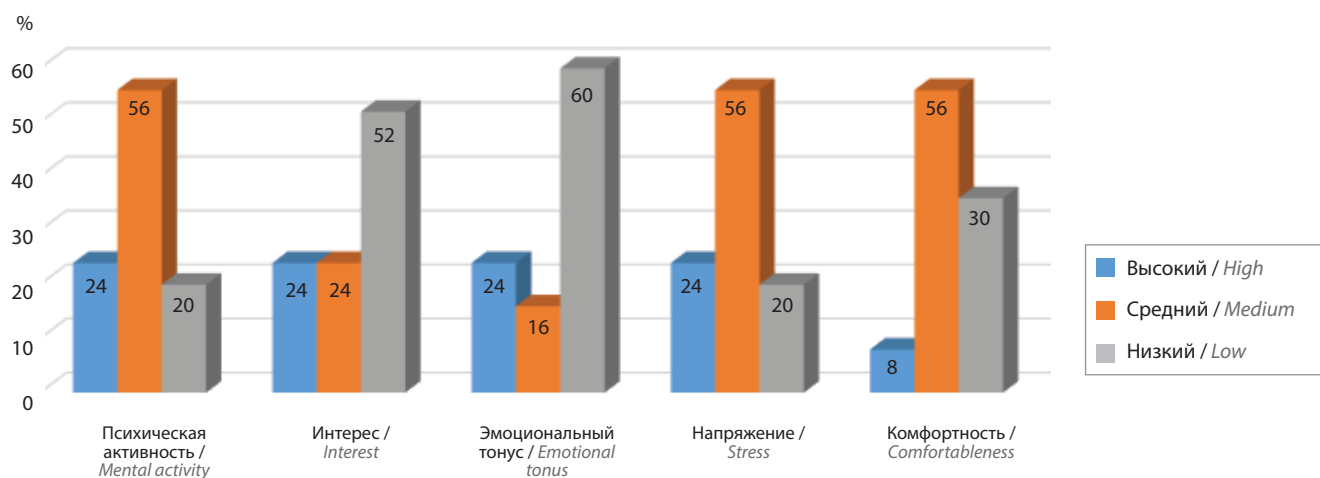


Рис. 3. Результаты исследования психической активности, интереса, эмоционального тонуса, напряжения и комфортности у родителей (n = 50)

Fig. 3. Results of examination of mental activity, interest, emotional tonus, stress, comfortableness in parents (n = 50)

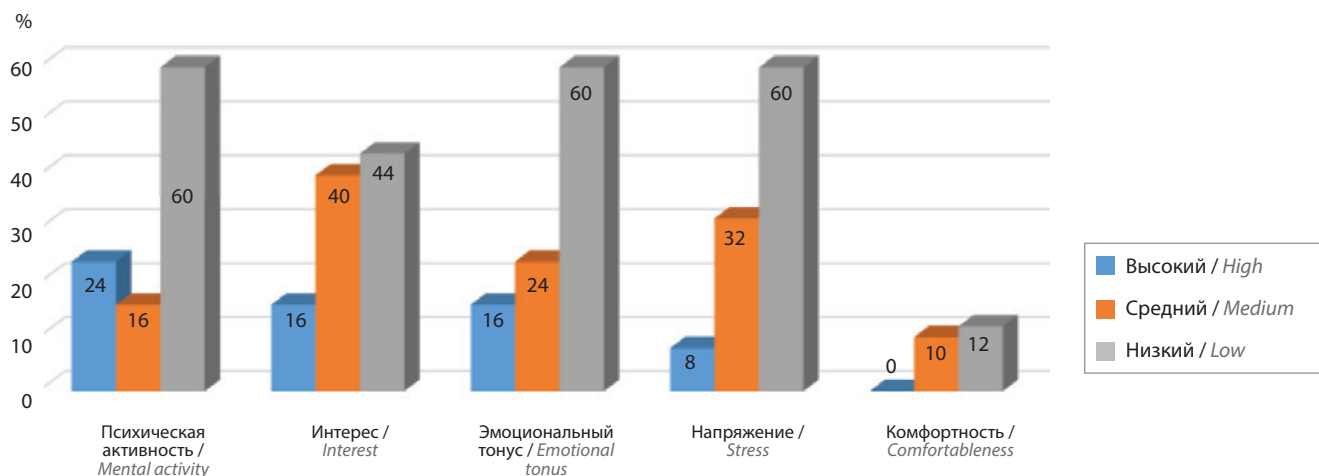


Рис. 4. Результаты исследования психической активности, интереса, эмоционального тонуса, напряжения и комфортности у детей (n = 50)

Fig. 4. Results of examination of mental activity, interest, emotional tonus, stress, comfortableness in children (n = 50)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время показатели выздоровления и многолетней выживаемости детей, больных лимфомами, превышают 90 %. Однако задачами современной онкопедиатрии являются не только достижение высокой частоты полных ремиссий, многолетней общей выживаемости больных, но и обеспечение высокого КЖ пациентов и их родителей. КЖ является многокомпонентным понятием, которое учитывает субъективную оценку здоровья, удовлетворенность жизнью и условиями жизни, уровень психосоциального стресса, психической активности, интереса, эмоциональный тонус, напряжение, комфортность и др.

Как показали результаты нашего исследования, степень удовлетворенности жизнью у 50 % родителей и 60 % детей, больных лимфомами, была средней. Высокая удовлетворенность жизнью была не характерна для респондентов детского возраста (0 %), родители детей также отметили высокую удовлетворенность жизнью лишь в 8 % случаев. Для детей, больных лимфомами, характерны низкие психическая активность (60 %), интерес (44 %) и эмоциональный тонус (60 %). Стоит отметить, что уровень напряженности у 60 % детей также был низким. Дальнейшие исследования КЖ детей с лимфомами и их родителей

должны учитывать тяжесть проводимого лечения, развитие сопутствующих осложнений.

Шкала «Удовлетворенность жизнью» позволяет определить эмоциональное переживание индивидом собственной жизни в целом и отражает общий уровень психологического благополучия, который был средним для большинства родителей и детей, больных лимфомами.

Сопоставляя общепопуляционные показатели КЖ с данными настоящего исследования, следует рекомендовать внедрение мероприятий по улучшению КЖ родителей и детей, больных лимфомами, которые подразумевают занятия с психологами, педагогами, социальными работниками, проведение арт-терапии. Большую работу следует проводить с ближайшим окружением ребенка и родителей и после завершения лечения.

Таким образом, оценка и улучшение КЖ пациента и его родителей должны начинаться на этапе диагностики заболевания, в ходе проводимого лечения, реабилитации и возвращения в привычные условия жизни. Практические системы оценки КЖ необходимо активно внедрять в клиническую и психосоциальную практику работы детских онкогематологических стационаров и проводить такую оценку в динамике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Валиев Т.Т. Лимфома Беркитта у детей: 30 лет терапии. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2020;99(4):35–41. [Valiev T.T. Burkitt lymphoma in children: 30 year treatment experience. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* = *Pediatrics n. a. G.N. Speransky* 2020;99(4):35–41. (In Russ.)]. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-4-35-42.
2. Беляева Е.С., Сусуева Н.А., Валиев Т.Т. Значение интенсивной химиотерапии для лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. РМЖ. Мать и дитя 2020;3(2):149–53. [Belyayeva E.S., Susuyeva N.A., Valiev T.T. The importance of intensive chemotherapy for the treatment of children with common forms of Hodgkin's lymphoma. *RMZh. Mat' i ditya* = *Russian Journal of Woman and Child Health* 2020;3(2):149–53. (In Russ.)].
3. Новик А.А., Ионова Т.И., Никитина Т.П. Инструменты оценки качества жизни и симптомов в детской онкологии/онкогематологии. Вестник межнационального центра исследования качества жизни 2011;17–18:83–6. [Novik A.A., Ionova T.I., Nikitina T.P. Instruments for quality of life and symptoms assessment in pediatric oncology/hematology. *Vestnik mezhnatsionalnogo tsentra issledovaniya kachestva zhizny* = *Bulletin of the International Center for Quality of Life Research* 2011;17–18:83–6. (In Russ.)].
4. Oishi S., Diener E., Suh E., Lucas R. Value as a moderator in subjective well-being. *Journal of Personality* 1999;67(1):157–84. DOI: 10.1111/1467-6494.00051.
5. Diener E. Subjective well-being. *Psychol Bull* 1984;95(3):542–75.
6. Осин Е.Н., Леонтьев Д.А. Краткие русскоязычные шкалы диагностики субъективного благополучия: психометрические характеристики и сравнительный анализ. Мониторинг общественного мнения: Экономические и социальные перемены 2020;1:117–42. [Osин E.N., Leontyev D.A. Brief Russian-language instruments to measure subjective well-being: psychometric properties and comparative analysis. *Monitoring obshchestvennogo mneniya: Ekonomicheskiye I sotsialniye peremeny* = *Public opinion monitoring: Economic and social changes* 2020;1:117–42. (In Russ.)]. DOI: 10.14515/monitoring.2020.1.06.
7. Доскин В.А., Лаврентьева Н.А., Мирошников М.П., Шарай В.Б. Тест дифференциальной самооценки функционального состояния. Вопросы психологии 1973;19(6):141–5. [Doskin V.A., Lavrentyeva N.A., Miroshnikov M.P., Sharay V.B. Test of differential self-assessment of functional state *Voprosy Psikhologii* = *Questions of Psychology* 1973;19(6):141–5. (In Russ.)].
8. Ильин Е.П. Психология индивидуальных различий. СПб.: Питер, 2011. 701 с. [Il'in E.P. *Psychology of individual differences*. Saint Petersburg: Piter, 2011. 701 p. (In Russ.)].
9. Varni J., Katz E., Seid M. et al. The Pediatric Cancer Quality of Life Inventory-32 (PCQL-32): I. Reliability and validity. *Cancer* 1998;82(6):1184–96. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19980315)82:6<1184::aid-cnrcr25>3.0.co;2-1.
10. Goodwin D.A., Boggs S.R., Graham-Pole J. Development and Validation of the Pediatric Oncology Quality of Life Scale. *Psychol Ass* 1994;6(4):321–8.
11. Varni J., Burwinkle T., Katz E. et al. The PedsQLTM in pediatric cancer: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life InventoryTM Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale and Cancer Module. *Cancer* 2002;94(7):2090–106. DOI: 10.1002/cncr.10428.
12. Копина О.С., Суслова Е.А., Заикин Е.В. Психосоциальное напряжение и его источники у населения г. Клинтцы Брянской области. Здравоохранение Российской Федерации 1994;5:53–7. [Kopina O.S., Suslova E.A., Zaikin E.V. Psycho-emotional tension and its sources in the population of Klinty, Bryansk region. *Zdravooohraneniye Rossiyskoy Federatsii* = *Healthcare of the Russian Federation* 1994;5:53–7. (In Russ.)].
13. Методики диагностики эмоциональной сферы: психологический практикум. Сост. О.В. Барканова. Вып. 2. Красноярск: Литера-принт, 2009. 237 с. [Methods of diagnostics of the emotional sphere. *Psychological workshop. Compl. by O.V. Baranova. Issue 2. Krasnoyarsk: Litera-print, 2009. 237 p. (In Russ.)].*
14. Томчук А.Л., Бравве Ю.И., Бабенко А.И. Обращаемость населения в региональный диагностический центр и самооценка здоровья. Российская академия медицинских наук. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья 2012;2:32. [Tomchuk A.L., Bravve Yu.I., Babenko A.I. The appeal of the population to the regional diagnostic center and self-assessment of health. *Rossiyskaya akademiya meditsinskih nauk. Bulletin' Natsionalnogo nauchno-issledovaya-telskogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya* = *Russian Academy of Medical Sciences. Bulletin of the National Research Institute of Public Health* 2012;2:32. (In Russ.)].
15. Каюмова М.М., Гафаров В.В., Смазнов В.Ю. и др. Самооценка здоровья, отношение к своему здоровью и медицинской помощи в мужской популяции. Мир науки, культуры, образования 2011;(6–1):179–85. [Kayumova M.M., Gafarov V.V., Smaznov V.Yu. et al. Self-assessment of health, attitude towards own health and medical care in male population. *Mir nauki, kultury, obrazovaniya* = *The world of science, culture, education* 2011;31(6–1):179–85. (In Russ.)].
16. Батырева М.Б., Селезнева Т.А. Удовлетворенность населения условиями жизни в городе как фактор формирования его образа. *Russian Economic Bulletin* 2019;2(6):290–6. [Batyreva M.B., Selezneva T.A. Population satisfaction with the living conditions in the city as a factor of formation of the city image. *Russian Economic Bulletin* 2019;2(6):290–6. (In Russ.)].

Вклад авторов

О.В. Сачук, Т.Т. Валиев, Н.Е. Кравченко, О.А. Сутина: разработка концепции и дизайна исследования, обзор и анализ публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных, написание текста рукописи, научное редактирование, окончательное одобрение текста рукописи. **Authors' contributions**

O.V. Sachuk, T.T. Valiev, N.E. Kravchenko, O.A. Suetina: development of the concept and design of the study, review and analysis of publications on the topic of the article, data collection and analysis, writing the text of the manuscript, scientific editing, final approval of the text of the manuscript.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.В. Сачук / O.V. Sachuk: <https://orcid.org/0000-0001-7446-1043>

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

О.А. Сутина / O.A. Suetina: <https://orcid.org/0000-0003-4772-3356>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Информированное согласие. Родители пациентов подписали информированное согласие на участие в исследовании в отношении себя и ребенка.
Informed consent. The parents of the patients signed an informed consent to participate in the study for themselves and the child.

DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-1-74-79

ОСЛОЖНЕНИЕ ЧРЕСПИЩЕВОДНОЙ ТОНКОИГОЛЬНОЙ ПУНКЦИИ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ СРЕДОСТЕНИЯ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

И.Н. Юричев¹, О.А. Малихова², С.С. Герасимов², В.В. Верещак¹

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 43081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Илья Николаевич Юричев ilia-yurichev@yandex.ru

Тонкоигольная пункция под контролем эндоскопической ультрасонографии – инвазивное вмешательство, которое все чаще используют для диагностики как дополнительных образований стенки желудочно-кишечного тракта, так и очаговой патологии за ее пределами. Многочисленные сообщения указывают на высокую диагностическую эффективность и безопасность данного метода, однако с ростом количества пункций врач-эндоскопист сталкивается с редкими осложнениями данной манипуляции.

В статье представлено описание редкого осложнения, возникшего в ходе выполнения чреспищеводной тонкоигольной пункции, а также корректного алгоритма ведения пациента в постманипуляционный период.

Определение правильной тактики ведения пациента привело не только к благополучному исходу возникших осложнений, но и к постановке окончательного клинического диагноза.

Ключевые слова: тонкоигольная пункция под контролем эндоскопической ультрасонографии, осложнения, перфорация полого органа, медиастинит

Для цитирования: Юричев И.Н., Малихова О.А., Герасимов С.С., Верещак В.В. Осложнение чреспищеводной тонкоигольной пункции лимфатических узлов средостения. Клиническое наблюдение. MD-Onco 2022;2(1):74–9. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-1-74-79.

COMPLICATION OF TRANSESOPHAGEAL FINE-NEEDLE ASPIRATION OF THE MEDIASTINAL LYMPH NODES. CLINICAL OBSERVATION

I.N. Iurichev¹, O.A. Malikhova², S.S. Gerasimov², V.V. Vereshchak¹

¹Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Ilia Nikolaevich Iurichev ilia-yurichev@yandex.ru

Ultrasound-guided fine-needle aspiration is an invasive intervention which is used for diagnosis of additional formations of the walls of the gastrointestinal tract, as well as focal pathologies beyond it. Many reports indicate high diagnostic effectiveness and safety of this method but with increasing number of aspirations endoscopists start to encounter rare complications of this manipulation.

The article presents a description of a rare complication which arose during transesophageal fine-needle aspiration, as well as a correct algorithm of patient management in the post-manipulation period.

Determination of the correct strategy of patient management led to favorable outcome of the complication and determination of the final clinical diagnosis.

Key words: ultrasound-guided fine-needle aspiration, complications, hollow organ perforation, mediastinitis

For citation: Iurichev I.N., Malikhova O.A., Gerasimov S.S., Vereshchak V.V. Complication of transesophageal fine-needle aspiration of the mediastinal lymph nodes. Clinical observation. MD-Onco 2022;2(1):74–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-1-74-79.

ВВЕДЕНИЕ

Тонкоигольная пункция под контролем эндоскопической ультрасонографии (ЭУС-ТИП) была впервые представлена в 1992 г. [1] и впоследствии заняла одну из основных позиций среди методов диагностики внутрипросветных образований желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), таких как неэпителиальные мезенхимальные опухоли и эпителиальные образования стенки ЖКТ [2]. Кроме того, ЭУС-ТИП применяется при заболеваниях поджелудочной железы, селезенки, надпочечников, средостения, брюшной полости, органов малого таза, так как к ним имеется доступ через стенку ЖКТ [3–8]. Также благодаря ЭУС-ТИП можно получить достаточное количество материала для определения гистологического типа опухоли, степени дифференцировки. Это играет ключевую роль при выборе оптимального метода лечения (лекарственного или хирургического) [9–11]. В многочисленных многоцентровых исследованиях описана диагностическая эффективность и безопасность ЭУС-ТИП при различных типах поражений [12–14], что привело к ее широкому внедрению в практику. Однако в связи с увеличением количества выполненных манипуляций растет и частота осложнений ЭУС-ТИП, а также описываются осложнения, ассоциированные с редкими заболеваниями.

На базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2017 по 2019 г. обследовано 250 пациентов с различной патологией органов средостения, которым в дальнейшем была выполнена ЭУС-ТИП: 158 (63,2 %) мужчин, 92 (36,8 %) женщины. Возраст пациентов варьировал от 17 до 83 лет и в среднем составил 59,5 года. Распределение пациентов по возрасту и полу представлено в табл. 1.

Показанием к выполнению тонкоигольной пункции средостения было наличие увеличенных лимфатических узлов, выявленных либо в процессе выполнения диагностической ультрасонографии, либо с помощью лучевых методов обследования (компьютерной томографии; позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией).

Таблица 1. Распределение пациентов по полу и возрасту

Table 1. Distribution of patients per sex and age

Пол Sex	Возраст, лет Age, years								Всего Total
	<20	21–30	31–40	41–50	51–60	61–70	71–80	>80	
Мужской, n Male, n	2	2	23	27	58	44	2	0	158
Женский, n Female, n	0	2	13	15	30	25	6	1	92
Всего, n (%)	2 (0,8)	4 (1,6)	36 (14,4)	42 (16,8)	88 (35,2)	69 (27,6)	8 (3,2)	1 (0,4)	250 (100)

Структура наблюдений в зависимости от предполагаемого диагноза представлена в табл. 2.

Таблица 2. Структура наблюдений в зависимости от предполагаемого диагноза

Table 2. Observation structure per suspected diagnosis

Диагноз Diagnosis	n	%
Опухоль легкого Lung tumor	197	78,8
Саркоидоз Sarcoidosis	12	4,8
Опухоль почки Kidney tumor	7	2,8
Лимфома Lymphoma	7	2,8
Опухоль молочной железы Breast tumor	6	2,4
Туберкулез Tuberculosis	5	2
Эпителиальная опухоль пищевода Epithelial esophageal tumor	4	1,6
Эпителиальная опухоль желудка Epithelial gastric tumor	2	0,8
Опухоль щитовидной железы Thyroid tumor	2	0,8
Меланома Melanoma	2	0,8
Опухоль яичников Ovarian tumor	2	0,8
Глиобластома головного мозга Cerebral glioblastoma	1	0,4
Остеосаркома Osteosarcoma	2	0,8
Опухоль тимуса Thymic tumor	1	0,4
Всего Total	250	100

У одного из этих пациентов развилось осложнение, что составило 0,4 % наблюдений.

Клинический случай

Пациент С., 1955 г.р., поступил в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с направительным диагнозом: медиастинальная лимфаденопатия, подозрение на лимфопролиферативное заболевание. Рост – 179 см, масса тела – 72 кг, индекс массы тела – 22,47.

По данным компьютерной томографии: множественные очаговые образования в легких размером до 9 мм, увеличенные внутригрудные лимфатические узлы (паратрахеальная группа – до 17×15 мм, бифуркационная группа – до 33×17 мм, бронхопульмональные – до 11×10 мм) (рис. 1).

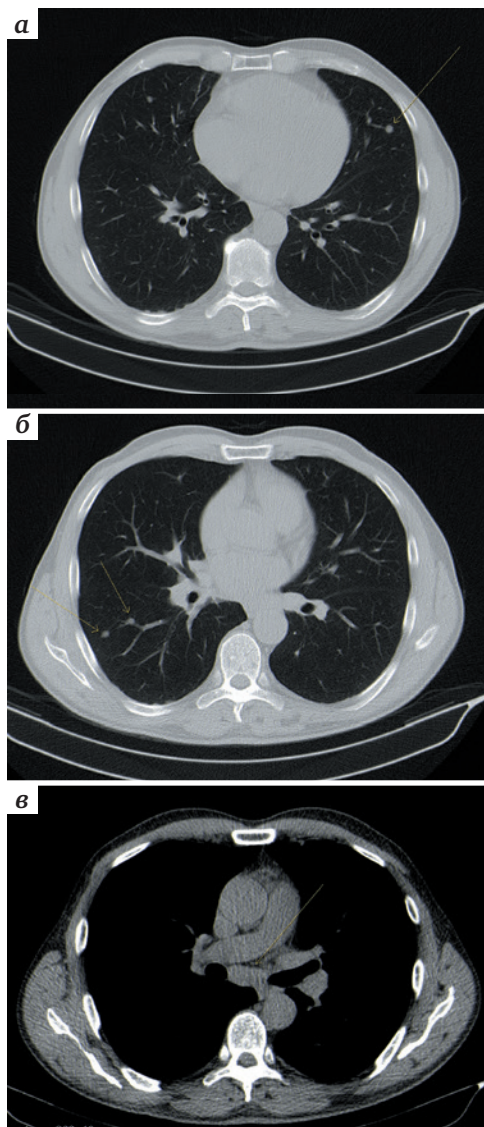


Рис. 1. Компьютерная томография. Множественные очаговые изменения в легких (а, б); конгломерат внутригрудных лимфатических узлов (в)

Fig 1. Computed tomography. Multiple focal lesions in the lungs (a, b); conglomerate of intrathoracic lymph nodes (c)

С целью морфологической верификации диагноза пациенту выполнена чреспищеводная пункция бифуркационных лимфатических узлов под контролем эндоскопической ультрасонографии (рис. 2). Результат морфологического исследования: в полученном материале – плоский эпителий с участками паракератоза, слизь, микрофлора. Других клеточных элементов нет.



Рис. 2. Эндосонографическое изображение. Чреспищеводная тонкоигольная пункция лимфатического узла средостения
Fig. 2. Endosonographic image. Transesophageal fine-needle aspiration of a mediastinal lymph node

В связи с неинформативностью данной пункции было принято решение о выполнении чрезбронхиальной пункции бифуркационных лимфатических узлов. Результат морфологического исследования: в полученном материале – мерцательный эпителий, элементов лимфатического узла нет.

Спустя 7 сут после пункции пациент отметил повышение температуры тела до $39,3^{\circ}\text{C}$, озноб, ломоту костей, сухой кашель. В анализе крови лейкоцитоз до $11,3 \times 10^9/\text{л}$.

Была выполнена компьютерная томография, которая выявила увеличение бифуркационного лимфатического узла и возникновение в нем полости распада; инфильтрацию клетчатки заднего средостения и корня правого легкого; подкожную эмфизему в мягких тканях грудной стенки справа (рис. 3). Клиническая картина расценена как проявления медиастинаита.

Далее пациенту было выполнено исследование верхних отделов ЖКТ, при котором на расстоянии 32–33 см от резцов по правой полуокружности определялась деформация просвета пищевода за счет компрессии, на вершине которой определялись 2 полнослойных точечных дефекта стенки – до 1–2 мм, из которых отмечалось парциальное поступление гнойного содержимого (рис. 4).



Рис. 3. Компьютерная томография. Увеличение бифуркационного лимфатического узла, появление в нем полости распада; инфильтрация клетчатки заднего средостения и корня правого легкого

Fig. 3. Computed tomography. Enlarged bifurcation lymph node with destruction cavity; infiltration of the cellular tissue of the anterior mediastinum and root of the lung

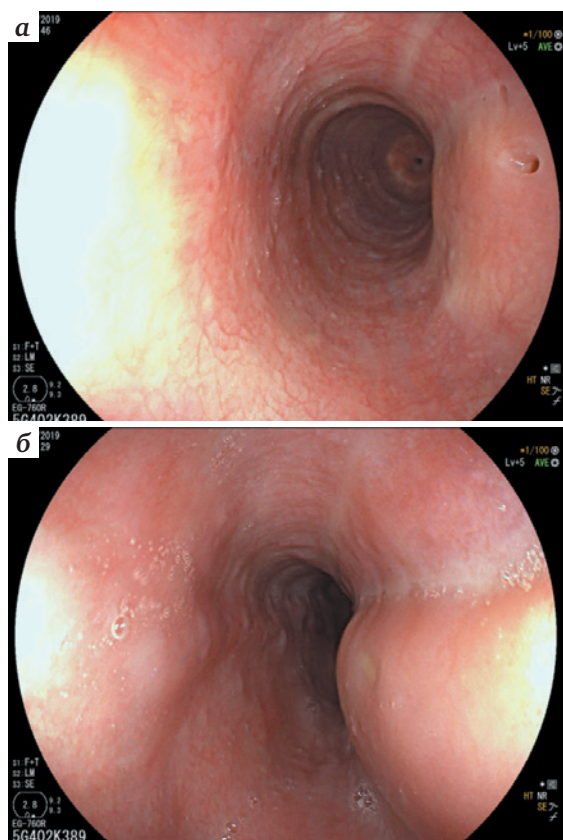


Рис. 4. Эндоскопическое изображение. Перфоративное отверстие стенки пищевода (а, б), поступление гнойного содержимого (б)

Fig. 4. Endoscopic image. Perforation opening in the esophageal wall (a, б), influx of purulent fluid (б)

В связи с формированием пищеводно-медиастинального свища пациент переведен на парентеральное

питание, назначена антибиотикотерапия глицилциклинами (тигацил).

При контрольном эндоскопическом осмотре спустя 3 нед отмечалась положительная динамика в виде самостоятельного закрытия дефектов (рис. 5).

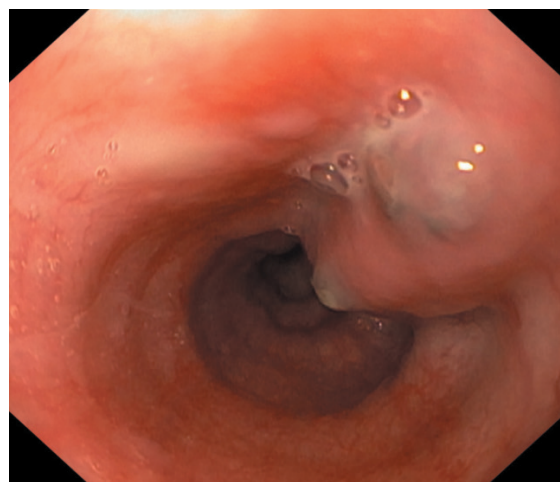


Рис. 5. Эндоскопическое изображение. Самостоятельное закрытие дефектов

Fig. 5. Endoscopic image. Spontaneous closure of the defects

По данным компьютерной томографии также отмечалась положительная динамика в виде уменьшения размеров полости распада и площади инфильтративных изменений корня правого легкого (рис. 6).



Рис. 6. Компьютерная томография. Уменьшение полости распада бифуркационного лимфатического узла

Fig. 6. Computed tomography. Reduction of the destruction cavity in the bifurcation lymph node

Пациенту также было выполнено рентгенографическое исследование верхних отделов ЖКТ с водорастворимым контрастным веществом. Признаков нарушения целостности стенки не выявлено (рис. 7).

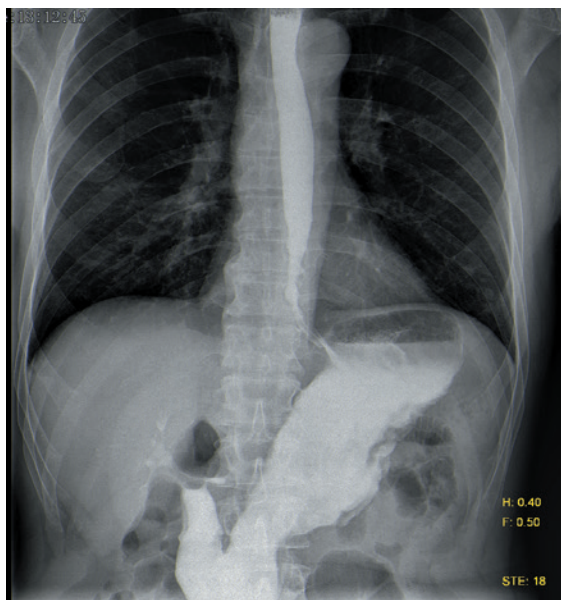


Рис. 7. Рентгенография пищевода. Свищевой ход не определяется

Fig. 7. X-ray of the esophagus. Fistulous tract is not observed

С целью верификации диагноза спустя месяц после тонкоигольной пункции пациенту были выполнены торакоскопическая биопсия паратрахеальных лимфатических узлов, краевая резекция 6-го сегмента правого легкого. Морфологическое заключение: признаки гранулематозного (продуктивного) воспаления с формированием некротизирующихся гранул с частичной организацией и образованием гигантских многоядерных клеток типа Пирогова–Лангханса, что не позволяет полностью исключить, в первую очередь, специфическую, инфекционную природу изменений (инфекции микобактериального, грибкового происхождения), а также их неинфекционного происхождения. Признаков

неопластического роста не выявлено. В фрагменте легкого представлена ткань легкого с фокусами гранулематозного воспаления.

Заключительный диагноз: туберкулез легких с поражением внутригрудных лимфатических узлов, подтвержденный гистологическим методом. Чреспищеводная пункция бифуркационных лимфатических узлов, трансбронхиальная пункция лимфатических узлов. Торакоскопическая биопсия паратрахеальных лимфатических узлов, краевая резекция 6-го сегмента правого легкого. Осложнения: пищеводно-медиастинальный свищ, консервативная терапия с положительным эффектом.

Пациенту рекомендованы консультация фтизиатра и лечение в специализированном медицинском учреждении.

Выводы

Представленный клинический случай демонстрирует редкое осложнение, возникшее после выполнения чреспищеводной ЭУС-ТИП измененного лимфатического узла средостения. Грамотное консервативное ведение пациента позволило не только справиться с осложнением, но и установить окончательный диагноз, используя альтернативные методы получения материала для морфологического исследования. Кроме того, данный случай показывает отсутствие необходимости в выполнении трансбронхиальной пункции после неинформативной чреспищеводной пункции.

Таким образом, сочетание безопасности выполнения, высокого качества визуализации патологических очагов, высокой диагностической эффективности позволяет рассматривать методику ЭУС-ТИП лимфатических узлов средостения как метод выбора в ряду альтернативных способов уточняющей диагностики внутригрудной лимфаденопатии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Vilman P, Jacobsen G.K., Henriksen F.W., Hancke S. Endoscopic ultrasonography with guided fine needle aspiration biopsy in pancreatic disease. *Gastrointest Endosc* 1992;38(2):172–3. DOI: 10.1016/s0016-5107(92)70385-x.
2. Mekky M.A., Yamao K., Sawaki A. et al. Diagnostic utility of EUS-guided FNA in patients with gastric submucosal tumors. *Gastrointest Endosc* 2010;71(6):913–9. DOI: 10.1016/j.gie.2009.11.044.
3. Zhang L., Sanagapalli S., Stoita A. Challenges in diagnosis of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2018;24(19):2047–60. DOI: 10.3748/wjg.v24.i19.2047.
4. Iwashita T., Yasuda I., Tsurumi H. et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy for splenic tumor: A case series. *Endoscopy* 2009;41(2):179–82. DOI: 10.1055/s-0028-1119474.
5. Martin-Cardona A., Fernandez-Esparrach G., Subtil J.C. et al. EUS-guided tissue acquisition in the study of the adrenal glands: Results of a nationwide multicenter study. *PLoS One* 2019;14(6):e0216658. DOI: 10.1371/journal.pone.0216658.
6. Catalano M.F., Rosenblatt M.L., Chak A. et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in the diagnosis of mediastinal masses of unknown origin. *Am J Gastroenterol* 2002;97(10):2559–65. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.06023.x.
7. Yasuda I., Goto N., Tsurumi H. et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy for diagnosis of lymphoproliferative disorders: Feasibility of immunohistological, flow cytometric, and cytogenetic assessments. *Am J Gastroenterol* 2012;107(3):397–404. DOI: 10.1038/ajg.2011.350.
8. Rzouq F., Brown J., Fan F. et al. The utility of lower endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for the diagnosis of benign and malignant pelvic diseases. *J Clin Gastroenterol* 2014;48(2):127–30. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182951a72.

9. Kim S.H., Woo Y.S., Lee K.H. et al. Preoperative EUS-guided FNA: Effects on peritoneal recurrence and survival in patients with pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 2018;88(6):926–34. DOI: 10.1016/j.gie.2018.06.024.
10. Khalid A., Nodit L., Zahid M. et al. Endoscopic ultrasound fine needle aspirate DNA analysis to differentiate malignant and benign pancreatic masses. *Am J Gastroenterol* 2006;101(11):2493–500. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00740.x.
11. Kurita A., Kodama Y., Nakamoto Y. et al. Impact of EUS-FNA for preoperative para-aortic lymph node staging in patients with pancreatobiliary cancer. *Gastrointest Endosc* 2016;84(3):467–75.e1. DOI: 10.1016/j.gie.2016.02.045.
12. Krishna N.B., LaBundy J.L., Saripalli S. et al. Diagnostic value of EUS-FNA in patients suspected of having pancreatic cancer with a focal lesion on CT scan/MRI but without obstructive jaundice. *Pancreas* 2009;38(6):625–30. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181ac35d2.
13. Akahoshi K., Oya M., Koga T., Shiratsuchi Y. Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor. *World J Gastroenterol* 2018;24(26):2806–17. DOI: 10.3748/wjg.v24.i26.2806.
14. Michael H., Ho S., Pollack B. et al. Diagnosis of intra-abdominal and mediastinal sarcoidosis with EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc* 2008;67(1):28–34. DOI: 10.1016/j.gie.2007.07.049.

Вклад авторов

И.Н. Юричев: выполнение тонкоигльной пункции, обзор публикаций по теме статьи, подготовка иллюстрационного материала статьи;

О.А. Малихова: редактирование и окончательное утверждение текста статьи;

С.С. Герасимов: хирургическое лечение пациента;

В.В. Верещак: написание текста рукописи, перевод англоязычных источников литературы по теме статьи.

Authors' contributions

I.N. Iurichev: fine-needle aspiration, surgical treatment of the patient, review of publications on the topic of the article, preparation of the illustrative material of the article;

O.A. Malikhova: editing and final approval of the text of the article;

S.S. Gerasimov: surgical treatment of the patient;

V.V. Vereshchak: translation of English-language literature sources on the topic of the article, writing the text of the manuscript.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.Н. Юричев/I.N. Iurichev: <https://orcid.org/0000-0002-1345-041X>

О.А. Малихова/O.A. Malikhova: <https://orcid.org/0000-0003-0829-7809>

С.С. Герасимов/S.S. Gerasimov: <https://orcid.org/0000-0002-0833-6452>

В.В. Верещак/V.V. Vereshchak: <https://orcid.org/0000-0002-6850-6919>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 03.12.2021. **Принята к публикации:** 28.01.2022.

Article submitted: 03.12.2021. **Accepted for publication:** 28.01.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию журнала «MD-Онко» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами:

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

– при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),

– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисовочными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисовочной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, онкогематология (ОГ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации направлять на адрес: larionova1951@yandex.ru с пометкой «Ответственному секретарю. Публикация в MD-Онко».

Полная версия требований представлена на сайте журнала <https://mdonco.elpub.ru/jour>.

ДАРЗАЛЕКС – ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ВО ВСЕХ ЛИНИЯХ ТЕРАПИИ ММ



Медиана ВБП еще не достигнута при достоверном улучшении ОВ на 32% в первой линии терапии к 5 годам наблюдения*2

Краткая инструкция по препарату Дарзалекс. Регистрационный номер – ЛП-004367. Торговое название препарата – Дарзалекс. МНН – даратумумаб. Лекарственная форма – концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Фармакотерапевтическая группа** – противоопухолевые препараты, моноклональные антитела. **Показания к применению:** Препарат Дарзалекс в комбинации с бортезомибом, талидомидом и дексаметазоном показан для терапии взрослых пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток. Препарат Дарзалекс в комбинации с бортезомибом, мелфаланом и преднизолоном или в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном показан для терапии взрослых пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, не являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток. Препарат Дарзалекс в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном или в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном показан для терапии взрослых пациентов с множественной миеломой, получивших, по крайней мере, одну предшествующую линию терапии. Препарат Дарзалекс показан в качестве монотерапии у взрослых пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, которые ранее получали терапию ингибиторами протеасом и иммуномодулирующими препаратами и у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне предшествующей терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата, средняя и тяжелая степень нарушения функции печени, беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности). **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Препарат Дарзалекс с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы данного препарата для здоровья матери. **Способ применения и дозы. Впервые диагностированная множественная миелома.** Схема применения препарата Дарзалекс в комбинации с бортезомибом, талидомидом и дексаметазоном у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток (4-недельные циклы лечения): рекомендуемая доза препарата Дарзалекс составляет 16 мг/кг массы тела в виде внутривенных инфузий по графику, изложенному в Таблице 1.

Таблица 1: Режим дозирования препарата Дарзалекс в комбинации с бортезомибом, талидомидом и дексаметазоном (4-недельные циклы лечения)		
Фаза терапии	Недели	Режим дозирования
Индукция	Недели с 1-й по 8-ю	Раз в неделю (всего 8 доз)
	Недели с 9-й по 16-ю*	Раз в 2 недели (всего 4 дозы)
Перевод на высокодозную химиотерапию и аутологичной трансплантации стволовых клеток		
Консолидация	Недели с 1-й по 8-ю*	Раз в 2 недели (всего 4 дозы)

* Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 2 недели осуществляется на неделе 9.

* Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 2 недели осуществляется на неделе 1 возобновления терапии после аутологичной трансплантации стволовых клеток.

Схема применения препарата Дарзалекс в комбинации с бортезомибом, мелфаланом и преднизолоном (6-недельные циклы лечения) у пациентов, не являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток: рекомендуемая доза препарата Дарзалекс составляет 16 мг/кг массы тела в виде внутривенных инфузий по графику, изложенному в Таблице 2.

Таблица 2: Режим дозирования препарата Дарзалекс в комбинации с бортезомибом, мелфаланом и преднизолоном (6-недельные циклы лечения)	
Недели	Режим дозирования
Недели с 1-й по 6-ю	Раз в неделю (всего 6 доз)
Недели с 7-й по 54-ю*	Раз в 3 недели (всего 16 доз)
С недели 55 до прогрессии заболевания*	Раз в 4 недели

* Первую дозу по графику введения раз в 3 недели вводят на неделе 7

* Первую дозу по графику введения раз в 4 недели вводят на неделе 55

Рецидивирующая/рефрактерная множественная миелома. Схема применения в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии с леналидомидом и дексаметазоном (4-недельные циклы лечения): рекомендуемая доза препарата Дарзалекс составляет 16 мг/кг массы тела в виде внутривенных инфузий по следующей схеме, изложенной в Таблице 3.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.
Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.
ООО «Джонсон & Джонсон» Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2.
Тел.: (495) 755-83-57 / факс: (495) 755-83-58 www.jnj.ru

CR-285991

Реклама

Таблица 3: Режим дозирования препарата Дарзалекс в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии с леналидомидом и дексаметазоном (4-недельные циклы лечения)	
Недели	Режим дозирования
Недели с 1-й по 8-ю	Раз в неделю (всего 8 доз)
Недели с 9-й по 24-ю*	Раз в 2 недели (всего 8 доз)
С недели 25 до прогрессии заболевания*	Раз в 4 недели

* Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 2 недели осуществляется на неделе 9.

* Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 4 недели осуществляется на неделе 25.

Схема применения в составе комбинированной терапии с бортезомибом и дексаметазоном (3-недельные циклы лечения) рекомендуемая доза препарата Дарзалекс составляет 16 мг/кг массы тела в виде внутривенных инфузий в соответствии с режимом дозирования, представленным далее в Таблице 4.

Таблица 4: Режим дозирования препарата Дарзалекс в составе комбинированной терапии с бортезомибом и дексаметазоном (3-недельные циклы лечения)	
Недели	Режим дозирования
Недели с 1-й по 9-ю	Раз в неделю (всего 9 доз)
Недели с 10-й по 24-ю*	Раз в 3 недели (всего 5 доз)
С недели 25 до прогрессии заболевания*	Раз в 4 недели

* Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 3 недели осуществляется на неделе 10.

* Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 4 недели осуществляется на неделе 25.

Пропуск дозы. В случае пропуска любой запланированной дозы препарата Дарзалекс необходимо как можно скорее ввести данную дозу и скорректировать надлежащим образом расписание терапии с целью сохранения интервала между инфузиями. Побочные действия. Наиболее частыми нежелательными реакциями (>20%) были инфузионные реакции, утомляемость, тошнота, диарея, мышечные спазмы, повышение температуры, кашель, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, периферическая сенсорная нейропатия и инфекции верхних дыхательных путей. Серьезные нежелательные реакции были представлены пневмонией, инфекциями верхних дыхательных путей, отитом, гриппом, повышением температуры, диареей и фибрилляцией предсердий. **Передозировка.** Симптомы. Случае передозировки в клинических исследованиях не зарегистрировано. В исследованиях пациентам вводили дозы до 24 мг/кг, при этом максимальная переносимая доза не была достигнута. В случае возникновения побочных реакций любой степени тяжести необходимо наблюдать с целью выявления любых жалоб или симптомов. В случае их выявления требуется немедленно начать соответствующую симптоматическую терапию. **Особые указания.** Инфузионные реакции. Инфузионные реакции наблюдались примерно у половины пациентов, получавших препарат Дарзалекс. Для снижения риска инфузионных реакций перед применением препарата Дарзалекс следует провести премедикацию антигистаминными препаратами, жаропонижающими средствами и кортикостероидами. В случае возникновения инфузионных реакций любой степени тяжести необходимо приостановить инфузию препарата Дарзалекс. Кроме того, пациентам с obstructивными заболеваниями легких в анамнезе для терапии легочных осложнений в случае их развития следует дополнительно решить вопрос о применении препаратов после инфузии (например, ингаляционных кортикостероидов, короткодействующих и длительнодействующих бронходилататоров). **Влияние на результаты серологических исследований.** Даратумумаб связывается с белком CD38, который в небольшом количестве выявляется на эритроцитах, что может привести к регистрации положительного результата непрямой пробы Кумбса. Связанный с действием даратумумаба положительный результат непрямой пробы Кумбса может сохраняться на протяжении до 6 месяцев после заключительной инфузии данного препарата. В случае запланированной гемотрансфузии следует сообщить в отделение переливания крови об этом влиянии на результаты серологических анализов. **Влияние на результаты определения ответа на терапию.** Даратумумаб – это человеческое моноклональное антитело IgG₁, которое может быть определено методом электрофореза сывороточных белков или методом иммунофлюоресценции. Оба метода используются также и для определения эндогенного М-протеина. Данное взаимодействие может влиять на результаты определения ответа на терапию и результаты определения прогрессии заболевания у пациентов с миеломой типа IgG₁. **Вспомогательные вещества.** Каждый флакон с концентратом объемом 5 мл или 20 мл содержит 0,4 ммоль или 1,6 ммоль (9,3 мг или 37,3 мг) натрия соответственно. Данная информация должна учитываться пациентами, находящимися на диете с контролем содержания натрия. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.** Препарат Дарзалекс не влияет на способность управлять транспортными средствами и механизмами либо его эффект пренебрежимо мал. **Условия хранения.** При температуре от 2 до 8 °C в защищенном от света месте. Не замораживать. Не встряхивать. После приготовления раствор можно хранить при температуре от 2 до 8 °C в защищенном от света месте не более 24 ч. Хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска.** По рецепту.

* Для пациентов, которые не являются кандидатами на трансплантацию и получающих режим DRd.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ДАРЗАЛЕКС, ЛП-004367. Дата последнего обновления 16.06.2021.
2. Thierry Facon, ASCO 2021, Oral presentation, LB1901.