

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

# MD-ONCO

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПРЕПАРАТА  
ДАРАТУМУМАБ ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ  
В ТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

ТРАНСКАТЕТЕРНОЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЕ  
ПРИ ПОСТЛУЧЕВОМ АОРТАЛЬНОМ СТЕНОЗЕ

ПРИМЕНЕНИЕ ВЕНОВЕНОЗНОЙ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ  
МЕМБРАННОЙ ОКСИГЕНАЦИИ У ПАЦИЕНТКИ С ТЯЖЕЛЫМ  
ОСТРЫМ РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ  
И ПЕРИИНТУБАЦИОННОЙ ОСТАНОВКОЙ СЕРДЦА

ПОСТЛУЧЕВОЙ ЭЗОФАГИТ С ФОРМИРОВАНИЕМ  
СТРИКТУРЫ ПИЩЕВОДА

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ,  
ВЫЗВАННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ  
ОСИМЕРТИНИБОМ И БЕВАЦИЗУМАБОМ

ISSN 2782-3202 (Print)  
ISSN 2782-6171 (Online)

4 TOM 3 / VOLUME 3  
2023

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.

**4** ТОМ 3  
2023

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**  
Корректоры **Р.В. Журавлева**  
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)  
ISSN 2782-6171 (Online)  
MD-Onco. 2023.  
Том 3, № 4. 1–72.

© ООО «ИД «АБВ-пресс»,  
2023

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, Clinica 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 Джженнет 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 Лхаматренович**, 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.

**4** VOL. 3  
2023

---

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](http://www.abvpress.ru)

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

Editor **E.M. Pecherskaya**

Proofreader

**R.V. Zhuravleva**

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 Communications, 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 coincide with the opinion of the editorial board.

ISSN 2782-3202 (Print)  
ISSN 2782-6171 (Online)

MD-Onco. 2023.  
Volume 3, No. 4. 1–72.

© PH "ABV-Press", 2023

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)

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

**Choynzonov, 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

## НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И УСПЕХИ В ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

*П.А. Зейналова, О.Л. Тимофеева, Ю.Е. Рябухина, Ф.М. Аббасбейли, Н.А. Купрышина, А.Г. Жуков, Т.Т. Валиев*  
**Применение лекарственной формы препарата даратумумаб для подкожного введения в терапии множественной миеломы: обзор литературы и клиническое наблюдение.** ..... 16

*Н.М. Кутаков, Э.К. Ибрагимов, Д.А. Чекини*  
**Оптимальная тактика лечения рака яичников и метастатического рака молочной железы у носителей BRCA-мутаций** ..... 28

*А.А. Ахобеков, П.А. Зейналова, Ю.Е. Рябухина, Д.А. Чекини*  
**Транскатетерное протезирование при постлучевом аортальном стенозе: обзор литературы** ..... 35

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

*Ю.А. Герасимов, Р.В. Москаленко, В.А. Григоренко, И.В. Шилович*  
**Клинический случай лечения рецидива пекомы орбиты в режиме стереотаксической лучевой терапии с использованием роботизированной системы «КиберНож»** ..... 41

*П.А. Зейналова, Е.В. Альбицкая, Д.А. Чекини, А.А. Ахобеков*  
**Клинический случай кардиотоксичности, вызванной противоопухолевой терапией осимертинибом и бевацизумабом.** ..... 48

*А.В. Осколков, М.В. Антонец, П.М. Багдасарян, Г.А. Овсянников*  
**Применение веновенозной экстракорпоральной мембранной оксигенации у пациентки с тяжелым острым респираторным дистресс-синдромом и перинтубационной остановкой сердца. Клиническое наблюдение.** ..... 52

*И.Н. Юричев, В.В. Верещак*  
**Постлучевой эзофагит с формированием стриктуры пищевода: редкое клиническое наблюдение** ..... 60

## ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

*Г.Ф. Аллахвердиева, А.М. Мудунов, И.Н. Юричев, Ю.Е. Рябухина, Б.Г. Пхешхова*  
**Возможности ультразвуковой диагностики при опухолях области головы и шеи: редкие клинические случаи** ..... 65

**ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ** ..... 72

# CONTENTS

## NEW APPROACHES AND SUCCESSES IN TREATMENT OF ONCOLOGICAL PATIENTS AT THE CURRENT STAGE

- P.A. Zeynalova, O.L. Timofeeva, Yu.E. Ryabukhina, F.M. Abbasbeyli, N.A. Kupryshina, A.G. Zhukov, T.T. Valiev*  
**Use of daratumumab drug formulation for subcutaneous administration in multiple myeloma therapy: Literature review and clinical observation** ..... 16
- N.M. Kutakov, E.K. Ibragimov, D.A. Chekini*  
**Optimal tactics of ovarian and metachronous breast cancer treatment in BRCA mutations carriers** ..... 28
- A.A. Akhobekov, P.A. Zeynalova, Yu.E. Ryabukhina, D.A. Chekini*  
**Transcatheter prosthetics in post-radiation aortic stenosis: a review of literature** ..... 35

## RARE CONGENITAL SURGICAL PATHOLOGIES: DIAGNOSTIC CHALLENGES AND TREATMENT SELECTION

- Yu.A. Gerasimov, R.V. Moskalenko, V.A. Grigorenko, I.V. Shilovich*  
**Clinical case of treating a recurrence of orbital PEComa with a CyberKnife robotic system** ..... 41
- P.A. Zeynalova, E.V. Albitskaya, D.A. Chekini, A.A. Akhobekov*  
**A clinical case of cardiotoxicity caused by antitumor therapy with osimertinib and bevacizumab** ..... 48
- A.V. Oskolkov, M.V. Antonets, P.M. Bagdasaryan, G.A. Ovsyannikov*  
**Use of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation in a female patient with severe acute respiratory distress syndrome and peri-intubation cardiac arrest. Clinical observation** ..... 52
- I.N. Iurichev, V.V. Vereshchak*  
**Post-radiation esophagitis with formation of esophageal stricture: a rare clinical observation** ..... 60

## DIAGNOSTIC CAPABILITIES

- G.F. Allakhverdieva, A.M. Mudunov, I.N. Iurichev, Yu.E. Ryabukhina, B.G. Pkeshkhova*  
**The capabilities of ultrasound diagnostics in head and neck tumours: rare clinical cases** ..... 65

- INFORMATION FOR AUTHORS** ..... 72

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2023-3-4-16-27>

# ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПРЕПАРАТА ДАРАТУМУМАБ ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ В ТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

П.А. Зейналова<sup>1,2</sup>, О.Л. Тимофеева<sup>1</sup>, Ю.Е. Рябухина<sup>1</sup>, Ф.М. Аббасбейли<sup>1</sup>, Н.А. Купрышина<sup>3</sup>,  
А.Г. Жуков<sup>1</sup>, Т.Т. Валиев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

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

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

**Контакты:** Юлия Евгеньевна Рябухина [gemonk.yur@mail.ru](mailto:gemonk.yur@mail.ru)

Изучение особенностей молекулярного патогенеза множественной миеломы способствовало разработке и внедрению в клиническую практику противоопухолевых агентов с новыми механизмами действия и их комбинаций. Применение анти-CD38-моноклонального антитела даратумумаба в составе триплетов на более раннем этапе, согласно результатам ряда проведенных исследований, приводит к глубокому и продолжительному противоопухолевому ответу, достижению МОБ-негативного статуса и, как следствие, увеличению выживаемости и улучшению прогноза во всех подгруппах больных. Высокая эффективность лекарственной формы препарата даратумумаб для подкожного введения, сопоставимая с эффективностью внутривенной формы, наряду с благоприятным профилем безопасности, небольшими продолжительностью введения и частотой развития инфузионных реакций улучшают качество жизни пациентов, влияют на их приверженность лечению и сокращают затраты ресурсов здравоохранения.

Представлено клиническое наблюдение пациента 60 лет с впервые диагностированной множественной миеломой, которому ранее было проведено лечение по поводу другого лимфопролиферативного заболевания, включившее аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, с достижением полной и продолжительной ремиссии. После 9 внутривенных инфузий даратумумаба (в рекомендованной дозе – 16 мг/кг) в составе режима D-Rd и оценки достигнутого противоопухолевого эффекта, учитывая социально активный образ жизни пациента, была проведена замена лекарственной формы даратумумаба для внутривенного введения на лекарственную форму для подкожного введения в фиксированной дозе 1800 мг. Отмечено дальнейшее углубление противоопухолевого ответа наряду с управляемым профилем безопасности и отсутствием значимых нежелательных явлений, что позволило соблюдать межкурсовые интервалы и улучшить качество жизни пациента.

**Ключевые слова:** впервые диагностированная множественная миелома, лекарственная форма препарата даратумумаб для подкожного введения, частичная ремиссия, качество жизни

**Для цитирования:** Зейналова П.А., Тимофеева О.Л., Рябухина Ю.Е. и др. Применение лекарственной формы препарата даратумумаб для подкожного введения в терапии множественной миеломы: обзор литературы и клиническое наблюдение. MD-Onco 2023;3(4):16–27. <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2023-3-4-16-27>

## USE OF DARATUMUMAB DRUG FORMULATION FOR SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION IN MULTIPLE MYELOMA THERAPY: LITERATURE REVIEW AND CLINICAL OBSERVATION

P.A. Zeynalova<sup>1,2</sup>, O.L. Timofeeva<sup>1</sup>, Yu.E. Ryabukhina<sup>1</sup>, F.M. Abbasbeyli<sup>1</sup>, N.A. Kupryshina<sup>3</sup>, A.G. Zhukov<sup>1</sup>, T.T. Valiev<sup>2</sup>

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

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

<sup>3</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, 115522 Moscow, Russia

**Contacts:** Yulia Evgenyevna Ryabukhina [gemonk.yur@mail.ru](mailto:gemonk.yur@mail.ru)

*Study of the molecular pathogenesis of multiple myeloma led to development and introduction of antitumor agents with new mechanisms of action and their combinations into clinical practice. According to several trials, use of anti-CD38 monoclonal antibody daratumumab as part of triplet therapies at an early stage leads to deep and long-term antitumor response, achievement of MRD-negative status, and, as a result, increased survival and improved prognosis in all patient subgroups. High effectiveness of daratumumab subcutaneous formulation close to intravenous formulation has favorable safety profile, short administration time and low rate of infusion reactions which improves patients' quality of life, affects their treatment compliance, and decreases healthcare costs.*

*We present a clinical observation of a 60-year-old patient with newly diagnosed multiple myeloma who previously underwent treatment for another lymphoproliferative disorder which included autologous hematopoietic stem cell transplantation leading to complete and long-term remission. After 9 intravenous daratumumab infusions (with recommended dose of 16 mg/kg) in accordance to the D-Rd regimen, evaluation of antitumor effect and consideration of socially active lifestyle of the patient, daratumumab formulation for intravenous administration was replaced with subcutaneous formulation of fixed dose 1800 mg. Further deepening of the antitumor response was observed along with manageable safety profile and absence of significant adverse events which allowed to maintain intercourse intervals and improve the patient's quality of life.*

**Key words:** newly diagnosed multiple myeloma, subcutaneous formulation of daratumumab, partial remission, quality of life

**Fot citation:** Zeynalova P.A., Timofeeva O.L., Ryabukhina Yu.E. Use of daratumumab drug formulation for subcutaneous administration in multiple myeloma therapy: Literature review and clinical observation. MD-Onco 2023;3(4):16–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2023-3-4-16-27>

## ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) – злокачественное лимфопролиферативное заболевание, морфологическим субстратом которого являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин [1], а особенности молекулярного патогенеза обуславливают вариабельность клинического течения [2].

В зависимости от ряда факторов пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой (ВДММ) распределяют на кандидатов для последующего проведения высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) и тех, кому данные режимы терапии не показаны. В лечении ВДММ, при рецидиве или рефрактерном течении множественной миеломы (РММ) применяются ингибиторы протеасомы, иммуномодуляторы, алкилирующие агенты, глюкокортикостероиды [3–5].

Благодаря дальнейшему изучению молекулярно-биологических особенностей множественной миеломы стало возможным рассматривать гликопротеин CD38, высоко экспрессируемый опухолевыми плазматическими клетками, как оптимальную мишень для иммунотерапевтического воздействия. Было установлено, что CD38 играет большую роль в иммуномодулирующем пути и обладает ферментативной активностью, участвуя в цикле аденозиндифосфатрибозы и выработке аденозина, оказывающего иммуносупрессивное действие [6, 7].

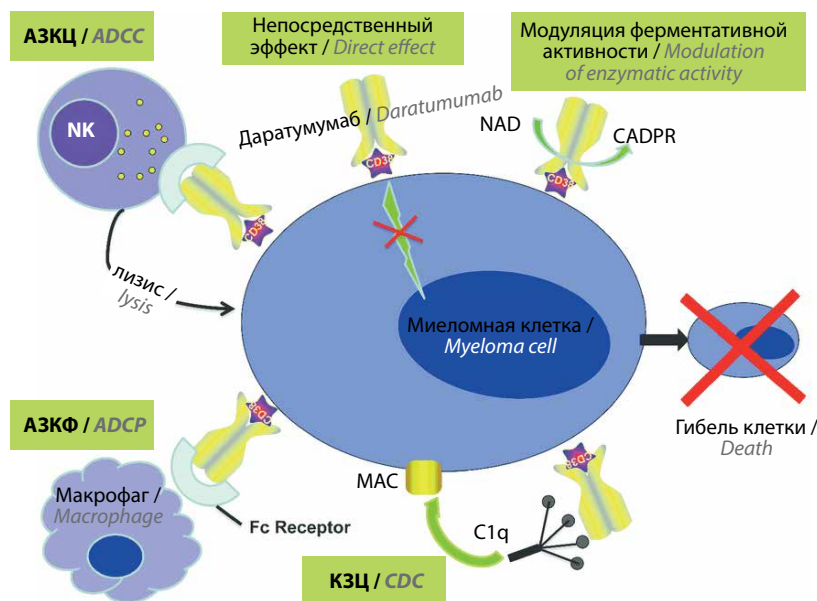
Даратумумаб – первое полностью гуманизованное антитело IgG1k, которое, связываясь с CD38, вызывает индукцию лизиса опухолевых плазматических клеток посредством нескольких эффекторных механизмов: комплементзависимой цитотоксичности, антителозависимой клеточной цитотоксичности

и антителозависимого клеточного фагоцитоза. Установлено, что при совместном применении даратумумаба с леналидомидом наблюдается усиление опосредованной даратумумабом антителозависимой клеточной цитотоксичности за счет активации эффекторных клеток (NK-клеток) леналидомидом. Даратумумаб вызывает индукцию апоптоза опухолевых плазматических клеток путем Fc-опосредованного перекрестного связывания. Влияние даратумумаба на модуляцию ферментативной активности CD38 и участие в каскаде аденозиндифосфатрибозы проявляется в усилении активности гидролазы, в результате чего повышается уровень никотинамидадениндинуклеотида (NAD<sup>+</sup>), снижаются концентрация циклической аденозиндифосфатрибозы и мобилизация Ca<sup>2+</sup>, а в итоге уменьшается передача сигналов и индуцируется гибель опухолевых плазматических клеток. В настоящее время продолжается дальнейшее изучение этой особенности даратумумаба [8–12] (рис. 1).

Эффективность даратумумаба как в монорежиме, так и в комбинации с лекарственными агентами других фармакологических групп в лечении пациентов с ВДММ и РММ продемонстрирована в ряде исследований, в которых применяется лекарственная форма моноклонального антитела (МКА) для внутривенного введения (D(IV)) [13–19].

Особенности фармакокинетики D(IV), развитие нежелательных явлений (НЯ) в виде инфузионных реакций предполагают продолжительную инфузию МКА (от 7 ч при 1-м введении и до 3–4 ч – в последующем) [20–22].

Способ введения МКА (продолжительность инфузии и длительность терапии даратумумабом (8 еженедельных введений, далее – 1 раз в 2 нед на протяжении 16 нед с последующим увеличением интервалов до 1 раза в месяц)) может значимо повлиять не толь-



**Рис. 1.** Механизм действия даратумумаба [12]. АЗКЦ – антителозависимая клеточная цитотоксичность; АЗКФ – антителозависимый клеточный фагоцитоз; КЗЦ – комплементзависимая цитотоксичность

**Fig. 1.** Mechanism of action of daratumumab [12]. ADCC – antibody-dependent cellular cytotoxicity; ADCP – antibody-dependent cellular phagocytosis; CDC – complement-dependent cytotoxicity

ко на качество жизни пациентов, но и вызвать нагрузку на здравоохранение. В связи с этим разработка других способов доставки лекарственного средства, в частности путем подкожного введения, с сохранением благоприятного профиля безопасности и эффективности является актуальной задачей.

По данным некоторых авторов, внеклеточный матрикс является препятствием для эффективного подкожного введения лекарственного средства, в связи с чем при таком способе доставки скорость всасывания агента из внеклеточного пространства замедляется и уровень максимальной концентрации ниже, чем при внутривенном введении. Снижается биодоступность вводимых МКА [23, 24].

Результаты проведенных ранее исследований показали, что подкожное введение рекомбинантной человеческой гиалуронидазы (РЧГ) совместно с различными лекарственными средствами способствует увеличению их диспергирования и абсорбции, потенциально увеличивает скорость всасывания, биодоступность, максимальную концентрацию и время ее достижения в плазме [25]. Одновременное с даратумумабом введение РЧГ обеспечивает улучшение распределения необходимого объема МКА в подкожно-интерстициальном пространстве с индивидуальной скоростью и в фиксированной дозе. Это представляется важным, поскольку исключает ошибки при расчете дозы. Кроме того, анализ популяционной фармакокинетики подтвердил, что использовать фикси-

рованную дозу можно для большинства МКА без потери эффективности [25, 26].

Лекарственная форма препарата даратумумаб для однократного подкожного введения (Даратумумаб-ПК, D(SC)) содержит 1800 мг даратумумаба и 30 000 ЕД (300 мкг) РЧГ во флаконе объемом 15 мл. Препарат вводится в подкожную ткань живота в течение 3–5 мин. Для снижения риска развития непосредственных и отсроченных инфузионных реакций за 1–3 ч до введения и на следующий день проводится премедикация глюкокортикостероидами в комбинации с антигистаминными средствами и антипиретиками.

Анализ фармакокинетики Даратумумаба-ПК и лекарственной формы для внутривенного введения при использовании в монорежиме показал сопоставимость по достижению остаточной концентрации. В процессе проведения фармакокинетического моделирования остаточные концентрации Даратумумаба-ПК при применении в монорежиме и в составе комбинированной терапии были схожи. Абсолютная биодоступность Даратумумаба-ПК при использовании в рекомендованной дозе 1800 мг составляет 69 %, максимальная концентрация достигается за 70–72 ч. Препарат выводится путем параллельного мишень-опосредованного линейного и нелинейного клиренса. Популяционный анализ показал, что возраст не влияет на фармакокинетику Даратумумаба-ПК как при введении в монорежиме, так и в составе комбинированной терапии. Несколько повышенная экспозиция

препарата отмечалась у женщин по сравнению с мужчинами независимо от расы. Изменение экспозиции отмечалось в подгруппе пациентов с массой тела >85 кг – она была ниже по сравнению с больными, получавшими даратумумаб внутривенно. Однако это изменение не рассматривается как клинически значимое и не требует коррекции дозы. Учитывая то, что в исследованиях по применению Даратумумаба-ПК принимали участие небольшое число больных с почечной или печеночной недостаточностью, окончательные выводы по этой категории пациентов делать нецелесообразно [27–29].

Результаты первого проведенного исследования (PAVO) по оценке фармакокинетики, эффективности и безопасности Даратумумаба-ПК в дозе 1800 мг при использовании в монорежиме у больных с РРММ, получивших 2 и более линий противоопухолевой терапии, показали, что максимальное значение остаточной концентрации лекарственной формы МКА для подкожного введения было сопоставимо с таковым в случае внутривенного введения (в дозе 16 мг/кг) или выше. Наряду с удовлетворительной переносимостью, низкой частотой развития инфузионных реакций и меньшей продолжительностью инфузии эффективность оказалась аналогичной полученному противоопухолевому ответу при введении МКА внутривенно [30].

Согласно данным первичного анализа III фазы второго исследования (COLUMBA), в котором оценивались фармакокинетика и эффективность Даратумумаба-ПК по сравнению с лекарственной формой для внутривенного введения при использовании в монорежиме у пациентов с РРММ после 2 и более линий предшествующей терапии, при медиане наблюдения 7,5 мес общая частота ответа (ОЧО) составила 41 и 37 % соответственно при сопоставимом профиле безопасности. При медиане наблюдения 29,3 мес, по данным окончательного анализа, ОЧО при применении Даратумумаба-ПК составила 43,7 %, а при внутривенном использовании МКА – 39,8 %. Выживаемость без прогрессирования составила 5,6 мес и 6,1 мес, медиана общей выживаемости – 28,2 мес и 25,6 мес соответственно. Сохранился сопоставимый профиль безопасности. НЯ III–IV степени (преимущественно гематологическая токсичность) развились в 50,8 % наблюдений в группе пациентов, получавших терапию Даратумумабом-ПК, и в 52,7 % случаев – во второй группе. Результаты исследования продемонстрировали, что при длительном наблюдении обе лекарственные формы даратумумаба обладают сопоставимой эффективностью и безопасностью при более низкой частоте развития инфузионных реакций в случае применения подкожной формы (12,7 % против 34,5 %). Фармакокинетический анализ показал, что концентрация Даратумумаба-ПК в процессе проводимой терапии была стабильно выше или сопоставима с аналогичным показателем вну-

тривенной лекарственной формы. При введении Даратумумаба-ПК в фиксированной дозе 1800 мг наблюдалась адекватная и последовательная экспозиция в подгруппах пациентов с различной массой тела, что не предполагает коррекции дозы в зависимости от веса больного [31].

В открытом многоцентровом исследовании II фазы PLEIADES оценивались эффективность и профиль безопасности Даратумумаба-ПК в комбинации с другими противоопухолевыми агентами (рис. 2). Пациенты (199 человек) были распределены на 3 когорты:

- в 1-ю группу включены больные с ВДММ, являющиеся кандидатами для последующего выполнения ВДХТ с аутоТГСК, которые получали лечение Даратумумабом-ПК в сочетании с бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном (**режим D-VRd**);
- во 2-ю группу – пациенты с ВДММ, не являющиеся кандидатами для проведения ВДХТ с аутоТГСК, которым осуществлялось лечение Даратумумабом-ПК в комбинации с бортезомибом, мелфаланом и дексаметазоном (**режим D-VMP**);
- в 3-ю группу включены больные с РРММ, получившие ранее 1 и более линий лекарственной противоопухолевой терапии. В этой когорте пациентам проводилось лечение Даратумумабом-ПК в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (**режим D-Rd**).

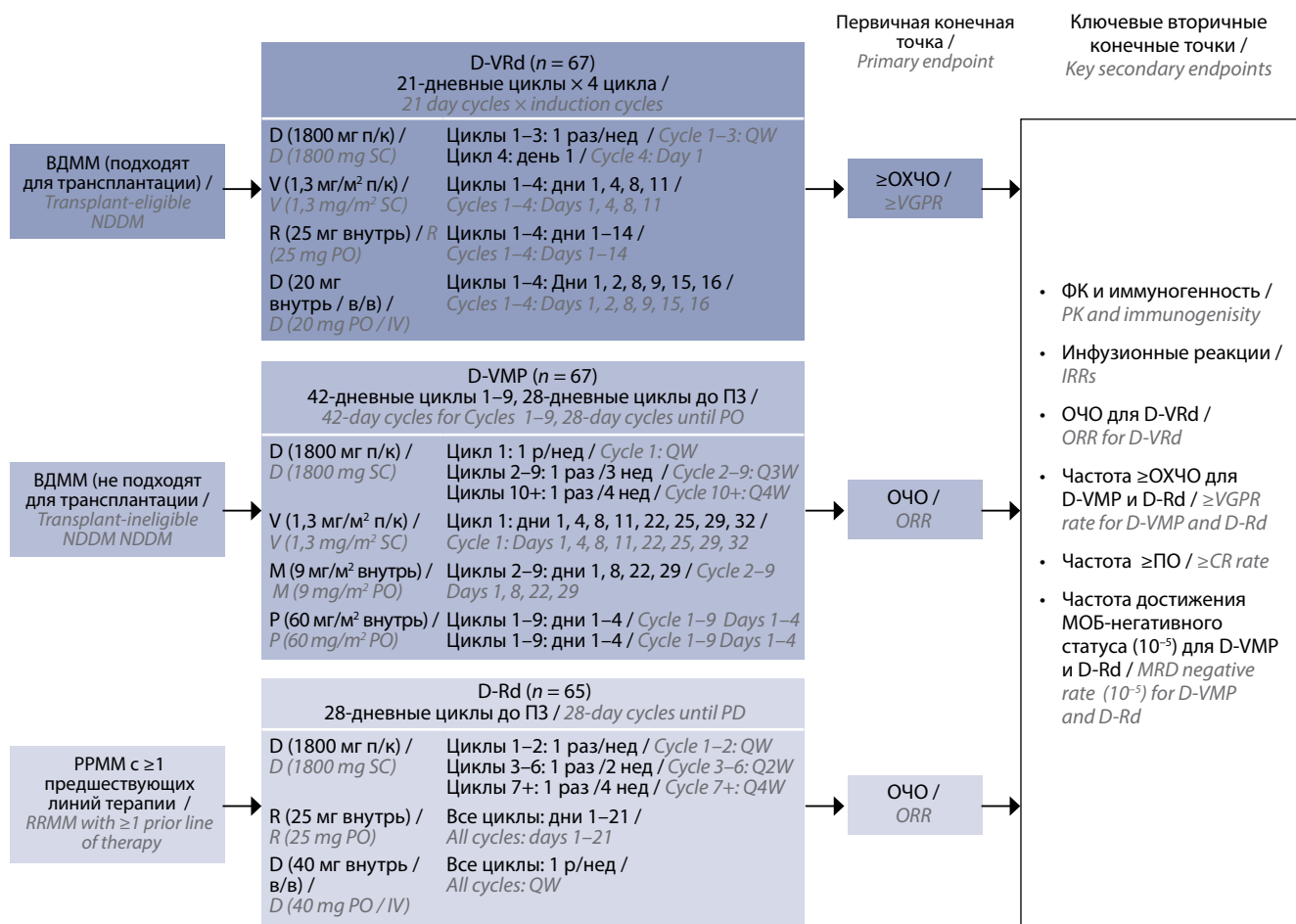
Первичными конечными точками, которые были достигнуты во всех когортах пациентов, явились очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР) в 1-й группе больных (71,6 % случаев) и ОЧО в остальных группах (88,1 % – для D-VMP и 90,8 % – для D-Rd).

При более длительном наблюдении в когортах пациентов, получавших режимы D-VMP и D-Rd, отмечалось углубление противоопухолевого ответа. Так, в первом случае при медиане наблюдения в 14,3 мес ОЧО составила 89,6 %, частота достижения ОХЧР и лучшего ответа – 77,6 %, а негативного статуса по минимальной остаточной болезни (МОБ) – 16,4 %. В группе пациентов, получавших режим D-Rd, при медиане наблюдения в 14,7 мес ОЧО составила 93,8 %, при этом ОХЧР и более глубокий ответ наблюдались в 78,5 % случаев, а МОБ-негативный статус подтвержден у 15,4 % пациентов [32].

Исследователи отметили, что эффективность Даратумумаба-ПК в комбинациях D-VMP и D-Rd сопоставима с таковой при использовании внутривенной лекарственной формы в анализах ALCYONE и POLLUX соответственно (рис. 3). Частота достижения МОБ-негативного статуса также оказалась схожей: 16,4 % против 22,3 % и 15,4 % против 26,2 % [14, 15, 32].

При оценке НЯ в исследовании PLEIADES было отмечено, что эпизоды III–IV степени в когортах пациентов, получавших D-VRd, D-VMP и D-Rd, выявлялись в 58,2; 74,6 и 89,2 % случаев соответственно. Гематологическая токсичность проявлялась преимущественно нейтропенией (28,4; 37,3 и 49,2 % случаев





**Рис. 2.** Дизайн исследования PLEIADES [32]. ВДММ – впервые диагностированная множественная миелома; РРММ – рецидивная и рецидивирующая множественная миелома; п/к – подкожно; в/в – внутривенно; ПЗ – прогрессирование заболевания; ОХЧО – очень хорошая частичная ремиссия; ОЧО – общая частота ответа; ФК – фармакокинетика; ПО – полный ответ; МОБ – минимальная остаточная болезнь

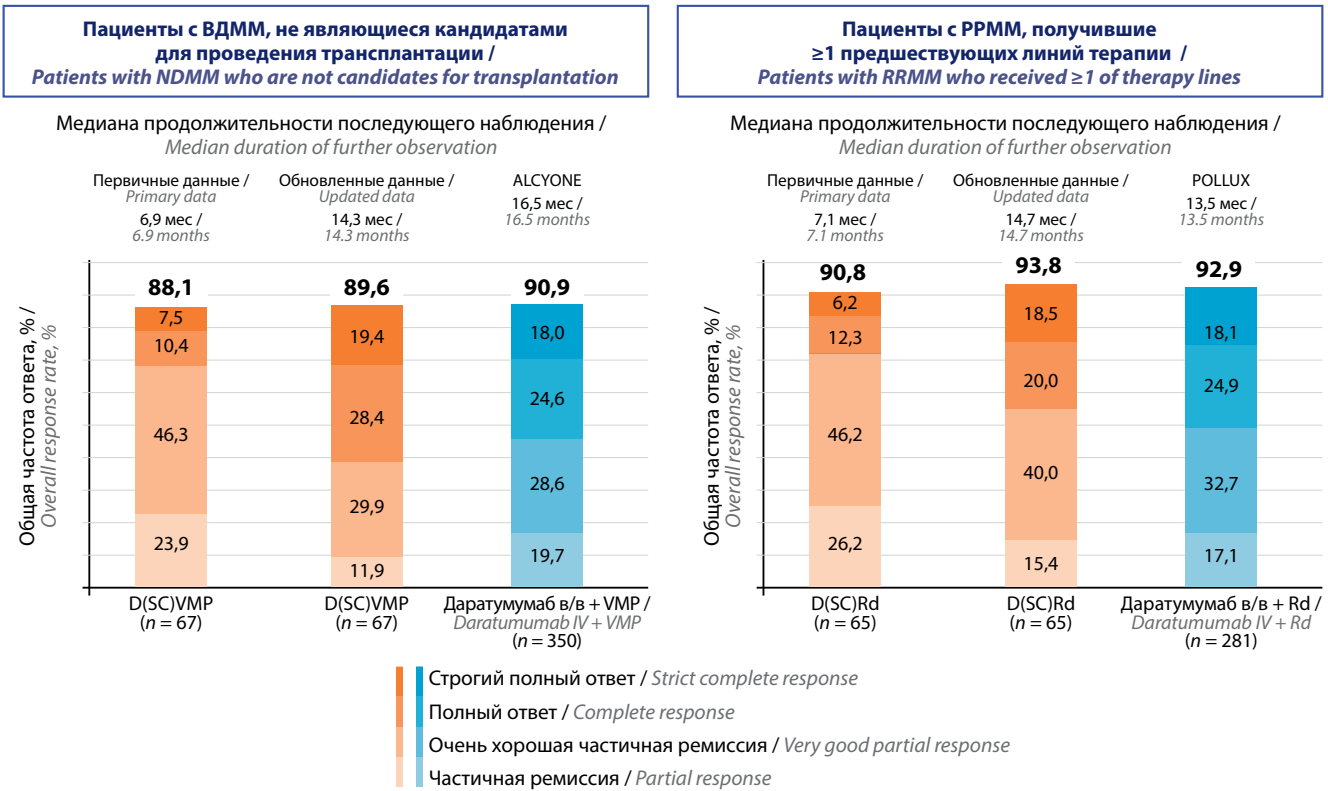
**Fig. 2.** PLEIADES study design [32]. NDDM – newly diagnosed multiple myeloma; RRMM – relapsed/refractory multiple myeloma; SC – subcutaneous administration; PO – per os (oral administration); IV – intra venous; QW – weekly; Q2W – every 2 weeks; Q3W – every 3 weeks; Q4W – every 4 weeks; VGPR – very good partial response; ORR – overall response rate; PD – progressive disease; PK – pharmacokinetics; IRR – infusion-related reaction; IV – intravenous administration; CR – complete response; MRD – minimal residual disease

соответственно) и тромбоцитопенией (наиболее часто в группе D-VMP – 43,3 % случаев), негематологическая токсичность – эпизодами пневмонии и гипергликемии (более часто в группе D-Rd), артериальной гипертензии (более часто в группе D-VMP).

Инфузионные реакции наблюдались преимущественно в процессе первого введения Даратумумаба-ПК в режимах D-VRd, D-VMP и D-Rd, составив по сравнению с использованием внутривенной формы в этих комбинациях 9 % против 35,4 %, 7,5 % против 25,7 % и 4,6 % против 45,6 % случаев соответственно. Все диагностированные эпизоды были I–II степени и не потребовали наблюдения за пациентами в условиях стационара. Местные реакции в области инъекции МКА наблюдались у 7,5 % больных во всех когортах [32].

Продemonстрированная в исследовании PLEIADES высокая эффективность Даратумумаба-ПК в режимах D-VRd, D-VMP и D-Rd, сопоставимая с таковой при применении лекарственной формы этого МКА для внутривенного введения, а также благоприятный профиль безопасности, небольшие продолжительность введения и частота развития инфузионных реакций, несомненно, улучшают качество жизни пациентов, влияют на их приверженность лечению и сокращают затраты ресурсов здравоохранения [33, 34].

Результаты проведенных исследований позволили зарегистрировать Даратумумаб-ПК для применения в режимах D-VMP и D-Rd у пациентов с ВДММ, не являющихся кандидатами для аутоТТСК, а при РРММ – в комбинации D-Rd (после одной линии предшествующей терапии).



**Рис. 3.** Исследование PLEIADES. Общая частота ответа [14, 15, 32] в подгруппах больных, получавших режимы VMP и Rd либо с D(IV), либо с D(SC)

**Fig. 3.** PLEIADES clinical trial. Overall response rate [14, 15, 32] in patient subgroups receiving VMP and Rd regimens with D(IV) or D(SC)

В настоящее время продолжается ряд исследований по применению Даратумумаба-ПК в сочетании с другими агентами у пациентов с ВДММ и РРММ.

В статье представлено клиническое наблюдение пациента 60 лет с ВДММ, которому в отделении онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино» была инициирована терапия в режиме D(IV)-Rd. Больной не рассматривался как кандидат для последующей ВДХТ и аутоТГСК, поскольку предшествующая терапия по поводу другого лимфопролиферативного заболевания включала индукционный этап и выполнение аутоТГСК в 2015 г. с достижением полной и продолжительной ремиссии. После 9 введений даратумумаба и оценки достигнутого противоопухолевого эффекта, учитывая социально-активный образ жизни пациента, проведена замена лекарственной формы даратумумаба для внутривенного введения на форму для подкожных инъекций в фиксированной дозе 1800 мг. Продолжена терапия в режиме D(SC)-Rd с дальнейшим углублением противоопухолевого ответа наряду с управляемым профилем безопасности и отсутствием значимых НЯ.

#### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

**Пациент К., 60 лет,** наблюдается в Клиническом госпитале «Лапино» по поводу рецидивирующего гемисинусита. Из анамнеза известно, что в 2015 г. в одном из медицинских учреждений больному был установлен диагноз мантийноклеточной лимфомы. Проведена индукционная иммунохимиотерапия (ритуксимаб, цисплатин, цитарабин, дексаметазон) с последующими ВДХТ, аутоТГСК и поддерживающей 2-летней терапией ритуксимабом. Достигнута полная ремиссия, которая сохраняется и в настоящее время. В 2018 г. был диагностирован рак предстательной железы, по поводу которого выполнена простатэктомия. Признаков рецидива этого злокачественного опухолевого заболевания также не отмечено. В связи с изменениями в гемограмме (лейкопения –  $1,98 \times 10^9/\text{л}$ , нейтропения – менее  $1 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитопения –  $110 \times 10^9/\text{л}$ , нормохромная анемия –  $109 \text{ г/л}$ ), выявляемыми в течение продолжительного времени, а также частыми инфекционными эпизодами пациент в октябре 2022 г. был направлен на консультацию гематолога. Количество общего белка, альбумина, кальция в сыворотке крови – в пределах нормальных значений, функция почек сохранна.

С целью уточнения генеза трехростковой цитопении пациенту были выполнены аспирационная биопсия и трепанобиопсия костного мозга. При цитологическом исследовании аспирата обнаружено увеличение количества плазматических клеток разной степени зрелости до 21,5 %, угнетение гранулоцитарного и сохранение эритроидного ростков. Мегакариоциты выявлялись в достаточном количестве.

Методом проточной цитофлуориметрии выполнено иммунофенотипирование плазматических клеток (рис. 4–7), которые оказались aberrантны по экспрессии антигенов CD45 и CD19, а также клональны по *κ*-типу. Установлен диагноз ММ.

При гистологическом исследовании трепанобиоптата (рис. 8): костный мозг гипоклеточный, определяются немногочисленные плазмоциты с минимально полиморфными ядрами. Картина соответствует множественной миеломе.

В связи с полученными результатами исследования костного мозга пациенту проведено дальнейшее обследование:

- 1) по данным иммунохимического исследования в сыворотке крови была выявлена секреция патологического иммуноглобулина М (pIgM) *κ*-типа – 13,7 г/л и увеличение количества свободных легких цепей (СЛЦ) *κ*-типа до 107 мг/л наряду с нормальным содержанием β2-микроглобулина; в моче выявлялась следовая секреция белка Бенс-Джонса *κ*-типа;
- 2) по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой (<sup>18</sup>F-ФДГ) диагностированы множественные очаги литической деструкции в костях без патологической фиксации <sup>18</sup>F-ФДГ.

На основании результатов проведенного комплексного обследования был установлен диагноз: ММ с секрецией pIgM *κ*-типа, протеинурией Бенс-Джонса *κ*-типа, распространенным остеодеструктивным процессом, IIIA стадия по Durie–Salmon, I стадия по ISS.

Пациент с ВДММ не рассматривался нами как кандидат для последующей ВДХТ с аутоТГСК с учетом выполненной в 2015 г. аутоТГСК по поводу мантийноклеточной лимфомы. Руководствуясь российскими и международными клиническими рекомендациями, больному проводили терапию даратумумабом для внутривенного введения в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном (режим D(IV)-Rd). Даратумумаб в дозе 16 мг/кг вводился 1 раз в неделю, дексаметазон – 40 мг 1 раз в неделю. Леналидомид пациент принимал внутрь с 1-го по 21-й день в редуцированной с 25 мг до 15 мг дозе из-за высокого риска развития инфекционных осложнений на фоне нейтропении, наблюдаемой в дебюте заболевания.

В процессе проводимого лечения (9 введений даратумумаба) отмечались НЯ III–IV степени, проявля-

вшиеся многократными инфекционными эпизодами верхних отделов дыхательных путей и потребовавшие применения системной противомикробной терапии. Гематологическая токсичность была представлена нейтропенией и тромбоцитопенией III–IV степени. Из-за развития НЯ межкурсовые интервалы были увеличены.

Первая оценка противоопухолевого ответа была выполнена после 9 введений даратумумаба. В костном мозге отмечено уменьшение количества плазматических клеток, aberrантных по экспрессии антигенов CD45 и CD19, с 21,5 до 8,8 %. По данным иммунохимического исследования выявлено снижение секреции pIgM *κ*-типа в сыворотке крови с 13,7 до 6,9 г/л и СЛЦ *κ*-типа со 107 до 34,7 мг/л наряду с сохраняющейся следовой секрецией белка Бенс-Джонса *κ*-типа в моче. По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с <sup>18</sup>F-ФДГ размеры, количество множественных участков литической деструкции в костях и накопление <sup>18</sup>F-ФДГ в них оказались без изменений.

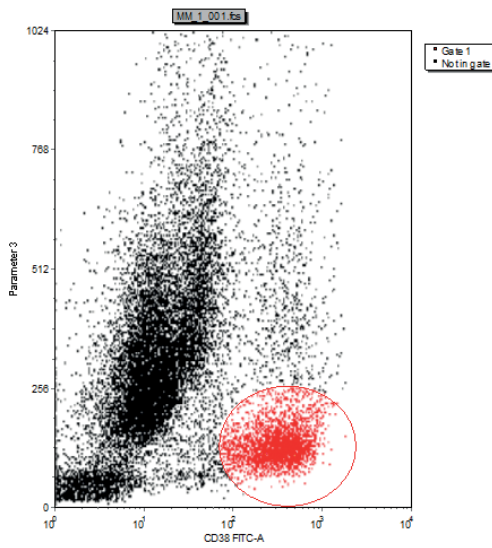
На основании результатов проведенного обследования противоопухолевый ответ расценен как стабилизация.

С учетом социально активного образа жизни пациента, восстановления количества лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов до нормальных значений, а также сопоставимых согласно результатам проведенных крупных исследований эффективности и безопасности лекарственных форм даратумумаба для подкожного и внутривенного введения последующая терапия включала Даратумумаб-ПК (1800 мг 1 раз в 2 нед) в комбинации с леналидомидом в стандартной дозе (25 мг внутрь с 1-го по 21-й дни) и дексаметазоном (40 мг 1 раз в неделю).

Пациент отмечал удовлетворительную переносимость терапии, отсутствие инфузионных и местных кожных реакций при введении Даратумумаба-ПК.

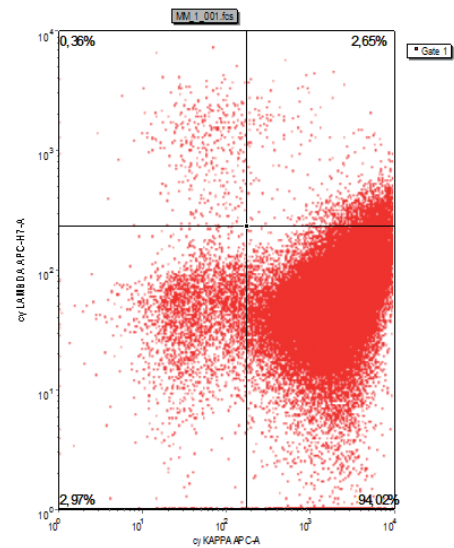
После 5 введений Даратумумаба-ПК был повторно оценен эффект проводимой терапии. Отмечено дальнейшее углубление противоопухолевого ответа: уменьшение количества плазматических клеток 8,8 до 3,8 % с сохранением МОБ-позитивного статуса, секреции pIgM *κ*-типа с 6,9 до 5,8 г/л и СЛЦ *κ*-типа с 34,7 до 30,7 мг/л наряду с сохраняющейся следовой протеинурией Бенс-Джонса. Достигнута частичная ремиссия. Зафиксировано уменьшение частоты инфекционных эпизодов верхних отделов дыхательных путей. Гематологическая токсичность проявлялась нейтропенией. Все зарегистрированные НЯ были I–II степени и не повлияли на увеличение межкурсовых интервалов.

В настоящее время терапия в режиме D(SC)-Rd продолжена в рекомендованных дозах.



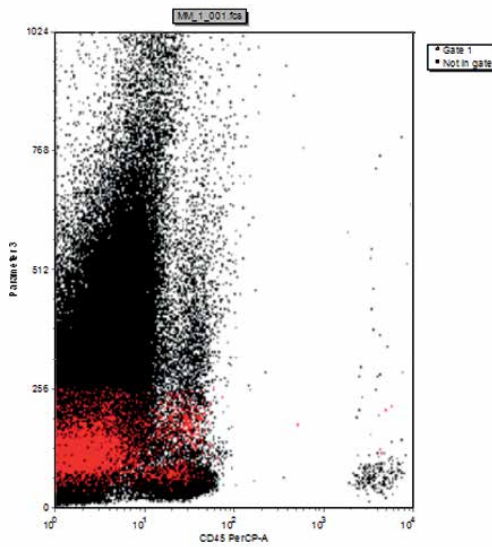
**Рис. 4.** Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток CD38++SSC+ (выделены красным цветом). По оси X – экспрессия антигена CD38 на плазмацитах; по оси Y – показатели бокового светорассеяния SSC

**Fig. 4.** Bone marrow, aspirate. Immunophenotyping of the plasma cells using flow cytometry. Plasma cell gating CD38++SSC+ (shown in red). On the X axis – expression of CD38 antigen on plasmacytes; on the Y axis – lateral light scattering SSC indicators



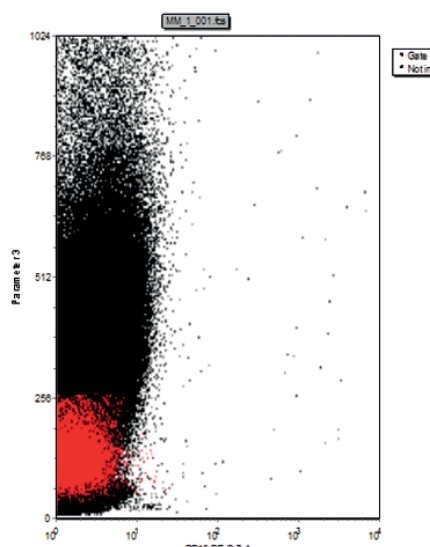
**Рис. 5.** Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток CD38++SSC+ (выделены красным цветом). По оси X – экспрессия cyIg κ-типа на плазмацитах; по оси Y – экспрессия cyIg λ-типа

**Fig. 5.** Bone marrow, aspirate. Immunophenotyping of the plasma cells using flow cytometry. Plasma cell gating CD38++SSC+ (shown in red). On the X axis – expression of cyIg κ-type on plasmacytes; on the Y axis – expression of cyIg λ-type



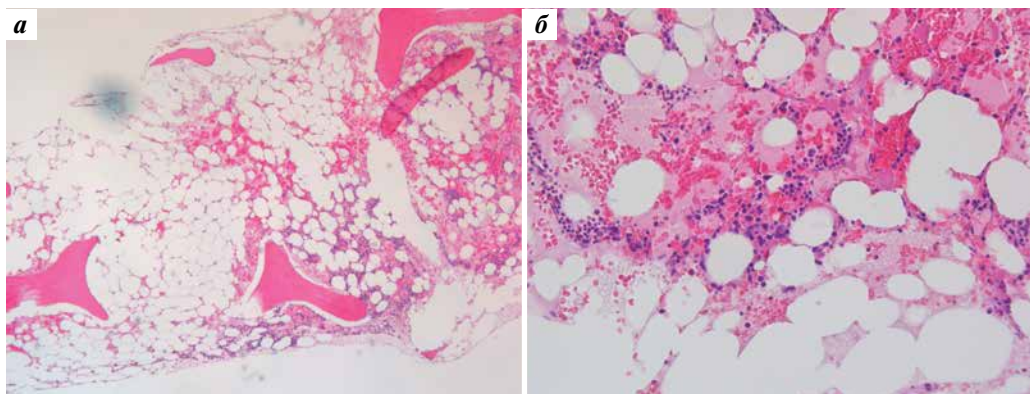
**Рис. 6.** Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток CD38++SSC+ (выделены красным цветом). По оси X – экспрессия антигена CD45 на плазмацитах; по оси Y – показатели бокового светорассеяния SSC

**Fig. 6.** Bone marrow, aspirate. Immunophenotyping of the plasma cells using flow cytometry. Plasma cell gating CD38++SSC+ (shown in red). On the X axis – expression of CD45 antigen on plasmacytes; on the Y axis – lateral light scattering SSC indicators



**Рис. 7.** Костный мозг, аспират. Иммунофенотипирование плазматических клеток методом проточной цитофлуориметрии. Гейт плазматических клеток CD38++SSC+ (выделены красным цветом). По оси X – экспрессия антигена CD19 на плазмацитах; по оси Y – показатели бокового светорассеяния SSC

**Fig. 7.** Bone marrow, aspirate. Immunophenotyping of the plasma cells using flow cytometry. Plasma cell gating CD38++SSC+ (shown in red). On the X axis – expression of CD19 antigen on plasmacytes; on the Y axis – lateral light scattering SSC indicators



**Рис. 8.** Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга (окраска гематоксилином и эозином): а – малоклеточный костный мозг ( $\times 50$ ); б – единичные плазмоциты с минимально полиморфными ядрами ( $\times 200$ )

**Fig. 8.** Histological examination of bone marrow trepan biopsy (hematoxylin and eosin staining): a – low cell count bone marrow ( $\times 50$ ); б – single plasmacytes with minimally polymorphic nuclei ( $\times 200$ )

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы выживаемость больных множественной миеломой значительно увеличилась во многом благодаря изучению особенностей молекулярного патогенеза заболевания, способствующему разработке и внедрению в клиническую практику агентов с новыми механизмами действия и их комбинаций. У молодых больных с ВДММ и пациентов с удовлетворительным соматическим статусом отдаленные результаты лечения улучшились за счет применения ВДХТ с аутоТГСК.

Особую проблему представляет резистентность к двум основным классам противоопухолевых средств (ингибиторам протеасом и иммуномодуляторам), вследствие чего общая выживаемость пациентов значимо уменьшается и, по данным некоторых авторов, составляет 13 мес [35].

Согласно полученным результатам ряда проведенных исследований применение МКА в составе триплетов на более раннем этапе приводит к глубокому и продолжительному противоопухолевому ответу, достижению МОБ-негативного статуса и, как следствие, увеличению выживаемости и улучшению прогноза во всех подгруппах больных.

Так, в исследовании MAIA III фазы, включившем 737 пациентов с ВДММ, не являющихся кандидатами для последующей ВДХТ и аутоТГСК, добавление МКА даратумумаба к комбинации Rd (леналидомид и дексаметазон) при медиане наблюдения 36,4 мес привело к снижению риска прогрессирования или смерти на 52 % в когорте с удовлетворительным соматическим статусом и на 38 % – в подгруппе ослабленных больных, а также к более глубоким ответам и более частому достижению МОБ-негативного статуса независимо от общего состояния больного [36].

При медиане наблюдения 64,5 мес преимущество в достижении выживаемости без прогрессирования

в группе пациентов, получавших даратумумаб, сохранялось и составило 61,9 % против 34,4 % ( $p < 0,0001$ ), а риск смерти был снижен на 34 % по сравнению с группой, в которой это МКА не применялось. Медиана общей выживаемости в группе D-Rd не достигнута, а в группе Rd она составила 65,5 мес, при этом предполагаемые показатели 60-месячной общей выживаемости были 66,6 и 53,6 % соответственно. ОЧО также была выше в группе D-Rd по сравнению с Rd – 92,9 % против 81,6 % ( $p < 0,0001$ ). Частота достижения МОБ-негативного статуса – 32,1 % против 11,1 % по группам ( $p < 0,0001$ ), при этом устойчивый МОБ-негативный статус продолжительностью 12 и более мес наблюдался в 18,8 и 4,1 % случаев соответственно ( $p < 0,0001$ ). Среди НЯ III–IV степени наиболее часто в обеих группах наблюдались пневмонии (19,5 % против 10,7 %), нейтропения (54,1% против 37,0 %) и анемия (17 % против 21,6 %) [37].

Результаты анализа MAIA, а также других исследований (PAVO, COLUMBA, PLEIADES) продемонстрировали сопоставимую эффективность и управляемый профиль безопасности 2 лекарственных форм даратумумаба (для внутривенного и подкожного введения).

В представленном клиническом наблюдении пациент с ВДММ, не являющийся кандидатом для ВДХТ и аутоТГСК, получал терапию сначала в режиме D(IV)Rd, а затем D(SC)-Rd. Замена лекарственной формы даратумумаба была осуществлена по причине социально-активного образа жизни пациента, с целью уменьшения риска развития инфекционных эпизодов, обусловленных нахождением в стационаре, и инфузионных реакций. На фоне проводимой терапии было отмечено дальнейшее углубление противоопухолевого ответа до частичной ремиссии наряду с удовлетворительной переносимостью и отсутствием значимых НЯ. Полученные нами результаты полностью согласуются с данными литературы.

Пациент отмечает улучшение качества жизни, большую приверженность терапии, что особенно важно ввиду перенесенного ранее лечения по поводу двух злокачественных новообразований. Соблюдение межкурсовых интервалов, удобство использования МКА, отсутствие инфузионных и местных кожных реакций, а также НЯ, ограничивающих дальнейшее применение Даратумумаба-ПК в составе триплета, по нашему мнению, несомненно, будут способствовать дальнейшему углублению противоопухолевого ответа, достижению устойчивого МОБ-негативного статуса и увеличению выживаемости.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенности молекулярного патогенеза ММ, гетерогенность клинического течения и развитие рефрактерности в совокупности с продолжительностью противоопухолевой терапии обуславливают необходимость применения лекарственных агентов, облада-

ющих не только высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности, но и обеспечивающих сохранение качества жизни пациентов. Приверженность больных лечению достигается, в первую очередь, за счет удобства использования таких средств, отсутствия непосредственных инфузионных реакций и сокращения периода нахождения в стационаре. Лекарственная форма препарата даратумумаб для подкожного введения обладает сопоставимой по сравнению с внутривенной формой эффективностью и управляемым профилем безопасности наряду с такими преимуществами, как более короткое время введения и низкая частота инфузионных реакций. Такой способ введения МКА обеспечивает не только более упрощенный процесс приготовления вводимого раствора, но и способствует уменьшению времени нахождения больного в стационаре, что значительно снижает нагрузку на здравоохранение, позволяя большему числу пациентов получить медицинскую помощь и оптимизировать объем оказываемых услуг.

### 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. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200457  
L. Mendeleeva.P., Votyakova O.M., Rekhtina I.G. et al. Multiple myeloma. Clinical recommendations. Sovremennaya oncologiya = Modern Oncology 2020;22(4):6–28. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200457
2. Kuehl W.M., Bergsagel P.L. Molecular pathogenesis of multiple myeloma and its premalignant precursor. J Clin Invest 2012;122(10):3456–63. DOI: 10.1172/JCI61188
3. Attal M., Lauwers-Cances V., Hulin C. et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. N Engl J Med 2017;376(14):1311–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1611750
4. Stewart A.K., Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A. et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2015;372:142–52. DOI: 10.1056/NEJMoa1411321
5. Moreau P., Masszi T., Grzasko N. et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2016;374(17):1621–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1516282
6. Бессмельцев С.С. Анти-CD38 моноклональные антитела в лечении рецидивов/рефрактерных форм множественной миеломы. Вестник гематологии 2018;14(3):5–18. Bessmeltsev S.S. CD38 antibodies in the patients with relapses/refractory multiple myeloma. Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology 2018;14(3):5–18.
7. Morandi F., Airoldi I., Marimpietri D. et al. CD38, a receptor with multi-functional activities: from modulatory functions on regulatory cell subsets and extracellular vesicles, to a target for therapeutic strategies. Cells 2019;8(12):1527. DOI: 10.3390/cells8121527
8. Van de Donk N.W., Janmaat M.L., Mutis T. et al. Monoclonal antibodies targeting CD38 in hematological malignancies and beyond. Immunol Rev 2016;270(1):95–112. DOI: 10.1111/imr.12389
9. Van der Veer M.S., de Weers M., van Kessel B. et al. Towards effective immunotherapy of myeloma: enhanced elimination of myeloma cells by combination of lenalidomide with the human CD38 monoclonal antibody daratumumab. Haematologica 2011;96(2):284–90. DOI: 10.3324/haematol.2010.030759
10. Van de Donk N.W.C.J., Richardson P.G., Malavasi F. CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future. Blood 2018;131(1):13–29. DOI: 10.1182/blood-2017-06-740944
11. Overdijk M.B., Jansen J.H.M., Nederend M. et al. The therapeutic CD38 monoclonal antibody Daratumumab induces programmed cell death via Fcy receptor-mediated cross-linking. J Immunol 2016;197(3):807–13. DOI: 10.4049/jimmunol.1501351
12. Zhang K., Desai A., Zeng D. et al. Magic year for multiple myeloma therapeutics: key takeaways from the ASH 2015 annual meeting. Oncotarget 2017;8(6):10748–59. DOI: 10.18632/oncotarget.13314
13. Lonial S., Weiss B.M., Usmani S.Z. et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet 2016;387(10027):1551–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01120-4
14. Mateos M.V., Dimopoulos M.A., Cavo M. et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. N Engl J Med 2018;378(6):518–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1714678
15. Dimopoulos M., San Miguel J., Belch A. et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX. Haematologica 2018;103(12):2088–96. DOI: 10.3324/haematol.2018.194282
16. Palumbo A., Chanan-Khan A., Weisel K. et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2016;375(8):754–66. DOI: 10.1056/NEJMoa1606038
17. Facon T., Kumar S., Plesner T. et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. N Engl J Med 2019;380(22):2104–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1817249
18. Voorhees P.M., Kaufman J.L., Laubach J. et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFIN trial. Blood 2020;136(8):936–45. DOI: 10.1182/blood.2020005288
19. Moreau P., Attal M., Hulin C. et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 2019;394(10192):29–38. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31240-1
20. Kim K., Phelps M.A. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of daratumumab. Clin Pharmacokinetic 2023;62(6):789–806. DOI: 10.1007/s40262-023-01240-8

21. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дарзалекс, ЛП-004367. Дата последнего обновления: 27.12.2022.  
Instructions for the medical use of the drug Darzalex, LP-004367. Date of last update: 12/27/2022.
22. DARZALEX (daratumumab) injection, for intravenous use [package insert]. Horsham, PA: Janssen Biotech, Inc., 2019.
23. Frost G.I. Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20): an enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration. *Expert Opin Drug Deliv* 2007;4(4):427–40. DOI: 10.1517/17425247.4.4.427
24. Chandran Suja V., Qi Q.M., Halloran K. et al. A biomimetic chip to assess subcutaneous bioavailability of monoclonal antibodies in humans. *PNAS Nexus* 2023;2(10):pgad317. DOI: 10.1093/pnasnexus/pgad317
25. Locke K.W., Maneval D.C., LaBarre M.J. ENHANZE® drug delivery technology: a novel approach to subcutaneous administration using recombinant human hyaluronidase PH20. *Drug Deliv* 2019;26(1):98–106. DOI: 10.1080/10717544.2018.1551442
26. Bittner B., Richter W., Schmidt J. Subcutaneous administration of biotherapeutics: an overview of current challenges and opportunities. *BioDrugs* 2018;32(5):425–40. DOI: 10.1007/s40259-018-0295-0
27. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дарзалекс, ЛП-008138 от 06.05.2022. Дата последнего обновления: 13.09.2023.  
Instructions for the medical use of the drug Darzalex, LP-008138 from 06.05.2022. Date of last update: 13.09.2023.
28. DARZALEX FASPROTM (daratumumab and hyaluronidase-fihj) injection, for subcutaneous use [prescribing information]. Horsham, PA: Janssen Biotech, Inc., 2020.
29. Luo M.M., Usmani S.Z., Mateos M.V. et al. Exposure-response and population pharmacokinetic analyses of a novel subcutaneous formulation of daratumumab administered to multiple myeloma patients. *J Clin Pharmacol* 2021;61(5):614–27. DOI: 10.1002/jcph.1771
30. San-Miguel J., Usmani S.Z., Mateos M.V. et al. Subcutaneous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: part 2 of the open-label, multicenter, dose-escalation phase Ib study (PAVO). *Haematologica* 2021;106(6):1725–32. DOI: 10.3324/haematol.2019.243790
31. Usmani S.Z., Nahi H., Legiec W. et al. Final analysis of the phase III non-inferiority COLUMBA study of subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica* 2022;107(10):2408–17. DOI: 10.3324/haematol.2021.279459
32. Chari A., Rodriguez-Otero P., McCarthy H. et al. Subcutaneous daratumumab plus standard treatment regimens in patients with multiple myeloma across lines of therapy (PLEIADES): an open-label Phase II study. *Br J Haematol* 2021;192(5):869–78. DOI: 10.1111/bjh.16980
33. Sanchez L., Richter J., Cho H.J. et al. Subcutaneous daratumumab and hyaluronidase-fihj in newly diagnosed or relapsed/refractory multiple myeloma. *Ther Adv Hematol* 2021;12:2040620720987075. DOI: 10.1177/2040620720987075
34. Soefje S.A., Carpenter C., Carlson K. et al. Clinical administration characteristics of subcutaneous and intravenous administration of daratumumab in patients with multiple myeloma at Mayo Clinic infusion centers. *JCO Oncol Pract* 2023;19(4):e542–e9. DOI: 10.1200/OP.22.00421
35. 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
36. Facon T., Cook G., Usmani S.Z. et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: frailty subgroup analysis of MAIA. *Leukemia* 2022;36(4):1066–77. DOI: 10.1038/s41375-021-01488-8
37. Weisel K., Kumar S., Moreau P. et al. P09 Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) alone in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): updated analysis of the phase 3 MAIA study. *HemaSphere* 2023;7(S2):14–5. DOI: 10.1097/01.HS9.0000936164.84357.ed

#### Вклад авторов

П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи, научное редактирование статьи, научное консультирование;  
 О.Л. Тимофеева: выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи, наблюдение за пациентом;  
 Ю.Е. Рябухина: выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи;  
 Ф.М. Аббасбейли: выполнение диагностических процедур, наблюдение за пациентом;  
 Н.А. Купрышина, А.Г. Жуков: диагностика, экспертная оценка данных, научное консультирование;  
 Т.Т. Валиев: анализ публикаций по теме статьи, научное консультирование.

#### Authors contributions

P.A. Zeynalova: research design development, analysis of publications on the topic of the article, article writing, scientific editing of the article, scientific consulting;  
 O.L. Timofeeva: performing diagnostic procedures, analyzing and interpreting data, analyzing publications on the topic of the article, monitoring the patient;  
 Yu.E. Ryabukhina: performing diagnostic procedures, analyzing and interpreting data, analyzing publications on the topic of the article;  
 F.M. Abbasbeyli: performing diagnostic procedures, monitoring the patient;  
 N.A. Kupryshina, A.G. Zhukov: diagnostics, expert evaluation of data, scientific consulting;  
 T.T. Valiev: analysis of publications on the topic of the article, scientific consulting.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>  
 О.Л. Тимофеева / O.L. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0002-6229-7300>  
 Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>  
 Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>  
 Н.А. Купрышина / N.A. Kupryshina: <https://orcid.org/0000-0001-8509-0954>  
 А.Г. Жуков / A.G. Zhukov: <https://orcid.org/0000-0001-5353-8857>  
 Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов.** Пациентом было подписано информированное согласие на публикацию его данных.

**Compliance with patient rights.** The patient gave written informed consent to the publication of his data.

**Статья поступила:** 16.10.2023. **Принята к публикации:** 10.11.2023.

**Article submitted:** 16.10.2023. **Accepted for publication:** 10.11.2023.



DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2023-3-4-28-34>

## ОПТИМАЛЬНАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ И МЕТАХРОННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У НОСИТЕЛЕЙ *BRCA*-МУТАЦИЙ

**Н.М. Кутаков, Э.К. Ибрагимов, Д.А. Чекини***Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111***Контакты:** Никита Михайлович Кутаков [nkutakov@gmail.com](mailto:nkutakov@gmail.com)

Лечение пациентов с первично-множественными злокачественными образованиями, обусловленными наследственными генетическими мутациями, требует от клинициста правильной расстановки приоритетов для выбора наиболее эффективной терапевтической тактики. Важным аспектом в данном случае становится выявление того новообразования, которое определяет выживаемость пациента. Основной задачей является достижение максимального лечебного эффекта в отношении этой нозологической единицы, кроме того, обязательно использование методов терапии с целью контроля других синхронных или метасинхронных злокачественных опухолей.

В статье представлен клинический случай пациентки с рецидивом рака яичников и *de novo* раком молочной железы тройного негативного подтипа, ассоциированных с *BRCA1*-мутацией. Описан комплексный мультидисциплинарный, персонализированный подход к лечению, который привел к максимально эффективному результату. Персонализированный подход к назначению режима противоопухолевой лекарственной терапии, тайминг оперативного вмешательства и последующая таргетная терапия позволили реализовать максимальный противоопухолевый эффект и обеспечить увеличение продолжительности жизни больной.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, рак яичников, химиотерапия, мутация *BRCA1/2*

**Для цитирования:** Кутаков Н.М., Ибрагимов Э.К., Чекини Д.А. Оптимальная тактика лечения рака яичников и метасинхронного рака молочной железы у носителей *BRCA*-мутаций. *MD-Onco* 2023;3(4):28–34. <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2023-3-4-28-34>

## OPTIMAL TACTICS OF OVARIAN AND METACHRONOUS BREAST CANCER TREATMENT IN *BRCA* MUTATIONS CARRIERS

**N.M. Kutakov, E.K. Ibragimov, D.A. Chekini***Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1<sup>st</sup> Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia***Contacts:** Nikita Mikhailovich Kutakov [nkutakov@gmail.com](mailto:nkutakov@gmail.com)

Treatment of patients with multiple primary malignant neoplasms caused by genetic mutations requires correct priorities from the clinician in selection of the most effective therapeutic tactics. An important aspect in this case is the identification of the neoplasm determining patient’s survival. The main goal is to achieve maximal treatment effect for this tumor and use therapy methods for control of other synchronous and metachronous tumors.

The article presents a clinical case of a patient with *BRCA1* mutation-associated recurrent ovarian cancer and *de novo* breast cancer of negative subtype. Combination multidisciplinary and personalized approach to treatment which led to the maximally effective result is described. Personalized approach to prescription of antitumor drug therapy, timing of surgical intervention and subsequent targeted therapy allowed to realize maximal antitumor effect and increase the patient’s lifespan.

**Keywords:** breast cancer, ovarian cancer, chemotherapy, *BRCA1/2* mutation

**For citation:** Kutakov N.M., Ibragimov E.K., Chekini D.A. Optimal tactics of ovarian and metachronous breast cancer treatment in *BRCA* mutations carriers. *MD-Onco* 2023;3(4):28–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2023-3-4-28-34>

### ВВЕДЕНИЕ

Мутации в любом из генов *BRCA1* и *BRCA2* (мутации *BRCA1/2*) являются причиной большинства наследственных случаев рака молочной железы (РМЖ)

и рака яичников (РЯ) с идентифицированным патогенным вариантом. По разным оценкам, патогенные варианты генов *BRCA1/2* присутствуют примерно у 15 % пациенток с наследственным РМЖ и с такой

же частотой встречаются у больных РЯ [1]. Наследственные РМЖ и РЯ, обусловленные патогенными вариантами *BRCA1/2*, характеризуются аутосомно-доминантным типом наследования с высокой пенетрантностью, более ранним дебютом РМЖ по сравнению с общей популяцией и повышенной частотой возникновения других злокачественных опухолей, в том числе рака маточных труб, поджелудочной железы, предстательной железы, грудной железы у мужчин. Частота герминальных патогенных вариантов *BRCA 1/2* повышена в некоторых этнических группах, таких как ашкеназские евреи [2–3].

В качестве примера нумерического риска РМЖ и РЯ можно ориентироваться на данные проспективного когортного исследования, которое включало 9856 пациентов с патогенным вариантом *BRCA1/2* (приблизительно 60 и 40 % составили мутации *BRCA1* и *BRCA2* соответственно). В этом исследовании оценивался кумулятивный риск возникновения рака в возрасте до 80 лет и были получены следующие данные:

- у носителей мутации *BRCA1*: РМЖ – 72 %, РЯ – 44 %;
- у носителей мутации *BRCA2*: РМЖ – 69 %, РЯ – 17 % [4].

Принимая во внимание данные цифры, международными онкологическими сообществами разработаны критерии для определения показаний к тестированию на мутации *BRCA 1/2*. Например, всем пациенткам с серозными и эндометриоидными карциномами высокой степени злокачественности показано исследование на выявление патогенных мутаций генов *BRCA1/2*. Отягощенный семейный анамнез у больных РЯ является еще одной важной «подсказкой» наличия высокого риска наследственного РЯ [5]. Больным РМЖ показано тестирование на мутации *BRCA1/2* при обнаружении рака в возрасте  $\leq 45$  лет или рака с тройным негативным фенотипом в любом возрасте; при синхронном/метахронном РМЖ/эпителиальном РЯ/экзокринном раке поджелудочной железы; отягощенном семейном анамнезе/неизвестном семейном анамнезе в возрасте 46–50 лет [6].

Тактика лечения для большинства *BRCA*-ассоциированных случаев РЯ четко определена в различных рекомендациях профессиональных онкологических сообществ во всем мире и предполагает выполнение первичной циторедуктивной операции (при технической возможности) с проведением адъювантной платиносодержащей химиотерапии и поддерживающей терапии PARP-ингибиторами (в большинстве случаев олапарибом). Лечение нематастатического *BRCA*-ассоциированного РМЖ, как правило, включает хирургическое вмешательство с проведением пред- или послеоперационной химиотерапии, а также адъювантную лучевую терапию, адъювантную гормонотерапию при люминальном подтипе рака и адъювантную таргетную терапию олапарибом при тройном

негативном РМЖ высокого риска. Возможно обсуждение целесообразности профилактической контралатеральной мастэктомии с целью снижения риска возникновения рака контралатеральной молочной железы [7–8]. Профилактическая двусторонняя тубовариэктомия снижает у носителей мутации *BRCA1/2* риск РЯ и риск смерти [9–11], в связи с чем становится рутинной процедурой.

Выбор тактики лечения рецидива РЯ осуществляется исходя из традиционно установленного определения платиночувствительного и платинорезистентного рецидива. Пациенты с бесплатиновым интервалом 6 мес или более считаются имеющими «платиночувствительное» заболевание, в то время как пациенты с бесплатиновым интервалом менее 6 мес считаются имеющими «платинорезистентную» болезнь. В случае платиночувствительного рецидива целесообразно повторное проведение платиносодержащей химиотерапии. Разумеется, это касается и больных РЯ, которые являются носителями *BRCA1/2*-мутаций. При наличии частичного или полного объективного ответа необходимо далее назначить таким больным поддерживающую терапию PARP-ингибитором (олапариб/нирапариб/рукапариб) для достижения наилучшего результата лечения [12–14]. При возникновении синхронных или метахронных РЯ и РМЖ общая выживаемость пациентов определяется смертностью от РЯ [15].

#### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Пациентка И., 57 лет, обратилась в Клинический госпиталь «Лапино 2» в июне 2023 г. Из анамнеза: 02.03.2016 по поводу РЯ IIC стадии (pT2cN0M0) по месту проживания выполнены экстирпация матки с придатками, резекция большого сальника, неоптимальная циторедукция. Гистологически: низкодифференцированная серозная цистаденокарцинома. Далее проведено 6 курсов адъювантной химиотерапии: паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин АУС6. Несмотря на данные гистологического заключения и крайне отягощенный семейный анамнез (РМЖ и РЯ у матери пациентки, РЯ у родной сестры), генетическое тестирование на мутации *BRCA1/2* не проводилось, пациентка наблюдалась у онколога.*

*При очередном обследовании в 2023 г. выявлен рецидив заболевания в виде метастатического поражения брюшины. В ходе дообследования обнаружено образование левой молочной железы. По данным маммографии от 23.03.2023 в левой молочной железе на границе внутренних квадрантов определяется образование интенсивной плотности с нечеткими, неровными контурами, размерами 20 × 22 мм (BI-RAIDS 4B). Аксиллярные и интрамаммарные лимфатические узлы не визуализируются. Выполнена биопсия образования. Гистологическое и иммуногистохимическое заключение: субтотально некротизированная инва-*

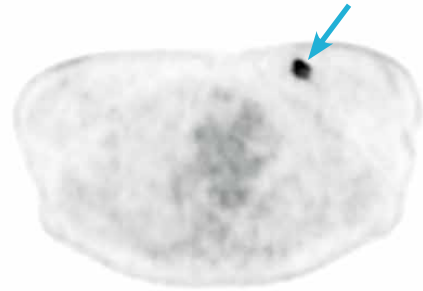


Рис. 1. Опухолевый узел во внутреннем квадранте левой молочной железы  
Fig. 1. Tumor node in the internal quadrant of the left breast

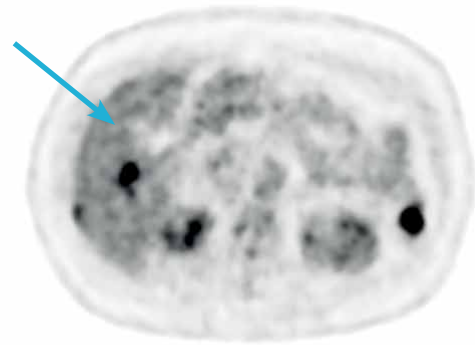


Рис. 2. Метастаз в S5-сегменте правой доли печени  
Fig. 2. Metastasis in the S5 segment of the right liver lobe

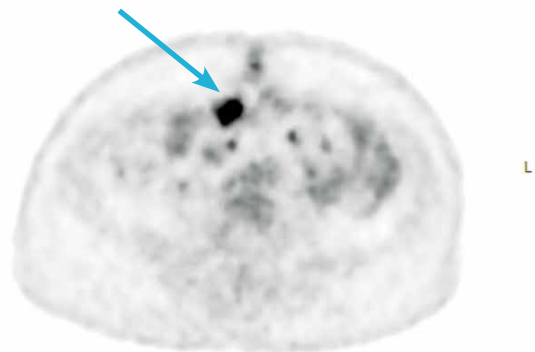
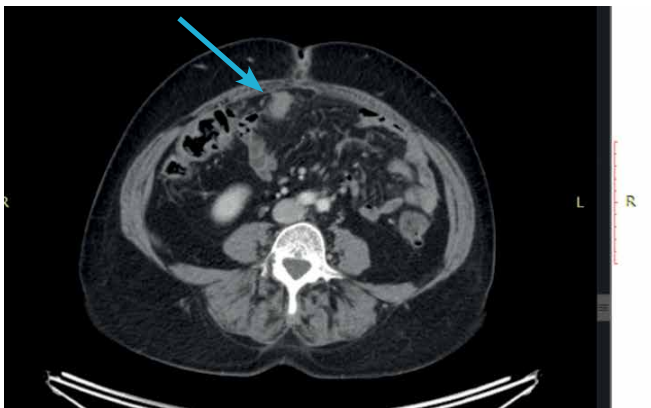
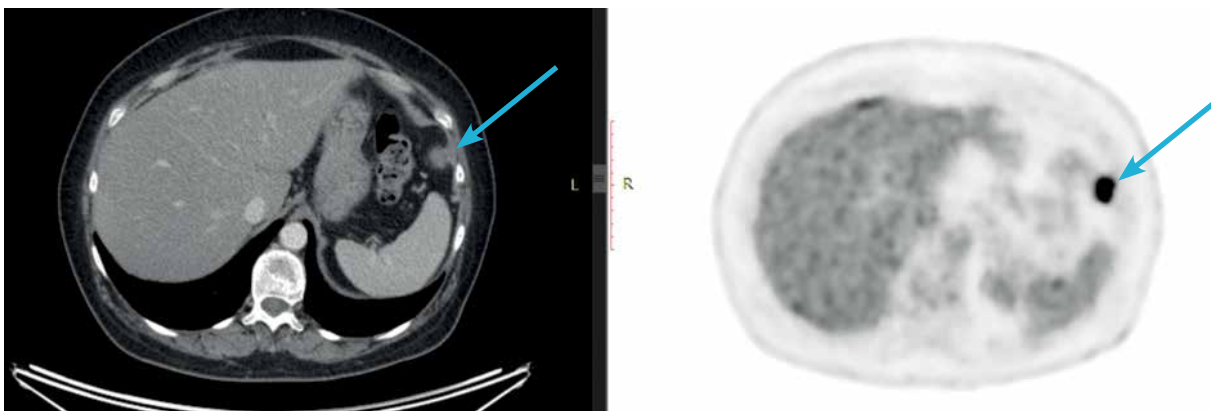


Рис. 3. Опухолевый депозит в параумбиликальной области  
Fig. 3. Tumor deposit on the paraumbilical area



**Рис. 4.** Опухолевый депозит кпереди от переднего края селезенки  
**Fig. 4.** Tumor deposit in front of the anterior border of the spleen

зивная неспецифицированная/протоковая карцинома молочной железы,  $G_3$ . Рецепторный статус: ER – отрицательный, PR – отрицательный, HER2/neu – отрицательный (0 баллов). Индекс пролиферации Ki-67 – 80 %.

02.05.2023 выполнены диагностическая лапароскопия, биопсия. Гистологически верифицирован метастаз серозной карциномы высокой степени злокачественности. По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), всего тела с внутривенным контрастированием ( $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой) от 08.06.2023 (baseline) во внутреннем квадранте левой молочной железы определяется метаболически активное образование округлой формы, размерами  $22 \times 20$  мм,  $\text{SUV}_{\text{max}}$  8,42 (рис. 1); печень в размерах не увеличена, в S5 правой доли визуализируется метаболически активное образование округлой формы, размером  $18 \times 17$  мм,  $\text{SUV}_{\text{max}}$  9,72, вероятно, вторичного характера (рис. 2); по брюшине в брюшной полости и полости малого таза, по капсуле печени и селезенки определяются множественные метаболически активные опухолевые депозиты, контрольные: в параумбиликальной области справа  $26 \times 16$  мм,  $\text{SUV}_{\text{max}}$  28,59 (рис. 3), кпереди от переднего края селезенки –  $19$  мм,  $\text{SUV}_{\text{max}}$  22,81 (рис. 4).

Проведен врачебный мультидисциплинарный консилум, и с учетом прогноза РЯ и РМЖ решено начать лекарственную терапию 1-й линии по схеме: паклитаксел  $175 \text{ мг/м}^2$  внутривенно (в/в) капельно в 1-й день + карбоплатин АUC6 в/в капельно в 1-й день + бевацизумаб  $7,5 \text{ мг/кг}$  в 1-й день; цикл – 1 раз в 21 день, с контрольными обследованиями каждые 3 цикла лечения. С 13.06.2023 по 25.07.2023 проведено 3 курса химиотерапии 1-й линии в режиме: паклитаксел  $175 \text{ мг/м}^2$  в/в в 1-й день + карбоплатин АUC6 в/в в 1-й день + бевацизумаб  $7,5 \text{ мг/кг}$  в 1-й день; цикл – каждые 3 нед. Пациентка перенесла лечение удовлетворительно.

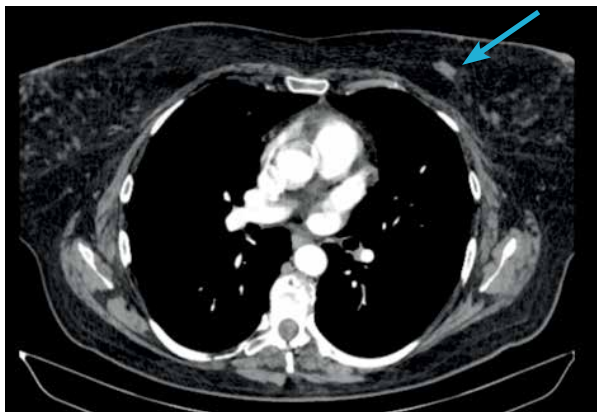
Динамика уровня онкомаркера CA-125:

- 10.06.2023 (до начала терапии) –  $204 \text{ Ед/мл}$ ;
- 23.06.2023 (после 1-го курса) –  $73 \text{ Ед/мл}$ ;
- 20.07.2023 (после 2-го курса) –  $25 \text{ Ед/мл}$ ;
- 10.08.2023 (после 3-го курса) –  $17 \text{ Ед/мл}$ .

Данные компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием от 02.08.2023 в сравнении с данными ПЭТ/КТ от 08.06.2023: во внутреннем квадранте левой молочной железы – уплотнение размерами  $12 \times 13$  мм (ранее –  $22 \times 22$  мм); в 5-м сегменте печени субкапсулярно определяется участок пониженной плотности на томограммах в венозную фазу, размерами  $7 \times 8$  мм (ранее –  $17 \times 15$  мм), со слабым перифокальным контрастированием; по брюшине определяются узловое уплотнения: в поддиафрагмальном пространстве слева – размерами  $10 \times 9$  мм (ранее –  $19 \times 20$  мм); в левой подвздошной области по ходу брюшной стенки – размерами до  $12$  мм (ранее –  $21 \times 25$  мм); в клетчатке по ходу передней брюшной стенки, на уровне пупка – до  $12 \times 10$  мм (ранее –  $15 \times 17$  мм). По ходу правой стенки таза визуализируются мелкоузелковые уплотнения – до  $5$  мм. По критериям RECIST 1.1 зафиксирован частичный ответ на противопухолевую терапию.

Принимая во внимание диагноз пациентки и отягощенный семейный анамнез, рекомендовано тестирование на мутации BRCA1/2 методом секвенирования следующего поколения. Результат от 26.06.2023: в экзоне 19 гена BRCA1 выявлен герминальный патогенный вариант.

Учитывая частичный эффект и удовлетворительную переносимость, с 15.08.2023 по 26.09.2023 проведены 4–6-й курсы терапии 1-й линии по вышеуказанной схеме. Пациентка перенесла лечение удовлетворительно.



**Рис. 5.** Опухолевый узел во внутреннем квадранте левой молочной железы с уменьшением в динамике

**Fig. 5.** Tumor deposit in the internal quadrant of the left breast with decreased size in dynamics



**Рис. 6.** Метастаз в S5-сегменте печени с уменьшением размеров в динамике

**Fig. 6.** Metastasis in the S5 segment of the liver with decreased size in dynamics

Динамика показателей онкомаркера СА-125:

- 01.09.2023 (после 4-го курса) – 12,4 Ед/мл;
- 14.09.2023 (после 5-го курса) – 11,5 Ед/мл;
- 30.09.2023 (после 6-го курса) – 11,3 Ед/мл.

Данные компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием от 08.10.2023 в сравнении с baseline ПЭТ/КТ: образование в левой молочной железе с уменьшением размеров до 12 × 6,5 мм (ранее – 22 × 20 мм) (рис. 5); очаг в S5-сегменте печени уменьшился до 7 × 8 мм (ранее – 18 × 17 мм) (рис. 6); опухолевый депозит кпереди от переднего края селезенки уменьшился с 19 мм до 4 мм (рис. 7); опухолевый депозит в параумбиликальной области справа уменьшился с 26 × 16 мм до 2 мм (рис. 8).

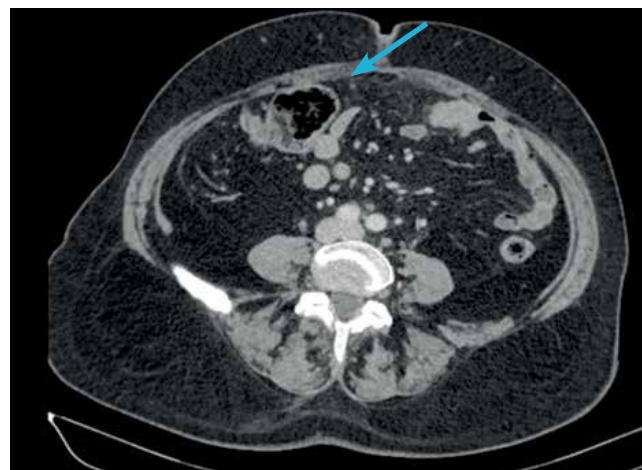
Таким образом, отмечены дальнейшая положительная динамика и сохранение признаков частичного объективного эффекта.

07.11.2023 после обсуждения целесообразности профилактической контралатеральной мастэктомии выполнена радикальная мастэктомия слева с подмышечной лимфаденэктомией 1-го порядка. Гистологически: картина соответствует полному морфологическому регрессу РМЖ вследствие химиотерапии, без метастазов в 13 обнаруженных и исследованных регионарных лимфатических узлах (RCB 0), урТ0 урN0. Пациентка перенесла оперативное вмешательство удовлетворительно. В настоящий момент ей рекомендовано проведение поддерживающей терапии олапарибом – 300 мг 2 раза в сутки внутрь



**Рис. 7.** Опухолевый депозит кпереди от переднего края селезенки с уменьшением размеров в динамике

**Fig. 7.** Tumor deposit in front of the anterior border of the spleen with decreased size in dynamics



**Рис. 8.** Опухолевый депозит в параумбиликальной области справа с уменьшением размеров в динамике

**Fig. 8.** Tumor deposit on the paraumbilical area on the right with decreased size in dynamics

до прогрессирования или непереносимой токсичности, учитывая платиночувствительный рецидив РЯ и объективный эффект на фоне терапии 1-й линии, что позволит добиться наилучшего результата в лечении рецидива РЯ.

В связи с выявлением герминальной патогенной мутации гена *BRCA1* и наличием у пациентки 2 дочерей рекомендована консультация медицинского генетика для определения показаний к дообследованию родственников больной.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пациентке с первично-множественным метастатическим раком (РЯ и РМЖ), ассоциированным с герминальной мутацией *BRCA1*, проведено максимально эффективное лечение неоперабельного

платиночувствительного рецидива РЯ и *de novo* тройного негативного РМЖ. В качестве выбранной схемы лекарственной терапии режим паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб (1 раз в 21 день) позволил добиться объективного эффекта в лечении рецидива РЯ и полного патоморфологического регресса РМЖ. Важно отметить, что у больных с синхронным РЯ и РМЖ выживаемость определяется смертностью от РЯ, в связи с чем необходимо включать в тактику лечения таких пациенток максимально эффективные методики терапии РЯ. Выявление герминальной мутации *BRCA1* позволяет определить показания к генетическому тестированию родственников пациентки и, соответственно, обнаружить злокачественные опухоли у последних на более ранних стадиях, что приведет к наилучшим результатам лечения в виде увеличения выживаемости.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Couch F.J., Nathanson K.L., Offit K. Two decades after *BRCA*: setting paradigms in personalized cancer care and prevention. *Science* 2014;343(6178):1466–70. DOI: 10.1126/science.1251827
- Antoniou A., Pharoah P.D., Narod S. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72(5):1117–30. DOI: 10.1086/375033
- Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of *BRCA1* and *BRCA2* penetrance. *J Clin Oncol* 2007;25(11):1329–33. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.1066
- Kuchenbaecker K.B., Hopper J.L., Barnes D.R. et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *JAMA* 2017;317(23):2402–16. DOI: 10.1001/jama.2017.7112
- Тюляндина А.С., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO 2022;12(3s2):198–211. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-198-211  
Tyulyandina A.S., Kolomiets L.A., Morkhov K.Yu. et al. Practical recommendations for the drug treatment of ovarian cancer, primary peritoneal cancer and fallopian tube cancer. *Zlokachestvenniye opukholy. Prakticheskiye rekomendatsii RUSSCO = Malignant tumors. Practical recommendations of RUSSCO 2022;12(3s2):198–211. (In Russ.)*. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-198-211
- Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жукова Л.Г. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO 2022;12(3s2):155–97. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-155-197  
Tyulyandin S.A., Artamonova E.V., Zhukova L.G. et al. Practical recommendations for the drug treatment of breast cancer. *Zlokachestvenniye opukholy. Prakticheskiye rekomendatsii RUSSCO = Malignant tumors. Practical recommendations of RUSSCO 2022;12(3s2):155–97. (In Russ.)*. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-155-197
- Bedrosian I., Hu C.Y., Chang G.J. Population-based study of contralateral prophylactic mastectomy and survival outcomes of breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(6):401–9. DOI: 10.1093/jnci/djq018
- Lostumbo L., Carbine N.E., Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD002748. DOI: 10.1002/14651858.CD002748.pub3
- Domchek S.M., Friebel T.M., Singer C.F. et al. Association of risk-reducing surgery in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010;304(9):967–75. DOI: 10.1001/jama.2010.1237
- Rebbeck T.R., Lynch H.T., Neuhausen S.L. et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations. *N Engl J Med* 2002;346(21):1616–22. DOI: 10.1056/NEJMoa012158
- Kauff N.D., Satagopan J.M., Robson M.E. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *N Engl J Med* 2002;346(21):1609–15. DOI: 10.1056/NEJMoa020119
- Pujade-Lauraine E., Ledermann J.A., Selle F. et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a *BRCA1/2* mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1274–84. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30469-2
- Mirza M.R., Monk B.J., Herrstedt J. et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;375(22):2154–64. DOI: 10.1056/NEJMoa1611310
- Coleman R.L., Oza A.M., Lorusso D. et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10106):1949–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32440-6
- Tasca G., Dieci M.V., Baretta Z. et al. Synchronous and metachronous breast and ovarian cancer: experience from two large cancer center. *Front Oncol* 2020;10:608783. DOI: 10.3389/fonc.2020.608783

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Н.М. Кутаков / N.M. Kutakov: <https://orcid.org/0000-0002-0103-446X>

Э.К. Ибрагимов / E.K. Ibragimov: <https://orcid.org/0000-0002-8361-6200>

Д.А. Чекини / D.A. Chekini: <https://orcid.org/0000-0001-8581-1328>

**Вклад авторов**

Н.М. Кутаков, Э.К. Ибрагимов, Д.А. Чекини: разработка дизайна исследования, анализ данных литературы по теме статьи, сбор материалов, написание текста статьи, окончательное одобрение текста статьи.

**Authors contribution**

N.M. Kutakov, E.K. Ibragimov, D.A. Chekini: study design development, analysis of literature data on the topic of the article, materials presentation, article writing, final article improvement.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов.** Пациенткой было подписано информированное согласие на публикацию ее данных.

**Compliance with patient rights.** The patient gave written informed consent to the publication of her data.

**Статья поступила:** 10.11.2023. **Принята к публикации:** 27.11.2023.

**Article submitted:** 10.11.2023. **Accepted for publication:** 27.11.2023.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2023-3-4-35-40>

## ТРАНСКАТЕТЕРНОЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЕ ПРИ ПОСТЛУЧЕВОМ АОРТАЛЬНОМ СТЕНОЗЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.А. Ахобеков<sup>1</sup>, П.А. Зейналова<sup>1,2</sup>, Ю.Е. Рябухина<sup>1</sup>, Д.А. Чекини<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

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

**Контакты:** Альберт Амалиевич Ахобеков [alber-t7@mail.ru](mailto:alber-t7@mail.ru)

Аортальный стеноз – один из самых распространенных видов приобретенных пороков сердца у взрослых. Около 2 % людей старше 65 лет и 4 % людей старше 85 лет страдают данной патологией. Одной из частых причин развития аортального стеноза является лучевая терапия с облучением средостения по поводу злокачественных новообразований, локализующихся в области грудной клетки. По данным Американского общества клинической онкологии, сердечно-сосудистые осложнения имеют тенденцию к развитию у 10–30 % пациентов, получающих лучевую терапию, обычно после среднего периода наблюдения от 5 до 10 лет. Среди сердечно-сосудистых осложнений лучевой терапии клапанные болезни составляют около 80 %, и значительная их часть представлена аортальным стенозом. Лучевое воздействие приводит к позднему рубцеванию, фиброзному утолщению, ретракции и кальцификации створок аортального клапана, что способствует ограничению их движения и, как следствие, сужению отверстия аортального клапана. Средняя продолжительность жизни больных со стенозом аортального клапана после появления коронарной симптоматики или синкопальных состояний составляет примерно 3 года, а от начала проявлений застойной сердечной недостаточности – около полутора лет. Протезирование аортального клапана – единственный эффективный и радикальный метод лечения пациентов с аортальным стенозом, позволяющий улучшить состояние и продлить жизнь больного. Транскатетерные методы протезирования аортального клапана являются методом выбора в лечении данной категории больных.

**Ключевые слова:** аортальный стеноз, протезирование аортального клапана, транскатетерное протезирование аортального клапана

**Для цитирования:** Ахобеков А.А., Зейналова П.А., Рябухина Ю.Е., Чекини Д.А. Транскатетерное протезирование при постлучевом аортальном стенозе: обзор литературы. MD-Onco 2023;3(4):35–40. <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2023-3-4-35-40>

## TRANSCATHETER PROSTHETICS IN POST-RADIATION AORTIC STENOSIS: A REVIEW OF LITERATURE

A.A. Akhobekov<sup>1</sup>, P.A. Zeynalova<sup>1,2</sup>, Yu.E. Ryabukhina<sup>1</sup>, D.A. Chekini<sup>1</sup>

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

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

**Contacts:** Albert Amalievich Akhobekov [alber-t7@mail.ru](mailto:alber-t7@mail.ru)

Aortic stenosis belongs to the most common acquired cardiac defects in adults, affecting about 2 % of those over 65 years old and 4 % of those over 85 years old. One of the common causes of aortic stenosis is radiation therapy of the mediastinum for malignant neoplasms localised in the thorax. According to the American Society of Clinical Oncology, 10–30 % of patients receiving radiation therapy tend to develop cardiovascular complications, usually after an average follow-up period of 5 to 10 years. About 80 % of cardiovascular complications of radiation therapy are valve diseases, aortic stenosis accounting for a significant part of them. Radiation causes late cicatrisation, fibrous thickening, retraction and calcification of aortic valve cusps, contributing to the restriction of their movement and therefore to the narrowing of the aortic valve orifice.

Patients with aortic valve stenosis have an average lifespan of about 3 years after coronary symptoms or syncopal conditions appear, and about 1.5 years after congestive heart failure begins to manifest. Aortic valve prosthetics is the sole effective and radical treatment



method for patients with aortic valve stenosis that allows to improve their condition and prolong their life. Transcatheter aortic valve prosthetics are the treatment of choice in this category of patients.

**Keywords:** aortic stenosis, aortic valve prosthetics, transcatheter aortic valve prosthetics

**For citation:** Akhobekov A.A., Zeynalova P.A., Ryabukhina Yu.E., Chekini D.A. Transcatheter prosthetics in post-radiation aortic stenosis: a review of literature. MD-Onco 2023;3(4):35–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2023-3-4-35-40>

## ВВЕДЕНИЕ

Аортальный стеноз – один из самых распространенных видов приобретенных пороков сердца у взрослых, характеризующийся сужением выводного отдела аорты за счет срачивания створок ее клапана, препятствующим нормальному току крови из левого желудочка в аорту. Около 2 % людей старше 65 лет и 4 % людей старше 85 лет страдают данной патологией [1]. Чаще всего причиной развития аортального стеноза является возрастная кальциноз трехстворчатого или врожденного двустворчатого аортального клапана. Нередко аортальный стеноз становится следствием ревматической болезни сердца. Значительно реже аортальный стеноз встречается как осложнение у пациентов с хронической почечной недостаточностью, системной красной волчанкой, сахарным диабетом и болезнью Педжета [2].

Особое место среди причин развития аортального стеноза занимает лучевая терапия (ЛТ) с облучением средостения по поводу злокачественных новообразований, локализующихся в области грудной клетки. По данным Американского общества клинической онкологии, сердечно-сосудистые осложнения имеют тенденцию к развитию у 10–30 % пациентов, получающих ЛТ, обычно после среднего периода наблюдения от 5 до 10 лет. Среди сердечно-сосудистых осложнений ЛТ клапанные болезни составляют около 80 %, значительная их часть представлена аортальным стенозом. Лучевое воздействие приводит к позднему рубцеванию, фиброзному утолщению, ретракции и кальцификации створок аортального клапана, что способствует ограничению их движения и, как следствие, сужению отверстия аортального клапана [3, 4].

Коррекция порока показана симптомным пациентам с тяжелым, высокоградиентным аортальным стенозом (средний градиент  $\geq 40$  мм рт.ст. или пиковая скорость  $\geq 4,0$  м/с), а также некоторым симптомным пациентам со средним градиентом  $< 40$  мм рт.ст. Важно подчеркнуть, что даже в случаях бессимптомного течения порока при высокоградиентом аортальном стенозе необходимо рассматривать возможность проведения коррекции порока аортального клапана. Это связано с высоким риском развития фатальных сердечно-сосудистых событий в течение 2 лет после выявления тяжелого аортального стеноза даже при его бессимптомном течении, особенно у пожилых больных. Средняя продолжительность жизни больных

со стенозом аортального клапана после появления коронарной симптоматики или синкопальных состояний составляет примерно 3 года, а от начала проявлений застойной сердечной недостаточности – около полутора лет [5].

Протезирование аортального клапана является единственным эффективным и радикальным методом лечения пациентов с аортальным стенозом, призванным улучшить состояние и продлить жизнь больного.

## ТРАНСКАТЕТЕРНАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА: ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ, МЕТОДИКА ОПЕРАЦИИ

Существуют хирургические и транскатетерные методы протезирования аортального клапана.

Поскольку большинство пациентов с данной патологией относятся к категории людей пожилого возраста, часто встречаются пациенты высокого хирургического риска и неоперабельные из-за тяжести состояния.

Перед проведением транскатетерной имплантации аортального клапана кроме стандартного предоперационного обследования, коронарографии и эхокардиографии в обязательном порядке выполняется мультиспиральная компьютерная ангиография грудной аорты и сердца с кардиосинхронизацией, а также брюшной аорты и подвздошно-бедренных сегментов [6].

Существуют различные доступы для проведения транскатетерного протезирования аортального клапана – трансапикальный, трансфеморальный и через подключичную артерию.

Транскадетерная имплантация аортального клапана через трансфеморальный доступ разработана в Европе и впервые апробирована 16 апреля 2002 г. профессором А. Крибье (Alain Cribier) в госпитале Charles Nicolle во Франции. Был успешно использован чресперегородочный доступ у больного, которому вследствие высокой степени операционного риска было отказано во вмешательстве на открытом сердце [7]. В дальнейшем данную технику доработали, а также модернизировали систему доставки протез-стенга.

В США данная методика получила одобрение Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) в ноябре 2011 г. для использования у неоперабельных больных, а в октябре 2012 г. – для применения у пациентов с высоким хирургическим риском. В настоящее время самыми часто используемыми устройствами для

транскатетерного протезирования аортального клапана являются CoreValve от компании Medtronic (трехстворчатый клапан из бычьего перикарда на каркасе, представляющем собой саморасширяющийся нитиноловый стент) и Edwards Sapien (трехстворчатый клапан из бычьего перикарда, монтированный на стальном кольце, который расширяется баллонным катетером) [8].

Результаты клинического исследования PARTNER (The Placement of AoRtic TRaNsCatheter valves) за годичный период продемонстрировали значительное снижение частоты смерти среди пациентов с противопоказаниями к хирургическому лечению, которым было выполнено транскатетерное протезирование аортального клапана, по сравнению с пациентами, получавшими стандартную консервативную терапию. Первичной конечной точкой был признан уровень смертности из-за всех причин в течение периода исследования. В исследовании приняли участие 358 пациентов с аортальным стенозом, проходившие лечение в 21 медицинском центре. Пациентов, рандомизированных в группу стандартной терапии, вели в соответствии с выжидательной тактикой, включающей медикаментозную терапию и баллонную вальвулопластику аортального клапана, способную обеспечить временные клинические преимущества, но не повлиять на долгосрочные результаты. В конце годичного периода группа транскатетерной имплантации показала снижение частоты смерти от всех причин (30,7 % против 50,7 % в группе стандартной терапии) и снижение показателя по совокупной конечной точке, включающего смерть от всех причин и повторные госпитализации (42,5 % против 71,6 %). Среди выживших за год участников исследования частота симптомов со стороны сердца была достоверно ниже у пациентов, перенесших транскатетерную имплантацию, по сравнению с группой стандартной терапии (25,2 % против 58,0 %). Таким образом, снижение смертности на фоне применения транскатетерной имплантации делает эту методику наиболее подходящей для пациентов с противопоказаниями к оперативному вмешательству, а это около 30 % пациентов с тяжелыми симптоматическими формами аортального стеноза, которым операция противопоказана в связи с преклонным возрастом, наличием дисфункции желудочка и сопутствующих заболеваний [9].

В исследовании PARTNER 3 были проанализированы результаты хирургического лечения 1000 больных из 71 центра по всему миру. Пациенты были разделены на 2 группы: 497 подверглись хирургическому лечению стеноза аортального клапана, 503 – транскатетерной имплантации. Всем пациентам имплантированы баллонрасширяемые стенты SAPIEN 3. В обе группы были включены пациенты низкого хирургического риска. По результатам исследования частота

развития инсульта, смертность и случаи повторной госпитализации в течение года оказались меньше в группе пациентов, которым выполнялась транскатетерная имплантация аортального клапана (8,5 %), по сравнению с контрольной группой (15,1 %) [10].

Систематический обзор и метаанализ, выполненные С. Сао и соавт., показали, что результаты транскатетерного и хирургического протезирования аорты сопоставимы. В метаанализ были включены 1688 пациентов после транскатетерной имплантации аортального клапана и 1777 пациентов после хирургического протезирования аортального клапана. Так, в период наблюдения от 2 дней до 2 лет общая смертность среди пациентов после перечисленных операций достоверно не различалась и составила соответственно 7,5 и 6,9 % ( $p = 0,33$ ) – в течение 2 дней, 18,9 и 16 % ( $p = 0,55$ ) – в течение 12 мес, 28,8 и 30,1 % ( $p = 0,82$ ) – в течение периода >12 мес. Сердечно-сосудистая смертность также была сопоставима у пациентов обеих групп: 3,7 и 3,6 % ( $p = 0,69$ ) – в течение 2 дней, 12,8 и 11,3 % ( $p = 0,39$ ) – в течение 12 мес, 17,7 и 15,5 % ( $p = 0,22$ ) – в течение 2 лет. Однако пара- и трансальвулярная регургитация чаще развивались после транскатетерной имплантации – 7,8 % против 0,6 % при хирургическом протезировании аортального клапана ( $p = 0,001$ ). Также стоит отметить, что нарушения проводимости, требующие имплантации постоянной системы электрокардиостимуляции, достоверно чаще встречались после транскатетерной имплантации аортального клапана: 13,2 % против 3 % ( $p = 0,0003$ ) [11].

В регистр EORP TCVT включен 4571 пациент (средний возраст  $81,4 \pm 7,1$  года), подвергавшийся транскатетерной имплантации аортального клапана в 137 центрах из 10 стран Европы в 2011–2012 гг. [12]. Наиболее часто (74,2 %) применялся трансфеморальный метод, реже – трансапикальный (16,4 %) или подключичный (9,4 %). Смертность оказалась ниже при трансфеморальном (5,9 %,  $p < 0,01$ ), чем при трансапикальном (12,8 %) и подключичном (9,7 %) доступах. Внутригоспитальная летальность существенно не различалась при использовании клапана CoreValve (6,7 %) или SapienXT (7,9 %,  $p = 0,15$ ), однако имплантация постоянного электрокардиостимулятора чаще требовалась в первом случае (23,4 % против 6,0 %,  $p < 0,01$ ). По данным эхокардиографии аортальную регургитацию II степени обнаруживали у 7,7 % больных, III степени – у 1,3 %, чаще после применения клапана CoreValve ( $p < 0,01$ ).

В регистр FRANCE 2 включены 3933 пациента (средний возраст  $82,8 \pm 7$  лет), которым в 2010–2011 гг. в 34 центрах Франции проводили транскатетерную имплантацию искусственных аортальных клапанов SAPIEN (67 %) или CoreValve (33 %) [13]. Трансфеморальный подход использовался в 73 % случаев, трансапикальный – в 18 %, реже применялись другие пути

введения искусственного клапана. Процедура оказалась успешной у 97 % пациентов. Смертность в течение 30 дней, 6 мес и 1 года составила 9,5; 18 и 24,1 % соответственно и не зависела от модели клапана. Однако необходимость имплантации электрокардиостимулятора возникала в 12 % случаев после имплантации клапана SAPIEN и в 24 % случаев – CoreValve.

#### ТРАНСКАТЕТЕРНАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА У ПАЦИЕНТОВ С ПОСЛУЧЕВЫМ АОРТАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ

У пациентов с аортальным стенозом, связанным с радиационным облучением, хирургическая замена аортального клапана сопряжена с высоким риском периоперационных осложнений, так как фиброз средостения и кальцификация аорты, развивающиеся после ЛТ, делают хирургический подход более сложным. E. Donnellan и соавт. недавно сообщили о плохих клинических результатах у пациентов с предшествующей ЛТ, которые перенесли хирургическую замену аортального клапана. Транскатетерная имплантация аортального клапана является методом выбора для лечения порока у данной категории пациентов [4].

Сведения о результатах транскатетерной имплантации аортального клапана у пациентов после ЛТ достаточно скудны, несмотря на увеличение числа пациентов, которые в настоящее время проходят лечение с помощью данного подхода.

M. Dijos и соавт. в 2015 г. провели анализ результатов транскатетерной имплантации аортального клапана у 198 пациентов с тяжелым аортальным стенозом. У 9,6 % пациентов в анамнезе была ЛТ средостения. Сравнение исходных характеристик показало, что пациенты после ЛТ были моложе, чем остальные пациенты (68,3 года против 82,5 года,  $p < 0,05$ ), имели более низкий балл хирургического риска (Euroscore: 7,1 % против 21,8 %,  $p < 0,05$ ) и более высокую частоту фиброзных изменений грудной полости и «фарфоровой аорты» (52,6 % против 28,5 % ( $p < 0,05$ ) и 63,2 % против 10,6 % ( $p < 0,05$ ) соответственно). В обеих группах частота успешной имплантации была высокой – 94,7 и 83,3 % соответственно. Через 6 мес наблюдения общая смертность оказалась значительно ниже в группе пациентов с ЛТ в анамнезе (0 % против 18 %,  $p = 0,048$ ) [14].

В 2018 г. E. Donnellan и соавт. представили результаты транскатетерной имплантации у 98 пациентов с тяжелым радиационно-индуцированным аортальным стенозом. Смертность в течение 2 лет наблюдения составила 8 % [15].

N. Agrawal и соавт. в 2019 г. опубликовали результаты транскатетерной имплантации аортального клапана у 610 пациентов с тяжелым аортальным стенозом, прооперированных в период с 2012 по 2017 г. Из 610 па-

циентов, перенесших операцию по поводу симптоматического тяжелого аортального стеноза, у 75 была ЛТ в анамнезе. У большинства таких пациентов ранее был рак молочной железы (44 %), лимфома Ходжкина (31 %); средний период времени после ЛТ составил 19 лет. Пациенты наблюдались в среднем 17 мес. Смертность от всех причин через 17 мес наблюдения составила 17 %. У пациентов с предшествующей ЛТ была более высокая смертность от всех причин по сравнению с пациентами без ЛТ (29 % против 15 %,  $p < 0,01$ ) и выше частота больших кардиальных событий (57 % против 27 %,  $p < 0,001$ ). Пациенты с предшествующей ЛТ имели более высокую частоту фибрилляции предсердий (48 % против 2,4 %,  $p < 0,01$ ) и нарушений проводимости высокой степени (20 % против 9,1 %,  $p = 0,007$ ), потребовавших имплантации электрокардиостимулятора после транскатетерной имплантации аортального клапана. При многомерном пропорциональном анализе риска по Коксу наиболее сильными предикторами смерти оказались предшествующие ЛТ (отношение рисков (ОР) 2,07;  $p = 0,003$ ), плохая почечная функция (ОР 1,29;  $p < 0,001$ ) и послеоперационная анемия, требующая переливания крови (ОР 1,16;  $p = 0,001$ ) [16].

Авторы указывают на необходимость более тщательного отбора пациентов с ЛТ в анамнезе на транскатетерную имплантацию аортального клапана и их более углубленного обследования для снижения частоты периоперационных осложнений и смертности.

В другом исследовании D. Zhang и соавт. сравнивали безопасность и эффективность транскатетерного и хирургического протезирования аортального клапана у пациентов с постлучевым тяжелым аортальным стенозом. В каждую группу вошли 55 пациентов. Конечными точками были эхокардиографические и клинические результаты во время нахождения в стационаре, через 30 дней и через 1 год. У пациентов с транскатетерной имплантацией был более высокий балл хирургического риска, чем у пациентов с хирургической заменой аортального клапана (5,1 [3,2; 7,7] % против 1,6 [0,8; 2,6] %,  $p < 0,001$ ), и в анамнезе чаще отмечались фибрилляция предсердий (45,5 % против 12,7 %), хронические заболевания легких (47,3 % против 7,3 %), заболевания периферических артерий (38,2 % против 7,3 %) и сердечная недостаточность (58,2 % против 18,2 %). У пациентов после транскатетерной имплантации послеоперационная фибрилляция предсердий встречалась реже, чем у пациентов после хирургической замены аортального клапана (1,8 % против 27,3 %,  $p < 0,001$ ), а также короче была длительность пребывания в стационаре (4,0 [2,0; 5,0] дня против 6,0 [5,0; 8,0] дня,  $p < 0,001$ ). Тридцатидневная летальность была ниже в группе транскатетерной имплантации (1,8 % про-

тив 9,1 %,  $p = 0,001$ ). Летальность после 1 года наблюдения статистически не различалась в обеих группах и составила 16,4 и 10,9 % соответственно. Несмотря на более высокий хирургический риск у пациентов, которым выполнялась транскатетерная имплантация, послеоперационные результаты оказались лучше именно в этой группе, что подтверждает предпочтительность данной процедуры у такой тяжелой категории пациентов [17].

P. Guedeneu и соавт. были проанализированы данные 3675 пациентов с постлучевым аортальным стенозом, из которых 2170 (59,1 %) перенесли транскатетерное протезирование аортального клапана и 1505 (40,9 %) – хирургическое протезирование [18]. Несмотря на исходно более высокий «индекс хрупкости» и наличие таких факторов, как пожилой возраст и сопутствующие заболевания (хронические заболевания легких и почек), процедура транскатетерного протезирования аортального клапана продемонстрировала преимущество перед открытым вмешательством по таким показателям, как внутрибольничная летальность (отношение шансов (ОШ) 0,27; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,09–0,79), дыхательные осложнения (ОШ 0,25; 95 % ДИ 0,08–0,75) и значимые кровотечения (ОШ 0,35; 95 % ДИ 0,24–0,51), показав при этом более высокий риск имплантации постоянного кардиостимулятора.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Транскатетерная имплантация аортального клапана – высокоэффективный метод лечения аортального стеноза у неоперабельных пациентов, пациентов с высоким операционным риском, а также с пострadiационным аортальным стенозом. Увеличение продолжительности жизни пациентов, выживших после лечения злокачественных новообразований и получивших ЛТ, приводит к появлению большого числа пациентов с пострadiационным аортальным стенозом, которым требуется коррекция клапанного стеноза. С учетом больших рисков, связанных с хирургическим вмешательством, роль транскатетерной имплантации значительно возрастает. Транспротезная регургитация и парапротезные фистулы, сопровождавшие данные операции в самом начале, в настоящее время сведены к минимуму. Разные показатели выживаемости в представленных исследованиях обусловлены разной исходной тяжестью состояния пациентов, которые проходили транскатетерную имплантацию. Для повышения выживаемости и улучшения послеоперационных результатов необходимо проведение дальнейших исследований с выявлением более четких показаний и противопоказаний к выполнению транскатетерной имплантации аортального клапана у данной категории пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stewart B.F., Siscovick D., Lind B.K. et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(3):630–4. DOI: 10.1016/s0735-1097(96)00563-3
2. Егоров И.В. Вторичный кальциоз внутрисердечных структур. *Практикующий врач* 2010;1:13–20.  
Egorov I.V. Secondary calcification of intracardiac structures. *Praktikuyushiy vrach = Practicing Physician* 2010;1:13–20. (In Russ.).
3. Jaworski C., Mariani J.A., Wheeler G., Kaye D.M. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(23):2319–28. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.01.090
4. Donnellan E., Masri A., Johnston D.R. et al. Long-term outcomes of patients with mediastinal radiation-associated severe aortic stenosis and subsequent surgical aortic valve replacement: a matched cohort study. *J Am Heart Assoc* 2017;6(5):e005396. DOI: 10.1161/JAHA.116.005396
5. Рабочая группа по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальной хирургии (EACTS). Рекомендации ESC/EACTS 2017 по лечению клапанной болезни сердца. *Российский кардиологический журнал* 2018;(7):103–55. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-7-103-155  
The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2018;23(7):103–55. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-7-103-155
6. Терновой С.К., Никонова М.Э., Веселова Т.Н. и др. Мультиспиральная компьютерная томография в планировании транскатетерного протезирования аортального клапана. *Вестник рентгенологии и радиологии* 2011;4:18–23.  
Ternovoy S.K., Nikonova M.E., Veselova T.N. et al. Multislice computed tomography in planning of transcatheter aortic valve implantation. *Vestnik rentgenologii i radiologii = Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 2011;4:18–23. (In Russ.).
7. Cribier A., Eltchaninoff H., Bash A. et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002;106(24):3006–8. DOI: 10.1161/01.cir.0000047200.36165.b8
8. Chiam P.T., Ruiz C.E. Percutaneous transcatheter aortic valve implantation: evolution of the technology. *Am Heart J* 2009;157(2):229–42. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.10.003
9. Kodali S.K., Williams M.R., Smith C.R. et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2012;366(18):1686–95. DOI: 10.1056/NEJMoa1200384
10. Mack M.J., Leon M.B., Thourani V.H. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019;380(18):1695–705. DOI: 10.1056/NEJMoa1814052
11. Cao C., Ang S.C., Indraratna P. et al. Systematic review and meta-analysis of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *Ann Cardiothorac Surg* 2013;2(1):10–23. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2012.11.09
12. Di Mario, Eitchaninoff H., Moat N. et al. The 2011–12 pilot European Sentinel Registry of Transcatheter Aortic Valve Implantation:

- in-hospital results in 4,571 patients. *Euro Intervention* 2013;8(12):1362–71. DOI: 10.4244/EIJV8I12A209
13. Gilard M., Eltchaninoff H., Lung B. et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med* 2012;366(18):1705–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1114705
14. Dijos M., Reynaud A., Leroux L. et al. Efficacy and follow-up of transcatheter aortic valve implantation in patients with radiation-induced aortic stenosis. *Open Heart* 2015;2(1):e000252. DOI: 10.1136/openhrt-2015-000252
15. Donnellan E., Krishnaswamy A., Hutt-Centeno E. et al. Outcomes of patients with mediastinal radiation-associated severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Circulation* 2018;138(16):1752–4. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035514
16. Agrawal N., Kattel S., Waheed S. et al. Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement in cancer survivors treated with ionizing radiation. *Cardiooncology* 2019;5:8. DOI: 10.1186/s40959-019-0044-7
17. Zhang D., Guo W., Al-Hijji M.A. et al. Outcomes of patients with severe symptomatic aortic valve stenosis after chest radiation: transcatheter versus surgical aortic valve replacement. *J Am Heart Assoc* 2019;8(10):e012110. DOI: 10.1161/JAHA.119.012110
18. Guedeney P., Collet J.P. TAVR: A dazzling alternative to SAVR for patients with prior mediastinal radiation. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13(22):2667–9. DOI: 10.1016/j.jcin.2020.09.025

#### Вклад авторов

А.А. Ахобеков: разработка концепции и дизайна статьи, анализ публикаций по теме статьи, обработка материала, написание текста статьи;

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

Ю.Е. Рябухина, Д.А. Чекини: научное консультирование, редактирование статьи.

#### Authors' contributions

A.A. Akhobekov: development of the concept and design of the article, analysis of publications on the topic status, processing of material, article writing;

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

Yu.E. Ryabukhina, D.A. Chekini: scientific consulting, article editing.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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

Д.А. Чекини / D.A. Chekini: <https://orcid.org/0000-0001-8581-1328>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

Статья поступила: 06.10.2023. Принята к публикации: 30.10.2023.

Article submitted: 06.10.2023. Accepted for publication: 30.10.2023.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2023-3-4-41-47>

# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВА ПЕКОМЫ ОРБИТЫ В РЕЖИМЕ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РОБОТИЗИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ «КИБЕРНОЖ»

Ю.А. Герасимов<sup>1</sup>, Р.В. Москаленко<sup>1</sup>, В.А. Григоренко<sup>1, 2</sup>, И.В. Шилович<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ООО «ОнкоСтоп»; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 23, стр. 4;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

**Контакты:** Роман Владимирович Москаленко [r.moskalenko@oncostop.com](mailto:r.moskalenko@oncostop.com)

Статья посвящена описанию случая лечения рецидива пекомы орбиты правого глаза методом стереотаксической лучевой терапии, являющимся вариантом локального лечения. Проведена оценка эффективности терапии и отсроченной токсичности.

**Ключевые слова:** пеккома, опухоли из периваскулярных эпителиоидных клеток, стереотаксическая лучевая терапия, КиберНож

**Для цитирования:** Герасимов Ю.А., Москаленко Р.В., Григоренко В.А., Шилович И.В. Клинический случай лечения рецидива пекомы орбиты в режиме стереотаксической лучевой терапии с использованием роботизированной системы «КиберНож». MD-Onco 2023;3(4):41–7. <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2023-3-4-41-47>

## CLINICAL CASE OF TREATING A RECURRENCE OF ORBITAL PECOMA WITH A CYBERKNIFE ROBOTIC SYSTEM

Yu.A. Gerasimov<sup>1</sup>, R.V. Moskalenko<sup>1</sup>, V.A. Grigorenko<sup>1, 2</sup>, I.V. Shylovich<sup>1</sup>

<sup>1</sup>OncoStop LLC; Bld. 4, 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

<sup>2</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

**Contacts:** Roman Vladimirovich Moskalenko [r.moskalenko@oncostop.com](mailto:r.moskalenko@oncostop.com)

The article is devoted to the treatment of recurrent pecoma of the orbit of the right eye by stereotactic radiation therapy as a local treatment option. The effectiveness of treatment and delayed toxicity were evaluated.

**Keywords:** PEComa, tumors from perivascular epithelioid cells, stereotactic radiation therapy, CyberKnife

**For citation:** Gerasimov Yu.A., Moskalenko R.V., Grigorenko V.A., Shylovich I.V. Clinical case of treating a recurrence of orbital PEComa with a CyberKnife robotic System. MD-Onco 2023;3(4):41–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2023-3-4-41-47>

### ВВЕДЕНИЕ

Опухоли из периваскулярных эпителиоидных клеток (пекомы) представляют собой группу родственных мезенхимальных опухолей и опухолеподобных состояний, обнаруживаемых в различных органах и системах организма [1, 2]. Впервые такая опухоль была описана в 1943 г. [3].

Тип клеток, из которого происходят эти опухоли, остается неизвестным. В норме периваскулярные эпителиоидные клетки не существуют: название относится к характеристикам опухоли при исследовании под микроскопом [4].

Семейство пеком включает множество опухолей различных локализаций, которые являются гетерогенными. К группе пеком относят ангиомиолипому, светлоклеточную «сахарную» опухоль легкого, лимфангиолейомиоматоз, светлоклеточную миеломеланоцитарную опухоль круглой связки матки/серповидной связки печени, необычные опухоли других органов (поджелудочной железы, прямой кишки, брюшины, вульвы, сердца, орбиты) [5].

Определение злокачественного потенциала этих опухолей остается сложной задачей, хотя для этого был предложен ряд критериев, в частности размер

опухоли >5 см, митотическая активность – более 1 митоза в 50 полях зрения, некрозы в опухоли [2].

Среди взрослых пациентов пекомы чаще встречаются у женщин, в структуре пеком у детей не наблюдалось преобладания по гендеру. Потенциально это можно объяснить влиянием половых гормонов у взрослых [6]. Возможно сочетание пеком с туберозным склерозом, но данная клиническая ситуация встречается крайне редко [7, 8].

На сегодняшний день не существует клинических стандартов и протоколов лечения этой патологии. В основном имеются данные о хирургических вариантах лечения пеком. Также есть случаи успешного применения стратегий в виде сочетания хирургического метода с дистанционной лучевой и лекарственной терапией [9], однако радикальная резекция остается основным методом лечения, поскольку считается, что пекомы характеризуются устойчивостью к классической лучевой и химиотерапии [10].

Остается нерешенным вопрос о назначении системной терапии. Существуют работы, показывающие эффективность применения сиролимуса – за счет возможного наличия мутации в генах *TSC1* или *TSC2* в опухоли, которые могут привести к активации пути mTOR, что делает эффективной таргетную терапию у некоторых пациентов [4].

Одной из редких локализаций опухолей из периваскулярных эпителиоидных клеток можно считать орбиту глаза. На момент публикации в литературе представлено описание не более 10 клинических случаев развития пеком данной области, при этом описано всего 2 случая внутриглазного распространения пеком [6, 11].

Радикальное хирургическое лечение пеком орбиты сопряжено с высокими рисками потери органа зрения, что может приводить к значительному ухудшению качества жизни пациента.

Мы детально рассмотрим клинический случай рецидива пекомы правого глаза у мужчины, заболевшего в возрасте 33 лет.

#### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Пациент**, 1976 г. р., считает себя больным с 2009 г., когда появился птоз верхнего века правого глаза.

18.08.2010 по месту жительства проведено удаление опухоли. Гистологическое заключение: папиллярная гемангиома. По поводу рецидива 10.09.2015 в ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России выполнены транскутанная орбитотомия, удаление опухоли орбиты. По данным патоморфологического исследования – гемангиоэндотелиома.

Позднее, 22.11.2016, проведено иссечение остаточных фрагментов образования орбиты. Гистологическое заключение: пекома мягких тканей орбиты.

Пациент консультирован хирургом в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 17.01.2017: рекомендованы консультация лучевого терапевта, компьютерная томография лицевого скелета и шеи с контрастным усилением.

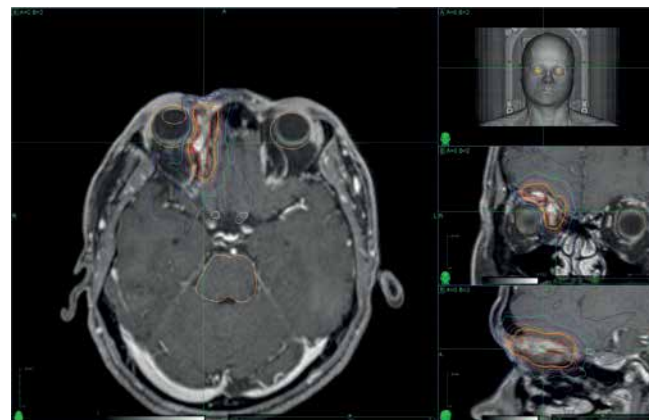
По данным компьютерной томографии шеи и лицевого скелета от 25.01.2017 в верхнемедиальных отделах правой орбиты, между медиальной и верхней глазодвигательной мышцей, определяются уплотнения на протяжении 16 × 6 мм, в передних отделах орбиты – до 7 × 6 мм. Выявленные изменения в правой орбите следует расценивать как остаточную опухоль.

С целью уточнения гистогенеза и степени злокачественности опухоли мягких тканей орбиты проведено иммуногистохимическое исследование с использованием антител к виментину, панцитокератину, EMA, десмину, S-100, CD31, CD34, CD99, Ki-67, HMB45, Melan A, GFAP, NFP, ALK, β-катенину, MSA, CD57, коллагену IV типа, CD68, CD163, H-caldesmon, calponin, Mitf, тирозиназе, NSE. Клетки опухоли экспрессируют виментин, MSA, CD99, S-100, Mitf, тирозиназу, NSE. В дисперсно рассеянных светлых клетках – экспрессия Melan A. Индекс пролиферативной активности Ki-67 – 5%. Экспрессия остальных маркеров отрицательная. Гистологическая структура и иммунофенотип опухоли соответствуют пекоме (светлоклеточная миеломеланоцитарная опухоль, монотипическая эпителиоидная ангиомиолипома).

**Заключение:** пекома мягких тканей.

С учетом ранее проведенного лечения пациенту в соответствии с решением консилиума ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России рекомендовано провести стереотаксическую лучевую терапию на аппарате «КиберНож».

07.02.2017 выполнена топометрическая магнитно-резонансная томография (МРТ) (рис. 1): на полученных



**Рис. 1.** Топометрическая магнитно-резонансная томография. Рецидивная опухоль правой орбиты (красный контур)  
**Fig. 1.** Topometric magnetic resonance imaging. Recurrent tumor of the right orbit (red contour)



Рис. 2. Дозиметрические характеристики плана лучевой терапии  
Fig. 2. Dosimetric characteristics of the radiotherapy plan

изображениях в верхнемедиальных отделах правой орбиты определяются участки патологической интенсивности магнитно-резонансного сигнала, неправильной формы, с неровными контурами, интенсивно накапливающие контрастный препарат после внутривенного введения, расположенные между верхней стенкой и верхней прямой мышцей глаза (размерами до 10 × 15 мм), в передних отделах орбиты (размерами до 5 × 7 × 5 мм), в средних отделах орбиты (размерами до 5 × 6 × 6 мм).

Заключение: МРТ-картина соответствует рецидиву/продолженному росту опухоли в правой орбите.

С 20.02.2017 по 22.02.2017 проведена стереотаксическая лучевая терапия на аппарате «КиберНож» на рецидивную опухоль правой орбиты (суммарная очаговая доза 12 Гр, разовая очаговая доза 36 Гр) (рис. 2). Пациент перенес лечение без острых лучевых реакций.

В дальнейшем пациент находился под динамическим наблюдением врача-офтальмолога и проходил МРТ-исследования головного мозга (рис. 3).

По данным МРТ от 05.02.2021 был выявлен рецидив образования правой орбиты с распространением на базальные отделы правой лобной доли головного

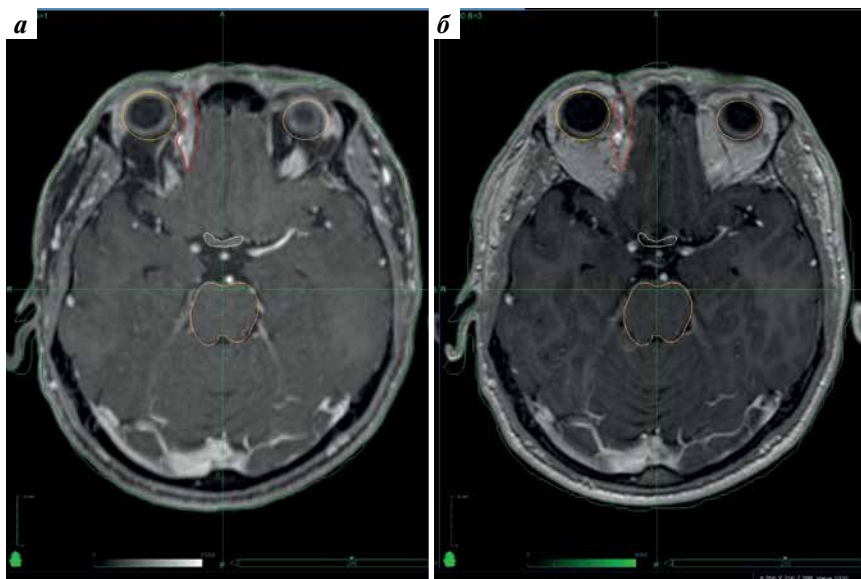
мозга (рис. 4, а). По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), головного мозга с аминокислотами: участки патологического накопления радиофармпрепарата в правой орбите и правой лобной доле головного мозга (рис. 4, б).

Пациент отказался от повторного хирургического вмешательства ввиду риска потери глаза. Консилиумом принято решение о проведении повторного курса стереотаксической лучевой терапии на аппарате «КиберНож».

МРТ-топометрия от 24.03.2021: веретенообразно утолщена медиальная прямая мышца OD, максимальная ширина на уровне брюшка – до 5,5 мм, диффузно накапливает контрастное вещество – более выражено по контуру; между медиальной прямой мышцей и верхнемедиальной стенкой орбиты – фрагмент опухоли аксиальным размером 10 × 7,5 мм, вертикальным – до 6,5 мм; на уровне крыши орбиты, между верхней прямой мышцей и крышей, – зона контрастирования 14 × 7 мм.

В основании правой лобной доли определяется зона отека или глиоза, преимущественно распростра-





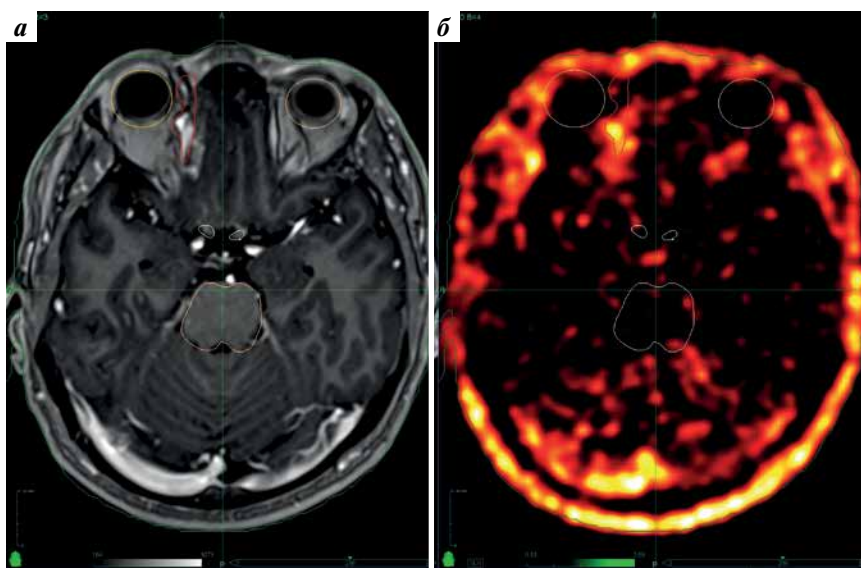
**Рис. 3.** Сравнительное контрольное исследование в системе Multiplan за 2020 г.

**Fig. 3.** Comparative control examination in the Multiplan system from 2020

няется на белое вещество, аксиальным размером  $34 \times 30$  мм, вертикальным – до 20 мм. При контрастном усилении определяются фокусы патологического контрастирования на уровне основания правой лобной доли, прилежащие широким основанием к крыше правой орбиты:  $14 \times 10$  мм,  $13 \times 9$  мм,  $16,6 \times 8,5$  мм,  $6 \times 3$  мм.

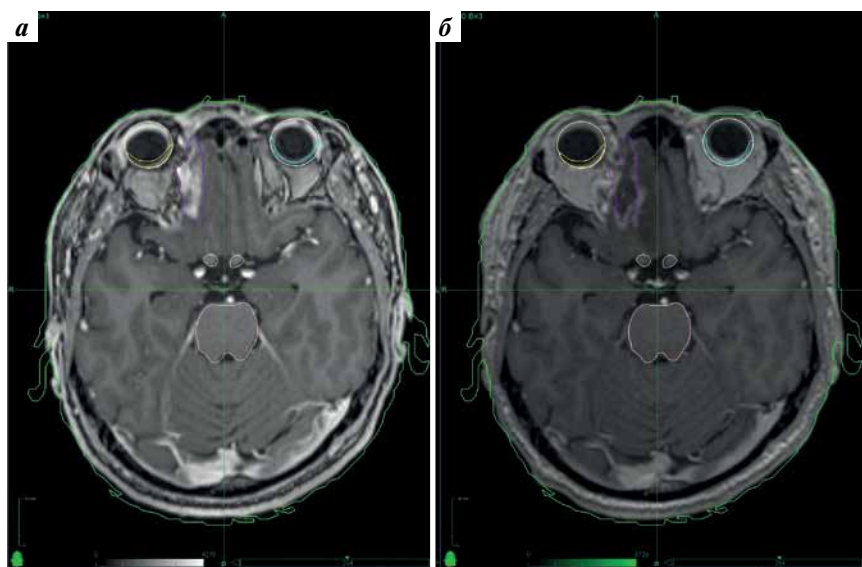
С 29.03.2021 по 02.04.2021 проведен повторный курс стереотаксической лучевой терапии на рецидивные опухолевые очаги (разовая очаговая доза 7 Гр, суммарная очаговая доза 35 Гр).

В дальнейшем проводилось динамическое наблюдение с выполнением контрольных МРТ головного мозга с контрастным усилением каждые 2 мес. Однако



**Рис. 4.** Контур ранее облученной рецидивной опухоли (красный цвет) и его соотношение с рецидивным образованием по данным магнитно-резонансной томографии от февраля 2021 г. (а) и позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, от марта 2021 г. (б)

**Fig. 4.** Contour of the previously irradiated recurrent tumor (red contour) and its relation to the recurrent tumor per magnetic resonance imaging data from February 2021 (а) and positron emission tomography-computed tomography from March 2021 (б)



**Рис. 5.** Контуры ранее облученной рецидивной опухоли (фиолетовый цвет) и их соотношение с участком радионекроза по данным магнитно-резонансной томографии от февраля 2022 г. (а) и от августа 2023 г. (б)

**Fig. 5.** Contours of the previously irradiated recurrent tumor (violet color) and their relation to the area of radiation necrosis per magnetic resonance imaging data from February 2022 (a) and August 2023 (b)

у пациента появились жалобы на головную боль. В январе 2022 г. был начат прием дексаметазона в дозе 4 мг внутримышечно.

По данным МРТ головного мозга с контрастным усилением от 23.02.2022: стабилизация заболевания (без признаков прогрессирования болезни); постлучевые изменения (постлучевой некроз) в области правой орбиты и в правой лобной доле головного мозга с перифокальным отеком.

По данным ПЭТ/КТ головного мозга с тирозином от 01.03.2022: без признаков метаболически активной опухоли в области правой орбиты и в правой лобной доле головного мозга; постлучевые изменения (постлучевой некроз) с перифокальным отеком. На серии компьютерных и реконструированных позитронно-эмиссионных томограмм головы определяется диффузно-очаговое повышенное накопление  $^{18}\text{F}$ -фторэтилтирозина без четких границ, в базальных отделах правой лобной доли, по верхнемедиальному контуру правой глазницы – до  $\text{SUV}_{\text{max}1} 1,28$ ,  $\text{SUV}_{\text{max}2} 1,52$ ,  $\text{SUV}_{\text{max}3} 2,17$  (ранее до  $\text{SUV}_{\text{max}1} 2,3$ ,  $\text{SUV}_{\text{max}2} 2,15$ ,  $\text{SUV}_{\text{max}3} 2,05$ ), что соответствует контрастнакапливающему компоненту по данным МРТ. При анализе количественных показателей TBR (tumor to brain ratio) в указанном отделе отмечается:  $\text{TBR}1 = 1,13$ ;  $\text{TBR}2 = 1,24$ ;  $\text{TBR}3 = 1,61$  (ранее  $\text{TBR}1 = 2,31$ ;  $\text{TBR}2 = 2,24$ ;  $\text{TBR}3 = 1,5$ ).

**Заключение:** при сравнении с ПЭТ/КТ от 09.03.2021 после лучевой терапии на фоне противоотечной терапии дексаметазоном отмечается положительная динамика в виде снижения уровня накопления  $^{18}\text{F}$ -фтор-

этилтирозина в правой орбите и правой лобной доле. С учетом динамики количественных показателей TBR вышеуказанные изменения в большей степени соответствуют постлучевым. Убедительных данных о наличии активной опухолевой ткани не получено.

В связи с наличием постлучевых изменений пациенту по решению консилиума ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России назначен бевацизумаб 7,5 мг/кг внутривенно капельно каждые 3 нед. С 28.04.2022 по 18.08.2022 проведено 6 курсов по схеме: бевацизумаб 7,5 мг/кг внутривенно в 1-й день каждые 3 нед.

По данным контрольной МРТ головного мозга отмечена положительная динамика в виде значительного уменьшения перифокального отека и уменьшения размеров постлучевых изменений.

При дальнейшем наблюдении отмечается регресс постлучевых изменений. Данных, указывающих на рецидив опухоли, не получено (рис. 5).

В декабре 2022 г. пациент потерял зрение на правый глаз. Осмотр офтальмолога выявил нисходящую атрофию зрительного нерва справа и отслойку сетчатки с обеих сторон.

При контрольном осмотре офтальмологом в январе 2023 г.: зрение слева сохранено, без отрицательной динамики.

На момент написания статьи (октябрь 2023 г.) пациент новых жалоб не предъявляет, чувствует себя удовлетворительно. Специальные методы лечения не проводятся.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Клиническое наблюдение, описанное в нашей статье, представляет интерес ввиду редкости данного типа опухоли, что создает сложности при определении тактики лечения таких пациентов.

Случай пациента неоднократно обсуждался совместно с врачами-хирургами опухолей головы и шеи, нейрохирургами, врачами-офтальмологами и врачами-химиотерапевтами по поводу рецидивов в 2017 и 2021 г. С учетом локализации в области орбиты и невозможности выполнения органосохранной радикальной операции был предложен вариант проведения стереотаксической лучевой терапии с высокими разовыми дозами для преодоления возможной радиорезистентности новообразований данного гистологического типа. Длительность локального контроля после стереотаксической лучевой терапии в 2017 и 2021 г. составила 48 и 30 мес соответственно, что может свидетельствовать о том, что высокие разовые и суммарные дозы, в отличие от классических режимов фракционирования, позволяют добиваться отсутствия опухолевого роста в течение большого периода времени.

В данном случае мы столкнулись с местно-рецидивирующим характером течения заболевания после 3 хирургических удалений опухоли в течение 6 лет (2010, 2015 и 2016 гг.), а также после курса стереотаксической лучевой терапии в 2017 г., что свидетельствует об агрессивном характере данной опухоли.

Проведение повторной стереотаксической лучевой терапии при рецидиве в 2021 г. было сопряжено с высокими рисками осложнений, в частности слепоты.

Пациент был ознакомлен со всеми возможными вариантами лечения – химиотерапевтическим, хирургическим, радиотерапевтическим. Наиболее радикальный вариант локального лечения – хирургический – был отвергнут пациентом ввиду калечащего, инвалидизирующего характера. В связи с отсутствием данных высокой степени доказательности об успешности проведения лекарственного лечения пеком этот вариант терапии также был отвергнут пациентом.

Со всеми рисками проведения повторной стереотаксической лучевой терапии пациент был ознакомлен и дал свое согласие. Слепота из-за атрофии зрительного нерва справа возникла спустя 20 мес после повторной лучевой терапии. Максимальная доза на правый зрительный нерв в 2017 г. составила 20,4 Гр, в 2021 г. – 34,75 Гр.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Как было сказано выше, возможности классической лучевой терапии как одного из относительно щадящих методов локального лечения ограничены радиорезистентностью опухоли, которую можно преодолеть путем подведения высоких доз ионизирующего излучения в режиме стереотаксической лучевой терапии. Представленный клинический случай демонстрирует, что этот метод является методом выбора (как альтернатива калечащим, инвалидизирующим операциям у пациентов с пеками данной локализации), который обеспечивает высокую степень локального контроля и удовлетворительное качество жизни.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Dougherty M.I., Payne S.C., Gupta A., Mattos J.L. et al. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the pterygopalatine fossa. *Clin Case Reports* 2020;8(3):553–8. DOI: 10.1002/ccr3.2676
2. Folpe A.L., Mentzel T., Lehr H.A. et al. Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin: a clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005;29(12):1558–75. DOI: 10.1097/01.pas.0000173232.22117.37
3. Apitz K. Die geschwulste und gewebmissbildungen der nierenrinde. II. Die mesenchymalen Neubildungen. *Virchows Arch* 1943;311:306–27.
4. Folpe A.L., Kwiatkowski D.J. Perivascular epithelioid cell neoplasms: pathology and pathogenesis. *Hum Pathol* 2010;41(1):1–15. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.05.011
5. Степанова Ю.А., Айвазян Х.А., Калинин Д.В. и др. Периваскулярная эпителиально-клеточная опухоль (ПЭКома) поджелудочной железы с метастазами в печень: клиническое наблюдение и обзор литературы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2023;33(2):105–19. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-2-105-119  
Stepanova Yu.A., Ayvazyan K.A., Kalinin D.V. et al. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) with liver metastasis: a case report and literature review. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, kolo-proktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology* 2023;33(2):105–19. (In Russ). DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-2-105-119
6. Alaggio R., Cecchetto G., Martignoni G. et al. Malignant perivascular epithelioid cell tumor in children: description of a case and review of the literature. *J Pediatr Surg* 2012;47(6):e31–40. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.02.023
7. Aljneibi S.H., Aldhanhani A.A., Abuhaleeqa K., Pichi F. Orbital perivascular epithelioid cell tumor in a case of tuberos sclerososis. *Case Rep Ophthalmol* 2023;14(1):282–7. DOI: 10.1159/000530036
8. Martignoni G., Pea M., Reghellin D. et al. PEComas: the past, the present and the future. *Virchows Arch* 2008;452(2):119–32. DOI: 10.1007/s00428-007-0509-1
9. Назаренко А.В., Мусаев Э.Р., Медведев С.В. и др. Случай оценки эффективности неoadьювантного лучевого лечения больного пекомой параректальной клетчатки. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи* 2017;(1):42–5.  
Nazarenko A.V., Musaev E.R., Medvedev S.V. et al. A case of evaluation of the effectiveness of neoadjuvant radiotherapy in patient with pecoma of pararectal area. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhy = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2017;(1):42–5. (In Russ.)

10. Jia R., Jiang L., Zhou Y. et al. Clinical features of 18 perivascular epithelioid cell tumor cases. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(34):e21659.  
DOI: 10.1097/MD.00000000000021659

11. Feu-Basilio S., Matas J., Dotti-Boada M. et al. Orbital TFE3-rearranged perivascular epithelioid cell tumor: a case report and review of the literature. *Am J Dermatopathol* 2021;43(12):e263–e6.  
DOI: 10.1097/DAD.0000000000002023

#### Вклад авторов

Ю.А. Герасимов: редактирование и окончательное утверждение текста статьи;  
Р.В. Москаленко: обзор публикаций по теме статьи, перевод англоязычных источников литературы по теме статьи, написание текста рукописи;  
В.А. Григоренко: радиотерапевтическое лечение пациента, разработка концепции статьи;  
И.В. Шилович: подготовка иллюстрационного материала, редактирование и окончательное утверждение текста статьи.  
**Authors' contributions**  
Yu.A. Gerasimov: editing and final approval of the text of the article;  
R.V. Moskalenko: review of publication on the topic of the article, translation of English-language literature sources on the topic of the article, writing of the manuscript;  
V.A. Grigorenko: radiation therapy of patient, development of the concept of the article;  
I.V. Shylovich: preparative of the illustrative material, editing and final approval of the text of the article.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.А. Герасимов / Yu.A. Gerasimov: <https://orcid.org/0009-0005-7055-9429>  
Р.В. Москаленко / R.V. Moskalenko: <https://orcid.org/0009-0004-4997-5826>  
В.А. Григоренко / V.A. Grigorenko: <https://orcid.org/0000-0002-2391-4142>  
И.В. Шилович / I.V. Shylovich: <https://orcid.org/0009-0000-1754-8281>

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

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

**Соблюдение прав пациентов.** Пациентом было подписано информированное согласие на публикацию его данных.  
**Compliance with patient rights.** The patient gave written informed consent to the publication of his data.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2023-3-4-48-51>

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ, ВЫЗВАННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ ОСИМЕРТИНИБОМ И БЕВАЦИЗУМАБОМ

П.А. Зейналова<sup>1,2</sup>, Е.В. Альбицкая<sup>1</sup>, Д.А. Чекини<sup>1</sup>, А.А. Ахобеков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

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

**Контакты:** Альберт Амалиевич Ахобеков [alber-t7@mail.ru](mailto:alber-t7@mail.ru)

Онкологические и сердечно-сосудистые заболевания являются основными причинами смертности, причем наблюдается тенденция к росту заболеваемости данными патологиями с учетом старения населения. Благодаря внедрению высокоэффективных схем противоопухолевой терапии выживаемость пациентов с онкологическими заболеваниями значительно выросла за последние десятилетия. Смертность у онкологических пациентов, получивших эффективное лечение, во многих случаях обусловлена сердечно-сосудистыми событиями, возникающими как следствие агрессивного противоопухолевого лечения или ранее существовавших хронических сердечно-сосудистых заболеваний. Из сердечно-сосудистых осложнений, развившихся как на фоне активного лечения злокачественного новообразования, так и в отдаленном периоде, в литературе чаще всего упоминается сердечная недостаточность.

Приводим клинический случай успешной диагностики и лечения тяжелой сердечной недостаточности, вызванной противоопухолевой терапией бевацизумабом и осимертинибом, у пациентки с раком верхней доли правого легкого и метастазами в головной мозг.

**Ключевые слова:** противоопухолевая терапия, кардиотоксичность, кардиоонкология, рак

**Для цитирования:** Зейналова П.А., Альбицкая Е.В., Чекини Д.А., Ахобеков А.А. Клинический случай кардиотоксичности, вызванной противоопухолевой терапией осимертинибом и бевацизумабом. MD-Onco 2023;3(4):48–51. <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2023-3-4-48-51>

### A CLINICAL CASE OF CARDIOTOXICITY CAUSED BY ANTITUMOR THERAPY WITH OSIMERTINIB AND BEVACIZUMAB

P.A. Zeynalova<sup>1,2</sup>, E.V. Albitskaya<sup>1</sup>, D.A. Chekini<sup>1</sup>, A.A. Akhobekov<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Department 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

**Contacts:** Albert Amalieovich Akhobekov [alber-t7@mail.ru](mailto:alber-t7@mail.ru)

Oncological and cardiovascular diseases are the main causes of mortality worldwide. The rate of these pathologies tends to increase as the population ages. The implementation of highly effective therapeutic schemes has led to a significant increase in the survival rate of oncology patients over the last decades. In many cases, the mortality rate in oncology patients who underwent effective treatment is caused by cardiovascular events arising as a consequence of aggressive antitumor treatment or pre-existing chronic cardiovascular diseases. Among cardiovascular complications that developed both during active treatment of the malignant neoplasm and in the longer term, literature most often mentions cardiac insufficiency.

We present a clinical case of successful diagnosis and treatment of severe heart insufficiency caused by antitumor therapy with bevacizumab and osimertinib in a patient with cancer of the upper lobe of the right lung and metastases into the brain.

**Keywords:** antitumor therapy, cardiotoxicity, cardio-oncology, cancer

**For citation:** Zeynalova P.A., Albitskaya E.V., Chekini D.A., Akhobekov A.A. A clinical case of cardiotoxicity caused by antitumor therapy with osimertinib and bevacizumab. MD-Onco 2023;3(4):48–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2023-3-4-48-51>

## ВВЕДЕНИЕ

Осимертиниб – необратимый ингибитор тирозинкиназы EGFR 3-го поколения, предназначенный для ингибирования как активирующих мутаций в гене EGFR, так и мутации резистентности T790M, и обладающий клинической активностью в отношении метастазов в центральной нервной системе. В нескольких исследованиях была выявлена кардиотоксичность осимертиниба в виде снижения фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [1, 2].

Комбинация осимертиниба и бевацизумаба при немелкоклеточном раке легкого с мутацией в гене EGFR с метастазами в центральной нервной системе показала свою высокую эффективность.

Бевацизумаб представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела, которые избирательно связываются и нейтрализуют биологическую активность человеческого фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF). Основные побочные эффекты бевацизумаба со стороны сердечно-сосудистой системы включают гипертензию, венозную и артериальную тромбоземболию [3]. Примерно в 2–4 % случаев бевацизумаб вызывает обратимую кардиомиопатию и дисфункцию ЛЖ, даже у пациентов без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний [4].

Своевременное выявление осложнений и раннее начало медикаментозной терапии, предусмотренной рекомендациями Европейского общества кардиологов по кардиоонкологии [5], наряду с отменой осимертиниба и бевацизумаба имеют решающее значение для эффективного лечения кардиотоксичности, вызванной осимертинибом и бевацизумабом.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

*Пациентка, 55 лет, наблюдается в Клиническом госпитале «Лапино». Диагноз: рак верхней доли левого легкого pT1c pN0(0/10) pL0 pV0 M0; стадия IA3; состояние после хирургического лечения 09.07.2018. Гистологически: умеренно дифференцированная аденокарцинома. Прогрессирование в 2020 г. – метастазы в головной мозг, по поводу чего проведена стереотаксическая лучевая терапия. Прогрессирование в виде появления метастазов в печени и роста очагов в печени зарегистрировано через год – в ноябре 2021 г.*

*Стереотаксическая лучевая терапия была проведена в Германии в мае и ноябре 2020 г. на фоне модификации бевацизумабом. При молекулярно-генетическом исследовании выявлена мутация в экзоне 19 гена EGFR, что стало показанием к назначению осимертиниба по 80 мг внутрь ежедневно. На фоне приема осимертиниба по рекомендации зарубежных специалистов продолжено проведение радиомодификации бевацизумабом – 7,5 мг/кг. С ноября 2021 г. по апрель 2022 г. проведено 10 курсов терапии комбинацией бевацизумаба и осимертиниба со стабилизацией за-*

*болевания. В связи с достигнутым эффектом введение бевацизумаба прекращено; продолжен прием осимертиниба. Однако при обследовании в январе 2023 г. выявлено прогрессирование заболевания в виде увеличения размеров метастаза с нарастанием перифокального отека в левой верхнетеменной области; кортикальный очаг в левой парацентральной доле регрессировал, новых очагов не обнаружено.*

*Пациентка повторно проконсультирована онкологом в Германии: рекомендовано возобновить введение бевацизумаба на фоне продолжения приема осимертиниба. С 01.02.2023 начато введение бевацизумаба.*

*Через 1 мес от начала введения бевацизумаба пациентка предъявила жалобы на выраженную одышку при минимальной физической активности, выраженную слабость. По результатам полного контрольного обследования признаков прогрессирования не выявлено. Также не получено данных о наличии воспалительных изменений. Проведено кардиологическое обследование.*

*Электрокардиография от 22.02.2023: синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 90 уд/мин; без признаков ишемии миокарда.*

*Эхокардиография (Эхо-КГ) от 22.02.2023: конечный диастолический объем – 110 мл, глобальная сократимость ЛЖ снижена, ФВ – 26 %; на фоне диффузного снижения глобальной сократимости ЛЖ четких данных, указывающих на нарушение локальной сократимости, не выявлено; митральная регургитация II–III степени, трикуспидальная регургитация III степени; эхо-признаки легочной гипертензии, систолическое давление в легочной артерии – 49 мм рт. ст.; незначительное количество жидкости в полости перикарда.*

*Выполнено ультразвуковое исследование сердца GLS (измерение глобальной продольной деформации).*

*Уровень тропонина I – 0 нмоль/л, натрийуретического пептида – 620 пг/мл.*

*Случай пациентки обсужден на кардиоонкологическом консилиуме: с учетом клинически значимого тяжелого снижения ФВ ЛЖ по данным Эхо-КГ на фоне применения потенциально кардиотоксичных препаратов в настоящее время рекомендовано временно прервать прием осимертиниба и введение бевацизумаба. Назначена оптимальная кардиотропная терапия: карведилол 6,25 мг 2 раза в сутки, юперо 50 мг 2 раза в сутки, инспра 50 мг 1 раз в сутки, диувер 10 мг 1 раз в сутки, форсига 10 мг 1 раз в сутки, липримар 10 мг 1 раз в сутки, предуктал 80 мг 1 раз в сутки.*

*При контрольной Эхо-КГ через 10 дней (02.03.2023): конечный диастолический объем – 104 мл, глобальная сократимость ЛЖ снижена, визуально ФВ – 42–43 %; на фоне диффузного снижения глобальной сократимости ЛЖ четких данных, указывающих на нарушение локальной сократимости, не выявлено; митральная регургитация II степени, трикуспидальная регургитация I–II степени; эхо-признаки легочной гипертензии, систо-*

лическое давление в легочной артерии – 40 мм рт. ст. При сравнении с исследованием от 22.02.2023 отмечается положительная динамика в виде улучшения ФВ, уменьшения степени легочной гипертензии, степени митральной и трикуспидальной регургитации.

Клинически отмечается значимое улучшение состояния в виде исчезновения одышки, кашля, уменьшения степени выраженности слабости.

Для исключения ишемического генеза миокардиальной дисфункции 09.03.2023 проведена мультиспиральная компьютерная томография с определением индекса коронарного кальция: кальциевый индекс коронарных артерий CaScore – 0 ед., низкий кардиоваскулярный риск по шкале Agatston.

Эхо-КГ от 09.03.2023: глобальная сократимость ЛЖ снижена, ФВ – 47 %; четких данных, указывающих на нарушение локальной сократимости ЛЖ, не выявлено. Выполнено ультразвуковое исследование сердца GLS (измерение глобальной продольной деформации) в динамике.

Уровень натрийуретического пептида – 130 пг/мл.

Случай пациентки повторно обсужден на кардиологическом консилиуме: с учетом клинического улучшения, отсутствия симптомов сердечной недостаточности, улучшения сократительной функции миокарда ЛЖ, нормализации уровня натрийуретического пептида принято решение о продолжении противоопухолевой терапии – осимертиниб по 80 мг внутрь ежедневно + бевацизумаб 7,5 мг/кг внутривенно капельно 1 раз в 3 нед. Противоопухолевая терапия проводится на фоне продолжения кардиотропного лечения, кроме того, в день инфузии бевацизумаба реко-

мендовано введение с кардиопротекторной целью неоптона – 4 гр внутривенно капельно.

Пациентка регулярно проходит комплексное кардиологическое обследование: электрокардиография, Эхо-КГ, определение уровней тропонина I, натрийуретического пептида, консультация кардиолога каждые 3 мес. Признаков кардиотоксичности не наблюдается, противоопухолевую терапию переносит удовлетворительно.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как и в случае с другими противоопухолевыми препаратами, патогенез дисфункции ЛЖ на фоне лечения осимертинибом и бевацизумабом неизвестен. Предполагаются несколько механизмов развития нежелательных явлений, включая образование свободных радикалов в миокарде и воспалительных цитокинов с последующей сердечной дисфункцией и застойной сердечной недостаточностью. С целью профилактики и своевременного лечения нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы при использовании кардиотоксичных противоопухолевых препаратов необходима первоначальная стратификация сердечно-сосудистого риска, а также серийное обследование сердечно-сосудистой системы [5].

В данном клиническом наблюдении продемонстрирован эффективный мультидисциплинарный подход к лечению пациентки с подтвержденным онкологическим диагнозом, столкнувшейся с кардиотоксичностью на фоне приема жизненно необходимых противоопухолевых препаратов. Своевременное выявление и правильная кардиотропная терапия позволили безопасно продолжить эффективную противоопухолевую терапию.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Soria J.C., Ohe Y., Vansteenkiste J. et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378(2):113–25. DOI: 10.1056/NEJMoa1713137
2. Ewer M.S., Tekumalla S.H., Walding A., Atuah K.N. Cardiac safety of osimertinib: a review of data *J Clin Oncol* 2021;39(4):328–37. DOI: 10.1200/JCO.20.01171
3. Ferrara N., Hillan K.J., Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;333(2):328–35. DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.05.132
4. Economopoulou P., Kotsakis A., Kapiris I., Kentepozidis N. Cancer therapy and cardiovascular risk: focus on bevacizumab. *Cancer Manag Res* 2015;7:133–43. DOI: 10.2147/CMAR.S77400
5. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S. et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2022;43(41):4229–361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244

#### Вклад авторов

П.А. Зейналова: научное консультирование, редактирование статьи;

Е.В. Альбицкая: проведение диагностического исследования (эхокардиографии);

Д.А. Чекини, А.А. Ахобеков: непосредственная работа с пациенткой, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи. Authors' contributions

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

E.V. Albitskaya: conducting a diagnostic study (echocardiography);

D.A. Chekini, A.A. Akhobekov: direct work with the patient, analysis of publications on the topic of the article, article writing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

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

Д.А. Чекини / D.A. Chekini: <https://orcid.org/0000-0001-8581-1328>

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

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов.** Пациенткой было подписано информированное согласие на публикацию ее данных.

**Compliance with patient rights.** The patient gave written informed consent to the publication of his data.

**Статья поступила:** 27.10.2023. **Принята к публикации:** 20.11.2023.

**Article submitted:** 27.10.2023. **Accepted for publication:** 20.11.2023.



DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2023-3-4-52-59>

# ПРИМЕНЕНИЕ ВЕНОВЕНОЗНОЙ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ МЕМБРАННОЙ ОКСИГЕНАЦИИ У ПАЦИЕНТКИ С ТЯЖЕЛЫМ ОСТРЫМ РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ И ПЕРИИНТУБАЦИОННОЙ ОСТАНОВКОЙ СЕРДЦА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

А.В. Осколков<sup>1</sup>, М.В. Антонец<sup>1</sup>, П.М. Багдасарян<sup>1</sup>, Г.А. Овсянников<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

<sup>2</sup>Клинический госпиталь «Лакhta» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 197229 Санкт-Петербург, Лакhtинский пр-кт, 100а

**Контакты:** Артем Владимирович Осколков [a.oskolkov@mcclinics.ru](mailto:a.oskolkov@mcclinics.ru)

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) – жизнеугрожающая форма дыхательной недостаточности, которая может возникнуть у людей любого возраста и на которую приходится примерно 10 % всех госпитализаций в отделения интенсивной терапии. Краеугольным камнем лечения тяжелых форм данного состояния остается протективная искусственная вентиляция легких, но у пациентов с исходной гипоксией и/или гипотензией интубация трахеи сопряжена с риском значительных гемодинамических нарушений. Смертность от тяжелых форм ОРДС по-прежнему высока.

Пандемия COVID-19 привела к расширению использования врачами всего мира таких методик респираторной поддержки, как высокопоточная назальная оксигенотерапия и неинвазивная искусственная вентиляция легких, необходимость применения которых предложено использовать как один из классифицирующих признаков ОРДС в дополнение к Берлинским критериям.

При неэффективности респираторной терапии для осуществления газообмена и снижения нежелательных эффектов высокого давления в дыхательных путях применяется веновенозная экстракорпоральная мембранная оксигенация. Успешность ее проведения во многом определяется оптимальным временем инициации процедуры. Выполнение данной методики сопряжено с целым рядом осложнений (кровотечение, тромбозы, сепсис и др.). Для эффективного лечения ОРДС необходимо привлечение большого объема ресурсов и наличие обученного персонала.

**Ключевые слова:** острый респираторный дистресс-синдром, вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация, сепсис, остановка сердца

**Для цитирования:** Осколков А.В., Антонец М.В., Багдасарян П.М., Овсянников Г.А. Применение веновенозной экстракорпоральной мембранной оксигенации у пациентки с тяжелым острым респираторным дистресс-синдромом и перинтубационной остановкой сердца. Клиническое наблюдение. MD-Onco 2023;3(4):52–9. <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2023-3-4-52-59>

## USE OF VENO-VENOUS EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION IN A FEMALE PATIENT WITH SEVERE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AND PERI-INTUBATION CARDIAC ARREST. CLINICAL OBSERVATION

A.V. Oskolkov<sup>1</sup>, M.V. Antonets<sup>1</sup>, P.M. Bagdasaryan<sup>1</sup>, G.A. Ovsyannikov<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Clinical Hospital “Lakhta” of the “Mother and Child” Group of companies; 100a Lakhtinskiy Ave., St. Peterburg 197229, Russia

**Contacts:** Artem Vladimirovich Oskolkov [a.oskolkov@mcclinics.ru](mailto:a.oskolkov@mcclinics.ru)

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a life-threatening form of respiratory failure which can occur in people of any age. It comprises about 10 % of all admissions in intensive care units. The cornerstone of treatment of severe forms of this disorder is protective mechanical ventilation but in patients with initial hypoxia and/or hypotension tracheal intubation is associated with the risk of significant hemodynamic abnormalities. Mortality from severe forms of ARDS remains high.

COVID-19 pandemic led to worldwide wider use of such techniques of respiratory support as high-flow nasal oxygen therapy and non-invasive ventilation, the necessity of which is proposed to be used as one of classifying signs of ARDS in addition to the Berlin criteria. If the respiratory therapy is ineffective, veno-venous extracorporeal membrane oxygenation is used for gaseous exchange and decreasing undesirable effects of high pressure in the respiratory pathways. The success of its application strongly depends on the optimal timing of its initialization. The performance of this technique is associated with a number of complications (hemorrhage, thrombosis, sepsis, etc.). Effective treatment of ARDS requires utilization of a large amount of resources and educated staff.

**Key words:** acute respiratory distress syndrome, veno-venous extracorporeal membrane oxygenation, sepsis, cardiac arrest

**For citation:** Oskolkov A.V., Antonets M.V., Bagdasaryan P.M., Ovsyannikov G.A. Use of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation in a female patient with severe acute respiratory distress syndrome and peri-intubation cardiac arrest. Clinical observation. MD-Onco 2023;3(4):52–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2023-3-4-52-59>

## ВВЕДЕНИЕ

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) – острое воспалительное поражение легких, связанное с повышенной проницаемостью легочных сосудов, увеличением массы легких и потерей воздушности легочной ткани [1].

Инструментальными и лабораторными признаками ОРДС являются артериальная гипоксемия и двусторонние затемнения, фиксируемые рентгенологически. Эти проявления связаны с усилением шунтирования, увеличением альвеолярного мертвого пространства и снижением податливости легких [2].

В зависимости от тяжести поражения легочной ткани, фенотипа ОРДС, возможностей, которыми располагает медицинское учреждение, и даже личной приверженности лечащего врача пациенты в настоящее время могут получать респираторную поддержку довольно широкого спектра – от подачи увлажненного кислорода до самых сложных экстракорпоральных методик. В последнее десятилетие в клиническую практику были внедрены высокопоточная назальная оксигенотерапия и неинвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Отражая последние тенденции в респираторной медицине в аспектах диагностики и лечения, эксперты модифицировали Берлинские (2012 г.) и ввели новые расширенные определения ОРДС. Предложено группировать пациентов на интубированных и неинтубированных – тех, кому выполняются менее инвазивные методы лечения. Особое внимание уделено оказанию помощи в условиях ограниченных ресурсов [3].

Нерешенными вопросами остаются выбор стартового метода респираторной терапии в пограничных случаях, а также определение оптимального времени перевода пациента на управляемую ИВЛ [4]. У пациентов с гипоксической дыхательной недостаточностью высокопоточная назальная оксигенотерапия продемонстрировала снижение 90-дневной смертности и более высокий дыхательный комфорт [5], однако установлено, что откладывание интубации трахеи сопряжено с повышенными рисками летального исхода [6, 7]. Сама по себе процедура эндотрахеальной

интубации в условиях септического шока, часто сопровождающего ОРДС, связана с неблагоприятными гемодинамическими эффектами и требует от медицинского персонала соблюдения мер предосторожности [8, 9].

Завершившееся в 2018 г. и включившее 1015 пациентов мультицентровое исследование EOLIA не показало преимуществ в 60-дневной выживаемости при раннем начале экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) в сравнении с традиционной терапией, однако выполненная в качестве средства спасения при ОРДС, рефрактерном к протективной ИВЛ, экстракорпоральная оксигенация продемонстрировала свою эффективность [10].

Нами представлен клинический случай успешного применения веновенозной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ВВ-ЭКМО) у пациентки с тяжелым ОРДС и периинтубационной остановкой сердца. Термин “peri-intubation” широко представлен в англоязычной литературе и отсылает к угрожающим жизни событиям (коллапс, остановка сердца (peri-intubation cardiac arrest), аспирация и др.), которые случаются с пациентом до, во время и непосредственно после проведения интубации трахеи [11].

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

**Пациентка Ш., 32 лет, без значимой сопутствующей патологии в анамнезе, 08.01.2023** отметила общую слабость и кашель. Начиная со следующих суток был верифицирован подъем температуры тела до 39,5 °С, на непродолжительное время лихорадка купировалась приемом парацетамола. Резкое ухудшение состояния отмечено в ночь на 11.01.2023. Бригадой скорой медицинской помощи пациентка была доставлена в клинический госпиталь «Лакта» группы компаний «Мать и дитя» (Санкт-Петербург).

При поступлении в стационар пациентка предъявляла жалобы на кашель, выраженные одышку и слабость, кожный зуд. Обращали на себя внимание тяжелая дыхательная недостаточность с гипоксемией и акроцианозом, низкое насыщение гемоглобина кислородом ( $SpO_2$ ) – 84–86 % при дыхании атмосфер-



Рис. 1. Компьютерная томография (КТ) при поступлении в стационар. КТ-картина поражения легких: обширные участки инфильтративного уплотнения легочной ткани сливного характера в верхней доле справа, в левом легком – аналогичные инфильтративные изменения в S1, S2, S3, язычковых сегментах, левая нижняя доля поражена субтотально (отмечено стрелкой)

Fig. 1. Computed tomography (CT) at hospitalization. CT image of lung damage: large areas of infiltrative compaction of the lung tissue of confluent type in the upper lobe on the right, in the left lung – similar infiltrative changes in the S1, S2, S3, lingular lobes, the left lower lobe is affected subtotally (arrow)

ным воздухом, а также генерализованная петехиальная сыпь. По данным компьютерной томографии (КТ) легких имела место картина двусторонней полисегментарной пневмонии: обширные участки инфильтративного уплотнения легочной ткани сливного характера в верхней доле справа, в левом легком аналогичные инфильтративные изменения в S1, S2, S3, язычковых сегментах, левая нижняя доля поражена субтотально (рис. 1).

Ультразвуковое исследование не выявило значимых особенностей. По данным лабораторных тестов имели место лейкопения ( $3,1 \times 10^9/\text{мл}$ ) с палочкоядерным сдвигом до 20 %, повышение уровней С-реактивного белка до 356 мг/мл, интерлейкина 6 – до 18 270 пг/мл, прокальцитонина – до 9,62 нг/мл, лактата – до 3 ммоль/л. Результат полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2 отрицательный.

С клинико-лабораторной картиной двусторонней пневмонии и сепсиса пациентка госпитализирована в отделение анестезиологии и реанимации (ОАР). При поступлении в ОАР отмечались гипоксемия ( $\text{SpO}_2$  85 %), тахипноэ (до 34 дыхательных движений/мин), артериальная гипотензия (90/55 мм рт. ст.) и синусовая тахикардия (до 150 уд/мин). Начаты высокопоточная назальная оксигенотерапия с потоком 40 л/мин, фракцией кислорода во вдыхаемой смеси ( $\text{FiO}_2$ ) 85 %, инфузия норадреналина 0,04 мкг/кг/мин

под контролем мониторинга инвазивного артериального давления, эмпирическая антибактериальная терапия, инфузионная, гастропротективная терапия, профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Дальнейшая схема назначения антибактериальных препаратов корректировалась согласно данным микробиологических и генных методик идентификации инфекционного возбудителя.

На 2-е сутки госпитализации ввиду прогрессирования полиорганной недостаточности (рост дозировки норадреналина до 0,9 мкг/кг/мин, перевод пациентки на неинвазивную масочную вентиляцию) принято решение о начале управляемой ИВЛ. После интубации трахеи (использовались кетамин 100 мг, рокуроний 50 мг) на фоне тяжелой десатурации (снижение  $\text{SpO}_2$  до 40 %) зафиксирована брадикардия с переходом в фибрилляцию желудочков. Синусовый ритм восстановлен после проведения расширенных реанимационных мероприятий в течение 18 мин.

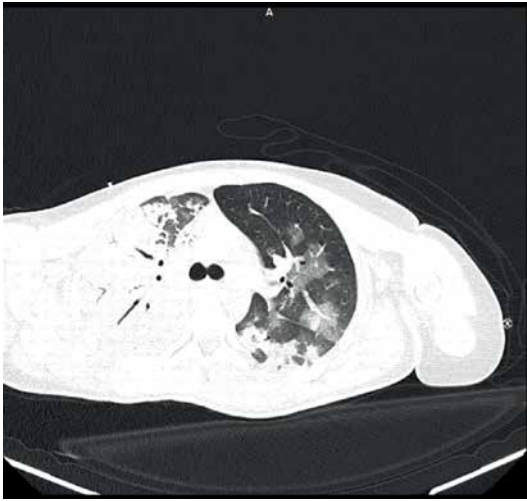
Начата ИВЛ со следующими параметрами (аппарат Hamilton C3): режим управления по давлению (PCV+), давление вдоха – 22 см водн. ст., дыхательный объем – 450 мл, положительное давление конца выдоха (ПДКВ) – 8 см водн. ст.,  $\text{FiO}_2$  – 90 %. Напряжение кислорода в артериальной крови ( $\text{PaO}_2$ ) было равным 57 мм рт. ст. Отношение  $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2 < 100$  мм рт. ст. при ПДКВ  $> 5$  см водн. ст., острое начало (менее недели с момента появления респираторных симптомов), наличие двусторонних легочных инфильтратов позволили поставить диагноз тяжелой формы ОРДС. Парциальное давление углекислоты в артериальной крови оставалось в пределах 35–50 мм рт. ст.

С целью элиминации провоспалительных медиаторов и бактериальных токсинов на аппарате PrismaFlex была инцизирована процедура продленной заместительной почечной терапии (ЗПТ) в режиме гемодиализации (ГДФ) с сорбцией цитокинов на колонке oXiris (Baxter), местом доступа послужила левая бедренная вена; также была начата продленная седация пропофолом и дексметомидином на фоне миоплегии.

На 3-и сутки госпитализации отмечено ухудшение оксигенирующей функции легких в прона-позиции при следующих параметрах ИВЛ: давление вдоха – 28 см водн. ст., дыхательный объем – 350 мл, ПДКВ – 10 см водн. ст.,  $\text{FiO}_2$  – 90 %. Удалось достигнуть  $\text{SpO}_2$  83–89 % и  $\text{PaO}_2$  53–60 мм рт. ст. Отношение  $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$ , таким образом, по-прежнему составляло  $< 100$  мм рт. ст.

Выполнена КТ легких, выявлена выраженная отрицательная динамика в виде нарастания инфильтративных изменений обоих легких (рис. 2).

Ввиду невозможности проведения ИВЛ с протективными параметрами (давление управления  $< 15$  см водн. ст., давление плато  $< 30$  см водн. ст.) пациен-



**Рис. 2.** Компьютерная томограмма легких на 3-и сутки стационарного лечения. Визуализируются субтотальная инфильтрация правого и полисегментарное поражение левого легкого

**Fig. 2.** Computed tomography of the lungs on day 3 of in-hospital treatment. Subtotal infiltration of the right and polysegmental infiltration of the left lungs are visualized

тке с тяжелой гипоксемической дыхательной недостаточностью при сохранной элиминации углекислоты ( $\text{PaCO}_2$  45 мм рт. ст.) для обеспечения оптимальной оксигенации после коррекции анемии и нарушений гемостаза с помощью аппарата Medos Deltastreat была начата процедура ВВ-ЭКМО бедренно-яремным доступом (канюли 26 Fr в правой бедренной и 19 Fr в правой внутренней яремной венах). Стартовые параметры были следующими: поток – 3,5 л/мин, фракция кислорода – 100 %, поток свежего газа – 3 л/мин. ИВЛ продолжена с протективными параметрами в режиме DuoPAP. На этом фоне удалось достигнуть относительной стабилизации состояния:  $\text{FiO}_2$  снижена до 50 %,  $\text{SpO}_2$  95 %, симпатомиметическая поддержка на прежнем уровне – норадреналин 0,6 мкг/кг/мин. Процедура продленной ГДФ была возобновлена через левый венозный бедренный катетер. Выполнена чрескожная трахеостомия.

На 6-й день стационарного лечения на фоне нарастания объемной перегрузки, связанной с временным дисбалансом между темпом инфузии и удаления жидкости (диаметр нижней полой вены, по данным ультразвукового исследования, – 22 мм, не коллабирует), и снижения сократительной функции миокарда левого желудочка зафиксирован эпизод альвеолярного отека легких с падением дыхательного объема до 20–35 мл и тяжелой гипоксемии со снижением  $\text{SpO}_2$  до 50 % на фоне полной производительности ЭКМО (5 л/мин, фракция кислорода в свежем газе – 100 %). Данное состояние купировано началом инфузии добу-

тамина (5 мкг/кг/мин) и постепенным увеличением объема ультрафильтрации до 500 мл/ч.

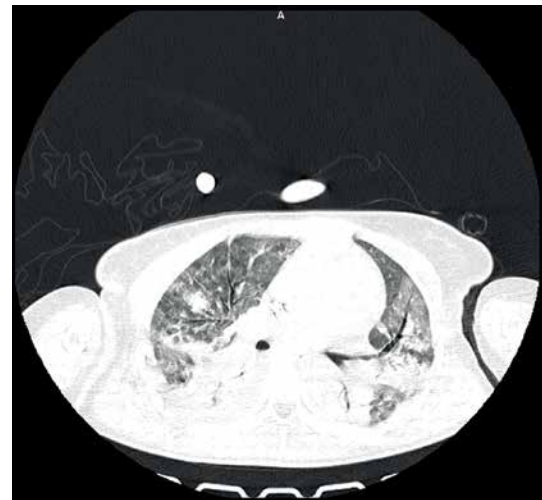
Развитие инфаркта миокарда было исключено, так как на эхокардиограмме отсутствовали зоны локального акинеза, однако имело место диффузное нарушение сократимости со снижением фракции выброса до 48,3 %, кардиоспецифический тропонин был отрицательным. Лабораторно состояние левожелудочковой недостаточности было подтверждено повышением уровня мозгового натрийуретического пептида до 2702 пг/мл с нормализацией данного показателя в течение 5 дней.

К 7-м суткам дыхательный объем увеличился до 80 мл, удалось снизить дозировку норадреналина до 0,2 мкг/кг/мин, прекратить введение добутамина. Большую часть суток пациентка провела вне седации, была осмотрена неврологом: имели место признаки энцефалопатии в рамках посттравматической болезни (оглушение с локализацией болевого раздражителя).

В дальнейшем отмечалось прогрессивное улучшение неврологического статуса с выходом на ясное сознание к 9-м суткам лечения.

Положительная динамика отмечалась в оксигенирующей функции легких: с ростом дыхательного объема легких снижалась производительность ЭКМО. Это коррелировало с улучшением рентгенологической картины. На рис. 3 представлена КТ-картина редукции паренхиматозного легочного повреждения.

К моменту достижения физиологических дыхательных объемов (400 мл) и 24 ч работы аппарата ЭКМО без подачи кислорода на 13-е сутки удалось



**Рис. 3.** Компьютерная томограмма легких на 8-е сутки лечения. Отмечается снижение плотности инфильтративного поражения легких с обеих сторон

**Fig. 3.** Computed tomography of the lungs on day 8 of treatment. Decreased density of infiltration in the lungs is observed on both sides



**Рис. 4.** Компьютерная томограмма легких перед деканюляцией, на 12-й день. Визуализируются очаги деструкции бактериального генеза в верхней доле правого легкого (указаны стрелками)  
**Fig. 4.** Computed tomography of the lungs prior to decannulation on day 12. Foci of bacteria-caused destruction in the upper lobe of the right lung are visualized (arrows)

провести отлучение пациентки от экстракорпоральной оксигенации, кровь из контура была возвращена после ее отмывания в аппарате CellSaver Elite. Данные КТ перед деканюляцией представлены на рис. 4.

При исследованиях мокроты подтверждено наличие возбудителя *Srteptococcus ruogenes* микробиологи-

ческим методом и методом полимеразной цепной реакции.

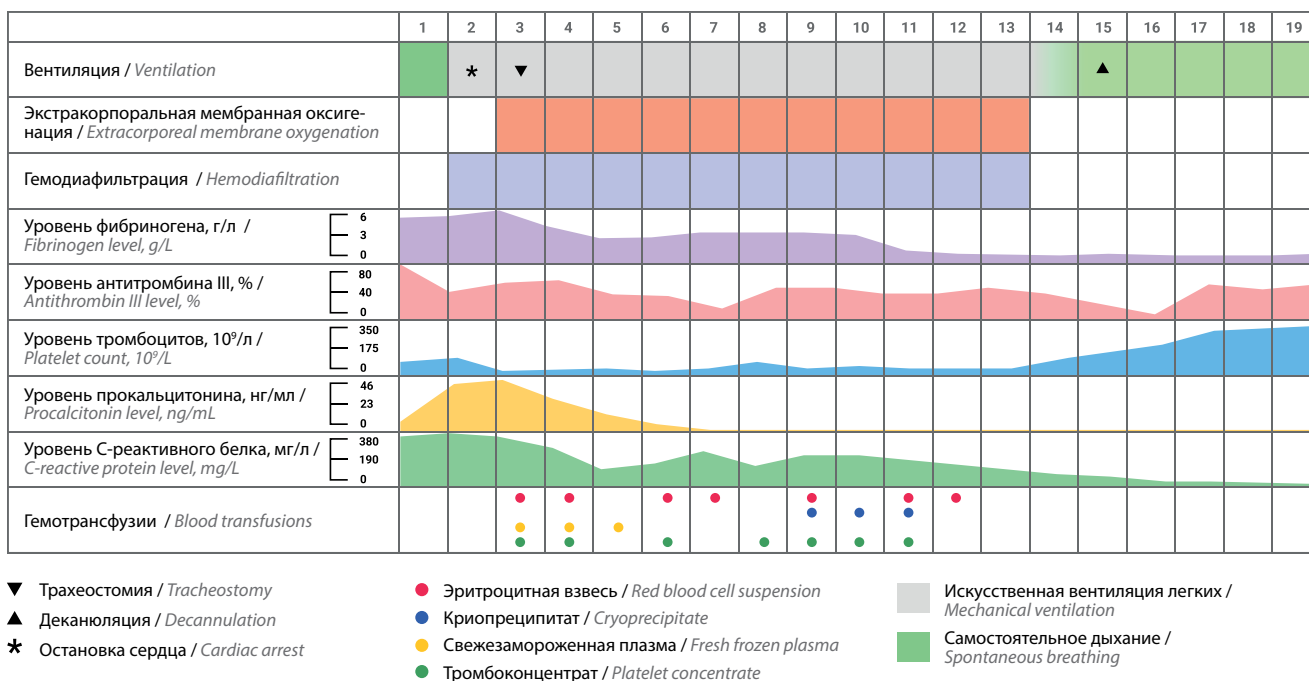
К 14-му дню была прекращена ИВЛ, пациентка спонтанно дышала через трахеостому с подачей увлажненного кислорода с потоком 5 л/мин в течение суток, после чего трахеостомическая трубка была удалена. Основная динамика процесса интенсивной терапии данной пациентки представлена в таблице и на рис. 5.

На 19-й день лечения пациентка в стабильном состоянии была переведена в терапевтическое отделение, на 20-й день в удовлетворительном состоянии выписана под амбулаторное наблюдение по настоятельному желанию.

Суммарный объем трансфузии

Total transfusion volume

Компонент Blood product	Перелито суммарно Total transfused
Свежемороженая плазма Fresh frozen plasma	2910 мл / ml
Тромбоконцентрат Platelet concentrate	4885 мл / ml
Криопреципитат Cryoprecipitate	40 доз / doses
Эритроцитная взвесь Red blood cell suspension	3394 мл / ml



**Рис. 5.** Динамика состояния пациентки во время госпитализации в отделении анестезиологии и реанимации  
**Fig. 5.** Dynamics of the patient's condition during the intensive care unit stay

## ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный нами клинический случай примечателен тем, что тяжелый ОРДС, потребовавший применения ЭКМО, развился у молодой пациентки без сопутствующей патологии, а остановка сердечной деятельности, осложнившая перевод на ИВЛ, не привела к отсроченным неврологическим нарушениям.

Исходная тяжелая гипоксемия ( $SpO_2 < 90\%$ ) наряду с шоком (систолическое артериальное давление  $< 100$  мм рт. ст.) является одним из ведущих факторов перинтубационной остановки сердца, как было показано в исследовании NEAR [11].

Катастрофическим осложнением перенесенной остановки сердечной деятельности может быть гипоксически-ишемическое повреждение головного мозга. Тяжелое гипоксически-ишемическое повреждение центральной нервной системы вызывает отсроченную гибель нейронов и диффузный отек мозга. Однако лишь незначительная часть этих смертей происходит вследствие прямого массивного повреждения нейронов (т. е. смерти мозга). Фактически большинство смертей, вызванных гипоксически-ишемическим повреждением, происходят в результате снижения интенсивности терапии, поддерживающей жизнь, после прогнозирования плохого неврологического исхода. Чтобы избежать этого, риск ложно-пессимистического прогноза должен быть сведен к минимуму. При прогнозировании неврологического исхода рекомендуют использовать комбинацию предикторов. Они могут включать клиническое неврологическое обследование, электрофизиологические исследования (электроэнцефалограмма и коротколатентные соматосенсорные вызванные потенциалы), определение сывороточных биомаркеров и нейровизуализацию [12].

В метаанализе, включившем 37 исследований, установлено, что предикторами благоприятного неврологического исхода после остановки сердечной деятельности являлись: двигательная реакция или локализация боли сразу или через 72–96 ч после восстановления спонтанного кровообращения (ВСК), коротколатентные соматосенсорные вызванные потенциалы N20 с амплитудой волны  $> 4$  мкВ или непрерывный фон без разрядов на электроэнцефалограмме в течение 72 ч от ВСК, а также отсутствие ограничения диффузии в коре или глубоком сером веществе на диффузионно-взвешенной визуализации магнитно-резонансной томографии головного мозга на 2–7-й день после ВСК [13].

Наиболее грозным осложнением бактериальной пневмонии является ОРДС – клинический синдром, характеризующийся рефрактерной гипоксемией. Он является одной из наиболее частых причин госпитализации в отделения интенсивной терапии. Традиционно лечение ОРДС проводили с помощью искусственной вентиляции, и протективная ИВЛ остается

краеугольным камнем терапии. С введением в клиническую практику ЭКМО данный вид лечения стали рассматривать как метод лечения тяжелого ОРДС. ВВ-ЭКМО представляет собой модифицированную схему искусственного кровообращения, которая обеспечивает газообмен и системную перфузию для поддержания жизни пациента при дыхательной недостаточности, рефрактерной к традиционной терапии. Это нивелирует отрицательные эффекты высокого давления в дыхательных путях, тем самым позволяя легким восстанавливаться [14].

Последние рекомендации Европейского общества интенсивной терапии (ESICM) по ведению ОРДС с определенностью указывают на роль ВВ-ЭКМО в лечении данного состояния: пациенты с тяжелым ОРДС, не вызванным COVID-19, соответствующие критериям отбора, аналогичным для исследования EOLIA, должны получать лечение с помощью ЭКМО в центрах, придерживающихся стратегии ведения, аналогичной той, которая использовалась в исследовании EOLIA [15].

Сопутствующими осложнениями, связанными с проведением ЭКМО, являются коагулопатия, инфекция, гипоксия, ишемия, полиорганная недостаточность и др.

У пациентов, получающих экстракорпоральную поддержку, как риск тромбоза, так и риск кровотечения зависят от множества факторов, которые можно разделить на связанные с заболеванием и связанные с терапией. Например, ОРДС при сепсисе с полиорганной недостаточностью может сопровождаться диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови. Нарушения, связанные с терапией, могут быть результатом взаимодействия крови с небиологической поверхностью устройства, с сильным воздействием устройства на тромбоциты, плазматические факторы и систему комплемента. Кроме того, обычно необходимо проводить системную антикоагуляцию, чтобы избежать тромбозов в аппарате ЭКМО. Наконец, изменения показателей свертывания крови могут наблюдаться при значительной кровопотере и массивной трансфузии [16, 17].

В представленном нами наблюдении имели место выраженный дефицит антитромбина III и повышенное микротромбообразование с пиком генерации D-димера в 53,758 мкг/мл к 11-м суткам госпитализации. С 1-х суток нахождения в ОАР у пациентки развились нарушения тромбоцитарного звена гемостаза. По мере прогрессирования полиорганной недостаточности и начала использования экстракорпоральных методик поддержания жизни возрастала потребность в заместительной терапии компонентами крови и их концентратами; и несмотря на то, что процедуры ЭКМО и ГДФ проводились на фоне постоянной инфузии гепарина, манифестации выраженного геморрагического синдрома удалось избежать (см. рис. 5).

В данном случае ОРДС развился в рамках синдрома полиорганной недостаточности, вызванной сепсисом. Положительный водный баланс может являться независимым фактором летального исхода пациентов на ЭКМО [18]. Стратегии поддержания оптимального жидкостного баланса септических пациентов на ЭКМО с применением продленной заместительной почечной терапии отображены во многих исследованиях и руководящих документах, именно с этой целью врачи чаще всего назначают ЗПТ у данной категории больных [19].

Одним из технических аспектов является выбор места доступа при подключении аппарата ЗПТ. Существуют 3 основных метода проведения продленной ЗПТ во время ЭКМО: независимый доступ, подключение гемодиализационного фильтра в контур ЭКМО («ин-лайн» гемофильтр) и подключение аппарата для проведения ЗПТ в контур ЭКМО [20–23]. Однако данные, которые бы указывали на преимущества одного способа перед другими, ограничены вследствие большой гетерогенности исследований [24].

Для проведения терапии септического шока нами был использован метод продленной веновенозной ГДФ независимым доступом с переходом на подключение к портам оксигенатора аппарата ЭКМО на сети oXiris. oXiris – мембрана на основе AN69, разработанная специально для адсорбции цитокинов и эндотоксинов. Европейские эксперты пришли к единому мнению, что септический шок является наиболее подходящим показанием для применения oXiris. Данная позиция основана на признании того факта, что стабилизация гемодинамических показателей является одним из наиболее значимых эффектов данной мембраны [25–27].

Отмечено влияние различных методик очищения крови на снижение проявлений постреанимационного синдрома. Очистка крови может уменьшить цито-

киновый шторм, особенно при использовании адсорбера CytoSorb и мембраны oXiris, способной удалять эндотоксин и HMGB1 (высокомобильный групповой белок 1), протеин, активирующий выработку воспалительных клеток, таких как макрофаги, дендритные клетки и моноциты [28].

### Выводы

- Риски периинтубационной остановки сердца наиболее высоки при исходной гипоксемии ( $SpO_2 < 90\%$ ) и гипотензии (систолическое артериальное давление  $< 100$  мм рт. ст.). Их коррекция является ключевым мероприятием при принятии решения о переводе пациента с диагнозом ОРДС на ИВЛ.
- Наиболее ранняя инициация процедуры ВВ-ЭКМО оптимизирует условия для восстановления легочной ткани при рефрактерном ОРДС.
- При лечении бактериального сепсиса у пациентов на ВВ-ЭКМО высокоэффективным методом управления волемическим статусом и очищения крови от медиаторов воспаления и бактериальных токсинов является продленная ГДФ с сорбцией цитокинов.
- Своевременное выявление и лечение нарушений гемостаза (тромбоцитопения, гипофибриногенемия, дефицит антитромбина) являются важным звеном терапии сепсиса у пациентов на ВВ-ЭКМО, при этом необходимо соблюдать баланс между про- и антикоагулянтными звеньями свертывающей системы.
- Даже у молодых пациентов без значимой сопутствующей патологии при инфицировании нерезистентными штаммами возбудителей возможно развитие рефрактерного к протективной ИВЛ ОРДС.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bellani G., Laffey J.G., Pham T. et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA* 2016;315(8):788–800. DOI: 10.1001/jama.2016.0291
2. Banavasi H., Nguyen P., Osman H., Soubani A.O. Management of ARDS – what works and what does not. *Am J Med Sci* 2021;362(1):13–23. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.12.019
3. Matthay M.A., Arabi Y., Arroliga A.C. et al. A new global definition of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2023. DOI: 10.1164/rccm.202303-0558WS
4. Demoule A., Hill N., Navalesi P. Can we prevent intubation in patients with ARDS? *Intensive Care Med* 2016;42(5):768–71. DOI: 10.1007/s00134-016-4323-6
5. Frat J.P., Thille A.W., Mercat A. et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015;372(23):2185–96. DOI: 10.1056/NEJMoa1503326
6. Kangelaris K.N., Ware L.B., Wang C.Y. et al. Timing of intubation and clinical outcomes in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2016;44(1):120–9. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001359
7. Bauer P.R., Kumbamu A., Wilson M.E. et al. Timing of intubation in acute respiratory failure associated with Sepsis: a mixed methods study. *Mayo Clin Proc* 2017;92(10):1502–10. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.07.001
8. Perbet S., De Jong A., Delmas J. et al. Incidence of and risk factors for severe cardiovascular collapse after endotracheal intubation in the ICU: a multicenter observational study. *Crit Care* 2015;19(1):257. DOI: 10.1186/s13054-015-0975-9
9. Russotto V., Myatra S.N., Laffey J.G. et al. Intubation practices and adverse peri-intubation events in critically ill patients from 29 countries. *JAMA* 2021;325(12):1164–72. DOI: 10.1001/jama.2021.1727
10. Sameed M., Meng Z., Marciniak E.T. EOLIA trial: the future of extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome therapy? *Breathe (Sheff)* 2019;15(3):244–6. DOI: 10.1183/20734735.0363-2018
11. April M.D., Arana A., Reynolds J.C. et al. Peri-intubation cardiac arrest in the Emergency Department: a National Emergency Airway Registry (NEAR) study. *Resuscitation* 2021;162:403–11. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.039

12. Sandroni C., D'Arrigo S., Nolan J.P. Prognostication after cardiac arrest. *Crit Care* 2018;22(1):150. DOI: 10.1186/s13054-018-2060-7
13. Sandroni C., D'Arrigo S., Cacciola S. et al. Prediction of good neurological outcome in comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review. *Intensive Care Med* 2022;48(4):389–413. DOI: 10.1007/s00134-022-06618-z
14. Shrestha D.B., Sedhai Y.R., Budhathoki P. et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) dependent acute respiratory distress syndrome (ARDS): a systematic review and meta-analysis. *Cureus* 2022;14(6):e25696. DOI: 10.7759/cureus.25696
15. Grasselli G., Calfee C.S., Camporota L. et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive Care Med* 2023;49(7):727–59. DOI: 10.1007/s00134-023-07050-7
16. Weingart C., Lubnow M., Philipp A. et al. Comparison of coagulation parameters, anticoagulation, and need for transfusion in patients on interventional lung assist or veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *Artif Organs* 2015;39(9):765–73. DOI: 10.1111/aor.12464
17. Martucci G., Panarello G., Occhipinti G. et al. Anticoagulation and transfusions management in veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: assessment of factors associated with transfusion requirements and mortality. *J Intensive Care Med* 2019;34:630–9.
18. Dado D.N., Ainsworth C.R., Thomas S.B. et al. Outcomes among patients treated with renal replacement therapy during extracorporeal membrane oxygenation: a single-center retrospective study. *Blood Purif* 2020;49(3):341–7. DOI: 10.1159/000504287
19. Fleming G.M., Askenazi D.J., Bridges B.C. et al. A multicenter international survey of renal supportive therapy during ECMO: the Kidney Intervention During Extracorporeal Membrane Oxygenation (KIDMO) group. *ASAIO J* 2012;58(4):407–14. DOI: 10.1097/MAT.0b013e3182579218
20. Ostermann M., Connor M. Jr., Kashani K. Continuous renal replacement therapy during extracorporeal membrane oxygenation. *Curr Opin Crit Care* 2018;24(6):493–503. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000559
21. Laverdure F., Masson L., Tachon G. et al. Connection of a renal replacement therapy or plasmapheresis device to the ECMO circuit. *ASAIO J* 2018;64(1):122–5. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000621
22. Suga N., Matsumura Y., Abe R. et al. A safe procedure for connecting a continuous renal replacement therapy device into an extracorporeal membrane oxygenation circuit. *J Artif Organs* 2017;20(2):125–31. DOI: 10.1007/s10047-017-0952-y
23. Selewski D.T., Wille K.M. Continuous renal replacement therapy in patients treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Semin Dial* 2021;34(6):537–49. DOI: 10.1111/sdi.12965
24. Chen H., Yu R.G., Yin N.N., Zhou J.X. Combination of extracorporeal membrane oxygenation and continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care* 2014;18(6):675. DOI: 10.1186/s13054-014-0675-x
25. Pickkers P., Vassiliou T., Liguts V. et al. Sepsis management with a blood purification membrane: European experience. *Blood Purif* 2019;47(Suppl 3):1–9. DOI: 10.1159/000499355
26. Zhang L., Feng Y., Fu P. Blood purification for sepsis: an overview. *Precis Clin Med* 2021;4(1):45–55. DOI: 10.1093/pcmidi/pbab005
27. Monard C., Rimmelé T., Ronco C. Extracorporeal blood purification therapies for sepsis. *Blood Purif* 2019;47(Suppl 3):1–14. DOI: 10.1159/000499520
28. Redant S., De Bels D., Honoré P.M. Rationale of blood purification in the post-resuscitation syndrome following out-of-hospital cardiac arrest: a narrative review. *Blood Purif* 2021;50(6):750–7. DOI: 10.1159/000510127

#### Вклад авторов

А.В. Осколков, М.В. Антоненц, П.М. Багдасарян, Г.А. Овсянников: разработка дизайна исследования, анализ данных литературы по теме статьи, сбор материалов, написание текста рукописи, окончательное одобрение текста рукописи.

#### Authors contribution

A.V. Oskolkov, M.V. Antonets, P.M. Bagdasaryan, G.A. Ovsyannikov: study design development, analysis of literature data on the topic of the article, collecting materials, manuscript writing, final manuscript approval.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Осколков / A.V. Oskolkov: <http://orcid.org/0000-0002-3550-9881>

М.В. Антоненц / M.V. Antonets: <http://orcid.org/0000-0003-1326-1392>

П.М. Багдасарян / P.M. Bagdasaryan: <http://orcid.org/0000-0002-4220-1762>

Г.А. Овсянников / G.A. Ovsyannikov: <http://orcid.org/0000-0003-2477-7765>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов.** Пациенткой было подписано информированное согласие на публикацию ее данных.

**Compliance with patient rights.** The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 01.11.2023. Принята к публикации: 27.11.2023.

Article submitted: 01.11.2023. Accepted for publication: 27.11.2023.



DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2023-3-4-60-64>

## ПОСТЛУЧЕВОЙ ЭЗОФАГИТ С ФОРМИРОВАНИЕМ СТРИКТУРЫ ПИЩЕВОДА: РЕДКОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

И.Н. Юричев, В.В. Верещак

Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и Дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Илья Николаевич Юричев [ilia-yurichev@yandex.ru](mailto:ilia-yurichev@yandex.ru)

Постлучевой эзофагит встречается довольно редко, поражает менее 1 % больных, прошедших курс лучевой терапии. Неспецифические жалобы на дисфагию, болезненность при глотании отмечают не более 2 % пациентов после лучевой терапии при суммарной очаговой дозе  $\leq 50$  Гр и до 15 % пациентов, если суммарная очаговая доза  $> 60$  Гр. Постлучевой эзофагит может развиваться после облучения грудной клетки при раке пищевода, легкого, молочной железы, лимфоме, метастатическом поражении костей. Прогноз и тяжесть эзофагита оцениваются по критериям FARE (Fukui Acute Radiation Esophagitis). В случаях возникновения стриктур и появления симптомов дисфагии показано выполнение эндоскопической баллонной дилатации.

**Ключевые слова:** постлучевой эзофагит, стриктура пищевода, баллонная дилатация

**Для цитирования:** Юричев И.Н., Верещак В.В. Постлучевой эзофагит с формированием стриктуры пищевода: редкое клиническое наблюдение. MD-Onco 2023;3(4):60–4. <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2023-3-4-60-64>

## POST-RADIATION ESOPHAGITIS WITH FORMATION OF ESOPHAGEAL STRICTURE: A RARE CLINICAL OBSERVATION

I.N. Iurichev, V.V. Vereshchak

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

Contacts: Ilia Nikolaevich Iurichev [ilia-yurichev@yandex.ru](mailto:ilia-yurichev@yandex.ru)

Post-radiation esophagitis occurs fairly rarely, affecting less than 1 % of the patients who underwent a course of radiation therapy. Non-specific complaints of dysphagia and/or painful swallowing are reported by at most 2 % post-radiation-therapy patients (with a total focal dose of  $\leq 50$  Gy) and by up to 15 % patients ( $> 60$  Gy). Post-radiation esophagitis may develop after irradiation of the thorax for esophageal, pulmonary, breast cancer, lymphoma, or metastatic affection of bones. The prognosis and severity of esophagitis are evaluated according to the FARE criteria (Fukui Acute Radiation Esophagitis). In the event of strictures and symptoms of dysphagia, endoscopic balloon dilation is indicated.

**Keywords:** post-radiation esophagitis, esophageal stricture, balloon dilation

**For citation:** Iurichev I.N., Vereshchak V.V. Post-radiation esophagitis with formation of esophageal stricture: a rare clinical observation. MD-Onco 2023;3(4):60–4. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2023-3-4-60-64>

### ВВЕДЕНИЕ

Лучевая терапия (ЛТ) как отдельно, так и в сочетании с хирургическим вмешательством и/или химиотерапией является неотъемлемой частью лечения широкого спектра злокачественных новообразований шеи и грудной клетки [1]. Воздействие ЛТ на окружающие здоровые ткани и вызванная ею местная токсичность могут привести к ряду ранних (острых) и поздних осложнений [2]. Постлучевая стриктура

пищевода – одно из наиболее частых поздних осложнений после проведения ЛТ. Считается, что это состояние обусловлено возникновением хронического воспаления и фиброза. Как правило, стриктура возникает через 3–8 мес после завершения курса облучения [3]. Предполагаемый риск развития стриктуры составляет менее 2 % у пациентов, получавших суммарную дозу (СОД) 50 Гр или меньше, но возрастает до 15 % у тех, кто получил СОД 60 Гр [4]. Постлучевая стрик-

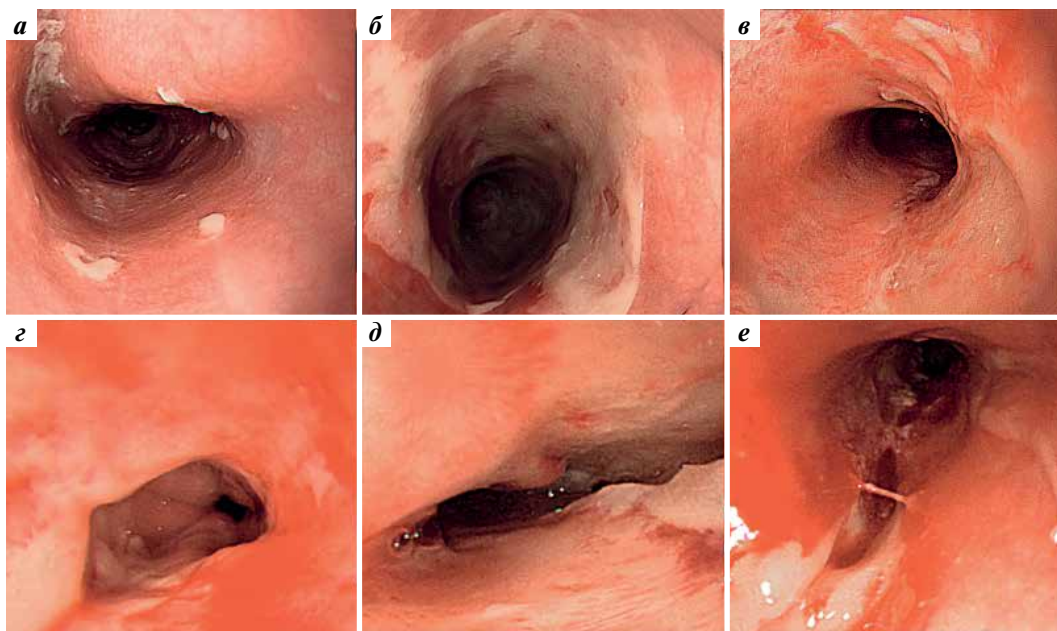
Эндоскопическая классификация тяжести постлучевого эзофагита FARE (Fukui Acute Radiation Esophagitis)  
Endoscopic classification of severity of post-radiation esophagitis, FARE (Fukui Acute Radiation Esophagitis)

Стадия Grade	Эндоскопические находки Endoscopic findings
1	Гиперемия слизистой оболочки пищевода Esophageal mucosal hyperemia
2	Эрозии, контактная кровоточивость слизистой оболочки Erosions, mucosal contact bleeding
3	Слизистая оболочка с неглубокими язвами, отмечается спонтанная неинтенсивная кровоточивость Mucosa with shallow ulcers, minor spontaneous bleeding
4	Слизистая оболочка с глубокими язвами, отмечаются спонтанная выраженная кровоточивость, сужение просвета пищевода Mucosa with deep ulcers, pronounced spontaneous bleeding, narrowing of esophageal lumen
5	Перфорация стенки пищевода, образование свищей, развитие острого кровотечения Perforation of esophageal wall, formation of fistulas, development of acute bleeding

тура пищевода с симптомами дисфагии оказывает большое влияние на качество жизни пациента. Бужирование и баллонная дилатация – основные методики, применяемые для восстановления пассажа по верхним отделам желудочно-кишечного тракта [5]. По сравнению с хирургической резекцией зоны сужения эти методики лечения отличаются лучшим прогнозом, меньшим количеством осложнений, более коротким сроком пребывания пациента в клинике [6].

Патоморфоз стриктуры включает последовательное развитие гиперемии и отека слизистой оболочки, появление очагов некроза и изъязвлений, формирование грануляций, рубцевание.

Эндоскопическая классификация тяжести постлучевого эзофагита FARE (Fukui Acute Radiation Esophagitis) коррелирует с выраженностью симптомов у пациента и рисками развития поздних осложнений, таких как рубцовое сужение (см. таблицу, рис. 1) [7].



**Рис. 1.** Эндоскопические изображения стадий острого постлучевого эзофагита (FARE) [7]: а – гиперемия слизистой (стадия 1); б – эрозии слизистой пищевода (стадия 2); в – слизистая с неглубокими изъязвлениями (стадия 3); г – спонтанная неинтенсивная кровоточивость слизистой (стадия 3); д – слизистая с глубокими изъязвлениями (стадия 4); е – интенсивное спонтанное кровотечение (стадия 4)

**Fig. 1.** Endoscopic images of the different stages of acute post-radiation esophagitis (per FARE) [7]: а – mucosal hyperemia (grade 1); б – erosions of esophageal mucosa (grade 2); в – mucosa with shallow ulcerations (grade 3); г – minor spontaneous mucosal bleeding (grade 3); д – mucosa with deep ulcerations (grade 4); е – severe spontaneous bleeding (grade 4)

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

**Пациентка К.,** 73 лет, в августе 2023 г. обратилась в Клинический госпиталь «Лапино» с жалобами на общую слабость в нижних конечностях, боли в эпигастрии, дискомфорт при приеме пищи. Из анамнеза известно, что в марте 2021 г. по поводу рака селезеночного изгиба ободочной кишки T4bN1bM0 (гистологическое заключение – умеренно дифференцированная аденокарцинома) пациентке выполнена расширенная левосторонняя гемиколэктомия. В последующем была проведена адъювантная полихимиотерапия по схеме FOLFOX 6 + цетуксимаб: оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + кальция фолинат 400 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + фторурацил 2400 мг/м<sup>2</sup> (по 1200 мг/м<sup>2</sup> в сутки) в виде 46-часовой инфузии в 1-2-й дни + цетуксимаб 250 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 8-й дни; цикл – 14 дней.

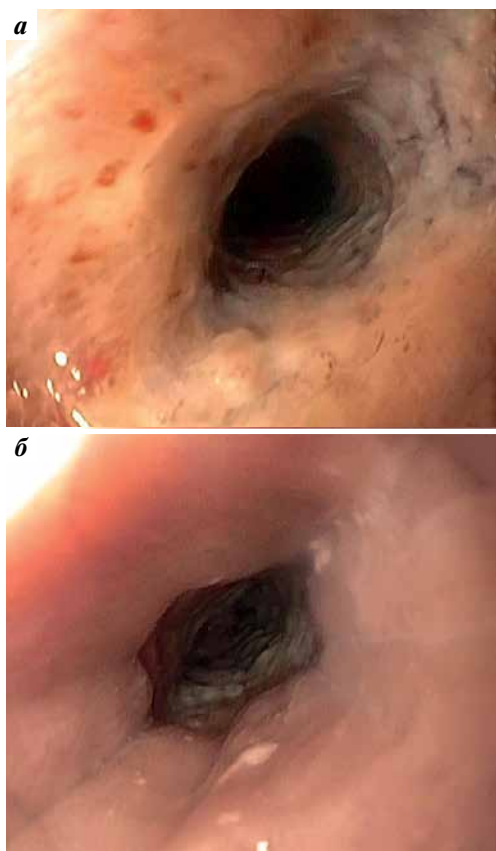
В апреле 2023 г. выявлено прогрессирование заболевания – при компьютерной томографии обнаружено объемное образование 10-го грудного позвонка (Th<sub>10</sub>) с интраспинальным распространением. По результатам онкоконсилиума было принято решение

о проведении ЛТ на область грудных позвонков Th<sub>10</sub>–Th<sub>11</sub>. С 25.07.2023 по 03.08.2023 проведен курс ЛТ с разовой очаговой дозой 4 Гр (СОД 32 Гр).

Спустя 2 нед после окончания курса ЛТ пациентка отметила боли за грудиной, нарушение акта глотания.

При контрольном осмотре выявлены постлучевой эзофагит (стадия 4 по FARE) и формирующееся рубцовое сужение грудного отдела пищевода (рис. 2, а). Протяженность стриктуры составляла около 2 см, проксимальнее и дистальнее зоны сужения слизистая оболочка пищевода была без воспалительных изменений (рис. 2, б).

Как вариант малоинвазивного лечения дисфагии в сентябре 2023 г. был проведен сеанс эндоскопической баллонной дилатации рубцового сужения. Процедура выполнялась в условиях стационара. В качестве анестезиологического пособия была выбрана внутривенная седация препаратом пропофол. Использовали эндоскопическое оборудование компании OLYMPUS, эндоскоп GIF-H190, струну-проводник 0,89 мм и баллон для дилатации фирмы Boston Scientific диаметром 18 мм, длиной 6 см (рис. 3).



**Рис. 2.** Эндоскопические изображения: а – рубцовая стриктура грудного отдела пищевода; б – неизменная слизистая проксимальнее зоны сужения

**Fig. 2.** Endoscopic images: а – scarring stricture of the thoracic esophagus; б – the unchanged mucosa proximal to the narrowing area

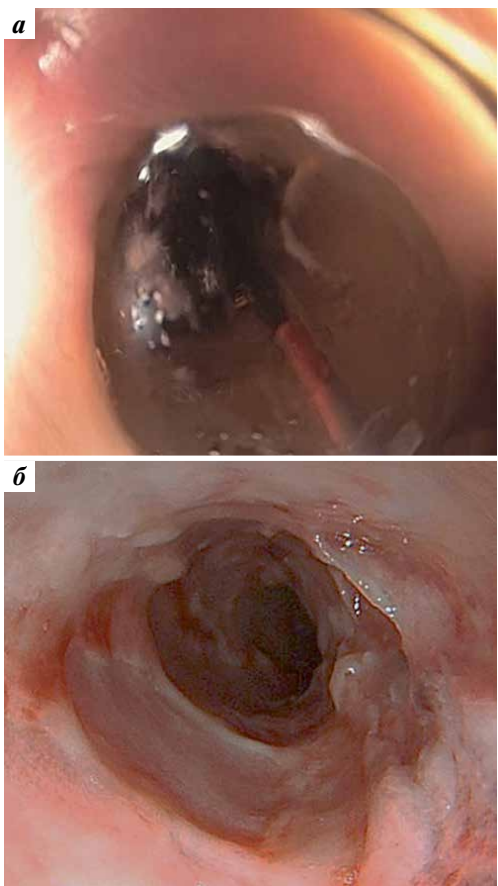


**Рис. 3.** Баллон для дилатации с предзагруженной струной-проводником

**Fig. 3.** Balloon for dilation with pre-installed core wire

На уровень сужения позиционирован баллон для дилатации. С помощью вакуумной помпы выполнено нагнетание в баллон физиологического раствора. Для достижения диаметра баллона 18 мм в нем создано давление 7 атм (рис. 4, а). Экспозиция составила 15 мин. После извлечения баллона диаметр пищевода составил около 15–16 мм, эндоскоп стандартного диаметра свободно проведен через зону сужения (рис. 4, б).

После выполненного эндоскопического вмешательства пациентка отмечала болевой синдром умеренной степени выраженности, который был купирован



**Рис. 4.** Эндоскопическая баллонная дилатация рубцового сужения грудного отдела пищевода: а – баллон для дилатации в раздутом состоянии; б – вид зоны сужения после баллонной дилатации

**Fig. 4.** Endoscopic balloon dilation of the thoracic scarry esophageal stricture: a – dilation balloon in inflated state; б – the area of narrowing after balloon dilation

медикаментозно в течение 2 дней. Пациентке были рекомендованы щадящая диета на протяжении 3 нед, курс ингибиторов протонной помпы и антацидных



**Рис. 5.** Визуальный контроль спустя 1 мес  
**Fig. 5.** Visual control 1 month after stenting

препаратов с последующим эндоскопическим контролем. Через 1 мес выполнена эзофагогастродуоденоскопия с помощью стандартного эндоскопа. При исследовании выявлены стихающий постлучевой эзофагит (степень 1 по FARE), отсутствие сужения просвета грудного отдела пищевода (рис. 5).

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует редкое осложнение постлучевого эзофагита с формированием стриктуры и вариант лечения дисфагии путем проведения баллонной дилатации. С помощью малоинвазивных технологий была восстановлена возможность энтерального питания. В свою очередь, низкие риски осложнений данного вмешательства и малый период реабилитации позволили в максимально короткие сроки продолжить специфическое химиотерапевтическое лечение основного онкологического заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Liao Z.X., Komaki R.R., Thames H.D. Jr. et al. Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced non-small cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3):775–81. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.032
- Jung-Hoon P., Kun Y.K., Ho-Young S. et al. Radiation-induced esophageal strictures treated with fluoroscopic balloon dilation: clinical outcomes and factors influencing recurrence in 62 patients. *Acta Radiol* 2018;59(3):313–21. DOI: 10.1177/0284185117713351
- Ajayi O.D., Leggett C.L., Myburgh S.J. et al. Esophageal stricture following radiation, concurrent immunochemotherapy, treated with hyperbaric oxygen and dilation. *Mayo Clin Proc Inn Qual Out* 2019;3(2):241–5. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2019.04.002
- Chiba T., Ohashi Y., Tsunoda N. et al. Radiation esophagitis in a patient with oral carcinoma and bone metastasis. *Case Rep Gastroenterol* 2020;14(3):453–7. DOI: 10.1159/000508930
- Choi G.B., Shin J.H., Song H.Y. et al. Fluoroscopically guided balloon dilation for patients with esophageal stricture after radiation treatment. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16(12):1705–10. DOI: 10.1097/01.RVI.0000179813.93992.9E
- Tuna Y., Koçak E., Dinçer D., Köklü S. Factors affecting the success of endoscopic bougia dilatation of radiation-induced esophageal stricture. *Dig Dis Sci* 2012;57(2):424–8. DOI: 10.1007/s10620-011-1875-8
- Hasatani K., Tamamura H., Yamamoto K. et al. Efficacy of endoscopic evaluation of acute radiation esophagitis during chemoradiotherapy with proton beam therapy boost for esophageal cancer. *Digestion* 2020;101(4):366–74. DOI: 10.1159/000500039

**Вклад авторов**

И.Н. Юричев: выполнение баллонной дилатации, обзор публикаций по теме статьи, подготовка иллюстрационного материала статьи, написание статьи;

В.В. Верещак: перевод англоязычных источников литературы по теме статьи.

**Authors' contributions**

I.N. Iurichev: balloon dilatation, review of publications on the topic of the article, preparation of the illustrative material of the article, article writing;

V.V. Vereshchak: translation of English-language literature sources on the topic of the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

И.Н. Юричев / I.N. Iurichev: <https://orcid.org/0000-0002-1345-041X>

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.

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов.** Пациенткой было подписано информированное согласие на публикацию ее данных.

**Compliance with patient rights.** The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 25.10.2023. Принята к публикации: 15.11.2023.

Article submitted: 25.10.2023. Accepted for publication: 15.11.2023.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2023-3-4-65-71>

## ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ОПУХОЛЯХ ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ И ШЕИ: РЕДКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Г.Ф. Аллаhverдиева, А.М. Мудунов, И.Н. Юричев, Ю.Е. Рябухина, Б.Г. Пхешхова

Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Гонча Фаридовна Аллаhverдиева [goncha06@rambler.ru](mailto:goncha06@rambler.ru)

*Цель работы – оценить возможности ультразвукового исследования в диагностическом алгоритме при опухолях области головы и шеи.*

*Представлены 5 клинических случаев пациентов с образованиями в области головы и шеи, у которых были применены различные диагностические подходы. При обследовании пациентов использовались такие методы диагностики, как ультразвуковое исследование, рентгеновская компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, эндоскопическое исследование, а также контраст-усиленное ультразвуковое исследование, эндосонографическое исследование, тонкоигольная пункционная биопсия под контролем ультразвукового исследования.*

*Описанные клинические случаи демонстрируют высокую диагностическую ценность ультразвукового метода. Ультразвуковое исследование – мультипараметрический высокоинформативный метод исследования, который может применяться у больных с опухолями головы и шеи.*

**Ключевые слова:** опухоли головы и шеи, ультразвуковое исследование, редкие опухоли, функциональные пробы

**Для цитирования:** Аллаhverдиева Г.Ф., Мудунов А.М., Юричев И.Н. и др. Возможности ультразвуковой диагностики при опухолях области головы и шеи: редкие клинические случаи. MD-Onco 2023;3(4):65–71. <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2023-3-4-65-71>

## THE CAPABILITIES OF ULTRASOUND DIAGNOSTICS IN HEAD AND NECK TUMOURS: RARE CLINICAL CASES

G.F. Allakhverdieva, A.M. Mudunov, I.N. Iurichev, Yu.E. Ryabukhina, B.G. Pkheshkhova

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

Contacts: Goncha Faridovna Allakhverdieva [goncha06@rambler.ru](mailto:goncha06@rambler.ru)

*The aim of this work is to assess the capabilities of ultrasound examination as part of the diagnostic algorithm in head and neck tumours.*

*Five clinical cases of patients are presented with masses in the head and neck area, with different diagnostic approaches used. When examining the patients, the following diagnostic methods were employed: ultrasound examination, X-ray computed tomography, magnetic resonance tomography, positron emission tomography combined with computed tomography, endoscopic examination, as well as contrast-enhanced ultrasound examination, endosonographic examination and ultrasound-controlled fine-needle puncture biopsy.*

*The clinical cases described demonstrate the high diagnostic value of the ultrasound method. Ultrasound examination is a highly informative multiparameter examination method that can be used in patients with head and neck tumours.*

**Keywords:** head and neck tumours, ultrasound examination, rare tumours, functional tests

**For citation:** Allakhverdieva G.F., Mudunov A.M., Iurichev I.N. et al. The capabilities of ultrasound diagnostics in head and neck tumours: rare clinical cases. MD-Onco 2023;3(4):65–71. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2782-3202-2023-3-4-65-71>

### ВВЕДЕНИЕ

Опухоли головы и шеи и их лечение часто сопровождаются ранними и поздними осложнениями, которые могут иметь серьезные последствия для качества жизни пациентов, поскольку влияют на основные функции человеческого организма, такие как глота-

ние, речь и дыхание [1, 2]. Лечение плоскоклеточного рака может состоять из хирургического вмешательства с последующей лучевой терапией и химиотерапией либо химиотерапии с лучевой терапией или без нее, с отсроченной хирургической операцией [3]. Каждый метод лечения имеет свои особенности и четкие по-

казания к применению. Поэтому выбор наиболее подходящего лечения зависит от точности постановки диагноза, знания распространенности опухолевого процесса, что позволяет избежать неправильного ведения пациента, необходимости дополнительного воздействия на опухоль при нерадикальности лечения. Современные тенденции в онкологии, с одной стороны, направлены на снижение агрессивности лечения, чтобы уменьшить число осложнений и сохранить качество жизни пациента, с другой стороны, ограничены сохранением принципов радикальности лечения. Такой подход требует максимально точной диагностики до начала лечения, поиска дополнительных методов исследования для определения клинической стадии и уточнения степени распространенности опухолевого процесса.

Диагностика орофарингеального рака затруднительна из-за сложности анатомии области головы и шеи [4].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) является методом выбора при исследовании лимфатических коллекторов шеи и оценке метастатического поражения шейных лимфатических узлов. S. Huang и соавт. в недавнем метаанализе продемонстрировали высокую информативность УЗИ лимфатических узлов, а Z. Ding и соавт. показали, что чувствительность метода превосходит компьютерную томографию (КТ) [5, 6].

Традиционными методами диагностики первичного очага плоскоклеточного рака области головы и шеи, составляющего до 90 % всех опухолей этой области, являются рентгеновская компьютерная томография (РКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). В последние годы особое место заняла и позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ). Чувствительность КТ составляет около 70 % при первичных опухолях и 65 % при рецидивирующих карциномах, специфичность – 70 % при первичных опухолях, 80 % – при рецидивирующих новообразованиях [7].

Магнитно-резонансную томографию считают предпочтительным методом локальной оценки орофарингеальной области головы и шеи, включая носоглотку, полость рта и ротоглотку. Она обеспечивает высокую степень дифференциации мягких тканей по сравнению с другими методами и подходит для оценки инфильтрации соседних анатомических структур, костной ткани первичной опухолью.

В целом чувствительность метода аналогична или немного выше, чем у КТ (80 %), тогда как специфичность в большинстве исследований выше (<90 %) [8].

В систематическом обзоре литературы не выявлено статистически значимых различий в информативности каждого из этих методов в оценке первичной опухоли и местного распространения плоскоклеточного рака полости рта и ротоглотки на мягкие ткани

и костные структуры. Чувствительность и специфичность РКТ и МРТ варьируют от 41,7 до 95 % и от 57 до 100 % соответственно [9].

Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ, с использованием меченой радиоактивным изотопом <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозы в настоящее время показана для определения распространенности опухоли, главным образом на поздних стадиях плоскоклеточного рака головы и шеи (III и IV) [3]. Кроме того, этот метод используется для выявления первичного очага при наличии метастатического поражения лимфатических узлов на шее и отсутствии очевидного первичного очага по данным МРТ или КТ. Хотя ПЭТ/КТ имеет высокую прогностическую ценность [10], она может давать ложноположительные результаты при воспалительных процессах. Прогностическая ценность положительного результата составляет порядка 50 % [11].

Ультразвуковое исследование – ценный диагностический метод в выявлении, оценке локализации и распространенности опухолевого процесса при плоскоклеточном раке головы и шеи [12].

Доказана высокая корреляция результатов ультразвукового исследования в определении толщины опухоли полости рта с данными гистологического исследования [13].

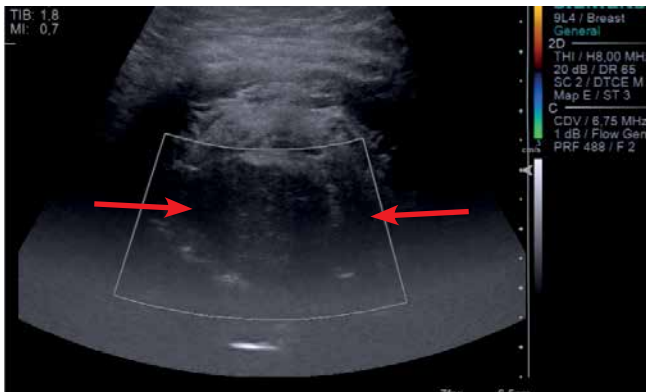
Применение ультразвуковых аппаратов с высокой разрешающей способностью визуализации и дифференциации тканей, возможность проводить функциональные пробы (глотательная, фонационная, двигательная) во время исследования открывают новые перспективы и дают дополнительную информацию для оценки первичной опухоли области головы и шеи.

На примере представленных клинических случаев показаны возможности ультразвукового метода в диагностике патологических образований в области головы и шеи. Применение различных методик осмотра, проведение функциональных проб при условии знания клинического течения заболевания, ультразвуковой анатомии данной области обеспечивают правильные интерпретацию полученных результатов и постановку диагноза.

#### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

*Пациентка А., 52 лет, обратилась к врачу по месту жительства, где было заподозрено новообразование корня языка, в связи с чем пациентка была направлена в онкологический диспансер для консультации. Выполнена пункционная биопсия образования корня языка. В пределах полученного материала: элементы крови, плоский эпителий слизистой оболочки, отдельные группы мономорфных клеток железистого эпителия.*

*При физикальном осмотре полости рта и глотки: в области корня языка определяется многоузловое*



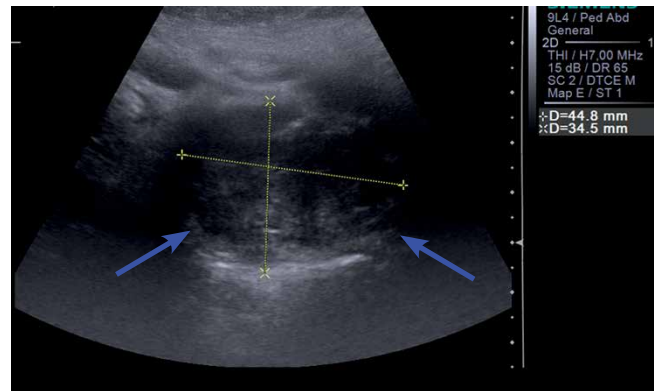
**Рис. 1.** Ультразвуковая томограмма. Эктопированная щитовидная железа в область корня языка (красные стрелки)  
**Fig. 1.** Ultrasound tomogram. Thyroid gland ectopic into the tongue base area (red arrows)

образование на широком основании, тип роста – экзoфитный, образование покрыто гладкой инъецированной слизистой. При пальпации шеи с обеих сторон увеличенные лимфатические узлы не определяются. По данным РКТ в проекции корня языка определяется объемное образование, крайне подозрительное на опухоль ротоглотки. При УЗИ в проекции корня языка визуализируется образование пониженной эхогенности, овальной формы, с четкими неровными контурами, гомогенной структурой. При осмотре шеи увеличенных, измененных лимфатических узлов не выявлено, щитовидная железа отсутствует в типичном месте. С учетом данных литературы о наиболее частой (до 90 %) лингвальной тиреоидной эктопии [14] в заключении по УЗИ было выдвинуто предположение, что образование в корне языка может быть эктопированной щитовидной железой. Пациентке назначена сцинтиграфия с радиоактивным изотопом технеция (<sup>99</sup>Tc). На сцинтиграммах функционирующая тиреоидная ткань в типичном месте четко не визуализируется, при этом очаг повышенного накопления радиофармпрепарата определяется в проекции корня языка – эктопия тиреоидной ткани, в структуре – без явных очаговых изменений.

**Заключение:** эктопия щитовидной железы в корень языка (рис. 1).

#### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

**Пациентка Б.,** 48 лет, поступила в клинику с жалобами на затрудненное глотание, боль при приеме пищи, чувство инородного тела в полости рта. При осмотре: на левой заднебоковой стенке ротоглотки визуализируется мягкоэластичное образование размером до 5 см. По данным РКТ: по заднебоковой стенке ротоглотки слева определяется образование с нечеткими, неровными контурами, размерами 3,6 × 2,0 × 5,0 см. При ларингоскопии на задней боковой стенке рото-



**Рис. 2.** Ультразвуковая томограмма. Внеорганный опухоль парафарингеального пространства (синие стрелки)  
**Fig. 2.** Ultrasound tomogram. Extraorgan tumour of the parapharyngeal space (blue arrows)

глотки определяется опухолевое образование в подслизистом слое, деформирующее и сужающее просвет.

По данным УЗИ в верхней трети шеи слева превертебрально визуализируется образование с ровными контурами, неоднородной структуры, размерами до 4,8 × 3,4 × 4,4 см. Опухоль расположена на левой стенке глотки, несколько поддавливает ее. При статическом положении невозможно определить, откуда исходит опухолевое образование. При проведении глотательной пробы (пациент должен сглотнуть во время ультразвукового исследования – в момент визуализации опухоли – по команде врача) четко прослеживается граница опухоли со стенкой глотки, которая свободно смещается относительно неподвижной опухоли. Ультразвуковая картина более всего соответствует внеорганному образованию парафарингеальной клетчатки (рис. 2).

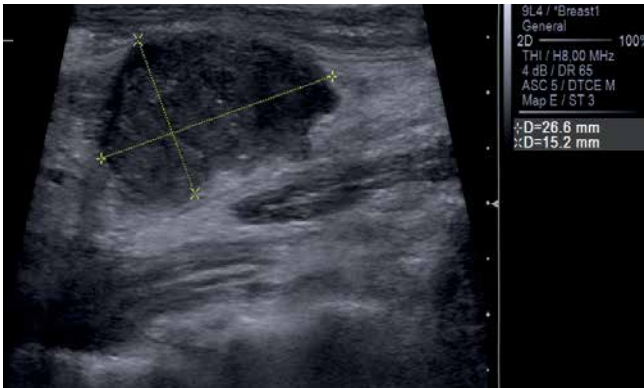
Данные УЗИ были полностью подтверждены при операции и по результатам гистологического исследования. Пациентке во время хирургической операции была удалена парафарингеальная опухоль.

#### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

**Пациентка В.,** 36 лет, обратилась в клинику по поводу увеличенного пальпируемого безболезненного узла в верхней трети шеи слева. По данным УЗИ: лимфатический узел неоднородной структуры, с потерей дифференциации коркового и мозгового слоев, наличием транскансулярного кровотока – признаками метастатического поражения (рис. 3).

При пункции был подтвержден метастаз плоскоклеточного рака. Проведены эндоскопическое исследование, МРТ и даже ПЭТ/КТ, однако первичный очаг найден не был. Зная особенности клинического течения опухолей ротоглотки, при которых манифестация заболевания часто проявляется метастатичес-





**Рис. 3.** Ультразвуковая томограмма. Метастаз плоскоклеточного рака в лимфатический узел шеи

**Fig. 3.** Ultrasound tomogram. Metastasis of squamous cell cancer into a cervical lymph node



**Рис. 4.** Трансоральная методика ультразвукового исследования

**Fig. 4.** Transoral method of ultrasound examination



**Рис. 5.** Ультразвуковая томограмма. Опухоль левой небной миндалины (синие стрелки)

**Fig. 5.** Ultrasound tomogram. Tumour of the left palatine tonsil (blue arrows)

ким поражением лимфатических узлов шеи, которое, в свою очередь, с высокой вероятностью является метастазом опухоли небных миндалин, а сама первичная опухоль может иметь малые размеры, было решено провести повторное УЗИ с применением трансорального осмотра небных миндалин интраоперационным датчиком (рис. 4). Небольшая рабочая поверхность датчика позволила это сделать: была визуализирована небольшая опухоль левой небной миндалины размерами до 8,0 мм, изоэхогенной структуры, с сохранением неизменной ткани небной миндалины по периферии (рис. 5.)

Проведено хирургическое удаление левой небной миндалины с дальнейшей патоморфологической верификацией и подтверждением диагноза.

Таким образом, данная методика позволила обнаружить первичный очаг опухолевого процесса и ускорить диагностические и лечебные мероприятия.

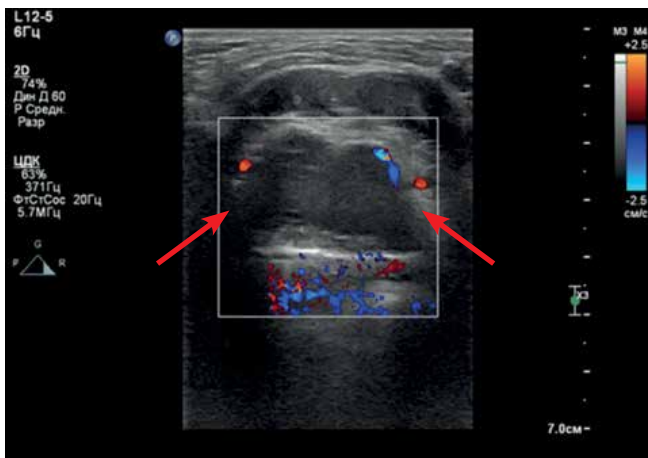
#### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 4

**Пациент Г.,** 52 лет, поступил в отделение опухолей головы и шеи с жалобами на затрудненное глотание и чувство инородного тела в области корня языка. На 1-м этапе пациент был осмотрен клиническим врачом и направлен на УЗИ. При УЗИ в проекции корня языка было выявлено объемное образование пониженной эхогенности, относительно симметричной формы обеих половин языка с ровными границами (рис. 6). Далее пациенту была проведена видеофарингоскопия, т. е. эндоскопическое исследование, при котором данных, указывающих на наличие опухоли, обнаружено не было. Как видно на снимке, полученном при видеофарингоскопии, слизистая корня языка не изменена (рис. 7). Одновременно во время эндоскопического исследования было проведено эндосонографическое исследование и четко визуализировано образование в подслизистом слое (рис. 8). Таким образом, данные УЗИ о наличии объемного образования именно в подслизистом слое области корня языка и миндалин были полностью подтверждены данными эндосонографического исследования.

Проведено УЗИ с контрастным усилением, при котором образование накапливало контрастное вещество в артериальную фазу, так же как и все плоскоклеточные опухоли, однако в венозную фазу контрастное вещество вымывалось постепенно, параллельно с окружающими тканями, что говорило в пользу доброкачественного характера образования (рис. 9).

Выполнена пункция образования корня языка под контролем УЗИ через шею. По данным цитологического исследования – гиперплазия язычной миндалины.

Проведено морфологическое исследование с определением природы описанных образований. Диагностические пункционные биопсии выполняли как во время эндоскопического исследования, так и под контролем УЗИ транскutánно.



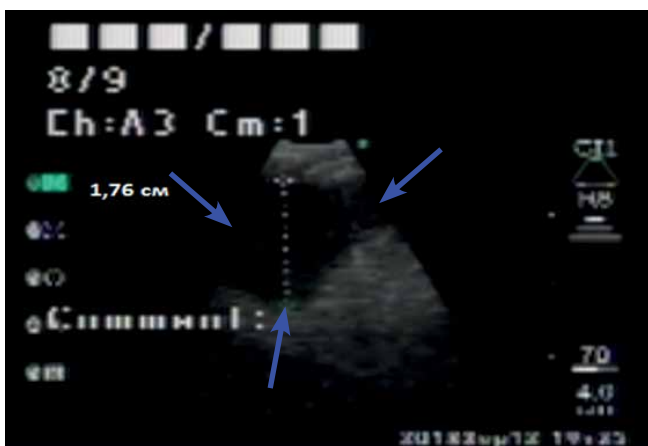
**Рис. 6.** Ультразвуковая томограмма объемного образования в области корня языка (красные стрелки). Подчелюстной доступ, поперечное сканирование

Fig. 6. Ultrasound tomogram of the space-occupying mass in the tongue base area (red arrows). Submandibular access, transverse scanning



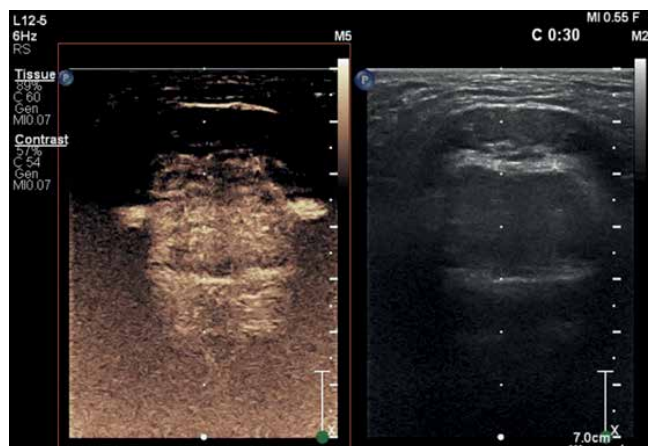
**Рис. 7.** Эндоскопическое исследование ротоглотки. Слизистая в области корня языка не изменена

Fig. 7. Endoscopic examination of the oropharynx. No mucosal changes in the tongue base area



**Рис. 8.** Эндосонаографическое исследование. Объемное образование в подслизистом слое корня языка (синие стрелки)

Fig. 8. Endosonographic examination. Space-occupying mass in the submucous layer of the tongue base (blue arrows)



**Рис. 9.** Контраст-усиленное ультразвуковое исследование. Быстрое накопление контрастного вещества в артериальную фазу образованием в области корня языка

Fig. 9. Contrast-enhanced ultrasound examination. Rapid contrast agent uptake by the mass in the tongue base area in the arterial phase

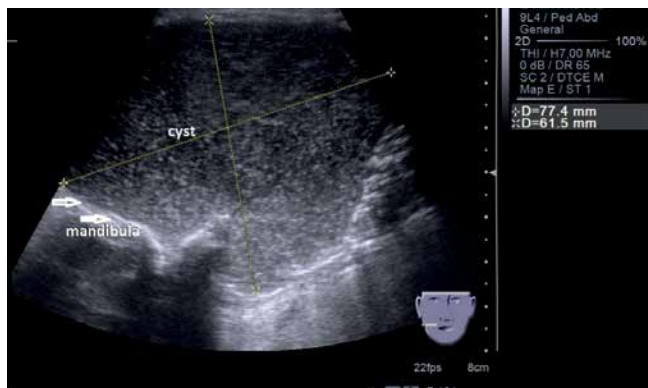
Таким образом, эндосонаографическое исследование подтвердило наличие опухоли в области корня языка и позволило определить ее подслизистое расположение, несмотря на отсутствие изменений при видеофарингоскопии, а при контраст-усиленном ультразвуковом исследовании были получены данные о доброкачественной природе образования.

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 5**

Пациент Д., 36 лет, поступил в клинику с объемным образованием в проекции нижней челюсти спра-

ва, деформирующим контуры лицевого скелета. На основании данных РКТ, сделанной по месту жительства, у пациента заподозрено солидное образование, вероятно, исходящее из нижней челюсти.

При проведении УЗИ в области пальпируемого, деформирующего образования была визуализирована массивная киста размерами до 7,7 × 3,0 × 6,0 см, заполненная мелкодисперсным содержимым (рис. 10). Состав содержимого кисты имитировал солидную структуру, однако отсутствие кровотока в образовании и движения дисперсных частиц при небольшой



**Рис. 10.** Ультразвуковая томограмма жидкостного образования со взвесью в области нижней челюсти. Подчелюстной доступ, поперечное сканирование

**Fig. 10.** Ultrasound tomogram of a fluid mass with suspension in the lower jaw area. Submandibular access, transverse scanning

компрессии датчиком позволили определить кистозный характер данного образования.

Выполнена тонкоигольная пункционная биопсия под контролем УЗИ, получено густое жидкое содержимое. Диагноз: гигантская аневризальная киста нижней челюсти.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ультразвуковое исследование – высокоинформативный мультипараметрический метод с высокой разрешающей способностью, не несущий лучевой нагрузки, что дает возможность его многократного воспроизведения без вреда для пациента. Данный метод может и должен применяться у больных с опухолями головы и шеи не только в рутинных исследованиях, но и в сложных дифференциально-диагностических ситуациях.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bhattacharyya N., Fried M.P. Benchmarks for mortality, morbidity, and length of stay for head and neck surgical procedures. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001;127(2):127–32. DOI: 10.1001/archotol.127.2.127
- Licitra L., Keilholz U., Tahara M. et al. Evaluation of the benefit and use of multidisciplinary teams in the treatment of head and neck cancer. Oral Oncol 2016;59:73–9. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2016.06.002
- Machiels J.P., Leemans C.R., Golusinski W. et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2020;31(11):1462–75. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.07.011
- Lo Nigro C., Denaro N., Merlotti A., Merlano M. Head and neck cancer: Improving outcomes with a 388 multidisciplinary approach. Cancer Manag Res 2017;9:363–71. DOI: 10.2147/CMAR.S115761
- Huang S., Zhao Y., Jiang X. et al. Clinical utility of contrast-enhanced ultrasound for the diagnosis of lymphadenopathy. Ultrasound Med Biol 2021;47(4):869–79. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.12.020
- Ding Z., Deng C., Wang Z. et al. Comparison of contrast-enhanced ultrasound and contrast-enhanced computed tomography for the diagnosis of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity. Int J Oral Maxillofac Surg 2021;50(3):294–301. DOI: 10.1016/j.ijom.2020.07.013
- Di Martino E., Nowak B., Hassan H.A. et al. Diagnosis and staging of head and neck cancer: a comparison of modern imaging modalities (positron emission tomography, computed tomography, color-coded duplex sonography) with panendoscopic and histopathologic findings. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000;126(12):1457–61. DOI: 10.1001/archotol.126.12.1457
- Horváth A., Prekopp P., Polony G. et al. Accuracy of the preoperative diagnostic workup in patients with head and neck cancers undergoing neck dissection in terms of nodal metastases. Eur Arch Otorhinolaryngol 2021;278(6):2041–6. DOI: 10.1007/s00405-020-06324-w
- Sarrion Pérez M.G., Bagán J.V., Jiménez Y. et al. Utility of imaging techniques in the diagnosis of oral cancer. J Craniomaxillofac Surg 2015;43(9):1880–94. DOI: 10.1016/j.jcms.2015.07.037
- Linz C., Brands R.C., Herterich T. et al. Accuracy of 18-F fluorodeoxyglucose positron emission tomographic/computed tomographic imaging in primary staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity. JAMA Netw Open 2021;4(4):e217083. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.7083
- Cliffe H., Patel C., Prestwich, R., Scarsbrook A. Radiotherapy response evaluation using FDG PET-CT-established and emerging applications. Br J Radiol 2017;90(1071):20160764. DOI: 10.1259/bjr.20160764
- Аллахвердиева Г.Ф. Стратегия ультразвуковой диагностики при плоскоклеточном раке орофарингеальной области и гортани. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2020. 278 с. Allakhverdieva G.F. Strategy of ultrasound diagnostics in squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region and larynx. Abstract of a dis. ... doctor of med. sciences. Moscow, 2020. 278 p. (In Russ.).
- Klein Nulent T.J.W., Noorlag R., Van Cann E.M. et al. Intraoral ultrasonography to measure tumor thickness of oral cancer: a systematic review and metaanalysis. Oral Oncol 2018;77:29–36. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2017.12.007
- Альмяшев А.З. Эктопированная щитовидная железа: обзор литературы и анализ клинического наблюдения. Опухоли головы и шеи 2013;(4):10–4. DOI: 10.17650/2222-1468-2013-0-4-10-14
- Almyashev A.Z. Ectopic thyroid: review of the literature and analysis of clinical observation. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2013;(4):10–4. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2013-0-4-10-14

**Вклад авторов**

Г.Ф. Аллаhverдиева: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;  
А.М. Мудунов: получение данных для анализа, анализ полученных данных;  
И.Н. Юричев, Б.Г. Пхешхова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;  
Ю.Е. Рябухина: разработка дизайна исследования.

**Authors' contributions**

G.F. Allakhverdieva: development of the research design, article writing;  
A.M. Mudunov: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained;  
I.N. Yurichev, B.G. Pkheshkhova: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained;  
Yu.E. Ryabukhina: development of research design.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Г.Ф. Аллаhverдиева / G.F. Allakhverdieva: <https://orcid.org/0000-0001-5910-5892>  
А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>  
И.Н. Юричев / I.N. Iurichev: <https://orcid.org/0000-0002-1345-041X>  
Б.Г. Пхешхова / B.G. Pkheshkhova: <https://orcid.org/0000-0003-1448-1733>  
Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов.** Пациентами были подписаны информированные согласия на публикацию их данных.

**Compliance with patient rights.** The patients gave written informed consents to the publication of their data.

**Статья поступила:** 05.10.2023. **Принята к публикации:** 27.10.2023.

**Article submitted:** 05.10.2023. **Accepted for publication:** 27.10.2023.

# 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](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 подрисуночными 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 подрисуночной 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](mailto:larionova1951@yandex.ru) с пометкой «Ответственному секретарю. Публикация в MD-Онко».

**Полная версия требований представлена на сайте журнала** <https://mdonco.elpub.ru/jour>.

