

# АЛЪМАНАХ

## КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

— 47 (8) • 2019 —

Анемия при воспалительных  
заболеваниях кишечника: подходы  
к диагностике, лечению и профилактике

Хромогранин А и серотонин  
в оценке эффективности лечения  
нейроэндокринных опухолей

Повторные операции после коррекции  
частичного аномального дренажа

Диагностика метастатической увеальной  
меланомы. Что изменилось за 10 лет?

Результаты резекции верхней полой  
вены у больных с опухолевыми  
заболеваниями легких и средостения

Оценка распространенности *BRCA*-  
ассоциированного рака молочной железы  
в Москве в рамках байесовского подхода

Есть ли место мультивисцеральным резекциям  
в лечении рака желудка?

Рак червеобразного отростка.  
Дифференциальный диагноз на примере  
разбора клинического наблюдения

# АЛМАНАХ

## КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал

Издается с 1998 г.

Периодичность – 8 выпусков в год

Учредитель – ГБУЗ МО «Московский  
областной научно-исследовательский  
клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 47 • № 8 • 2019

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Семенов Дмитрий Юрьевич**, д-р мед. наук, проф., директор ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

### Заместитель главного редактора

**Молочков Антон Владимирович**, д-р мед. наук, проф.,  
заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке  
и международным связям (Москва, Россия)

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Почетный член редколлегии: **Палеев Николай Романович**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

**Баркан Ариель**, д-р мед. наук, профессор, медицинский факультет, отдел метаболизма, эндокринологии и диабета отделения нейрохирургии Мичиганского университета, содиректор Центра нейроэндокринологии и заболеваний гипофиза Мичиганского университета (Энн-Арбор, США)

**Белоусова Елена Александровна**, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии и гепатологии, зав. кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

**Богачев-Прокофьев Александр Владимирович**, д-р мед. наук, руководитель Центра новых хирургических технологий ФГБУ «ННИИП им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск, Россия)

**Брагин Анатолий Григорьевич**, д-р биол. наук, научный сотрудник Центра по эпилепсии, отделение неврологии Калифорнийского университета (Лос-Анджелес, США)

**Бухфельдер Михаэль**, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения нейрохирургии Университетской клиники г. Эрланген (Эрланген, Германия)

**Васюк Юрий Александрович**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)

**Вольфенбюттель Брюс**, д-р мед. наук, профессор, руководитель Департамента эндокринологии Университетского медицинского центра Гронингена (Гронинген, Нидерланды)

**Голухова Елена Зеликовна**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения неинвазивной аритмологии ФГБУ «ННПССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (Москва, Россия)

**Густина Андреа**, д-р мед. наук, президент Европейского общества эндокринологов, профессор кафедры эндокринологии, Университет Вита Салуте Сан-Рафаэле (Милан, Италия)

**Давыдов Михаил Михайлович**, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, зав. хирургическим торакальным отделением НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Де Херт Стефан**, д-р мед. наук, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии, профессор кафедры анестезиологии и периперативной медицины Гентского университета (Гент, Бельгия)

**Добрынина Лариса Анатольевна**, д-р мед. наук, руководитель 3-го неврологического отделения ФГБУ НЦН (Москва, Россия)

**Драпкина Оксана Михайловна**, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России (Москва, Россия)

**Киров Михаил Юрьевич**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России (Архангельск, Россия)

### Ответственный редактор

**Парпара Олеся Анатольевна** (Москва, Россия)

**Кушлинский Николай Евгеньевич**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Литвинов Рустем Игоревич**, д-р мед. наук, профессор, старший исследователь отдела клеточной биологии и биологии развития медицинского факультета Пенсильванского университета (Филадельфия, США)

**Лобзин Юрий Владимирович**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург, Россия)

**Майр Йоханнес**, д-р мед. наук, профессор, консультант по детской хирургии отделения детской хирургии Педиатрической клиники Университета Базеля (Базель, Швейцария)

**Мельниченко Галина Афанасьевна**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (Москва, Россия)

**Мурешану Дафин Ф.**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой и клиникой неврологии медицинского факультета Медико-фармацевтического университета г. Клуж-Напока (Клуж-Напока, Румыния)

**Наймарк Олег Борисович**, д-р физ.-мат. наук, профессор, зав. лабораторией физических основ прочности ИМСС УрО РАН – филиал ФИЦ УрО РАН (Пермь, Россия)

**Нероев Владимир Владимирович**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России (Москва, Россия)

**Овезов Алексей Мурадович**, д-р мед. наук, зав. отделением анестезиологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

**Пономаренко Геннадий Николаевич**, д-р мед. наук, профессор, генеральный директор ФГБУ ФНЦРИ им. Г.А. Альбрехта Минтруда России (Санкт-Петербург, Россия)

**Райниш Уолтер**, д-р мед. наук, отделение гастроэнтерологии и гепатологии отдела внутренних болезней № 3 Венского медицинского университета (Вена, Австрия)

**Романко Юрий Сергеевич**, д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины Сеченовского университета (Москва, Россия)

**Шахова Наталия Михайловна**, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биофотоники, отдел радиофизических методов в медицине, отделение нелинейной динамики и оптики, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр ИФФ РАН» (Нижний Новгород, Россия)

**Шишацкая Екатерина Игоревна**, профессор РАН, д-р биол. наук, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории хемоавтотрофного биосинтеза Института биофизики Сибирского отделения Российской академии наук – обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН (Красноярск, Россия)

**Ян Чи**, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения челюстно-лицевой хирургии Шанхайского 9-го народного госпиталя, Шанхайский университет Цзяо Тун (Шанхай, Китай)

## Содержание

### Оригинальные статьи

Александров О.А., Пикин О.В., Рябов А.Б.

**Результаты резекции верхней полой вены у больных с опухолевыми заболеваниями легких и средостения** ..... 677

Любимова Н.В., Тимофеев Ю.С., Чурикова Т.К.,  
Маркович А.А., Емельянова Г.С., Стилиди И.С.,  
Кушлинский Н.Е.

**Хромогранин А и серотонин в оценке эффективности лечения нейроэндокринных опухолей** ..... 685

Висковатых А.В.

**Оценка распространенности BRCA-ассоциированного рака молочной железы в Москве в рамках байесовского подхода** ..... 691

Акатов Д.С., Белов В.А., Бухарева О.Н., Хомич Д.Е.,  
Макаров А.А., Котов С.Н., Шнейдер Ю.А.

**Повторные операции после коррекции частичного аномального дренажа. Серия клинических наблюдений** ..... 702

### Точка зрения

Смирнов А.В., Черепанин А.И., Ищенко Р.В.

**Есть ли место мультивисцеральным резекциям в лечении рака желудка?** ..... 707

Гришина Е.Е., Степанова Е.А., Богатырев А.М.

**Диагностика метастатической увеальной меланомы. Что изменилось за 10 лет?** ..... 712

### Обзор

Губонина И.В., Щукина О.Б., Стуклов Н.И., Гапонова Т.В.,  
Абдулганиева Д.И., Князев О.В., Губонина Н.С.

**Анемия при воспалительных заболеваниях кишечника: подходы к диагностике, лечению и профилактике** ..... 721

### Клинические наблюдения

Сташук Г.А., Дуброва С.Э., Смирнова Д.Я.

**Рак червеобразного отростка. Дифференциальный диагноз на примере разбора клинического наблюдения** ..... 733

Корымасов Е.А., Медведчиков-Ардия М.А., Беньян А.С.

**Клинический случай этапной коррекции осложнений со стороны грудной стенки после комбинированного лечения рака молочной железы** ..... 740

Подписной индекс 81988

Объединенный каталог «Пресса России»

Журнал индексируется в системе

Российского индекса научного цитирования

(РИНЦ): [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

© 2019 ГБУЗ МО МОНИКИ

им. М.Ф. Владимирского

[www.monikiweb.ru](http://www.monikiweb.ru)

ISSN 2072-0505 (print)

ISSN 2587-9294 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» входит в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (Перечень ВАК).

Шифры научных специальностей:

14.01.02 – Эндокринология (медицинские науки)

14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки)

14.01.05 – Кардиология (медицинские науки)

14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки)

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных публикаций.

Полная или частичная перепечатка или размножение каким-либо способом статей и иллюстраций допускается только с письменного разрешения редакции.

**Адрес редакции:**

129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8

Тел.: +7 (495) 688 32 41

E-mail: [o\\_papara@monikiweb.ru](mailto:o_papara@monikiweb.ru)

[www.almclinmed.ru](http://www.almclinmed.ru)

# ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional  
Research and Clinical Institute (MONIKI),  
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 47 • Number 8 • 2019

---

## EDITOR-IN-CHIEF

**Dmitriy Yu. Semenov**, MD, PhD, Professor, Director of MONIKI  
(Moscow, Russia)

## Deputy Chief Editor

**Anton V. Molochkov**, MD, PhD, Prof., Deputy Director on Science  
and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

## Managing Editor

**Olesya A. Parpara** (Moscow, Russia)

## EDITORIAL BOARD

Honourable Member: **Nikolay R. Paleev**, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor,  
Head of Chair of Therapy, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

**Ariel L. Barkan**, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery, Department of Medicine,  
Division of Metabolism, Endocrinology and Diabetes, Department of Neurosurgery, Co-director of  
Pituitary and Neurosurgery Center, University of Michigan (Ann Arbor, USA)

**Elena A. Belousova**, MD, PhD, Professor, Head of Department of Gastroenterology and Hepatology,  
Head of Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

**Alexandr V. Bogachev-Prokophiev**, MD, PhD, Head of Center of the New Surgical Technologies  
of NMRC named after E.N. Meshalkin (Novosibirsk, Russia)

**Anatol J. Bragin**, PhD, Epilepsy Center, Department of Neurology, University of California (Los  
Angeles, USA)

**Michael Buchfelder**, MD, PhD, Professor, Head of Department of Neurosurgery, University Hospital  
Erlangen (Erlangen, Germany)

**Yury A. Vasyuk**, MD, PhD, Professor, Head of Chair of Clinical Functional Diagnostics, MSUMD  
(Moscow, Russia)

**Bruce H.R. Wolffenbuttel**, MD, PhD, Professor of Endocrinology and Metabolism, Head of  
Department of Endocrinology, University Medical Center Groningen (Groningen, Netherlands)

**Elena Z. Golukhova**, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Head of Department of Non-  
Invasive Arrhythmology, BSCCS (Moscow, Russia)

**Andrea Giustina**, MD, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology,  
Vita-Salute San Raffaele University (Milan, Italy)

**Mikhail M. Davydov**, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Head of Department of Thoracic  
Surgery, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin RCRC (Moscow, Russia)

**Stefan De Hert**, MD, PhD, Chair of ESA Scientific Committee, Professor of Department of  
Anaesthesiology and Perioperative Medicine, Ghent University (Gent, Belgium)

**Larisa A. Dobrynina**, MD, PhD, Head of the 3<sup>rd</sup> Department of Neurology, Research Center of  
Neurology (Moscow, Russia)

**Oksana M. Drapkina**, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of NMRCPM  
(Moscow, Russia)

**Mikhail Yu. Kirov**, MD, PhD, Professor, Head of Chair of Anesthesiology and Intensive Care  
Medicine, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

**Nikolay E. Kushlinskii**, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Head of Clinical  
Biochemistry Laboratory, N.N. Blokhin RCRC (Moscow, Russia)

**Rustem I. Litvinov**, MD, PhD, Professor, Senior Research Investigator, Department of Cell and  
Developmental Biology, School of Medicine, University of Pennsylvania (Philadelphia, USA)

**Yurii V. Lobzin**, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Scientific and Clinical  
Center of Children's Infections (Saint Petersburg, Russia)

**Johannes Mayr**, MD, Professor of Pediatric Surgery, Department of Pediatric Surgery, University  
Children's Hospital Basel (Basel, Switzerland)

**Galina A. Mel'nichenko**, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Institut of  
Clinical Endocrinology, Endocrinology Research Center (Moscow, Russia)

**Dafin F. Muresanu**, MD, PhD, MBA, FANA, Professor, Chairman of the Neurosciences Department,  
Faculty of Medicine, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca (Cluj-Napoca,  
Romania)

**Oleg B. Naimark**, ScD in Phys.-Math., Professor, Head of Laboratory of Physical Foundation of  
Strength, Institute of Continuous Media Mechanics of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences  
(Perm, Russia)

**Vladimir V. Neroev**, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Helmholtz  
Research Institute of Eye Diseases (Moscow, Russia)

**Alexey M. Ovezov**, MD, PhD, Head of Department of Anaesthesiology, Head of Chair of  
Anaesthesiology and Reanimatology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

**Gennadiy N. Ponomarenko**, MD, PhD, Professor, General Director of Federal Research Center of  
Prosthetics and Rehabilitation of the Disabled named after G.A. Albrecht, Ministry of Labour and Social  
Protection (Saint Petersburg, Russia)

**Walter Reinisch**, MD, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal  
Medicine III, Medical University of Vienna (Vienna, Austria)

**Yury S. Romanko**, MD, PhD, Professor, Chair of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Institut  
of Clinical Medicine, Sechenov University (Moscow, Russia)

**Natalia M. Shakhova**, MD, PhD, Leading Research Fellow, Biophotonics Laboratory, IAP RAS  
(Nizhny Novgorod, Russia)

**Ekaterina I. Shishatskaya**, Professor of Russ. Acad. Sci., ScD in Biology, PhD, Leading Research  
Fellow, Laboratory of Chemoautotrophic Biosynthesis, Biophysics Institute of the Siberian Branch of the  
RAS (Krasnoyarsk, Russia)

**Chi Yang**, DDS, PhD, Professor, Head of Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shanghai Ninth  
People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University (Shanghai, PRC)

## Content

### Articles

*O.A. Alexandrov, O.V. Pikin, A.B. Ryabov*

**Results of superior vena cava resection in patients  
with lung and mediastinal tumors..... 677**

*N.V. Lyubimova, Yu.S. Timofeev, T.K. Churikova,*

*A.A. Markovich, G.S. Emelianova, I.S. Stilidi,*

*N.E. Kushlinskii*

**Chromogranin A and serotonin for evaluation of  
treatment efficacy of neuroendocrine tumors..... 685**

*A.V. Viskovatykh*

**Bayesian assessment of the prevalence of BRCA-  
associated breast cancer in Moscow ..... 691**

*D.S. Akatov, V.A. Belov, O.N. Bukhareva, D.E. Khomich,*

*A.A. Makarov, S.N. Kotov, Yu.A. Schneider*

**Reoperations after the correction of partial abnormal  
venous return: a clinical case series..... 702**

### Point of View

*A.V. Smirnov, A.I. Cherepanin, R.V. Ishchenko*

**Is there a place for multivisceral resections in the  
treatment of gastric cancer?..... 707**

*E.E. Grishina, E.A. Stepanova, A.M. Bogatyrev*

**The diagnosis of metastatic uveal melanoma.  
What has changed during 10 years?..... 712**

### Review Article

*I.V. Gubonina, O.B. Shchukina, N.I. Stuklov,*

*T.V. Gaponova, D.I. Abduganieva, O.V. Knyazev,*

*N.S. Gubonina*

**Anemia in inflammatory bowel diseases: the approaches  
to its diagnosis, treatment and prevention ..... 721**

### Clinical Cases

*G.A. Stashuk, S.E. Dubrova, D.Ya. Smirnova*

**Appendiceal cancer: the differential diagnosis  
of a clinical case ..... 733**

*E.A. Korymasov, M.A. Medvedchikov-Ardiia, A.S. Benian*

**A clinical case of stepwise correction of the chest  
wall complications after combined treatment  
for breast cancer ..... 740**

Subscription index 81988  
in the united Pressa Rossii catalogue

The journal is indexed by Russian Index of Scientific  
Citation (RISC): [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

© 2019 MONIKI  
[www.monikiweb.ru](http://www.monikiweb.ru)

ISSN 2072-0505 (print)  
ISSN 2587-9294 (online)

The journal is registered by Federal Service for  
Supervision in the Sphere of Telecom, Information  
Technologies and Mass Communications. Registra-  
tion certificate ПИ № ФС77-34730 was issued on  
December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is  
included in the List of leading referred journals, re-  
commended by VAK (Higher Attestation Committee)  
for publication of scientific results of dissertations for  
the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible  
for claims made in the advertisements published in  
the journal.

All articles published in this journal are protected by  
copyright, which covers the exclusive rights to repro-  
duce and distribute the article. No material published  
in this journal may be reproduced photographically  
or stored on microfilm, in electronic data base, on  
video discs, etc., without first obtaining written  
permission from the publisher (respective of the  
copyright owner if other than MONIKI).

### Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,  
61/2-8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,  
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41  
E-mail: [o\\_parpara@monikiweb.ru](mailto:o_parpara@monikiweb.ru)  
[www.almclinmed.ru](http://www.almclinmed.ru)



Оригинальная статья

# Результаты резекции верхней полой вены у больных с опухолевыми заболеваниями легких и средостения

Александров О.А.<sup>1</sup> • Пикин О.В.<sup>1</sup> • Рябов А.Б.<sup>1</sup>

**Обоснование.** Опухоли грудной клетки, вовлекающие стенку верхней полой вены (ВПВ), нередко встречаются в практике торакального хирурга, занимающегося лечением онкологических больных. Выполнение расширенных комбинированных операций, позволяющих удалить опухолевую ткань в полном объеме, улучшает общую и безрецидивную выживаемость больных и тем самым оправдано с онкологических позиций. У ряда больных в связи с длительно существующим синдромом ВПВ развитие венозных коллатералей создает повышенные риски тромбирования протеза в раннем послеоперационном периоде. В этом случае возможно выполнение циркулярной резекции ВПВ без ее последующего протезирования. **Цель** – изучить непосредственные результаты резекции ВПВ у больных с опухолевой патологией грудной клетки, разработать алгоритм и выделить группу больных, у которых возможна циркулярная резекция ВПВ без протезирования. **Материал и методы.** В исследование вошли 28 пациентов (22 мужчины, 6 женщин; средний возраст – 55 (от 21 до 70) лет), которым

за 10-летний период (с 2008 по 2018 г.) была выполнена резекция ВПВ в ходе хирургического вмешательства по поводу злокачественной опухоли легкого или средостения в отделении торакальной хирургии МНИОИ им. П.А. Герцена. Были проанализированы непосредственные результаты операции, течение послеоперационного периода, технические особенности выполнения операции. **Результаты.** Местнораспространенный рак легкого диагностирован у 19 (67%) больных, тимомы – у 3 (10%), метастатическое поражение легкого – у 2 (7%), герминогенная опухоль средостения – у 2 (7%), рак тимуса – у 1 (3%), резидуальная лимфома (медиастинальная В-клеточная лимфома) – у 1 (3%) больного. У большинства больных – в 15 (53%) случаях – опухолевый процесс носил осложненный характер. У 4 больных с длительно существующим синдромом ВПВ выполнена циркулярная резекция ВПВ без протезирования. У 22 пациентов (78%) течение послеоперационного периода носило неосложненный характер. Послеоперационная летальность составила 7%. **Заключение.** Резекция ВПВ

может быть безопасно выполнена у пациентов с первичными опухолями средостения и легкого. При длительно существующем синдроме ВПВ развившиеся кава-кавальные анастомозы берут на себя ее значительную функцию, при этом циркулярная резекция ВПВ без протезирования при длительном синдроме сдавления относительно безопасна в случае компенсации коллатерального кровотока.

**Ключевые слова:** синдром верхней полой вены, опухоли средостения, рак легкого, резекция верхней полой вены, протезирование полой вены

**Для цитирования:** Александров ОА, Пикин ОВ, Рябов АБ. Результаты резекции верхней полой вены у больных с опухолевыми заболеваниями легких и средостения. Альманах клинической медицины. 2019;47(8):677–84. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-080.

Поступила 04.12.2019, доработана 16.12.2019, принята к печати 23.12.2019, опубликована онлайн 27.12.2019

**С**индром верхней полой вены (ВПВ) был впервые описан W. Hunter в 1757 г. [1]. Уменьшение кровотока в системе ВПВ приводит к снижению объема венозной крови в правом предсердии, что обуславливает ряд клинических признаков (расширение вен шеи, отек верхних конечностей, цианоз) и симптомов (головные боли, одышка, кашель, дисфагия) [2].

Нарушение кровотока может быть вызвано наружной компрессией, прямой опухолевой инвазией, тромбозом или неэффективным венозным возвратом вследствие заболеваний, вовлекающих правое предсердие или непосредственно просвет сосуда. Основная роль в этиологии

данного синдрома сместилась от туберкулеза и сифилитических аневризм, широко распространенных в начале XX века, в сторону злокачественных опухолей внутригрудной локализации [3]. Ежегодно в США регистрируется 15 000 новых случаев синдрома ВПВ, 95% из которых развиваются вследствие первичных или вторичных опухолевых поражений грудной полости [3]. Одна из важнейших причин развития синдрома ВПВ – увеличение частоты использования центральных венозных катетеров и искусственных водителей сердечного ритма [4].

Около 73–97% всех случаев возникают вследствие развития внутригрудных опухолей,



компрессии ВПВ самой опухолью либо увеличенными медиастинальными лимфоузлами. В течение длительного времени пациенты с местнораспространенными опухолями грудной клетки считались неоперабельными в связи с плохими непосредственными и отдаленными результатами [5].

Цель исследования – изучение непосредственных результатов резекции ВПВ у больных с опухолевой патологией грудной клетки, разработка алгоритма и определение показаний к выполнению циркулярной резекции ВПВ без протезирования.

## Материал и методы

Исследование представляет собой ретроспективный анализ данных наблюдения 28 пациентов (22 мужчины, 6 женщин; средний возраст – 55 (от 21 до 70) лет), которым за 10-летний период (с 2008 по 2018 г.) была проведена резекция ВПВ в ходе хирургического вмешательства по поводу злокачественной опухоли легкого или средостения в отделении торакальной хирургии МНИОИ им. П.А. Герцена. На предоперационном этапе всем пациентам были выполнены стандартные диагностические исследования, позволяющие оценить распространенность опухолевого процесса и функциональные резервы: мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости, комплексное ультразвуковое исследование, электрокардиография в 12 отведениях, эхокардиография, спирометрия. При наличии эндобронхиального компонента опухоли выполнялась фибробронхоскопия.

Наиболее достоверным методом диагностики инвазии ВПВ на дооперационном этапе и оценки протяженности поражения мы считаем мультиспиральную компьютерную томографию с внутривенным контрастированием изоосмолярным контрастным препаратом, не вызывающим резкого снижения артериального давления, что на фоне сокращенного притока к сердцу может вызвать сосудистый коллапс. Наиболее четко инвазия ВПВ визуализируется в раннюю венозную фазу исследования. Для определения наличия опухолевого тромба в предсердии и его фиксации необходимо проведение эхокардиографии. В обязательном порядке больным выполнялось ультразвуковое доплеровское сканирование сосудов верхних конечностей и шеи.

При подготовке к операции всем больным проводилась противоотечная терапия. Для обеспечения постоянного венозного доступа

**Александров Олег Александрович** – мл. науч. сотр. отделения торакальной хирургии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-9179>  
✉ 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3, Российская Федерация. Тел.: +7 (903) 275 33 20. E-mail: oleg.alexandrov@icloud.com

**Пикин Олег Валентинович** – д-р мед. наук, заведующий отделением торакальной хирургии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6871-6804>. E-mail: pikin\_ov@mail.ru

**Рябов Андрей Борисович** – д-р мед. наук, руководитель отдела торакоабдоминальной онкохирургии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1037-2364>. E-mail: ryabovdoc@mail.ru

осуществлялась катетеризация бедренной вены, а с целью мониторинга центрального венозного давления – катетеризация подключичной вены со стороны операции.

**Этическая экспертиза.** Пациенты подписали добровольное информированное согласие на обследование и лечение, а также на публикацию в научных целях персональной медицинской информации в обезличенном виде.

**Статистический анализ.** Изучены демографические особенности, предоперационные характеристики больных, параметры операций и послеоперационного периода. Для описания количественных переменных рассчитывали медиану (среднее арифметическое), минимальные и максимальные значения. Для описания качественных признаков рассчитывали относительные и абсолютные частоты.

## Результаты

Местнораспространенный рак легкого диагностирован у 19 (67%) больных, тимомы – у 3 (10%), метастатическое поражение легкого – у 2 (7%), герминогенная опухоль средостения – у 2 (7%), рак тимуса – у 1 (3%), резидуальная лимфома (медиастинальная В-клеточная лимфома) – у 1 (3%) больного. У большинства больных – в 15 (53%) случаях – опухолевый процесс носил осложненный характер. Спектр осложнений представлен в табл. 1. В большинстве случаев рака легкого у пациентов отмечалось сочетание различных осложнений, например, таких, как кровохарканье и обтурационный пневмонит. Синдром ВПВ диагностирован у 4 пациентов с опухолями средостения.

Только у 5 (17%) пациентов не отмечено сопутствующей соматической патологии. Наиболее часто диагностировали гипертоническую болезнь – у 14 больных, хроническую обструктивную болезнь легких – у 12, ишемическую болезнь сердца – у 11 пациентов. У 2 пациентов ранее зафиксированы нарушения ритма сердца: в 1 случае – желудочковая экстрасистолия, в другом – пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. У 1 пациента диагностирован постинфарктный кардиосклероз, аортокоронарное шунтирование в анамнезе.

Неoadъювантная терапия проведена у 8 (28%) пациентов (табл. 2). У 2 больных местнораспространенным раком легкого неoadъювантная химиотерапия была прекращена в связи с распадом опухоли. У всех больных опухолями средостения данный вид терапии привел к частичному ответу, уменьшению размеров опухоли более чем на 30%.

<sup>1</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3, Российская Федерация



В подавляющем большинстве случаев – у 21 (75%) больного – в качестве оперативного доступа была сделана правосторонняя передне-боковая торакотомия. У 5 (17%) больных с центральным расположением опухоли средостения проведена полная продольная стернотомия. У 2 (7%) пациентов в связи с латерализацией опухоли выполнен стерноторакотомный доступ по Grunenwald.

Показанием к резекции ВПВ у 7 (25%) больных раком легкого послужила инвазия стенки вены метастатически измененными лимфоузлами. В остальных случаях (75%) отмечена инвазия первичной опухоли.

Краевая резекция ВПВ выполнена у 23 (82%) пациентов. Среди них в 11 случаях дефект ВПВ ушит при помощи ручного обвивного сосудистого шва, еще 11 больным сделана аппаратная краевая резекция линейным механическим сшивающим аппаратом с последующим укрытием зоны шва. У 1 больного после краевой резекции непрерывность ВПВ восстановлена при помощи фрагмента перикарда. Четырем пациентам проведена циркулярная резекция ВПВ без протезирования. У 1 пациента с периферическим раком верхней доли правого легкого после циркулярной резекции ВПВ осуществлено протезирование ксеноперикардом.

Всем пациентам выполнены комбинированные хирургические вмешательства. Спектр резецированных органов и структур приведен в табл. 3. Частота реконструктивных бронхо-ангиопластических операций, включая резекцию бифуркации трахеи и легочной артерии, составила 46% (13 случаев). Всем больным раком легкого

**Таблица 1.** Осложнения опухолевого процесса, диагностированные на предоперационном этапе

| Тип опухоли                       | Характер осложнений     | Количество осложнений |
|-----------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Рак легкого                       | Кровохарканье           | 4                     |
|                                   | Ателектаз доли легкого  | 2                     |
|                                   | Обтурационный пневмонит | 3                     |
|                                   | Внутрилегочный абсцесс  | 1                     |
|                                   | Распад опухоли          | 2                     |
| Тимома                            | Синдром ВПВ             | 1                     |
| Рак тимуса                        | Синдром ВПВ             | 1                     |
| Герминогенная опухоль средостения | Синдром ВПВ             | 1                     |
| Лимфома                           | Синдром ВПВ             | 1                     |

ВПВ – верхняя полая вена

выполнена систематическая ипсилатеральная лимфодиссекция.

У 22 пациентов (78%) течение послеоперационного периода носило неосложненный характер. Двум пациентам с несостоятельностью культи бронха после пневмонэктомии и трахеобронхиального анастомоза, а также циркулярной резекции трахеи выполнено дренирование плевральной полости. В 2 случаях при послеоперационном хилотораксе и внутриплевральном кровотечении потребовалось срочное оперативное вмешательство. Летальный исход зафиксирован у 2 больных с несостоятельностью швов анастомоза после

**Таблица 2.** Характеристика пациентов в группе неoadъювантного лечения

| № п/п | Пол / возраст | Диагноз                           | Вид неoadъювантного лечения | Динамика заболевания |
|-------|---------------|-----------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| 1     | М / 49        | Рак легкого IIIa стадии           | 1 курс ПХТ                  | Распад опухоли       |
| 2     | М / 45        | Рак легкого IIIa стадии           | 3 курса ПХТ                 | Распад опухоли       |
| 3     | Ж / 52        | Рак легкого IIIa стадии           | ДЛТ с СОД 40 Гр             | Частичный ответ      |
| 4     | М / 26        | Герминогенная опухоль средостения | 4 курса ПХТ                 | Частичный ответ      |
| 5     | М / 21        | Герминогенная опухоль средостения | 4 курса ПХТ                 | Частичный ответ      |
| 6     | Ж / 55        | Тимома типа ВЗ                    | 4 курса ПХТ                 | Частичный ответ      |
| 7     | М / 23        | Рак тимуса                        | ДЛТ с СОД 51 Гр             | Частичный ответ      |
| 8     | М / 58        | Лимфома                           | ХЛТ                         | Частичный ответ      |

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия, Ж – женщина, М – мужчина, ПХТ – полихимиотерапия, СОД – суммарная очаговая доза, ХЛТ – химиолучевая терапия

**Таблица 3.** Объем выполненных оперативных вмешательств

| Операция/резецированный орган          | Количество больных, абс. (%) |
|----------------------------------------|------------------------------|
| Пневмонэктомия                         | 14 (50)                      |
| Билобэктомия                           | 2 (7)                        |
| Лобэктомия                             | 8 (28)                       |
| Атипичная резекция легкого             | 7 (25)                       |
| Циркулярная резекция бифуркации трахеи | 5 (17)                       |
| Клиновидная резекция бифуркации трахеи | 4 (14)                       |
| Краевая резекция легочной артерии      | 1 (3)                        |
| Диафрагма                              | 1 (3)                        |
| Перикард                               | 16 (57)                      |
| Грудная стенка                         | 2 (7)                        |
| Блуждающий нерв                        | 8 (28)                       |
| Диафрагмальный нерв                    | 6 (21)                       |

резекции бифуркации трахеи на фоне развития септического шока, таким образом, послеоперационная летальность составила 7%. Структура послеоперационных осложнений отражена в табл. 4.

**Таблица 4.** Структура послеоперационных осложнений

| № п/п | Пол/возраст | Диагноз                                              | Объем операции                                                                                              | Осложнения                                                                         | Степень тяжести осложнений по Clavien – Dindo |
|-------|-------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 1     | М/45        | Рак легкого, $cT_3N_1M_0$ , IIIa стадия, 3 курса ПХТ | ПЭ справа с циркулярной резекцией бифуркации трахеи, перикарда, МЛАЭ                                        | Пароксизм фибрилляции предсердий, несостоятельность трахеобронхиального анастомоза | IIIa                                          |
| 2     | М/60        | Рак легкого, $pT_3N_2M_0$ , IIIa стадия              | ПЭ справа, резекция блуждающего нерва, МЛАЭ                                                                 | Несостоятельность культи бронха                                                    | IIIa                                          |
| 3     | М/53        | Рак легкого, $pT_4N_2M_0$ , IIIb стадия              | ПЭ справа с клиновидной резекцией бифуркации трахеи, МЛАЭ                                                   | Внутриплевральное кровотечение                                                     | IIIb                                          |
| 4     | М/63        | Рак легкого, $pT_{2a}N_2M_0$ , IIIa стадия           | ПЭ справа, клиновидная резекция бифуркации трахеи, перикарда, МЛАЭ                                          | Хилоторакс                                                                         | IIIb                                          |
| 5     | М/63        | Рак легкого, $cT_3N_1M_0$ , IIIa стадия              | ВЛЭ справа с клиновидной резекцией бифуркации трахеи, перикарда, диафрагмального и блуждающего нервов, МЛАЭ | Пневмония оперированного легкого, несостоятельность швов анастомоза бронха         | V                                             |
| 6     | М/57        | Рак легкого, $pT_3N_2M_0$ , IIIa стадия              | ПЭ справа с циркулярной резекцией бифуркации трахеи, блуждающего нерва, МЛАЭ                                | Несостоятельность трахеобронхиального анастомоза                                   | V                                             |

ВЛЭ – верхняя лобэктомия, М – мужчина, МЛАЭ – медиастинальная лимфаденэктомия, ПЭ – пульмонэктомия

## Обсуждение

Среди злокачественных опухолей, приводящих к развитию синдрома ВПВ, наиболее часто встречается немелкоклеточный рак легкого – до 50% всех случаев, мелкоклеточный рак легкого наблюдается в 22%, лимфома – в 12%, метастазы опухолей других локализаций – в 9%. На долю самой распространенной злокачественной опухоли средостения – тимомы – приходится лишь 2% от всех случаев синдрома ВПВ [6]. Однако, если обратить внимание на частоту встречаемости синдрома ВПВ в структуре злокачественных опухолей, на первое место выходят пациенты с лимфопротеративными заболеваниями. При медиастинальной В-крупноклеточной лимфоме частота развития синдрома ВПВ достигает 57%, при лимфобластной лимфоме – 21% [3] (табл. 5).

Эпителиальные опухоли вилочковой железы характеризуются инвазивным ростом в 20–30% случаев. По данным D.J. Cohen и соавт., среди местнораспространенных тимом инвазия плевры отмечается в 30%, перикарда – 25%, легкого – 8%, возвратного гортанного нерва – 4% случаев [6].

Верхняя полая вена расположена в висцеральном компартменте средостения и окружена ригидными структурами: грудиной, трахеей, правым главным бронхом, аортой и правой легочной артерией. Тонкая сосудистая стенка,

**Таблица 5.** Частота развития синдрома верхней полой вены в структуре злокачественных опухолей [3, 7]

| Тип опухоли                               | Частота, % | Количество пациентов, n | Исследование                |
|-------------------------------------------|------------|-------------------------|-----------------------------|
| Медиастинальная В-крупноклеточная лимфома | 57         | (17 / 30)               | Lazzarino M. и соавт. [8]   |
| Лимфобластная лимфома                     | 21         | (11 / 56)               | Perez-Soler R. и соавт. [9] |
| Герминогенные опухоли                     | 20         | (9 / 45)                | Holbert B.L. и соавт. [10]  |
| Мелкоклеточный рак                        | 10         | (439 / 4405)            | Rowell N.P. и соавт. [11]   |
| Тимома                                    | 11         | (12 / 104)              | Yagi K. и соавт. [12]       |
| Диффузная крупноклеточная лимфома         | 7          | (23 / 339)              | Perez-Soler R. и соавт. [9] |
| Немелкоклеточный рак                      | 1,7        | (49 / 2902)             | Rowell N.P. и соавт. [11]   |

легкая сжимаемость обуславливают предрасположенность ВПВ к сдавлению извне при различных опухолевых процессах. В случае компрессии, нарушения ламинарности кровотока инициируется развитие коллатерального кровообращения, по которому осуществляется венозный отток от верхней половины туловища. Обычно моменту непосредственной инвазии предшествует длительный период наружной компрессии, в течение которого успевает сформироваться коллатеральный венозный отток, развивающийся по следующим путям:

- через систему непарной вены (при условии сохранения ее проходимости);
- через систему внутренних грудных вен и их анастомозы с верхними и нижними надчревными венами в систему наружных подвздошных вен;
- через позвоночные вены в нижнюю полую вену [13].

Постоянно повышенное давление в системе ВПВ в течение нескольких недель или даже месяцев приводит к прогрессивному расширению и развитию сети коллатерального кровотока. За счет этого механизма к моменту выполнения хирургического вмешательства не всегда развивается клинически значимый синдром ВПВ. Среди наших пациентов синдром ВПВ был диагностирован у 4 (14%) больных с опухолями средостения. В исследовании L. Spaggiari и соавт. синдром ВПВ был диагностирован у 8 (11%) из 72 пациентов. У больных раком легкого на первый план выходили такие симптомы, как кровохарканье и одышка при физической нагрузке, связанные с ростом первичной опухоли легкого [14].

Существует множество различных опций лечения синдрома ВПВ в зависимости от вызвавших его причин, включая лучевую терапию,

химиотерапию, тромболизис, прием антикоагулянтов, эндоваскулярные процедуры (баллонная ангиопластика, стентирование), хирургическое вмешательство. Большая часть пациентов с синдромом ВПВ опухолевого генеза могут быть излечены от симптомов заболевания паллиативной химиотерапией или лучевым лечением. Такой клинический эффект может развиваться за счет усиления коллатерального кровообращения либо частичной реканализации просвета сосуда.

Традиционно опухоли торакальной локализации с инвазией в магистральные сосуды средостения считались неоперабельными в связи с плохими непосредственными и долгосрочными результатами. Однако выполнение радикальных хирургических вмешательств увеличивает отдаленную общую и безрецидивную выживаемость пациентов [15]. Десятилетняя выживаемость при тимоме III стадии по Masaoka увеличивается с 31–35% при объеме операции R1–R2 до 75–94% при R0-резекции [16]. При таких обнадеживающих результатах попытки выполнения расширенно-комбинированных хирургических вмешательств представляются онкологически оправданными.

В 1970–1980 гг. на основании экспериментальных данных и единичных клинических наблюдений была продемонстрирована возможность выполнения расширенных оперативных вмешательств с резекцией и протезированием сосудов при опухолях легкого и средостения [17]. В 2007 г. L. Spaggiari и соавт. представили опыт резекции ВПВ у 119 пациентов с опухолями легкого и средостения. Послеоперационная летальность составила 7,7%, частота послеоперационных осложнений – 23%, что коррелирует с результатами, полученными в нашем исследовании (7 и 12% соответственно) [18].



У пациентов с инвазией менее  $\frac{2}{3}$  окружности, ограниченной инфильтрацией стенки ВПВ, резекция может быть выполнена в едином блоке с опухолью после тангенциального отжата сосуда с последующим обвивным ручным сосудистым швом. Наложение сосудистого зажима по возможности должно быть выполнено выше впадения дуги непарной вены, чтобы обеспечить коллатеральный кровоток, минимизируя риск повреждения головного мозга. При невозможности отжата ВПВ выше дуги непарной вены и длительности перекрытия кровотока свыше 60 минут рекомендуется выполнение обходного сосудистого шунта. Ограничение кровотока в течение 105 минут и выше приводит к венозному стазу и неизбежному повреждению головного мозга [19].

В случае когда после пробного пережатия ВПВ давление в системе возрастает выше 40 мм вод. ст., показано выполнение шунтирующей операции [13]. При интраоперационном развитии острого синдрома ВПВ необходимо формирование временного шунта между одной из плечеголовных вен и ушком правого предсердия. Решение о циркулярной резекции ВПВ без протезирования мы принимали после предварительного пережатия ее притоков на 1,5 часа и в отсутствие развития острого синдрома ВПВ во время операции, что свидетельствовало о компенсации коллатерального кровообращения.

При необходимости краевой резекции ВПВ в качестве альтернативы возможно использование сосудистого аппарата, в этом случае резекция выполняется без предварительного отжата.

Смертность от осложнений, связанных непосредственно с протезированием ВПВ, составляет от 4,5 до 12% [14, 16]. Одно из наиболее грозных осложнений – тромбоз с последующей тромбоэмболией легочной артерии. По данным P.G. Darteville и соавт., тромбоз протеза в течение 3 лет наблюдается в 86% случаев [19]. Часто это связано с техническими аспектами выполнения анастомоза, неправильным подбором типа и диаметра протеза.

Риск развития послеоперационных осложнений зависит от ряда факторов. При краевой резекции ВПВ ранний тромбоз бывает связан с избыточным удалением стенки сосуда, деформацией просвета сосудистым швом. По данным L. Spaggiari и соавт., данное осложнение развилось в 2,5% (2/80) случаев, 1 пациент был повторно оперирован в объеме протезирования ВПВ заплатой из подкожной вены бедра в связи с быстрым ухудшением симптомов, связанных с синдромом ВПВ [2]. В нашей серии наблюдений мы

не столкнулись с подобным осложнением после краевой резекции ВПВ.

Гораздо чаще осложнения встречаются у пациентов, которым выполнена циркулярная резекция ВПВ с последующим протезированием. При развитых сосудистых коллатералях протезирование приводит к снижению объема циркулирующей крови по протезу с последующим тромбозом [18]. По данным литературы, тромбоз протеза встречается в 14–24% случаев. Однако его истинная частота может быть недооценена в связи с отсутствием катамнестических данных, неадекватным послеоперационным обследованием. В исследовании G.D. Lee и соавт. у 8 (50%) из 16 пациентов, которым выполнялась венография, был диагностирован тромбоз протеза в отдаленном послеоперационном периоде [20]. У 4 из 8 пациентов в связи с развитием острого синдрома ВПВ выполнено обходное шунтирование. У пациентов с клинически значимым тромбозом для стимуляции развития коллатералей и снижения интенсивности симптомов в качестве первой линии терапии показано назначение антикоагулянтов. Кроме того, может быть полезным назначение кортикостероидов, диуретиков. Однофакторный анализ, проведенный авторами, позволил выявить повышенный риск окклюзии протеза при анастомозе с левой плечеголовной веной и ушком правого предсердия [20]. При таких условиях формирования анастомоза происходит угловое искривление протеза, рекомендуется воздержаться от протезирования в случае выраженного коллатерального кровотока.

Показаниями к циркулярной резекции ВПВ без протезирования считаем длительно существующий опухолевый тромбоз, выраженное развитие коллатерального кровотока. Перевязка ВПВ без протезирования не изменяет клинической картины синдрома ВПВ, однако позволяет существенно повысить радикальность онкологического этапа операции. В нашем исследовании среди 4 пациентов с опухолями средостения, которым выполнена циркулярная резекция ВПВ без протезирования, мы не зафиксировали ухудшения данного синдрома в послеоперационном периоде.

В вопросе о роли антикоагулянтной терапии после протезирования нет единого мнения. Y. Shintani и соавт. предположили, что длительная антикоагулянтная терапия (дольше 6 месяцев) может быть необходима у пациентов с реконструкцией обеих плечеголовных вен для снижения вероятности позднего тромбообразования [21]. К повышенному риску тромбообразования в этих



условиях приводит низкая интенсивность кровотока в данных сосудах. I.C. Okereke и соавт. привели данные 38 пациентов, которым была выполнена реконструкция системы ВПВ при помощи обходного PTFE-шунта. В послеоперационном периоде назначалась монотерапия ацетилсалициловой кислотой, при этом авторы не наблюдали повышения частоты тромбоза [22]. В исследовании G.D. Lee и соавт. в послеоперационном периоде назначался варфарин на период от 3 до 6 месяцев. При его отмене назначалась ацетилсалициловая кислота с клопидогрелом или без него. Однако данная группа авторов наблюдала тромбозы после отмены варфарина на фоне приема антиагрегантов [20].

## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Заключение

Резекция ВПВ может быть безопасно выполнена у пациентов с первичными опухолями средостения и легкого. При длительно существующем синдроме ВПВ развившиеся кава-кавальные анастомозы берут на себя значительную функцию ВПВ. Для повышения радикальности операции правая и левая плечеголовые вены могут быть пересечены без реконструкции при достаточности коллатерального кровотока. Циркулярная резекция ВПВ без протезирования при длительном синдроме сдавления в случае компенсации коллатерального кровотока относительно безопасна. ©

### Участие авторов

О.А. Александров – поиск и анализ литературы, обработка исходного материала, написание текста; О.В. Пикин – концепция и дизайн статьи, редактирование, финальное утверждение рукописи; А.Б. Рябов – концепция и дизайн статьи, редактирование, финальное утверждение рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Литература / References

- Danias PG, Pipilis AG. Superior vena cava syndrome: 1757-2007. *Hellenic J Cardiol*. 2007;48(6):366–7.
- Spaggiari L, Leo F, Veronesi G, Solli P, Galetta D, Tatani B, Petrella F, Radice D. Superior vena cava resection for lung and mediastinal malignancies: a single-center experience with 70 cases. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(1):223–9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.07.075.
- Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J. Clinical practice. Superior vena cava syndrome with malignant causes. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1862–9. doi: 10.1056/NEJMc067190.
- Venuta F, Rendina EA. Superior vena cava resection and reconstruction. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41(5):1177–8. doi: 10.1093/ejcts/ezr266.
- Jones DR. Technique of superior vena cava resection for lung carcinomas. *Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;13(4):274–82. doi: 10.1053/j.optechstcvs.2009.01.002.
- Cohen DJ, Ronnigen LD, Graeber GM, Deshong JL, Jaffin J, Burge JR, Zajtchuk R. Management of patients with malignant thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1984;87(2):301–7.
- Inaco Cirino LM, Ferreira Coelho R, Dias da Rocha I, Pinheiro de Senna Nogueira Batista B. Treatment of superior vena cava syndrome. *J Bras. Pneumol*. 2005;31(6). doi: 10.1590/S1806-37132005000600013.
- Lazzarino M, Orlandi E, Paulli M, Boveri E, Morra E, Brusamolino E, Kindl S, Rosso R, Astori C, Buonanno MC. Primary mediastinal B-cell lymphoma with sclerosis: an aggressive tumor with distinctive clinical and pathologic features. *J Clin Oncol*. 1993;11(12):2306–13. doi: 10.1200/JCO.1993.11.12.2306.
- Perez-Soler R, McLaughlin P, Velasquez WS, Hagemister FB, Zornoza J, Manning JT, Fuller LM, Cabanillas F. Clinical features and results of management of superior vena cava syndrome secondary to lymphoma. *J Clin Oncol*. 1984;2(4):260–6. doi: 10.1200/JCO.1984.2.4.260.
- Holbert BL, Libshitz HI. Superior vena caval syndrome in primary mediastinal germ cell tumors. *Can Assoc Radiol J*. 1986;37(3):182–3.
- Rowell NP, Gleeson FV. Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2002;14(5):338–51. doi: 10.1053/clon.2002.0095.
- Yagi K, Hirata T, Fukuse T, Yokomise H, Inui K, Ike O, Mizuno H, Aoki M, Hitomi S, Wada H. Surgical treatment for invasive thymoma, especially when the superior vena cava is invaded. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(2):521–4. doi: 10.1016/0003-4975(95)00983-3.
- Пикин ОВ, Трахтенберг АХ, Колбанов КИ, Глушко ВА, Казакевич ВИ, Амირалиев АМ, Вурсол ДА, Кирсанова ОН. Циркулярная резекция верхней полой вены без протезирования у больных с опухолью средостения, осложненной синдромом медиастинальной компрессии. *Онкохирургия*. 2013;5(2):60–6. [Pikin O, Trakhtenberg AKH, Kolbanov KI, Glushko VA, Kazakevich VI, Amiraliev AM, Vursol DA, Kirsanova ON. Circumferential inferior vena cava resection without prosthesis in patients with mediastinal tumor complicated by mediastinal compression syndrome]. *Oncosurgery*. 2013;5(2):60–6. Russian.]
- Spaggiari L, Thomas P, Magdeleinat P, Kondo H, Rollet G, Regnard JF, Tsuchiya R, Pastorino U. Superior vena cava resection with prosthetic replacement for non-small cell lung cancer: long-term results of a multicentric study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;21(6):1080–6. doi: 10.1016/s1010-7940(02)00175-6.
- Александров ОА, Рябов АБ, Пикин ОВ. Тимомы (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал*. 2017;16(4):76–83. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-76-83. [Alexandrov OA, Ryabov AB, Pikin OV. [Thymoma (review of the literature)]. *Siberian Journal of Oncology*. 2017;16(4):76–83. Russian. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-76-83.]
- Fujisawa T, Yamaguchi Y, Baba M, Shiba M, Yamakawa H, Kimura H, Ogawa T, Kadoyama C, Yusa T, Iwai N. [Significance of superior vena cava reconstruction with EPTFE grafts in the surgical treatment of superior and anterior mediastinal invasive malignant tumors]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1990;28(4):612–6. Japanese.
- Scherck JP, Kerstein MD, Stansel HC Jr. The current status of vena caval replacement. *Surgery*. 1974;76(2):209–33.
- Spaggiari L, Magdeleinat P, Kondo H, Thomas P, Leon ME, Rollet G, Regnard JF, Tsuchiya R,



- Pastorino U. Results of superior vena cava resection for lung cancer. Analysis of prognostic factors. *Lung Cancer*. 2004;44(3):339–46. doi: 10.1016/j.lungcan.2003.11.010.
19. Dartevelle PG, Chapelier AR, Pastorino U, Corbi P, Lenot B, Cerrina J, Bavoux EA, Verley JM, Neveux JY. Long-term follow-up after prosthetic replacement of the superior vena cava combined with resection of mediastinal-pulmonary malignant tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;102(2):259–65.
20. Lee GD, Kim HR, Choi SH, Kim YH, Kim DK, Park SI. Prosthetic graft interposition of the brachiocephalic veins or superior vena cava combined with resection of malignant tumours: graft patency and risk factors for graft occlusion. *J Thorac Dis*. 2016;8(1):61–7. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.07.
21. Shintani Y, Ohta M, Minami M, Shiono H, Hirabayashi H, Inoue M, Matsumiya G, Matsuda H. Long-term graft patency after replacement of the brachiocephalic veins combined with resection of mediastinal tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129(4):809–12. doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.05.001.
22. Okereke IC, Kesler KA, Rieger KM, Birdas TJ, Mi D, Turrentine MW, Brown JW. Results of superior vena cava reconstruction with externally stented-polytetrafluoroethylene vascular prostheses. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(2):383–7. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2010.04.004.

## Results of superior vena cava resection in patients with lung and mediastinal tumors

O.A. Alexandrov<sup>1</sup> • O.V. Pikin<sup>1</sup> • A.B. Ryabov<sup>1</sup>

**Background:** Thoracic tumors involving the superior vena cava (SVC) are common in the practice of a thoracic surgeon treating cancer patients. Extended combined procedures that allow for complete removal of the tumor improves overall and disease-free survival and as such are justified from an oncologist's perspective. In some patients, due to a long-standing SVC syndrome, the development of venous collaterals would increase the early postoperative risk of thrombus formation in the prosthesis. In such a case, it is possible to perform circular SVC resection without subsequent prosthetic replacement. **Aim:** To evaluate the short-term results of SVC resection in patients with chest tumors, to develop an algorithm and to identify the patient group in whom circular SVC without prosthetic replacement is feasible. **Materials and methods:** Twenty eight (28) patients were included into the study (22 men and 6 women, with the mean age of 55 [range, 21 to 70 years]; all of them had undergone SVC resection without the intervention for a lung or mediastinal malignancy for 10 years (from 2008 to 2018) in the Department of Thoracic Surgery, Moscow Research Institute of Oncology named after P.A. Herzen. We analyzed their short-term results of the procedures, the postoperative course, and technical particulars of the procedures. **Results:** Locally advanced lung cancer was diagnosed in 19 (67%) of the patients, thymoma in 3 (10%),

lung metastatic disease in 2 (7%), germ-cell mediastinal tumors in 2 (7%), thymus cancer in 1 (3%), and residual lymphoma in 1 (3%) patient. In the majority of the patients (15 cases, 53%), the complicated clinical course had been diagnosed before surgery. In 4 patients with protracted SVC syndrome, we performed circular resection without any prosthetic replacement. In 22 patients (78%), the postoperative course was uneventful. Postoperative mortality was 7%. **Conclusion:** SVC resection can be safely performed in patients with primary mediastinal and lung tumors. With a long-standing SVC syndrome, the newly developed cava-caval anastomoses can provide significant functional support; in such patients with compensatory collateral blood flow, the circular SVC resection without prosthetic replacement is relatively safe.

**Key words:** superior vena cava syndrome, mediastinal tumor, lung cancer, superior vena cava resection, superior vena cava prosthesis

**For citation:** Alexandrov OA, Pikin OV, Ryabov AB. Results of superior vena cava resection in patients with lung and mediastinal tumors. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(8):677–84. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-080.

Received 4 December 2019; revised 16 December 2019; accepted 23 December 2019; published online 27 December 2019

**Oleg A. Alexandrov** – Junior Research Fellow, Department of Thoracic Surgery<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-9179>

✉ 3 2<sup>nd</sup> Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russian Federation. Tel.: +7 (903) 275 33 20. E-mail: oleg.alexandrov@icloud.com

**Oleg V. Pikin** – MD, PhD, Head of Department of Thoracic Surgery<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6871-6804>. E-mail: pikin\_ov@mail.ru

**Andrey B. Ryabov** – MD, PhD, Head of Department of Thoracoabdominal Oncosurgery<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1037-2364>. E-mail: ryabovdoc@mail.ru

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

### Authors' contributions

O.A. Alexandrov, literature search and analysis, data management, text writing; O.V. Pikin, the study concept and design, text writing, approval of the final version of the manuscript; A.B. Ryabov, the study concept and design, text writing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have made their significant contributions into the study conduct and article writing, have read and approved its final version before the publication.

<sup>1</sup> P. Herzen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre; 3 2<sup>nd</sup> Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russian Federation



Оригинальная статья

# Хромогранин А и серотонин в оценке эффективности лечения нейроэндокринных опухолей

Любимова Н.В.<sup>1</sup> • Тимофеев Ю.С.<sup>1</sup> • Чурикова Т.К.<sup>1</sup> • Маркович А.А.<sup>1</sup> • Емельянова Г.С.<sup>2</sup> • Стилиди И.С.<sup>1</sup> • Кушлинский Н.Е.<sup>1</sup>

**Любимова Нина Васильевна** – д-р биол. наук, профессор, вед. науч. сотр., лаборатория клинической биохимии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0430-2754>

✉ 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (499) 324 11 69.  
E-mail: [biochimia@yandex.ru](mailto:biochimia@yandex.ru)

**Тимофеев Юрий Сергеевич** – канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики, лаборатория клинической биохимии<sup>1</sup>.  
E-mail: [biochimia@yandex.ru](mailto:biochimia@yandex.ru)

**Чурикова Татьяна Константиновна** – врач клинической лабораторной диагностики, лаборатория клинической биохимии<sup>1</sup>. E-mail: [biochimia@yandex.ru](mailto:biochimia@yandex.ru)

**Маркович Алла Анатольевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-онколог, научно-консультативное отделение<sup>1</sup>.  
E-mail: [a-markovich@yandex.ru](mailto:a-markovich@yandex.ru)

**Емельянова Галина Сергеевна** – канд. мед. наук, доцент, кафедра онкологии факультета дополнительного профессионального образования<sup>2</sup>.  
E-mail: [docgalina@mail.ru](mailto:docgalina@mail.ru)

**Стилиди Иван Сократович** – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор<sup>1</sup>. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5229-8203>.  
E-mail: [biochimia@yandex.ru](mailto:biochimia@yandex.ru)

**Кушлинский Николай Евгеньевич** – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией клинической биохимии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>. E-mail: [biochimia@yandex.ru](mailto:biochimia@yandex.ru)

**Актуальность.** Целесообразность использования биохимических маркеров в контроле эффективности лечения больных нейроэндокринными опухолями (НЭО) не вызывает сомнений. Однако до сих пор отсутствуют четкие критерии оценки клинически значимых изменений уровней основных маркеров НЭО – хромогранина А (ХгА) и серотонина. **Цель** – оценить значимость серийного определения ХгА и серотонина в сыворотке крови для мониторинга эффективности лечения больных НЭО. **Материал и методы.** Определение ХгА и серотонина в сыворотке крови выполнено у 107 больных НЭО при первичном обследовании и в динамике через 3–4 недели после проведения курса лечения (химиотерапия, биотерапия), а также у 60 практически здоровых людей. Использовали иммуноферментный анализ на основе тест-систем Chromogranin A NEOLISA (Euro Diagnostica) и Serotonin ELISA (IBL International GmbH). **Результаты.** Выявлена связь уровней ХгА с эффектом химиотерапии у больных НЭО. При прогрессировании заболевания медиана ХгА статистически значимо повышалась (с 412 до 2679 нг/мл,  $p=0,012$ ), тогда как при частичном ответе наблюдали ее снижение (с 811 до 254 нг/мл,  $p=0,023$ ). По данным ROC-анализа, порог значимого изменения ХгА для прогрессирования составил 33% при чувствительности

80,0% и специфичности 95,6%. Снижение (более 33% относительно уровня до лечения) или отсутствие значимых изменений ХгА было связано со стабилизацией заболевания или частичным ответом на терапию. Значимое снижение уровней ХгА отмечено в 75,0% случаев при частичном ответе и в 43,48% – при стабилизации, отсутствие значимых изменений – в 25 и 66,7% соответственно. Для серотонина зависимости от динамики заболевания на фоне лечения не установлено. **Заключение.** ХгА может использоваться в качестве чувствительного маркера прогрессирования НЭО на фоне химиотерапевтического лечения.

**Ключевые слова:** нейроэндокринная опухоль, химиотерапия, мониторинг, биохимические маркеры, хромогранин А, серотонин

**Для цитирования:** Любимова НВ, Тимофеев ЮС, Чурикова ТК, Маркович АА, Емельянова ГС, Стилиди ИС, Кушлинский НЕ. Хромогранин А и серотонин в оценке эффективности лечения нейроэндокринных опухолей. Альманах клинической медицины. 2019;47(8):685–90. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-054.

Поступила 06.06.2019; принята к публикации 10.10.2019; опубликована онлайн 25.10.2019

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1, Российская Федерация

**С**войство нейроэндокринных опухолей (НЭО) вырабатывать широкий спектр биологически активных соединений, включая гормоны, биогенные амины и пептиды, имеет ключевое значение для клинического течения заболевания [1–4]. Определение циркулирующих маркеров при биохимическом

анализе крови не только способствует установлению правильного диагноза, но и позволяет проводить последующий неинвазивный мониторинг терапии. Особо стоит отметить, что биохимические маркеры можно использовать в диагностике нейроэндокринных неоплазий даже при ограниченной популяции опухолевых клеток (от 1 млн



клеток) и локализованных формах процесса [2]. В настоящее время описано более 30 биохимических маркеров, подразделяемых на две группы: универсальные (общие) маркеры, не ассоциированные с развитием определенной симптоматики, и специфические, гиперсекреция которых приводит к развитию гиперфункциональных синдромов [5, 6].

Хромогранин А (ХгА) признан наиболее значимым маркером НЭО, так как в большинстве случаев он применим для идентификации данной группы неоплазий [7, 8]. В зависимости от наблюдаемой клинической картины и типа опухоли больным может быть назначено определение специфических биохимических маркеров. Среди них биогенный амин – серотонин, гиперсекреция которого приводит к развитию карциноидного синдрома. Анализ уровня серотонина в сыворотке крови применяется для выявления карциноидного синдрома и оценки биологической активности опухоли [2, 6, 7, 9].

Не менее важен анализ биомаркеров и при оценке эффективности лечения больных НЭО. В серии работ продемонстрированы возможности по использованию ХгА для мониторинга эффективности терапии НЭО различных локализаций [10–13]. Большинство авторов в качестве значимых приняты изменения ХгА от 25 до 50%. J.E. Ardill и B. Eriksson [9] показали, что снижение ХгА на 50% и более наблюдается при положительном ответе на лечение. E. Bajetta и соавт. [14] подтвердили эти данные для частичного ответа, тогда как при прогрессировании заболевания значимым оказалось изменение ХгА более 25%. J.C. Yao и соавт. [15] в качестве критерия биохимического ответа предложили использовать выраженное изменение ХгА – более 50% – в любой момент от начала лечения и 30% в качестве критерия раннего ответа (на 4-й неделе после начала лечения). Значимость ХгА как маркера мониторинга терапии детально изучена в работе K.H. Jensen и соавт. [16], где учитывались минимальные изменения маркера (25%), ассоциированные с клиническим эффектом. На фоне частичной регрессии в большинстве случаев наблюдалось снижение ХгА более чем на 25%, а при прогрессировании у подавляющего большинства пациентов уровни ХгА нарастали [16]. В то же время при оценке эффективности хирургической циторедукции предлагалось использовать существенное снижение ХгА (80% и более) [17].

Представленные данные зарубежных авторов подтверждают целесообразность использования биохимических маркеров в мониторинге НЭО. Однако отсутствие стандартизованных

лабораторных критериев и единого клинического подхода при интерпретации получаемых результатов приводит к неоднозначной оценке изменений уровней биомаркеров НЭО. В этом аспекте остается актуальной задача определения порога значимых изменений биохимических маркеров НЭО, таких как хромогранин А и серотонин, у больных, получающих химиотерапевтическое лечение по различным схемам.

Цель – оценка значимости серийных определений ХгА и серотонина в сыворотке крови для мониторинга эффективности лечения больных НЭО.

## Материал и методы

Обследованы 107 пациентов с новообразованиями нейроэндокринной природы различной локализации (из них 37 мужчин, 70 женщин) в возрасте от 26 до 77 лет (медиана 56 лет), которые получали лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в период с 2010 по 2018 г. В исследование включали пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом НЭО, ранее не получавших специфического лечения.

Согласно локализации процесса пациенты были разделены на следующие группы: НЭО поджелудочной железы – 38 больных, НЭО легких и средостения – 19, НЭО тонкой кишки – 17, НЭО толстой кишки – 15. Кроме того, обследовано 18 больных НЭО с метастатическим поражением печени из невыявленного первичного очага. У 62 из 107 больных НЭО наблюдались клинические проявления карциноидного синдрома (приливы, диарея, бронхоспазм).

Включенные в исследование пациенты получали различные режимы химиотерапии с использованием препарата Араноза (сахаросодержащее производное нитрозомочевины): 53 больных – монотерапию препаратом Араноза, 26 – в комбинации с капецитабином, 9 – в комбинации с темозоломидом и 19 – в комбинации с доксорубицином. Пациентам с клиническими проявлениями карциноидного синдрома помимо химиотерапии назначалась биотерапия аналогами соматостатина в дозах от 20 до 40 мг 1 раз в 28 дней.

После первичного обследования пациентам каждые 3 месяца проводили контрольное обследование, включавшее оценку клинического ответа на лечение карциноидного синдрома (изменение частоты приливов и диареи), а также лучевые методы исследования (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография). По данным обследования частичный ответ был достигнут у 32 пациентов,



стабилизация заболевания – у 60, прогрессирование наблюдалось у 15 больных.

Контрольную группу составили 60 практически здоровых людей (19 мужчин и 41 женщина) в возрасте от 17 до 84 лет (медиана 54 года).

Анализ биохимических маркеров проводили при первичном обследовании, а также в динамике через 3–4 недели после курса лечения. Взятие крови для биохимических исследований выполнялось из локтевой вены утром натощак. Для исключения влияния преаналитических факторов перед взятием крови на биохимический анализ пациентам рекомендовалась отмена приема ингибиторов протонной помпы (за 7 дней) и антагонистов  $H_2$ -рецепторов гистамина (за 2–3 дня). Концентрации ХгА и серотонина в сыворотке крови определяли на микропланшетах с использованием стандартизованных иммуноферментных тест-систем Chromogranin A NEOLISA (Euro Diagnostica) и Serotonin ELISA (BL International GmbH).

Работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований, отраженными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. От всех пациентов было получено добровольное информированное согласие.

Для статистического анализа использовали программы Statistica 7 (Statsoft, США) и SPSS Statistics 21 (IBM, Россия). Статистическую значимость различий количественных характеристик определяли с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни, при оценке значимости динамических изменений количественных показателей использовали критерий Уилкоксона. Для анализа возможностей использования маркеров в мониторинге эффективности лечения, а также расчета порога значимого относительного изменения уровней маркеров применяли ROC-анализ (англ. receiver operating characteristic analysis). При этом группа больных с прогрессированием на фоне лечения сравнивалась с больными, у которых удавалось достигнуть стабилизации или частичного клинического ответа. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . Результаты в таблицах представлены в виде медиан, а также интервалов «минимум – максимум».

## Результаты

Согласно данным проведенного анализа, обобщенным в табл. 1, медианы базальных уровней ХгА у больных НЭО статистически значимо превышали показатель контрольной группы, независимо от последующего эффекта химиотерапии:

частичного ответа ( $p < 0,001$ ), стабилизации ( $p < 0,001$ ) и прогрессирования ( $p < 0,001$ ).

В группе больных НЭО наблюдалась выраженная вариабельность биохимических маркеров. Максимальные концентрации ХгА зафиксированы у больных до начала лечения (до 109457 нг/мл). На фоне терапии в группе пациентов с частичным ответом отмечено снижение медианы ХгА с 811 до 254 нг/мл ( $p = 0,023$ ). У больных со стабилизацией заболевания медиана уровней ХгА до и после лечения не различалась ( $p = 0,31$ ). В то же время при прогрессировании медиана ХгА повышалась с 412 до 2679 нг/мл ( $p = 0,012$ ).

В отличие от ХгА для серотонина не удалось выявить зависимости от эффекта терапии. Медианы уровней серотонина до и после лечения не достигали статистически значимых изменений независимо от эффекта терапии.

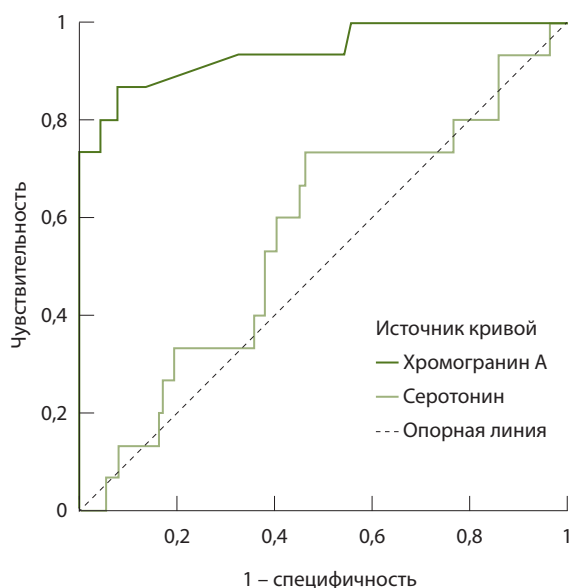
Для оценки динамики маркеров учитывалось различие их уровней до и после лечения с последующим анализом относительной величины изменения (в процентах). Изменение уровней биохимических маркеров в пределах референсного интервала (до 108 нг/мл для ХгА и до 200 нг/мл для серотонина) принималось как отсутствие значимых изменений.

Проведенный ROC-анализ (рисунок) показал достаточно высокую площадь под ROC-кривой (Area Under Curve – AUC) для ХгА – 0,939, но низкую для серотонина – 0,56. По данным ROC-анализа порог значимого изменения ХгА для прогрессирования составил 33%

**Таблица 1.** Динамика уровней маркеров в зависимости от эффекта лечения

| Эффект               | До лечения        | После лечения      | Значение $p$ |
|----------------------|-------------------|--------------------|--------------|
| Хромогранин А, нг/мл |                   |                    |              |
| частичный ответ      | 811 (23,7–109457) | 254 (52,2–9502)    | 0,023        |
| стабилизация         | 210 (31,4–62235)  | 187,3 (22,8–18386) | 0,31         |
| прогрессирование     | 412 (56,2–24396)  | 2679 (65,1–65310)  | 0,012        |
| контрольная группа   | 55,8 (29,2–194)   | –                  | –            |
| Серотонин, нг/мл     |                   |                    |              |
| частичный ответ      | 186 (42,1–1988)   | 119 (20,3–1282)    | 0,42         |
| стабилизация         | 286 (54,9–3657)   | 297,9 (42,2–2932)  | 0,87         |
| прогрессирование     | 361 (40,8–2353)   | 399 (38,1–1978)    | 0,74         |
| контрольная группа   | 167,4 (27,2–320)  | –                  | –            |

Данные представлены в виде медианы (Me) и интервалов «минимум – максимум» (min-max)



Данные ROC-анализа хромогранина А и серотонина в мониторинге прогрессирования нейроэндокринных опухолей

при чувствительности 80,0% и специфичности 95,6% (табл. 2). При прогрессировании заболевания повышение ХгА более 33% наблюдалось у 12 из 15 пациентов, тогда как при положительном эффекте лечения (стабилизация или частичный ответ) значимое повышение уровня ХгА отмечено только в 4 из 92 случаев. Соответственно, чувствительность ХгА как маркера прогрессирования составила 80,0% при специфичности относительно группы положительного эффекта 95,6%. Значимое снижение уровней ХгА наблюдалось при частичном ответе в 75,0% случаев и при стабилизации – в 43,48%. Ни в одном случае с прогрессированием на фоне лечения не наблюдалось значимого снижения уровня ХгА относительно уровня до начала терапии. Отсутствие значимых изменений было зарегистрировано в 66,7% при стабилизации заболевания, в 25% – при частичном ответе и в 20% случаев прогрессирования.

Таким образом, снижение уровня ХгА более 33% относительно его уровня до начала лечения наблюдалось как при частичном ответе, так и при стабилизации, но не встречалось в группе с прогрессированием. Изменения ХгА в пределах 33% были наиболее характерны для стабилизации заболевания, но также имели место при прогрессировании и частичном ответе.

## Обсуждение

Согласно данным нашего исследования, ХгА может использоваться в качестве чувствительного

**Таблица 2.** Частота значимых изменений хромогранина А в зависимости от эффекта лечения

| Эффект           | Количество пациентов, абс. (%) |                          |                            |                           |
|------------------|--------------------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------|
|                  | всего                          | снижение ХгА (более 33%) | нет значимых изменений ХгА | повышение ХгА (более 33%) |
| Частичный ответ  | 32                             | 24 (75,0)                | 8 (25,0)                   | –                         |
| Стабилизация     | 60                             | 16 (26,7)                | 40 (66,7)                  | 4 (6,6)                   |
| Прогрессирование | 15                             | –                        | 3 (20,0)                   | 12 (80,0)                 |

ХгА – хромогранин А

маркера прогрессирования НЭО на фоне химиотерапевтического лечения. Снижение или отсутствие значимых изменений ХгА может указывать на стабилизацию заболевания или частичный клинический ответ, при этом в 75% случаев частичного ответа мы наблюдали значимое снижение маркера. Наши данные свидетельствуют о возможности применения ХгА как маркера оценки эффекта лечения через 3–4 недели после проведенной химиотерапии. У части пациентов клиническая оценка эффекта лечения НЭО не может быть достаточной по причине неспецифичности симптоматики. В таких случаях необходимо дополнительное подтверждение эффекта, которое может выполняться с использованием лучевых методов, а также при определении биохимических маркеров.

Серотонин в исследованной нами группе больных не продемонстрировал связи с динамикой заболевания на фоне лечения, что ограничивает значение биогенного амина как маркера НЭО. При этом серийные исследования серотонина остаются значимыми для своевременного выявления карциноидного синдрома. Полученные нами результаты согласуются с таковыми в работах [3, 16, 18], где порог значимых изменений ХгА составлял 20–30%. Вместе с тем ряд авторов отмечает разнонаправленные изменения ХгА при лечении в зависимости от терапевтического подхода, включая химиотерапию по различным схемам, иммунотерапию и биотерапию аналогами соматостатина [12, 19, 20]. В других исследованиях [12, 14, 21] в качестве критериев биохимического ответа были получены изменения в диапазоне более 40–50%, что может быть обусловлено различиями в аналитической чувствительности используемых методов определения ХгА и в подходах к клинической оценке эффекта лечения. С клиничко-лабораторных позиций порог значимых изменений должен превышать



аналитическую и индивидуальную вариабельность метода, которые для ХгА соответствуют 10–25%. С учетом этого полученный в нашем исследовании порог значимости изменений 33% соответствует общепринятым требованиям для циркулирующих маркеров, используемых в мониторинге эффективности лечения.

## Заключение

ХгА – общепризнанный диагностический маркер опухолей нейроэндокринной природы. Результаты нашего исследования подтверждают целесообразность его использования в клинической практике для оптимизации мониторинга

лечения НЭО. Определение ХгА делает доступной оценку эффекта терапии на любом этапе течения заболевания. Это представляется важным, так как клинические проявления НЭО не всегда могут служить объективными критериями ответа на лечение, а лучевые методы обследования ограничены для частого применения и в ряде локализаций недостаточно информативны. Несомненный интерес имеет продолжение исследования значения ХгА у больных различными типами НЭО, что позволит повысить точность и достоверность результатов для мониторинга эффективности комбинированного лечения. ☞

## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Участие авторов

Н.В. Любимова – концепция исследования, анализ полученных данных, написание текста, редактирование рукописи; Ю.С. Тимофеев – анализ и интерпретация результатов исследования, написание

текста, статистическая обработка данных, редактирование рукописи; Т.К. Чурикова – концепция исследования, сбор и обработка материалов, написание текста, редактирование рукописи; А.А. Маркович – разработка концепции клинической части исследования, интерпретация результатов, написание и редактирование текста; Г.С. Емельянова – разработка концепции клинической части исследования, интерпретация результатов, написание и редактирование текста; И.С. Стилиди – концепция исследования, утверждение итогового варианта текста рукописи; Н.Е. Кушлинский – концепция статьи, написание и редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Литература / References

- Eriksson B, Oberg K, Stridsberg M. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion*. 2000;62 Suppl 1:33–8. doi: 10.1159/000051853.
- Vinik AI, Silva MP, Woltering EA, Go VL, Warner R, Caplin M. Biochemical testing for neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2009;38(8):876–89. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181bc0e77.
- Aluri V, Dillon JS. Biochemical testing in neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(3):669–77. doi: 10.1016/j.ecl.2017.04.004.
- de Herder WW. Biochemistry of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21(1):33–41. doi: 10.1016/j.beem.2006.12.002.
- Oberg K. Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18 Suppl 1:S17–25. doi: 10.1530/ERC-10-0280.
- Ardill JE. Circulating markers for endocrine tumours of the gastroenteropancreatic tract. *Ann Clin Biochem*. 2008;45(Pt 6):539–59. doi: 10.1258/acb.2008.008039.
- Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, Pavel M, Tsolakis AV, Kidd M. Chromogranin A – biological function and clinical utility in neuroendocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(9):2427–43. doi: 10.1245/s10434-010-1006-3.
- Любимова НВ, Чурикова ТК, Кушлинский Н.Е. Хромогранин А – биохимический маркер нейроэндокринных опухолей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015;16(11):657–60. [Lubimova NV, Churikova TK, Kushlinskii NE. Chromogranin A – a biochemical marker of neuroendocrine tumors. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015;16(11):657–60. Russian.]
- Ardill JE, Eriksson B. The importance of the measurement of circulating markers in patients with neuroendocrine tumours of the pancreas and gut. *Endocr Relat Cancer*. 2003;10(4):459–62.
- Gkolfinou S, Tsapakidis K, Papadimitriou K, Papamichael D, Kountourakis P. Chromogranin A as a valid marker in oncology: Clinical application or false hopes? *World J Methodol*. 2017;7(1):9–15. doi: 10.5662/wjm.v7.i1.9.
- Rossi RE, Garcia-Hernandez J, Meyer T, Thirlwell C, Watkins J, Martin NG, Caplin ME, Toupmanakis C. Chromogranin A as a predictor of radiological disease progression in neuroendocrine tumours. *Ann Transl Med*. 2015;3(9):118. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.04.23.
- Massironi S, Rossi RE, Casazza G, Conte D, Ciarfardini C, Galeazzi M, Peracchi M. Chromogranin A in diagnosing and monitoring patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a large series from a single institution. *Neuroendocrinology*. 2014;100(2–3):240–9. doi: 10.1159/000369818.
- Walter T, Chardon L, Chopin-lally X, Raverot V, Caffin AG, Chayvialle JA, Scoazec JY, Lombard-Bohas C. Is the combination of chromogranin A and pancreatic polypeptide serum determinations of interest in the diagnosis and follow-up of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumours? *Eur J Cancer*. 2012;48(12):1766–73. doi: 10.1016/j.ejca.2011.11.005.
- Bajetta E, Procopio G, Catena L, Martinetti A, De Dosso S, Ricci S, Lecchi AS, Boscani PF, Iacobelli S, Carteni G, De Braud F, Loli P, Tartaglia A, Bajetta R, Ferrari L. Lanreotide autogel every 6 weeks compared with Lanreotide microparticles every 3 weeks in patients with well differentiated neuroendocrine tumors: a Phase III Study. *Cancer*. 2006;107(10):2474–81. doi: 10.1002/cncr.22272.
- Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, Kvols LK, Rougier P, Ruszniewski P, Hoosen S, St Peter J, Haas T, Lebwohl D, Van Cutsem E, Kulke MH, Hobday TJ, O'Dorisio TM, Shah MH, Cadiot G, Lupp G, Posey JA, Wiedenmann B. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):69–76. doi: 10.1200/JCO.2009.24.2669.
- Jensen KH, Hilsted L, Jensen C, Mynster T, Rehfeld JF, Knigge U. Chromogranin A is a sensitive marker of progression or regression in ileo-cecal neuroendocrine tumors. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(1):70–7. doi: 10.3109/00365521.2012.733953.



17. Jensen EH, Kvols L, McLoughlin JM, Lewis JM, Alvarado MD, Yeatman T, Malafa M, Shibata D. Biomarkers predict outcomes following cytoreductive surgery for hepatic metastases from functional carcinoid tumors. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(2):780–5. doi: 10.1245/s10434-006-9148-z.
18. Cheng Y, Sun Z, Bai C, Yan X, Qin R, Meng C, Ying H. Serum chromogranin A levels for the diagnosis and follow-up of well-differentiated non-functioning neuroendocrine tumors. *Tumour Biol*. 2016;37(3):2863–9. doi: 10.1007/s13277-015-4114-7.
19. Singh S, Law C. Chromogranin A: a sensitive biomarker for the detection and post-treatment monitoring of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;6(3):313–34. doi: 10.1586/egh.12.15.
20. Kim M, Lee S, Lee J, Park SH, Park JO, Park YS, Kang WK, Kim ST. The role of plasma chromogranin as assessment of treatment response in non-functioning gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Res Treat*. 2016;48(1):153–61. doi: 10.4143/crt.2014.183.
21. Han X, Zhang C, Tang M, Xu X, Liu L, Ji Y, Pan B, Lou W. The value of serum chromogranin A as a predictor of tumor burden, therapeutic response, and nomogram-based survival in well-moderate nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors with liver metastases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(5):527–35. doi: 10.1097/MEG.0000000000000332.

## Chromogranin A and serotonin for evaluation of treatment efficacy of neuroendocrine tumors

N.V. Lyubimova<sup>1</sup> • Yu.S. Timofeev<sup>1</sup> • T.K. Churikova<sup>1</sup> •  
A.A. Markovich<sup>1</sup> • G.S. Emelianova<sup>2</sup> • I.S. Stilidi<sup>1</sup> • N.E. Kushlinskii<sup>1</sup>

**Background:** The utility of biochemical markers in the monitoring of treatment efficacy in patients with neuroendocrine tumors (NETs) goes beyond any doubt. However, there are still no clear criteria for the assessment of clinically significant abnormalities of the main NET biomarkers chromogranin A (CgA) and serotonin. **Aim:** To evaluate the value of serial measurement of serum CgA and serotonin in the monitoring of the treatment effect in NET patients. **Materials and methods:** Serum CgA and serotonin levels were measured in 107 patients with NETs at baseline and at 3–4 weeks after the end of treatment (chemotherapy, biotherapy), as well as in 60 healthy controls. We used enzyme immunoassay based on Chromogranin A NEOLISA (Euro Diagnostica) and Serotonin ELISA (IBL International GmbH) test systems. **Results:** There was an association between CgA levels and the efficacy of chemotherapy in NET patients. With progression of the disease, median CgA increased significantly from 412 to 2679 ng/mL ( $p=0.012$ ), whereas in the patients with partial response it decreased from 811 to 254 ng/mL ( $p=0.023$ ). The ROC analysis showed the 33% cut-off for significant CgA changes for progression, with sensitivity

of 80.0% and specificity of 95.6%. A decrease (of more than 33% compared to baseline levels) or absence of significant CgA changes was associated with stabilization of the disease or with partial response to treatment. Significantly decreased CgA levels were found in 75.0% cases of partial response and 43.48% of stabilized patients, whereas the absence of any significant changes in 25 and 66.7%, respectively. There was no association between serotonin levels and the disease behavior under treatment. **Conclusion:** CgA could be used as a sensitive marker of NET progression on chemotherapy.

**Key words:** neuroendocrine tumor, chemotherapy, monitoring, biomarker, chromogranin A, serotonin

**For citation:** Lyubimova NV, Timofeev YuS, Churikova TK, Markovich AA, Emelianova GS, Stilidi IS, Kushlinskii NE. Chromogranin A and serotonin for evaluation of treatment efficacy of neuroendocrine tumors. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(8):685–90. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-054.

Received 6 June 2019; accepted 10 October 2019; published 25 October 2019

**Nina V. Lyubimova** – Doctor of Biol. Sci, Professor, Leading Research Fellow, Laboratory of Clinical Biochemistry<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0430-2754>

✉ 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 324 11 69. E-mail: [biochimia@yandex.ru](mailto:biochimia@yandex.ru)

**Yury S. Timofeev** – MD, PhD, Physician, Laboratory of Clinical Biochemistry<sup>1</sup>. E-mail: [biochimia@yandex.ru](mailto:biochimia@yandex.ru)

**Tatiana K. Churikova** – MD, Physician, Laboratory of Clinical Biochemistry<sup>1</sup>. E-mail: [biochimia@yandex.ru](mailto:biochimia@yandex.ru)

**Alla A. Markovich** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Oncologist, Scientific Consultative Department<sup>1</sup>. E-mail: [a-markovich@yandex.ru](mailto:a-markovich@yandex.ru)

**Galina S. Emelianova** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Oncology, Faculty of Additional Professional Education<sup>2</sup>. E-mail: [docgalina@mail.ru](mailto:docgalina@mail.ru)

**Ivan S. Stilidi** – MD, PhD, Professor, Member-Correspondent of Russian Academy of Sciences, Director<sup>1</sup>; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5229-8203>. E-mail: [biochimia@yandex.ru](mailto:biochimia@yandex.ru)

**Nikolay E. Kushlinskii** – MD, PhD, Professor, Member-Correspondent of Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Clinical Biochemistry<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>. E-mail: [biochimia@yandex.ru](mailto:biochimia@yandex.ru)

### Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

### Authors' contributions

N.V. Lyubimova, the study concept, data analysis, text writing and editing of the manuscript; Yu.S. Timofeev, analysis and interpretation of the study results, text writing, statistical analysis, editing of the manuscript; T.K. Churikova, the study concept, data collection and management, text writing, editing of the manuscript; A.A. Markovich, development of the concept of the clinical part of the study, interpretation of the results, text writing and editing; G.S. Emelianova, development of the concept of the clinical part of the study, interpretation of the results, text writing and editing; I.S. Stilidi, the study concept, approval of the final version of the manuscript; N.E. Kushlinskii, the paper concept, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation

<sup>2</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1 Delegatskaya ul., Moscow, 127473, Russian Federation



Оригинальная статья

# Оценка распространенности *BRCA*-ассоциированного рака молочной железы в Москве в рамках байесовского подхода

Висковатых А.В.<sup>1</sup>

**Актуальность.** В России рак молочной железы (РМЖ) на протяжении многих лет сохраняет первое место в структуре онкологических заболеваний среди женщин и составляет 21% от общего числа впервые выявленных случаев злокачественных опухолей. Данные литературы по распространенности *BRCA*-ассоциированного РМЖ разнородны, что может быть связано с особенностями фреквентистских методов статистического анализа. **Цель** – оценить распространенность *BRCA*-ассоциированного РМЖ и вероятность возникновения спорадического РМЖ у женщин Московского региона с использованием байесовского подхода. **Материал и методы.** По результатам поиска источников в базе данных E-library.ru в период с января 2010 по март 2019 г. отобраны 13 оригинальных исследовательских работ и 8 обзоров литературы, содержащих данные исследований наследственного РМЖ на территории Российской Федерации, Республики Беларусь и Украины. Оценка распространенности мутаций в генах *BRCA*, основанная на применении байесовского

подхода и формулы полной вероятности для несовместных событий, проведена с использованием данных одной работы – молекулярно-генетического тестирования 3826 пациенток с РМЖ Московского региона в возрасте от 22 до 90 лет (ФГБУ «РНЦПР» Минздрава России). Из всех проведенных в России исследований оно содержит наиболее объемную выборку, охватывает практически весь возрастной диапазон, авторами подробно описан дизайн исследования, указаны метод диагностики и спектр анализируемых мутаций. **Результаты.** Распространенность *BRCA1*-ассоциированного РМЖ среди женщин Москвы составляет около 0,037%. Общепопуляционная распространенность наиболее часто встречающихся мутаций гена *BRCA1* (мутации 5382insC, 185delAG, 300T>G, 2080delA, 3819delGTAAG, 4153delA) составляет около 0,05% среди женского населения Москвы и, соответственно, около 0,1% среди всего населения. Вероятность возникновения спорадического РМЖ в женской популяции Москвы без каких-либо генных доминантных мутаций, ассоциированных с РМЖ,

составляет около 1%. **Заключение.** Для анализа распространенности мутаций в генах *BRCA1/2* в российской популяции больных РМЖ впервые применен байесовский метод. Полученные данные хорошо согласуются с аналогичными показателями по Белгородской области и Сибирскому региону России, Гродненской области Республики Беларусь.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, наследственный рак молочной железы, *BRCA1*, *BRCA2*, метод Байеса, российская популяция

**Для цитирования:** Висковатых АВ. Оценка распространенности *BRCA*-ассоциированного рака молочной железы в Москве в рамках байесовского подхода. Альманах клинической медицины. 2019;47(8):691–701. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-077.

Поступила 09.03.2019; доработана 12.12.2019; принята к публикации 18.12.2019; опубликована онлайн 27.12.2019

**Р**ак молочной железы (РМЖ) на протяжении многих лет сохраняет первое место в структуре онкологических заболеваний среди женщин. В России в 2017 г. на его долю приходилось 21,1% от общего числа впервые выявленных случаев злокачественных новообразований. За последние 10 лет (с 2007 по 2017 г.) прирост заболеваемости РМЖ среди женщин составил 33,38%. В структуре смертности женщин от онкологических заболеваний удельный вес РМЖ наибольший и составляет 16,4% (2017) [1].

С момента открытия гена *BRCA1* и соответствующего ему белка наибольшее внимание научного сообщества и клиницистов уделяется наследственному *BRCA*-ассоциированному раку. С одной стороны, он связан с плохим прогнозом для жизни, ранним манифестированием, контралатеральным раком молочной железы и раком яичников, а с другой – ранняя его диагностика и профилактика позволяют

**Висковатых Алексей Васильевич** – канд. физ.-мат. наук, клинический ординатор по специальности «Онкология»<sup>1</sup>  
✉ 1117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, 86, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (900) 301 88 42.  
E-mail: ostrogvisk@mail.ru

<sup>1</sup> ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, 86, Российская Федерация

существенно увеличить выживаемость таких пациентов благодаря правильному выбору тактики лечения (вплоть до профилактической мастэктомии и овариэктомии) [2, 3]. В структуре наследственного РМЖ частота *BRCA1*- и *BRCA2*-ассоциированного РМЖ, по одним данным, составляет 45 и 35% соответственно [4–6], по другим – варьирует в пределах 25–30% [2, 7]. В целом на долю наследственного рака среди пациенток с РМЖ приходится 5–10% [2, 4, 8, 9]. Однако, по мнению отдельных авторов, этот показатель может достигать 25% [10]. Анализ данных регистра SEER показал, что в США (штаты Калифорния и Джорджия) среди больных РМЖ старше 20 лет распространенность мутаций в гене *BRCA1* составляет 3,2% и *BRCA2* – 3,1% [11]. Исследование, проведенное в Великобритании, включившее 2733 женщины в возрасте от 18 до 40 лет с диагнозом РМЖ, выявило 7,35% пациенток с мутациями в гене *BRCA1* и 5,01% – в гене *BRCA2* [12]. В российской когорте

**Таблица 1.** Обзорные статьи по распространенности мутаций в генах *BRCA* в России\*

| Исследование                       | Распространенность мутаций среди женщин с РМЖ, % |              | Общепопуляционная распространенность мутаций среди женщин, % |              | Пенетрантность мутаций (кумулятивный риск РМЖ), % |              |
|------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------|--------------|
|                                    | <i>BRCA1</i>                                     | <i>BRCA2</i> | <i>BRCA1</i>                                                 | <i>BRCA2</i> | <i>BRCA1</i>                                      | <i>BRCA2</i> |
| Дмитриев В.Н. и соавт. [16]        |                                                  | 5–10**       |                                                              | < 1**        |                                                   | 80–85**      |
| Имянитов Е.Н. [17]                 | 2–4                                              |              | 0,1                                                          |              | 85–90                                             | 65–95        |
| Лаптев С.А. и соавт. [18]          |                                                  | 20–50**      | 0,1                                                          |              | 85                                                | 86           |
| Любченко Л.Н. и соавт. [2]         |                                                  | 30**         |                                                              | 0,125–0,1**  | 57–65                                             | 45–49        |
| Пароконная А.А. [19]               |                                                  |              |                                                              |              |                                                   | 56–87**      |
| Портной С.М. и соавт. [3]          |                                                  |              |                                                              | 2**          | 80–85                                             | 80–95        |
| Семетей К.А., Макимбетов Э.К. [10] | 1–7                                              | 1–3          |                                                              | 0,125–0,1**  | 50–80                                             | 50–85        |
| Семиглазов В.Ф. и соавт. [20]      |                                                  |              |                                                              | < 5**        |                                                   |              |

РМЖ – рак молочной железы

\* В обзорных работах приводятся собственные данные авторов

\*\* Данные относятся к обоим генам

пациенток с РМЖ в возрасте от 20 до 40 лет ( $n=74$ ) герминальные мутации гена *BRCA1* обнаружены в 17,5% случаев [13]. В обзорной статье E.S. Santos и соавт. [14] сообщается, что мутации в генах *BRCA1/2* встречаются в 10% случаев диагностированного РМЖ, при этом большинство таких пациенток имеют отягощенный анамнез по РМЖ. Развитие заболевания может быть связано с различными механизмами, вызывающими дерегуляцию экспрессии данных генов, в том числе с изменениями в некодирующих областях *BRCA*.

Разнородность данных о распространенности РМЖ в целом и наследственных форм в частности оставляет открытым вопрос о методологии оценки эпидемиологических показателей. Вместе с тем знание истинной распространенности заболевания в конкретном регионе имеет значение для ранней диагностики и профилактики *BRCA*-ассоциированного РМЖ. Метод Байеса (1763) уже долгие годы применяется для анализа статистических данных. Он устанавливает правила, по которым происходит преобразование в процессе наблюдения. Идея этого метода заключается в переходе от априорных знаний (точнее, незнаний) к апостериорным с учетом наблюдаемых явлений. В статье [15] подробно рассматриваются преимущества байесовского подхода и проблема фальсификации данных на основе более популярного фреквентистского метода. В настоящей работе мы решили оценить распространенность *BRCA*-ассоциированного РМЖ и вероятность возникновения спорадического РМЖ у женщин Московского региона с использованием байесовского подхода.

## Материал и методы

Материалом настоящей работы послужили данные исследований по определению мутаций в генах *BRCA* на территории Российской Федерации, Беларуси и Украины. На первом этапе был принят поиск источников – статей, опубликованных в базе данных E-library.ru, содержащих результаты таких исследований.

### Методика отбора источников исследования

В базе данных E-library.ru автором проведен систематический поиск источников, опубликованных в период с января 2010 по март 2019 г., с использованием следующих ключевых слов: «рак молочной железы»/“breast cancer”, «наследственный рак молочной железы»/“hereditary breast cancer”, “*BRCA1*” и “*BRCA2*”, «генетическое исследование при раке молочной железы»/“genetic research in breast cancer”, «распространенность *BRCA* рака молочной железы»/“prevalence of *BRCA* breast cancer”, «метод Байеса»/“Bayes method”. Для анализа отобраны 8 обзоров литературы с данными собственных исследований авторов (табл. 1) и 13 статей с результатами оригинальных исследований наследственного РМЖ на территории Российской Федерации, Республики Беларусь и Украины (табл. 2). Кроме территориального признака при отборе оригинальных работ учитывались размеры анализируемой выборки и принципы ее формирования, возраст женщин, спектр анализируемых мутаций и методы их выявления.

Исследование [9], проведенное в ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России с 2010 по 2016 г. коллективом



лаборатории молекулярной биологии и цитогенетики среди пациенток с РМЖ Московского региона, является наиболее обширным, содержит наиболее объемную выборку (3826 пациенток с РМЖ), охватывает практически весь возрастной диапазон, авторами подробно описан дизайн исследования, указаны метод диагностики и спектр анализируемых мутаций, критерии включения и исключения женщин в обследование. Более объемные исследования мутаций в генах *BRCA* на территории России автору не известны. Таким образом, в основу настоящего исследования положены данные работы [9].

#### Байесовская модель

Проведенная нами на основании данных работы [9] оценка распространенности мутаций в генах *BRCA* основывается на применении байесовского подхода и формулы полной вероятности для несовместных событий [33, 34].

В духе теории Байеса до опыта, который в данном случае есть обнаружение РМЖ (событие *A*), выдвигается ряд гипотез  $H_1, H_2, \dots, H_n$ , несовместных и образующих полную группу, то есть сумма их вероятностей есть вероятность достоверного события и равна 1. Вероятности гипотез до опыта («априорные вероятности») определены и имеют конкретные значения:

$$P(H_1), P(H_2), \dots, P(H_n); \sum_{i=1}^n P(H_i) = 1.$$

После проведения опыта рассматриваются «апостериорные» вероятности гипотез при условии, что событие произошло:

$$P(H_i | A) = \frac{P(H_i)P(A | H_i)}{P(A)} \quad (1),$$

где  $P(A | H_i)$  – условная вероятность события *A* при условии выполнения гипотезы  $H_i$ .

Формула полной вероятности имеет вид:

$$P(A) = \sum_{i=1}^n P(A | H_i)P(H_i) \quad (2),$$

где *n* – число априорных гипотез.

Распределим все женское население на четыре группы в зависимости от наличия мутантных генов и рассмотрим следующие априорные гипотезы (несовместные события):

$H_1 = \{BRCA1\}$  – у женщины имеется наследственная мутация в гене *BRCA1*,

$H_2 = \{BRCA2\}$  – у женщины имеется наследственная мутация в гене *BRCA2*,

$H_3 = \{\text{мутации в других генах}\}$  – имеются другие доминантные наследственные мутации в генах, ассоциированных с РМЖ,

$H_4 = \{\text{нет мутаций}\}$  – не имеется каких-либо доминантных мутаций в генах, ассоциированных с РМЖ.

Объединение событий  $H_i, i = 1, 2, 3, 4$  представляет собой достоверное событие, это не вызывает сомнений. Несовместность событий  $H_i, i = 1, 2, 3, 4$  подтверждается результатами работы [35], в которой при обследовании 193 женщин с диагнозом и клиническими признаками наследственного РМЖ наиболее чувствительным методом высокопроизводительного секвенирования (Next Generation Sequencing – NGS) обнаружено 13 мутаций в *BRCA1* и 14 – в *BRCA2*. При этом пациенток с мутациями в двух генах одновременно обнаружено не было. Аналогичные результаты получены в работе [36] при обследовании методом NGS 66 пациенток с РМЖ. Хотя это и не исключает наличия таких пациентов, но ввиду малости их возможного количества позволяет принять их отсутствие, при этом полученные результаты будут не сильно отличаться от истинной картины. Наличие мутаций в других генах при мутации в семействе *BRCA*, по-видимому, также не способно существенно изменить полученные результаты вследствие либо их значительно меньшей пенетрантности либо редкой встречаемости согласно современным представлениям [37, 38]. Учитывая вышеизложенное, к данной модели применима теория Байеса. Подробный расчет дан в приложении.

#### Результаты

Результаты расчетов для риска возникновения РМЖ 75% при наличии мутаций в генах *BRCA* приведены в табл. 3.

Распространенность мутаций в гене *BRCA1* (мутации 5382insC, 185delAG, 300T>G, 2080delA, 3819delGTAAA, 4153delA) в женской популяции Москвы составила около 0,049%. В третью группу, включающую женщин с различными мутациями, связанными с РМЖ, но не в генах *BRCA*, вошли около 1,4%. В рамках данной модели определено, что около 98,5% женского населения Москвы не имеют в геноме каких-либо мутаций, приводящих к РМЖ. Средний риск возникновения РМЖ в третьей группе – около 4,9%, тогда как вероятность возникновения спорадического РМЖ в общей популяции женщин составляет около 1%.

Вероятность обнаружения мутаций (5382insC, 185delAG, 300T>G, 2080delA, 3819delGTAAA, 4153delA) в гене *BRCA1* методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР real time) у пациентки с установленным диагнозом РМЖ равна 3,45%. Число женщин с мутациями в генах, ассоциированных с РМЖ, но не в *BRCA*, среди контингента с установленным диагнозом РМЖ составляет

**Таблица 2.** Оригинальные исследования по поиску мутаций в генах *BRCA* в российской, белорусской и украинской популяциях

| Исследование                      | Обследуемый контингент<br>(территория, количество<br>участников, возраст)                                                                                                                                                             | Метод исследования, анализируемые мутации                                                                                                                                                  | Распространенность мутаций среди<br>женщин с РМЖ, %                     |                 | Примечание                                                                         |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   |                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                            | <i>BRCA1</i>                                                            | <i>BRCA2</i>    |                                                                                    |
| Аристова И.К.<br>и соавт. [21]    | Белгородская область<br>РФ, 217 женщин с РМЖ,<br>средний возраст<br>41,2 года                                                                                                                                                         | ПЦР real time, <i>BRCA1</i> (185delAG, 5382insC),<br><i>BRCA2</i> (6174delT)                                                                                                               | 3,2 (5382insC)                                                          | 0               |                                                                                    |
| Батенева Е.И.<br>и соавт. [22]    | Москва, РФ, 1091 женщина<br>с РМЖ, возраст не указан                                                                                                                                                                                  | ПЦР real time, <i>BRCA1</i> (185delAG, 4153delA, 5382insC,<br>3819delGTAAA, 3875delGTCT, Cys61Gly, 2080delA,<br>2963del10, 3747insA), <i>BRCA2</i> (6174delT, 1528delAAAA,<br>9318delAAAA) | 5,7 (5382insC –<br>4,0%)                                                | 6174delT – 0,2% | Неотобранная<br>выборка женщин<br>с РМЖ, возраст не<br>указан                      |
| Богомолова О.А.<br>и соавт. [23]  | Южный федеральный<br>округ РФ, 133 пациентки<br>с РМЖ, от 24 до 79 лет                                                                                                                                                                | ПЦР real time, <i>BRCA1</i> (185delAG, 4153delA, 5382insC,<br>300T>G, 2080delA), <i>BRCA2</i> (6174delT)                                                                                   | 12 (5382insC),<br>2,2 (300T>G)                                          |                 | Пациентки<br>с клиническими<br>признаками<br>наследственного<br>РМЖ                |
| Крук Т.В. и соавт.<br>[24]        | Черновицкая область,<br>Украина, 74 женщины<br>с РМЖ, возраст не указан                                                                                                                                                               | ПЦР real time, <i>BRCA1</i> (185delAG, 5382insC)                                                                                                                                           | 2,7                                                                     |                 |                                                                                    |
| Крылов А.Ю.<br>и соавт. [25]      | Гродненская область, РБ,<br>449 женщин с РМЖ,<br>54,8 ± 11,7 года                                                                                                                                                                     | ПЦР real time, мутации не указаны                                                                                                                                                          | 3,8                                                                     |                 |                                                                                    |
| Курстак И.А.<br>и соавт. [26]     | Гродненская область,<br>РБ, 149 больных РМЖ,<br>возраст не указан                                                                                                                                                                     | ПЦР real time, <i>BRCA1</i> (5382insC, 4145delA)                                                                                                                                           | 5,37 (5382insC)                                                         |                 | Женщины<br>с клиническими<br>признаками РМЖ                                        |
| Наседкина Т.В.<br>и соавт. [27]   | Центральная Россия,<br>412 женщин с РМЖ,<br>от 24 до 79 лет                                                                                                                                                                           | «Гнездовая» мультиплексная ПЦР в два этапа,<br><i>BRCA1</i> (185delAG, 300T>G, 4153delA, 4158A>G,<br>5382insC), <i>BRCA2</i> (695insC, 6174delT)                                           | 7                                                                       | 0,5             |                                                                                    |
| Пардилова С.А.<br>и соавт. [28]   | Кабардино-Балкария, РФ,<br>200 женщин с РМЖ,<br>от 25 до 79 лет                                                                                                                                                                       | ПЦР real time, <i>BRCA1</i> (5382insC, 4154delC, 185delAG,<br>Cys61Gly)                                                                                                                    | 4,5 (5382insC),<br>0,5 (4154delC)                                       |                 |                                                                                    |
| Павлович А.В.<br>и соавт. [29]    | Гомельская область, РБ,<br>100 больных РМЖ,<br>25–50 лет                                                                                                                                                                              | ПЦР real time, <i>BRCA1</i> (185delAG, 5382insC, 2274insA,<br>4153delA), <i>BRCA2</i> (6174delT)                                                                                           | 4 ± 1,9 (5382insC);<br>1 (4153delA)                                     | 1 (6174delT)    |                                                                                    |
| Силин А.Е. и соавт.<br>[30]       | Гомельская область, РБ,<br>667 больных РМЖ,<br>возраст не указан                                                                                                                                                                      | ПЦР real time, <i>BRCA1</i> (5382insC, 185delAG,<br>300T>G, 4153delA, 2274insA, 3819del5, 3875del4),<br><i>BRCA2</i> (6174delT)                                                            |                                                                         | 7,9*            | 2274insA, 3819del5,<br>3875del4 – нет,<br>5382insC – 80%                           |
| Снигирева Г.П.<br>и соавт. [9]    | Москва, РФ, 3826 женщин<br>с РМЖ, от 22 до 90 лет                                                                                                                                                                                     | ПЦР real time, <i>BRCA1</i> (185delAG, 4153delA, 5382insC,<br>3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T>G, 2080delA),<br><i>BRCA2</i> (6174delT)                                                     | 3,5                                                                     | 0               | 5382insC – 2,5%                                                                    |
| Часовникова О.Б.<br>и соавт. [31] | Сибирский регион, РФ,<br>595 женщин с РМЖ,<br>от 18 лет до 81 года                                                                                                                                                                    | ПЦР real time, <i>BRCA1</i> (5382insC, 185delAG, 4153delA,<br>2963del10, 3819del5, 3875del4), <i>BRCA2</i> (9318delAAAA,<br>1528delAAAA, S1099X)                                           | 1,85 (5382insC),<br>0,17 (185delAG)                                     |                 | Пенетрантность<br>80–90%                                                           |
| Чердынцева Н.В.<br>и соавт. [32]  | Сибирский регион, РФ,<br>1281 женщина с РМЖ<br>(765: средний возраст<br>49,6 года, славянского<br>происхождения; 516:<br>средний возраст<br>51,5 года, из них<br>319 – славянки и 197 –<br>представительницы<br>монголоидных этносов) | ПЦР real time, <i>BRCA1</i> (5382insC, 185delAG, 4153delAG,<br>T300G), <i>BRCA2</i> (6174delT)                                                                                             | 3,5 (5382insC)<br>среди 765;<br>6,0 (5382insC)<br>среди<br>319 славянок |                 | У представительниц<br>монголоидных<br>этносов мутации<br>5382insC не<br>обнаружено |

ПЦР real time – полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, РБ – Республика Беларусь, РМЖ – рак молочной железы, РФ – Российская Федерация

\* Данные относятся к обоим генам



**Таблица 3.** Данные о распространенности рака молочной железы в Москве и риске его возникновения среди женщин по группам, полученные на основе байесовского подхода

| Характеристика                                                                    | Распределение женского населения в зависимости от наличия мутаций, ассоциированных с РМЖ, %     |                             |                        |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------|-------------|
|                                                                                   | мутации в гене <i>BRCA1</i>                                                                     | мутации в гене <i>BRCA2</i> | мутации в других генах | нет мутаций |
| Априорные гипотезы                                                                | $P(H_1)$                                                                                        | $P(H_2)$                    | $P(H_3)$               | $P(H_4)$    |
|                                                                                   | 0,049                                                                                           | 0                           | 1,434                  | 98,517      |
| Условная вероятность                                                              | Вероятность возникновения РМЖ у женщины в зависимости от наличия мутации в геноме по группам, % |                             |                        |             |
|                                                                                   | $P(A H_1)$                                                                                      | $P(A H_2)$                  | $P(A H_3)$             | $P(A H_4)$  |
|                                                                                   | 75                                                                                              | 75                          | 4,882                  | 0,977       |
| Вероятности апостериорных гипотез                                                 | Вероятность обнаружения мутации в геноме у женщины с установленным диагнозом РМЖ по группам, %  |                             |                        |             |
|                                                                                   | $P(H_1 A)$                                                                                      | $P(H_2 A)$                  | $P(H_3 A)$             | $P(H_4 A)$  |
|                                                                                   | 3,45                                                                                            | 0                           | 6,55                   | 90          |
| Популяционная распространенность РМЖ в Москве независимо от этиологии, $P(A)$ , % |                                                                                                 |                             |                        | 1,069       |
| Доля наследственного рака в популяции, %                                          |                                                                                                 |                             |                        | 10          |
| $P(A H_3)/P(A H_4)$                                                               |                                                                                                 |                             |                        | 5           |
| Распространенность <i>BRCA1</i> -ассоциированного РМЖ, %                          |                                                                                                 |                             |                        | 0,037       |

РМЖ – рак молочной железы

■ Исходные данные для построения модели из работы [9]

■ Данные из других источников, работ

■ Данные, полученные в рамках этой модели

6,55%. Около 90% женщин с диагнозом РМЖ не имеют каких-либо мутаций в генах, ассоциированных с РМЖ.

Распространенность *BRCA1*-ассоциированного РМЖ среди женского населения Москвы составляет около 0,037%.

## Обсуждение

Наши данные о распространенности мутаций в *BRCA1* среди когорты женщин с диагнозом РМЖ на территории Московского региона – 3,45% – хорошо согласуются с аналогичными данными, полученными на территории Белгородского (3,2%), Сибирского (3,5%) регионов России, Гродненской области Республики Беларусь (3,8%) [21, 25, 32]. Несколько меньшие значения в Белгородской области получены, видимо, из-за меньшего спектра анализируемых мутаций. Заметим, что в работе [9] методом ПЦР real time определялись следующие мутации: в *BRCA1* – 5382insC, 185delAG, 300T>G, 2080delA, 3819delGTAAG, 4153delA, в *BRCA2* – 6174delT. Известно, что спектр мутаций в генах *BRCA1* имеет так называемый эффект основателя и может различаться в зависимости от расы, национальной принадлежности и региона [22]. В исследованиях (см. табл. 2) было показано, что для представителей восточнославянских народов до 70–90% мутаций в гене *BRCA1* приходится на мутацию 5382insC [2, 23]. С одной стороны, это

облегчает быстрый поиск мутаций в гене *BRCA1* и позволяет провести анализ распространенности мутаций, но с другой стороны – может приводить к большому количеству ложноотрицательных результатов. Мутации в гене *BRCA2* уникальны (за исключением 6174delT), не имеют эффекта основателя и более сложны для определения и анализа, как правило, выявляются в результате углубленного генетического исследования, например, методом NGS [22].

Общепопуляционная распространенность мутаций генов *BRCA* составляет около 0,05% среди женского населения Москвы и, соответственно, около 0,1% среди всего населения, что соответствует данным некоторых обзорных публикаций (см. табл. 1) [17, 37]. Следует отметить, что в нашем исследовании при скрининге пациенток с РМЖ методом ПЦР real time доля женщин с мутациями в генах, ассоциированных с РМЖ, но не в *BRCA*, оказалась практически вдвое выше, чем в группе с мутациями в гене *BRCA1*. Это связано с отсутствием вышеупомянутого эффекта основателя в *BRCA2*, а также с вовлечением в этиологию РМЖ мутаций в генах *RAD51*, *TP53*, *STK11/LKB1*, *PTEN*, *CHEK2* и др. В третью группу входят и пациентки с различными орфанными синдромами: Линча, Ли – Фраумени и др. [2, 10, 19]. Данная группа больных представляет наибольший интерес как с научной точки зрения, так и с клинической, поскольку в нее вошли пациентки



с мутациями в различных генах с разной пенетрантностью, включая редкие мутации высокопенетрантных генов *BRCA*.

По мере внедрения в рутинную практику чувствительных методов диагностики, в частности NGS, позволяющих идентифицировать большее число мутаций, в том числе генетических вариантов с низкой частотой мутантного аллеля, будут расширяться и первая, и вторая группы больных (женщины с наследственными мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*) [35, 36]. Однако сегодня, когда в основном используются рутинные методы исследования и выявления наиболее распространенных мутаций, говорить о том, что доля носителей мутантных генов *BRCA1* и *BRCA2* в популяции составляет менее 5%, несколько преждевременно [20]. При оценке распространенности мутантных генов *BRCA* следует учитывать и носительство генов мужской частью населения. У мужчин при наличии мутаций в генах *BRCA* манифестирование РМЖ наступает в среднем на 10 лет позже и протекает гораздо агрессивнее, чем у женщин [2, 39].

Альтернативой складывающейся ситуации, связанной с трудностью в выявлении всех мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*, могут быть поиски других маркеров, ассоциированных с наследственным РМЖ. Открытие в первом десятилетии XXI века микро-РНК, так называемых глобальных переключателей генома, реализующих множественные метаболические пути и образование белковых продуктов, дает некоторые перспективы для диагностики онкологической патологии [40]. Обнаружение герминальных мутаций *TP53* также может значительно повысить выявляемость наследственного рака в отсутствие мутации *BRCA1* [19].

Байесовский метод позволил нам провести анализ распространенности мутаций в генах *BRCA1/2* в популяции пациенток с РМЖ на территории Московского региона. Как показали результаты поиска русскоязычных публикаций в базе данных E-library.ru, ранее байесовский подход для анализа распространенности мутаций в генах, ассоциированных с РМЖ, не применялся. Несмотря на то что в течение последних десятилетий байесовский анализ оставался одной из наиболее динамично развивающихся областей статистики, в медицинских исследованиях им пользуются неохотно, считая такой подход «субъективным» и отдавая предпочтение традиционным фреквентистским методам. Последние, строго говоря, имеют смысл только при стремлении количества измерений к бесконечности. Репрезентативность анализируемой выборки, сложность выбора нулевой гипотезы – основополагающие моменты, которым не всегда уделяется должное внимание. Вместе с тем и применение байесовского подхода ограничено, поскольку не всегда удастся рационально сформулировать априорные гипотезы, которые должны быть независимы и в сумме образовывать достоверное событие.

## Заключение

Для анализа распространенности мутаций в генах *BRCA1/2* в российской популяции больных РМЖ нами впервые применен байесовский метод. Согласно полученным данным, распространенность *BRCA1*-ассоциированного РМЖ составляет около 0,037% среди женского населения Москвы. Вероятность возникновения спорадического РМЖ в Москве равна приблизительно 1%. ©

## Приложение

### Байесовская модель для оценки рака молочной железы в популяции женщин Москвы

Обозначим обнаружение РМЖ у женщины как событие  $A$ .

$A = \{\text{РМЖ}\}$ .

$H_1 = \{\text{у женщины имеется наследственная мутация в гене } BRCA1\}$ ,

$H_2 = \{\text{у женщины имеется наследственная мутация в гене } BRCA2\}$ ,

$H_3 = \{\text{имеются другие доминантные наследственные мутации в генах, ассоциированных с РМЖ}\}$ ,

$H_4 = \{\text{у женщины не имеется каких-либо доминантных мутаций в генах, ассоциированных с РМЖ}\}$ .

1. В ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России в период с 2010 по 2016 г. проходили обследование 3826 женщин с диагнозом РМЖ в возрасте от 22 до 90 лет на предмет обнаружения мутаций в генах *BRCA* [9]. Методом ПЦР в режиме реального времени у 132 женщин обнаружены мутации в гене *BRCA1*.



$$P(H_1 | A) = \frac{132}{3826} = 0,0345 = 3,45\%.$$

2. Полагая, что доля наследственного РМЖ в женской популяции 10%, имеем

$$P(H_4 | A) = 0,9 = 90\%,$$

$$P(H_3 | A) = 0,1 - P(H_1 | A) - P(H_2 | A) = 0,0655 = 6,55\%.$$

3. Вероятность обнаружения РМЖ любой этиологии  $P(A)$  в общей популяции найдена как отношение стоящих на учете женщин с диагнозом РМЖ в городе Москва на конец 2016 г. в онкологических диспансерах (64 622 женщины) к общему количеству женщин в Москве в возрасте от 15 лет (6 043 593 женщины) [11]. Это полная распространенность РМЖ в Москве среди женщин:

$$P(A) = \frac{64622}{6043593} = 1,06926\%.$$

4. Распространенность *BRCA*-ассоциированного РМЖ в популяции Москвы среди женщин оценим с помощью формулы (1):

$$P(H_1) \cdot P(A | H_1) = P(H_1 | A) \cdot P(A) = 0,03688\%.$$

5. Для  $P(A | H_1) = 0,75$  имеем:

$$P(H_1) = \frac{0,0345 \cdot 0,01069}{0,75} = 0,04919\%, \quad P(H_2) = 0.$$

6. Далее на основе формулы полной вероятности (2) определяем общепопуляционную распространенность женщин с диагнозом РМЖ из третьей и четвертой групп:

$$P(A | H_3) \cdot P(H_3) + P(A | H_4) \cdot P(H_4) = P(A) - P(A | H_1) \cdot P(H_1) = 0,01032. \quad (3)$$

7. Используя формулу (1), можно записать:

$$\frac{P(A | H_3)}{P(A | H_4)} = \frac{P(H_3 | A) \cdot P(H_4)}{P(H_3) \cdot P(H_4 | A)} = \frac{P(H_4)}{P(H_3)} \cdot \frac{0,0655}{0,9}, \text{ откуда, учитывая } \frac{P(A | H_3)}{P(A | H_4)} = 5,$$

$$\text{имеем } \frac{P(H_3)}{P(H_4)} = 0,01456. \quad (4)$$

8. Второе уравнение получим из условия достоверного события  $\sum_{i=1}^4 H_i$  и  $P(H_1) = 0,04919\%$ :

$$P(H_3) + P(H_4) = 0,99951. \quad (5)$$

9. Из совместного решения (4) и (5) имеем:

$$P(H_4) = 0,98517 \approx 98,5\%, \quad P(H_3) = 0,01434 \approx 1,4\%.$$

10. Учитывая значения  $P(H_3)$  и  $P(H_4)$  и находим условные вероятности:

$$P(A | H_3) = \frac{P(H_3 | A) \cdot P(A)}{P(H_3)} = 0,04882 = 4,88\%,$$

$$P(A | H_4) = \frac{P(H_4 | A) \cdot P(A)}{P(H_4)} = 0,00977 = 0,977\%.$$



## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Благодарность

Автор выражает благодарность Галине Петровне Снигиревой, д-ру биол. наук, заведующей лабораторией молекулярной биологии и цитогенетики ФГБУ «РНЦРП» Минздрава России (Москва) и всему коллективу лаборатории за предоставление возможности проанализировать полученные ими результаты генетического анализа, а также Владимиру Николаевичу Нечаеву, д-ру физ.-мат. наук, профессору кафедры математики ВУНЦ ВВС «ВВА» (Воронеж) за участие в обсуждении математической модели.

## Литература

- Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ, ред. Злокачественные новообразования в России в 2017 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. 250 с.
- Любченко ЛН, Батенева ЕИ, Воротников ИК, Портной СМ, Крохина ОВ, Соболевский ВА, Жукова ЛГ, Хайленко ВА, Тюлядин СА. Наследственный рак молочной железы: генетическая и клиническая гетерогенность, молекулярная диагностика, хирургическая профилактика в группах риска. Успехи молекулярной онкологии. 2014;1(2):16–25. doi: 10.17650/2313-805X.2014.1.2.16-25.
- Портной СМ, Любченко ЛН, Блохин СН, Соболевский ВА, Толокнов БО, Жордания КИ, Грицай АН, Анурова ОА, Арзуманян АП, Будик ЮА, Василенко АИ, Лактионов КП, Воротников ИК. Профилактика BRCA-ассоциированных рака молочной железы и рака яичников. Обзор литературы и собственные данные // Онкогинекология. 2012;1:68–72.
- Гиголаева ЛП, Бессонов АА, Криворотыко ПВ, Дашян ГА, Хаджиматова ШМ, Жильцова ЕК, Комяков АВ, Табагуа ТТ, Ерещенко СС, Емельянов АС, Песоцкий РС, Комяков АВ, Николаев КС, Труфанова ЕС, Соколенко АП, Имянитов ЕН, Семиглазов ВФ. Оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии у больных с местно-распространенным BRCA-ассоциированным раком молочной железы. Злокачественные опухоли. 2018;8(3):29–36.
- Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian J, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W, Bell R, Rosenthal J, Hussey C, Tran T, McClure M, Frye C, Hattier T, Phelps R, Haugen-Strano A, Katcher H, Yakumo K, Gholami Z, Shaffer D, Stone S, Bayer S, Wray C, Bogden R, Dayananth P, Ward J, Tonin P, Narod S, Bristow PK, Norris FH, Helvering L, Morrison P, Rosteck P, Lai M, Barrett JC, Lewis C, Neuhausen S, Cannon-Albright L, Goldgar D, Wiseman R, Kamb A, Skolnick MH. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science. 1994;266:66–71.
- Wooster R, Bignell FG, Lancaster J, Swift S, Gregory S, Gumbs C, Micklem G, Barfoot R, Hamoudi R, Patel S, Rice C, Biggs P, Hasmim Y, Smith A, Connor F, Arason A, Gudmunsson J, Ficenec D, Kelsell D, Ford D, Tonin P, Bishop DT, Spurr NK, Ponder BAJ, Eeles R, Peto J, Devilee P, Cornelisse C, Lynch H, Narod S, Lenoir G, Egilsson V, Barkadottir RB, Easton DF, Bentley DR, Futreal PA, Ashworth A, Stratton MR. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. Nature. 1995;378:789–92.
- Иванцов АО, Насыров РА, Имянитов АН, Соколенко АП. Морфологические особенности BRCA1-ассоциированных опухолей. Злокачественные опухоли. 2018;8(3):90–5.
- Бехтерева СА, Имянитов ЕН, Важенин АВ, Доможирова АС, Яйцев СВ. Молекулярная диагностика билатерального рака молочной железы. Вопросы онкологии. 2017;63(3):435–9.
- Снигирева ГП, Румянцева ВА, Новикова ЕИ, Новицкая НН, Телышева ЕН, Хазинс ЕД, Шайхаев ЕГ. Алгоритм молекулярно-генетического обследования для выявления наследственного BRCA-ассоциированного рака молочной железы. Альманах клинической медицины. 2019;47(1):54–65. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-002.
- Семетей КА, Макимбетов ЭК. Экспрессия генов BRCA1 и BRCA2 при раке молочной железы. Вестник КРСУ. 2017;17(7):69–71.
- Kurian AW, Ward KC, Howlader N, Deapen D, Hamilton AS, Mariotto A, Miller D, Penberthy LS, Katz SJ. Genetic Testing and Results in a Population-Based Cohort of Breast Cancer Patients and Ovarian Cancer Patients / Journal of Clinical Oncology. 2019;37(15):1305–15. doi: 10.1200/JCO.18.01854.
- Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, Cuiress RI, Greville-Heygate S, Altman DG, Eccles B, Gerty S, Durcan LT, Jones L, Gareth Evans D, Thompson AM, Pharoah P, Easton DF, Dunning AM, Hanby A, Lakhani S, Eeles R, Gilbert FJ, Hamed H, Hodgson SH, Simmonds P, Stanton L, Eccles DM. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. Lancet Oncol. 2018;19:169–80.
- Автономов ДЕ, Пароконная АА, Любченко ЛН, Нечушкин МИ, Кравченко ДН. Анамнестические особенности BRCA1-ассоциированного рака молочной железы у женщин молодого возраста. Опухоли женской репродуктивной системы. 2012;3–4:54–7.
- Santos ES, Lallemand F, Burke L, Stoppa-Lyonnet D, Brown M, Caputo SM, Rouleau E. Non-Coding Variants in BRCA1 and BRCA2 Genes: Potential Impact on Breast and Ovarian Cancer Predisposition. Cancers. 2018;453(10):1–21. doi: 10.3390/cancers10110453.
- Рубанович АВ. Пересмотр критического уровня значимости (0,005 вместо 0,05): байесовский след. Радиационная биология. Радиоэкология. 2018;58(5):453–62. doi: 10.1134/S0869803118050156.
- Дмитриев ВН, Сухотерин ИВ, Зыбенко ИИ, Дмитриева ТВ. Мутации генов BRCA1, BRCA2 – будущее предиктивной онкологии: обзор литературы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2012;1:13–6.
- Имянитов ЕН. Наследственный рак молочной железы. Практическая онкология. 2010;11(4):258–64.
- Лаптев СА, Корженевская МА, Соколенко АП, Иевлева АГ, Имянитов ЕН. Медико-генетическое консультирование при наследственных формах рака молочной железы и рака яичников. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2018;25(2):7–18. doi: 10.24884/1607-4181-2018-25-2-7-18.
- Пароконная АА. Вопросы репродукции и BRCA-ассоциированный рак молочной железы (обзор). Злокачественные опухоли. 2018;8(3):70–5. doi: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-70-75.
- Семиглазов ВФ, Мерабишвили ВМ, Семиглазов ВВ, Комяков АВ, Демин ЕВ, Атрощенко АВ, Харитонов МВ. Эпидемиология и скрининг рака молочной железы. Вопросы онкологии. 2017;63(3):375–83.
- Аристова ИК, Должиков АА, Чурносоев МИ, Мухина ТС, Павлова НВ, Хабибуллин РР. Сравнительное исследование экспрессии антиапоптотического белка BCL2 при спорадическом и ассоциированном с мутацией



- 5382insC гена BRCA1 раке молочной железы. Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2016;34(12):124–30.
22. Батенева ЕИ, Филиппова МГ, Тюляндина АС, Крохина ОВ, Семьянихина АВ, Петровский АВ, Жукова ЛГ, Мещеряков АА, Жордания КИ, Соболевский ВА, Воротников ИК, Трофимов ДЮ, Любченко ЛН. Результаты генетического скрининга герминальных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у больных раком молочной железы и больных раком яичников в российской популяции. Онкогинекология. 2015;3:34–9.
  23. Богомолова ОА, Шатова ЮС, Верескунова МИ, Черникова ЕН, Кучкина ЛП, Луганская РГ, Бакулина СМ, Водолажский ДИ. Герминальные мутации в генах BRCA1 и BRCA2 у пациенток юга России с клиническими признаками наследственного рака молочной железы. Современные проблемы науки и образования. 2017;5 [Интернет]. Доступно на: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26920>.
  24. Крук ТВ, Пересунько ОП, Волков РА. Молекулярно-генетичне вивчення типів мутацій гену BRCA1 у хворих на рак молочної залози та їх родичів Чернівецької області. Україна новотворення. 2012;1–2:310–4.
  25. Крылов АЮ, Зубрицкий МГ, Курстак ИА, Ляликов СА, Басинский ВА. Результаты иммуногистохимической диагностики рака молочной железы в Гродненской области с учетом мутации BRCA1 в тройном негативном раке. Альманах клинической медицины. 2017;45(4):302–8. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-302-308.
  26. Курстак ИА, Савицкий СЭ, Кузнецов ОЕ, Ляликов СА. Частота выявления мутаций гена BRCA1 при раке молочной железы и яичника у пациентов Гродненской области. Онкологический журнал. 2011;4(2):29–32.
  27. Наседкина ТВ, Громыко ОЕ, Емельянова МА, Игнатова ЕО, Казубская ТП, Портной СМ, Заседателев АС, Любченко ЛН. Определение герминальных мутаций в генах BRCA1, BRCA2 и CHEK2 с использованием биочипов у больных раком молочной железы. Молекулярная биология. 2014;48(2):243–50. doi: 10.7868/S0026898414020141.
  28. Пардилова СА, Жантуева ЛА, Канчалиев АЛ, Пирмагомедов АШ, Даурова ЛВ, Боготова ЗИ, Биттуева ММ, Паритов АЮ, Хандохов ТХ, Гидова ЭМ, Ситников МН. Анализ наследственных форм рака молочной железы по четырем мутациям гена BRCA1 в Кабардино-Балкарской республике. Современные проблемы науки и образования. 2016;3 [Интернет]. Доступно на: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24789>.
  29. Павлович АВ, Малиновская ЮВ, Смольник НС. Распространенность мутаций генов BRCA1 и BRCA2 у жительниц Гомельской области с диагностированным раком молочной железы. В: Материалы 17-й международной научной конференции «Сахаровские чтения 2017 года: экологические проблемы XXI века». Минск, Республика Беларусь, 18–19 мая 2017 г. Минск; 2017. ч. 1. с. 201–2.
  30. Силин АЕ, Мартинков ВН, Родько ДБ, Надиров ЭА, Мартыненко СМ, Тропашко ИБ. Оценка наследственной предрасположенности к раку молочной железы посредством тестирования наиболее частых мутаций генов BRCA1 и BRCA2 в группе пациенток из Гомельского региона Беларуси. Проблемы здоровья и экологии. 2009;22(4):100–7.
  31. Часовникова ОБ, Митрофанов ДВ, Демченко ДО, Сидоров СВ, Францевич ОЗ, Коваленко СП. Анализ встречаемости девяти мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у больных раком молочной железы в Сибирском регионе. Сибирский онкологический журнал. 2010;41(5):32–5.
  32. Чердынцева НВ, Писарева ЛФ, Панфёрова ЕВ, Иванова АА, Малиновская ЕА, Одинова ИН, Дорошенко АВ, Гервас ПА, Слонимская ЕМ, Шивит-оол АА, Дворниченко ВВ, Чойнзонов ЕЛ. Этнические аспекты наследственного рака молочной железы в регионе Сибири. Вестник РАМН. 2014;11–12:72–9.
  33. Вентцель ЕС, Овчаров ЛА. Теория вероятностей и ее инженерные приложения. Учеб. пособие для ВТУЗов. 2-е изд. М.: Высшая школа; 2000. 480 с.
  34. Ключин ДА, Петунин ЮИ. Доказательная медицина. Применение статистических методов. М.: ООО «И.Д. Вильямс»; 2008. 320 с.
  35. Новикова ЕИ, Снигирева ГП, Солондкий ВА. Редкие мутации в генах BRCA1 и BRCA2 у российских больных раком молочной железы. Медицинская генетика. 2017;16(9):25–30.
  36. Стеценко ИФ, Красненко АЮ, Станоевич УС, Мещеряков АА, Воротников ИК, Дружиловская ОС, Белова ВА, Чуров АВ. Идентификация BRCA1/2-мутаций при раке молочной железы с применением технологии высокопроизводительного секвенирования. Вестник РГМУ. 2018;6:183–9. doi: 10.24075/vrgmu.2018.074.
  37. Balmaña J, Diez O, Rubio I, Castiglione M. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann. Oncol. 2010;21(5):20–2. doi: 10.1093/annonc/mdq161.
  38. Бит-Сава ЕМ, Белогурова МБ. Наследственный рак молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2013;55(1):75–81.
  39. Быкова АВ, Воротников ИК, Вишневская ЯВ, Денчик ДА, Любченко ЛН. Проблема рака молочной железы у мужчин. Сибирский онкологический журнал. 2011;46(4):64–8.
  40. Высоцкая ИВ, Летягин ВП, Погодина ЕМ. Молекулярные особенности предопухолевой патологии молочных желез. Современная онкология. 2017;19(1):5–8.

## References

1. Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV, editors. [Cancer in Russia in 2017 (morbidity and mortality)]. Moscow: MNIIOI named after P.A. Herzen – branch office of NMRC of radiology; 2018. 250 p. Russian.
2. Lyubchenko LN, Bateneva YI, Vorotnikov IK, Portnoy SM, Krokina OV, Sobolevskiy VA, Zhukova LG, Khaylenko VA, Tyulyandin SA. [Hereditary breast cancer: genetic and clinical heterogeneity, genetic testing, prophylactic surgery]. Advances in molecular oncology. 2014;1(2):16–25. Russian. doi: 10.17650/2313-805X.2014.1.2.16-25.
3. Portnoy SM, Lubchenko LN, Blochin SN, Sobolevsky VA, Toloknov BO, Zhordania KI, Gritsay AN, Anurova OA, Arzumanyan AL, Budic YuA, Vasilenko AI, Laktionov KP, Vorotnikov IK. [Prophylactic of BRCA1, 2-associated breast and ovarian cancers. Literature review and own data]. Oncogynecology. 2012;1:68–72. Russian.
4. Gigolaeva LP, Bessonov AA, Krivorotko PV, Dashyan GA, Khadzhimatova ShM, Zhiltsova EK, Komyakov AV, Tabagua TT, Ereshenko SS, Emelyanov AS, Pesotsky RS, Komyakov AB, Nikolaev KS, Trufanova EU, Sokolenko AP, Imittov EN, Semiglazov VF. [Evaluation of the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced BRCA-associated breast cancer]. Malignant tumors. 2018;8(3): 29–36. Russian.
5. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W, Bell R, Rosenthal J, Hussey C, Tran T, McClure M, Frye C, Hattier T, Phelps R, Haugen-Strano A, Katcher H, Yakumo K, Gholami Z, Shaffer D, Stone S, Bayar S, Wray C, Bogden R, Dayananth P, Ward J, Tonin P, Narod S, Bristow PK, Norris FH, Helvering L, Morrison P, Rostek P, Lai M, Barrett JC, Lewis C, Neuhausen S, Cannon-Albright L,



- Goldgar D, Wiseman R, Kamb A, Skolnick MH. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994;266:66–71.
6. Wooster R, Bignell FG, Lancaster J, Swift S, Gregory S, Gumbs C, Micklem G, Barfoot R, Hamoudi R, Patel S, Rice C, Biggs P, Hasmim Y, Smith A, Connor F, Arason A, Gudmunsson J, Ficenec D, Kelsell D, Ford D, Tonin P, Bishop DT, Spurr NK, Ponder BAJ, Eeles R, Peto J, Devilee P, Cornelisse C, Lynch H, Narod S, Lenoir G, Egilsson V, Barkadottir RB, Easton DF, Bentley DR, Futreal PA, Ashworth A, Stratton MR. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 1995;378:789–92.
7. Ivantsov AO, Nasyrov RA, Imyaninov AN, Sokolenko AP. [Morphological features of BRCA1-associated tumors]. *Malignant tumors*. 2018;8(3): 90–5. Russian.
8. Bekhtereva SA, Imyaninov EN, Vazhenin AV, Domozhirova AS, Yaitsev SV. [Molecular diagnostics of bilateral breast cancer]. *Problems in oncology*. 2017;63(3):435–9. Russian.
9. Snigireva GP, Rumyantseva VA, Novikova EI, Novitskaya NN, Telysheva EN, Khazins ED, Shaikhaev EG. [Algorithm of molecular genetic investigation to identify hereditary BRCA-associated breast cancer]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(1):54–65. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-002.
10. Semetey KA, Makimbetov EK. [Expression of BRCA1 and BRCA2 genes in Breast Cancer]. *Bulletin of KRSU*. 2017;17(7):69–71. Russian.
11. Kurian AW, Ward KC, Howlander N, Deapen D, Hamilton AS, Mariotto A, Miller D, Penberthy LS, Katz SJ. Genetic Testing and Results in a Population-Based Cohort of Breast Cancer Patients and Ovarian Cancer Patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15):1305–15. doi: 10.1200/JCO.18.01854.
12. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, Cuetress RI, Greville-Heygate S, Altman DG, Eccles B, Gerty S, Durcan LT, Jones L, Gareth Evans D, Thompson AM, Pharoah P, Easton DF, Dunning AM, Hanby A, Lakhani S, Eeles R, Gilbert FJ, Hamed H, Hodgson Sh, Simmonds P, Stanton L, Eccles DM. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2018;19:169–80.
13. Avtonomov DE, Parokonnaya AA, Lyubchenko LN, Nechushkin MI, Kravchenko DN. [Anamnesis peculiarities of BRCA1-associated breast cancer in young women]. *Female reproductive system tumors*. 2012;3–4:54–7. Russian.
14. Santos ES, Lallemand F, Burke L, Stoppa-Lyonnet D, Brown M, Caputo SM, Rouleau E. Non-Coding Variants in BRCA1 and BRCA2 Genes: Potential Impact on Breast and Ovarian Cancer Predisposition. *Cancers*. 2018;453(10):1–21. doi: 10.3390/cancers10110453.
15. Rubanovich AB. Revision of the critical significance level (0.005 instead of 0.05): Bayesian trace. *Radiation biology. Radioecology*. 2018;58(5):453–62. doi: 10.1134/S0869803118050156.
16. Dmitriev VN, Sukhoter IV, Zybenko II, Dmitrieva TV. [BRCA1, BRCA2 mutations – future of predictive oncology: a review of literature]. *Tumors of the female reproductive system*. 2012;1:13–6. Russian.
17. Imyaninov EN. [Genetic breast cancer]. *Practical oncology*. 2010;11(4):258–64. Russian.
18. Laptiev SA, Korzhenevskaya MA, Sokolenko AP, Iyevleva AG, Imyaninov EN. [Medical and genetic counseling of hereditary breast and ovarian cancer]. *The Scientific Notes of IPP-SPSMU*. 2018;25(2):7–18. Russian. doi: 10.24884/1607-4181-2018-25-2-7-18.
19. Parokonnaya AA. [Reproduction issues and BRCA-associated breast cancer (review)]. *Malignant tumours*. 2018;8(3):70–5. Russian. doi: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-70-75.
20. Semiglazov VF, Merabishvili VM, Semiglazov VV, Komyakov AV, Demin EV, Atroshchenko AV, Kharitonov MV. [Epidemiology and screening of breast cancer]. *Problems in oncology*. 2017;63(3):375–83. Russian.
21. Aristova IK, Dolzhikov AA, Churnosov MI, Mukhina TS, Pavlova NV, Khabibulin RR. [Comparative study of antiapoptotic protein BCL2 expression in sporadic and associated with 5382 insC mutation of BRCA1 gene breast cancers]. *Scientific statements. Series Medicine. Pharmacy*. 2016;34(12):124–30. Russian.
22. Bateneva EI, Filippova MG, Tyulyandina AS, Krokhina OV, Semyanikhina AV, Petrovskiy AV, Zhukova LG, Mescheryakov AA, Zhordania KI, Sobolevskiy VA, Vorotnikov IK, Trofimov DYU, Lyubchenko LN. [Results of the genetic testing of germline mutations in genes BRCA1 and BRCA2 in patients with breast cancer and ovarian cancer in Russian population]. *Oncogynecology*. 2015;3:34–9. Russian.
23. Bogomolova OA, Shatova YuS, Vereskunova MI, Chernikova EN, Kuchkina LP, Luganskaya RG, Bakulina SM, Vodolazhsky DI. [Germinal mutations in BRCA1 and BRCA2 in patients of the South of Russia with clinical signs of hereditary breast cancer]. *Modern problems of science and education*. 2017;5 [Internet]. Available from: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26920>. Russian.
24. Kruk TV, Peresun'ko OP, Volkov RA. [Molecular genetic study of types of mutations of BRCA1 gene in patients with breast cancer and their relatives in Chernivtsy Region of Ukraine]. *Ukraine tumors*. 2012;1–2:310–4. Ukrainian.
25. Krylov AY, Zubritsky MG, Kurstak IA, Lialikau SA, Basinski VA. [Results of immunohistochemistry diagnostics of breast cancer in the region of Grodno with consideration of the BRCA1 gene mutation in triple negative cancer]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(4): 302–8. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-302-308.
26. Kurstak I, Savicki S, Kuznetsov O, Lyalikov S. [Frequency of the mutation of the gene BRCA1 when of the breast cancer and ovary cancer at the patients of Grodno Region]. *Cancer journal*. 2011;4(2):29–32. Russian.
27. Nasedkina TV, Gromyko OE, Emelyanova MA, Ignatova EO, Kazubskaya TP, Portnoy SM, Zasedatelev AS, Lyubchenko LN. [Determination of germline mutations in the BRCA1, BRCA2 and CHEK2 genes using biochips in patients with breast cancer]. *Molecular biology*. 2014;48(2):243–50. Russian. doi: 10.7868/S0026898414020141.
28. Pardilova SA, Zhantueva LA, Kantsaliev AL, Pirmagomedov ASH, Daurova LV, Bogotova ZI, Bittueva MM, Paritov AYU, Handohov TH, Gidova EM, Sitnikov MN. [Analysis of hereditary breast cancers, four mutations of the gene BRCA1 in the Kabardino-Balkar Republic]. *Modern Problems of Science and Education*. 2016;3 [Internet]. Available from: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24789>. Russian.
29. Pavlovich A, Malinovskaya Y, Smolnik N. [The prevalence of the BRCA1 and BRCA2 gene mutations in women of the Gomel Region who were diagnosed with breast cancer]. In: *Materials of the 17th international scientific conference "Sakharov readings 2017: environmental problems of the XXI century"*. Minsk, Republic of Belarus, 18–19 May 2017. Minsk; 2017. Part 1. p. 201–2. Russian.
30. Silin AE, Martinkov VN, Rodjko DB, Nadyrov EA, Martynenko SM, Tropashko IB. [Estimation of Genetic Predisposition to Breast Cancer by Testing of Most Frequent Mutations of BRCA1 and BRCA2 Genes in Group of Patients from Gomel Region of Belarus]. *Health and Environmental Issues*. 2009;22(4):100–7. Russian.
31. Chasovnikova OB, Mitrofanov DV, Demchenko DO, Sidorov SV, Frantskevich OZ, Kovalevko SP. [The incidence of nine BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer patients in Siberian Region, Russia]. *Siberian Journal of Oncology*. 2010;41(5):32–5. Russian.
32. Cherdyntseva NV, Pisareva LF, Ivanova AA, Panferova YeV, Malinovskaya EA, Odintsova IN, Doroshenko AV, Gervas PA, Slonimskaya EM, Shivit-ool AA, Dvornichenko VV, Choinzonov YeL. [Ethnic Aspects of Hereditary Breast Cancer in the Region of Siberia]. *Bulletin of RAMS*. 2014;11–12:72–9. Russian.
33. Wentzel ES, Ovcharov LA. [Probability theory and its engineering applications. Training manual for colleges]. 2<sup>nd</sup> edition. Moscow: Vishaya shkola; 2000. 480 p. Russian.
34. Klyushin DA, Petunin Yul. [Evidential medicine. Application of statistical methods]. Moscow: I.D. Williams, 2008. 320 p. Russian.
35. Novikova EI, Snigiriova GP, Solodkiy VA. [Rare mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes in



breast cancer Russian patients]. Medical Genetics. 2017;16(9):25–30. Russian.

36. Stetsenko IF, Krasnenko AY, Stanoevich US, Mescheryakov AA, Vorotnikov IK, Druzhilovskaya OS, Belova VA, Churov AV. [Identification of BRCA1/2 mutations in breast cancer patients by next-generation sequencing]. Bulletin of RSMU. 2018;6:168–73. Russian. doi: 10.24075/vrgmu.2018.074.

37. Balmaña J, Diez O, Rubio I, Castiglione M. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann. Oncol. 2010;21(5):20–2. doi: 10.1093/annonc/mdq161.

38. Bit-Sava EM, Belogurova MB. [Hereditary Breast Cancer]. Siberian Journal of Oncology. 2013;55(1):75–81. Russian.

39. Bykova AV, Vorotnikov IK, Vishnevskaya YaV, Denchik DA, Lyubchenko LN. [Male breast cancer]. Siberian Journal of Oncology. 2011;46(4): 64–8. Russian.

40. Vysotskaya IV, Letyagin VP, Pogodina EM. [Molecular characteristics of premalignant breast lesions]. Journal of Modern Oncology. 2017;19(1):5–8. Russian.

## Bayesian assessment of the prevalence of *BRCA*-associated breast cancer in Moscow

A.V. Viskovatykh<sup>1</sup>

**Rationale:** For many years, breast cancer has been leading in the cancer structure in women, accounting for 21% from the total number of newly diagnosed cases of malignancies in Russia. The literature on the prevalence of the *BRCA*-associated breast cancer is heterogeneous, which might be related to the specifics of the frequentist analysis. **Aim:** To assess the prevalence of *BRCA*-associated breast cancer and the probability of sporadic breast cancer in women of the Moscow region by Bayesian statistics.

**Materials and methods:** The literature search in the E-library.ru database from January 2010 to March 2019 identified 13 original studies and 8 literature reviews with the data on hereditary breast cancer in the territories of the Russian Federation, Republic of Belarus and Ukraine. The assessment of the prevalence of *BRCA* gene mutation based on the Bayesian statistics and the full probability equation for incompatible events was performed on the data obtained in one study based on molecular genetic tests of 3826 female patients with breast cancer living in the Moscow Region, aged from 22 to 90 years (Russian Scientific Center of Roentgenoradiology). This was the most comprehensive study among those performed in Russia, covering almost all age ranges, with detailed description of the study design, diagnostic methods and the mutations spectrum analyzed. **Results:** The prevalence

of *BRCA1*-associated breast cancer in Moscow among women is about 0.037%. The general population prevalence of the most frequent mutations of the *BRCA1* gene (5382insC, 185delAG, 300T>G, 2080delA, 3819delGTAAA, 4153delA) in the female population in Moscow is about 0.05%, or about 0.1% from the total population. The probability of sporadic breast cancer in the female population of Moscow without any gene dominant mutations associated with breast cancer is about 1%. **Conclusion:** For the first time, the Bayesian statistics was used to analyze the prevalence of mutations in the *BRCA1/2* genes in Russia. The results obtained are in good agreement with similar data for the Belgorod region and the Siberian region of Russian Federation, and the Grodno region of Belarus.

**Key words:** breast cancer, hereditary breast cancer, *BRCA1*, *BRCA2*, Bayesian method, Russian population

**For citation:** Viskovatykh AV. Bayesian assessment of the prevalence of *BRCA*-associated breast cancer in Moscow. Almanac of Clinical Medicine. 2019;47(8):691–701. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-077.

Received 9 March 2019; revised 12 December 2019; accepted 18 December 2019; published online 27 December 2019

**Aleksey V. Viskovatykh** – PhD (in Phys. and Math.), Clinical Intern in the Specialty “Oncology”<sup>1</sup>

✉ 86 Profsoyuznaya ul., Moscow, 117997, Russian Federation. Tel.: +7 (900) 301 88 42.  
E-mail: ostrogvisk@mail.ru

### Conflict of interests

The author declares no conflict of interests.

### Acknowledgments

The author would like to acknowledge G.P. Snigireva, PhD, Doctor of Biol. Sci., Head of Molecular Biology and Cytogenetics Laboratory, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, and the team of the laboratory for the access to the analysis of their genetic test results, as well as to acknowledge V.N. Nechaev, Doctor of Phys.-Math. Sci., Professor of the Chair of Mathematics, Military Educational and Scientific Centre of the Air Force N.E. Zhukovsky and Y.A. Gagarin Air Force Academy (Voronezh) for his contribution to the discussion of the mathematical model.

<sup>1</sup> Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR); 86 Profsoyuznaya ul., Moscow, 117997, Russian Federation



Оригинальная статья

# Повторные операции после коррекции частичного anomального дренажа. Серия клинических наблюдений

Акатов Д.С.<sup>1</sup> • Белов В.А.<sup>1</sup> • Бухарева О.Н.<sup>1</sup> • Хомич Д.Е.<sup>1</sup> • Макаров А.А.<sup>1</sup> • Котов С.Н.<sup>1</sup> • Шнейдер Ю.А.<sup>1</sup>

**Актуальность.** Хирургическая методика коррекции частичного anomального дренажа легочных вен (ЧАДЛВ) заключается в формировании тоннеля между устьями правых легочных вен и полостью левого предсердия при пластике дефекта межпредсердной перегородки. Чтобы избежать обструкции тоннеля, в ряде случаев выполняется прямой анастомоз верхней полой вены (ВПВ) с ушком правого предсердия. Однако после коррекции порока возможны такие осложнения, как стеноз ВПВ и/или стеноз легочных вен. **Цель** – представить опыт повторных операций при стенозах системных и легочных вен после первичной коррекции ЧАДЛВ. **Материал и методы.** С 2014 по 2018 г. в центр поступили 7 пациентов со стенозом ВПВ и/или стенозом правых легочных вен (4 из них были мальчики). Средний вес пациентов составил 29,1 кг ( $\pm 12,5$  кг), средний возраст – 9,3 года ( $\pm 3,6$  года). Изолированный стеноз ВПВ был у 3 пациентов. У 2 пациентов стеноз ВПВ сочетался с обструкцией легочных вен (от стеноза до полной окклюзии), а в 1 наблюдении стеноз правых легочных вен был обусловлен их тромбозом. Стеноз ВПВ в сочетании с подаортальной обструкцией после коррекции двойного отхождения сосудов от правого желудочка был диагностирован в 1 наблюдении. Шестерым пациентам были

выполнены различные операции с целью коррекции стенозов ВПВ и/или легочных вен. Только в 1 случае обструкция системных вен, подтвержденная данными внутрисердечного исследования, оказалась незначительной, и повторное хирургическое вмешательство не потребовалось. **Результаты.** Летальных исходов в нашей группе пациентов не было. Эндоваскулярные процедуры были выполнены 2 пациентам. В 1 случае попытка транслюминальной баллонной ангиопластики стеноза ВПВ оказалась неудачной, в результате была выполнена операция Warden. В другом наблюдении пациент 16 лет после двух предшествующих операций поступил к нам со стенозом ВПВ и высокой легочной гипертензией. Для протезирования ВПВ мы использовали гомографт, однако через год был диагностирован рестеноз ВПВ. Предпринятая в этом случае имплантация стента в ВПВ оказалась успешной. По причине синдрома слабости синусового узла через год после операции Warden и пластики легочных вен гомографтом потребовалась имплантация постоянной электрокардиостимулирующей системы у 1 пациента. **Заключение.** Радикальная коррекция частичного anomального дренажа – хорошо отработанная хирургическая методика, характеризующаяся удовлетворительными результатами в ближайшем

и отдаленном периодах после операции. Наличие обструкции системных и легочных вен является возможным осложнением коррекции. Для профилактики подобных осложнений при первичной коррекции порока, а также в случаях повторных оперативных вмешательств при наличии стеноза вен методика, предложенная Warden, представляется эффективной, хорошо воспроизводимой процедурой, сопряженной с меньшими хирургическими рисками.

**Ключевые слова:** частичный anomальный дренаж легочных вен, операция Warden, стеноз верхней полой вены, стеноз легочных вен, синдром слабости синусового узла

**Для цитирования:** Акатов ДС, Белов ВА, Бухарева ОН, Хомич ДЕ, Макаров АА, Котов СН, Шнейдер ЮА. Повторные операции после коррекции частичного anomального дренажа. Серия клинических наблюдений. Альманах клинической медицины. 2019;47(8):702–6. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-079.

Поступила 11.06.2019; доработана 28.10.2019; принята к печати 23.12.2019; опубликована онлайн 27.12.2019

**Ч**астичный anomальный дренаж правых легочных вен (ЧАДЛВ) – врожденный порок сердца, при котором одна или более правых легочных вен впадают, как правило, в правое предсердие или верхнюю полую вену (ВПВ). По данным аутопсий частота встречаемости изолированного ЧАДЛВ не превышает 0,6–0,7%, а при наличии дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП) обнаруживается в 10–15% случаев [1].

Нарушение тока крови по полым или легочным венам является специфическим осложнением ближайшего и отдаленного послеоперационного периода после коррекции ЧАДЛВ [2, 3], что связано со стенозом тоннеля, перенаправляющего токи крови по венам в соответствующие предсердия. Еще одной проблемой становятся нарушения ритма сердца, которые были обнаружены во многих клинических наблюдениях после коррекции ЧАДЛВ [2, 3].

Существуют различные методики коррекции ЧАДЛВ. Ряд хирургов предпочитает пластику ДМПП с формированием тоннеля из устья правых легочных вен в левое предсердие, другие – имплантацию ВПВ в ушко правого предсердия (операция Warden) [4–7]. Несмотря на то что были предложены различные методики по коррекции порока, такие послеоперационные осложнения, как аритмии, обструкция системных и легочных вен, остаются специфическими для ближайшего и отдаленного периодов после операции [6, 7].

Мы представляем наш опыт повторных операций по коррекции затруднения тока крови по венам к сердцу после устранения ЧАДЛВ.

## Клинические наблюдения

С 2014 по 2018 г. в наш центр поступили 7 пациентов со стенозом ВПВ и/или стенозом правых легочных вен, 4 из них были мальчики. Средний вес пациентов



составил 29,1 кг ( $\pm 12,5$  кг), средний возраст – 9,3 года ( $\pm 3,6$  года). Все дети ранее перенесли радикальную коррекцию ЧАДЛВ с использованием ксеноперикардальной заплаты для формирования тоннеля. Законные представители несовершеннолетних пациентов подписали информированное добровольное согласие на обработку персональных данных, на обследование и лечение.

#### Клиническое наблюдение 1

Пациент М. поступил в нашу клинику в возрасте 5,5 года. При обследовании по данным эхокардиографии был зарегистрирован диастолический градиент давления на ВПВ 13–17 мм рт. ст. Первичная коррекция ЧАДЛВ была выполнена в возрасте 2 лет, однако в ранние сроки после операции потребовалось стентирование ВПВ по причине ее стеноза. По результатам проведенного у нас зондирования полостей сердца и ангиографии рестеноз ВПВ был незначительный, что подтверждалось минимальным градиентом давления на стенке при прямом измерении, и не потребовал выполнения повторной операции.

#### Клиническое наблюдение 2

Пациент К. перенес первичную коррекцию порока в возрасте 1,5 года. В связи с наличием синдрома ВПВ ребенку была выполнена катетеризация правых отделов сердца и каваграфия, по данным которой был обнаружен 60% стеноз просвета ВПВ. Имплантация стента в ВПВ оказалась успешной, в удовлетворительном состоянии ребенок был выписан из клиники.

#### Клиническое наблюдение 3

У пациента К. через 9 лет после радикальной коррекции порока, выполненной в возрасте 10 лет, развился стеноз ВПВ, подтвержденный данными эхокардиографии – диастолический градиент давления 13 мм рт. ст. Попытка баллонной дилатации стеноза ВПВ оказалась unsuccessful, в связи с чем пациент был реоперирован. Из просвета ВПВ была удалена кальцинированная заплатка, выполнена операция по методу Warden. Больной был выписан из клиники на 9-е сутки неосложненного послеоперационного периода.

#### Клиническое наблюдение 4

Пациент С. с двойным отхождением сосудов от правого желудочка, ЧАДЛВ и врожденной атриовентрикулярной блокадой ранее перенес 3 оперативных вмешательства. В периоде новорожденности был выполнен первый этап хирургической коррекции – суживание легочной артерии (операция Мюллера). В возрасте 1,5 года предпринята радикальная коррекция двойного отхождения сосудов от правого желудочка и ЧАДЛВ, имплантация постоянного электрокардиостимулятора. Через год после радикальной коррекции порока потребовалась повторная операция по

**Акатов Денис Сергеевич** – канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург высшей категории кардиохирургического отделения № 3<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8401-2556> ✉ 238312, Калининградская область, Гурьевский район, пос. Родники, Калининградское шоссе, 4, Российская Федерация. Тел.: +7 (4012) 59 20 00. E-mail: [adeniss@mail.ru](mailto:adeniss@mail.ru)

**Белов Вячеслав Александрович** – врач сердечно-сосудистый хирург высшей категории, заведующий кардиохирургическим отделением № 3<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0945-8208>

**Бухарева Ольга Николаевна** – канд. мед. наук, врач-кардиолог высшей категории кардиохирургического отделения № 3<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4041-4641>

**Хомич Дина Евгеньевна** – врач-кардиолог кардиохирургического отделения № 3<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1257-9043>

**Макаров Андрей Анатольевич** – заведующий отделением анестезиологии и реанимации № 1<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3112-5191>

**Котов Сергей Николаевич** – заведующий отделением функциональной диагностики<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4027-4159>

**Шнейдер Юрий Александрович** – д-р мед. наук, профессор, главный врач<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5572-3076>

<sup>1</sup> ФГБУ «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Минздрава России (г. Калининград); 238312, Калининградская область, Гурьевский район, пос. Родники, Калининградское шоссе, 4, Российская Федерация

устранению подклапанного стеноза аорты. Пациент был госпитализирован в наш центр в возрасте 6 лет в связи с рестенозом на выводном отделе левого желудочка и стенозом правых легочных вен. Во время повторной операции была удалена заплатка с межпредсердной перегородки, выполнена ее реимплантация с освобождением устья правой легочной вены, а также устранен стеноз выводного отдела левого желудочка. Ребенок был выписан домой на 13-е сутки после операции.

#### Клиническое наблюдение 5

Пациент А., 8,5 года. На первом году жизни ребенок перенес коррекцию ЧАДЛВ и имплантацию электрокардиостимулятора в связи с синдромом слабости синусового узла. Через 7,5 года был диагностирован стеноз ВПВ, по причине которого пациент был реоперирован. Во время повторной операции обнаружить устья правых легочных вен нам не удалось, была выполнена реимплантация заплатки на межпредсердный дефект, расширена ВПВ и заменен постоянный электрокардиостимулятор в связи с его дисфункцией. Послеоперационный период протекал без осложнений.

#### Клиническое наблюдение 6

Пациент М., 16 лет. В возрасте 2 лет ему была выполнена пластика ДМПП. При обследовании по месту жительства после операции неоднократно диагностировали высокое давление в легочной артерии, однако дополнительных исследований предпринято не было. При очередном обследовании в возрасте 16 лет был обнаружен аномальный дренаж правых легочных вен, пациент был реоперирован в другом учреждении. Во время повторной операции был устранен аномальный дренаж правых легочных вен с формированием тоннеля заплатой. В послеоперационном периоде у ребенка развился тромбоз легочных вен, что потребовало лобэктомии верхней доли справа через 2 недели. Пациент поступил в нашу клинику с тромбозом ВПВ, высокой легочной гипертензией, была проведена специфическая гипотензивная терапия бозентаном. Во время ререеперации мы выполнили обходное шунтирование ВПВ гомографтом от поперечной вены до правого предсердия. Пациент был выписан из клиники в удовлетворительном состоянии. Однако через 4 месяца в связи с развитием стеноза в гомографт был имплантирован стент. Несмотря на длительную терапию бозентаном, отсутствие стеноза гомографта после его стентирования, отсутствие обструкции оставшихся легочных вен, по данным повторного эхокардиографического обследования и зондирования полостей сердца отмечено системное давление в легочной артерии.

#### Клиническое наблюдение 7

Пациент Т., 7 лет. Госпитализирован в нашу клинику по поводу стеноза ВПВ и правых легочных вен. Первичная



радикальная коррекция ЧАДЛВ была выполнена в пятилетнем возрасте в другом учреждении. При повторной операции мы удалили заплату с межпредсердной перегородки и устье правых легочных вен. Легочные вены были реимплантированы в левое предсердие с использованием гомографта, ДМПП закрыт новым тоннелем по методу Warden. Послеоперационный период осложнился лимфореями, проведена длительная консервативная терапия. Пациент был выписан из отделения в удовлетворительном состоянии через 29 дней. Через 8 месяцев в связи с прогрессирующими нарушениями ритма и проводимости сердца был имплантирован постоянный электрокардиостимулятор.

Данные пациентов, которым выполнялись повторные операции, обобщены в таблице.

## Обсуждение

Первую успешную коррекцию ЧАДЛВ выполнил в 1956 г. J.W. Kirklin [4]. В течение последующих лет были представлены различные методики коррекции порока – от прямой реимплантации аномальных вен в левое предсердие до анастомоза ВПВ с ушком правого предсердия (операции Warden) при высоком впадении правых легочных вен в ВПВ [5]. Изучение ближайших и отдаленных результатов этих операций показало: стеноз ВПВ, резидуальный ДМПП, а также нарушения ритма и проводимости сердца являются специфическими осложнениями при коррекции ЧАДЛВ.

В клинических наблюдениях, описанных в данной статье, как правило, имели место все

вышеуказанные осложнения первичной коррекции, по поводу которых были выполнены повторные хирургические вмешательства. Наиболее вероятной причиной возникновения подобных осложнений можно назвать узкий тоннель, особенно если имеется высокое впадение легочных вен в ВПВ. В таких случаях для профилактики указанных осложнений были предложены хирургические методики, сопряженные с наименьшим риском резидуальных нарушений гемодинамики [5, 6]. В нашем центре в этой ситуации методом выбора признана операция Warden. При этой методике пластика ДМПП выполняется таким образом, что устье ВПВ перемещается в левое предсердие вместе с аномально дренирующимися легочными венами, а сама ВПВ отсекается выше места впадения аномального дренажа и соединяется с ушком правого предсердия. Тем самым вероятность стеноза легочных вен незначительна, а расположение швов на заплате не затрагивает область синусового узла, что не приводит к возникновению клинически значимых нарушений ритма и проводимости сердца. Вероятность стеноза ВПВ в области анастомоза с ушком правого предсердия зависит от степени натяжения анастомоза, а также от объема иссечения трабекул в ушке правого предсердия. Операция Warden, при необходимости и технической возможности, может выполняться и при повторных реконструкциях по устранению обструкции системных и легочных вен, что было продемонстрировано в 2 из 7 наблюдений в нашей серии. Тем не менее классический способ коррекции при

Клиническая характеристика больных

| № п/п | Пол | Возраст, годы | Срок после операции, годы | Осложнения после операции                                                                                                       | Операция в ФЦВМТ                               | Осложнения в отдаленном периоде |
|-------|-----|---------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------|
| 1.    | Ж   | 5,5           | 4                         | Стеноз ВПВ                                                                                                                      | Зондирование полостей сердца                   | –                               |
| 2.    | М   | 8,5           | 7                         | Стеноз ВПВ                                                                                                                      | Стентирование ВПВ                              | –                               |
| 3.    | М   | 10,5          | 8,5                       | Стеноз ВПВ                                                                                                                      | ТЛБАП ВПВ, операция Warden                     | –                               |
| 4.    | Ж   | 6             | 4,5                       | Стеноз ВПВ, подклапанный стеноз аорты                                                                                           | Перемещение заплаты, иссечение стеноза         | –                               |
| 5.    | М   | 8,5           | 7,5                       | Стеноз ВПВ, окклюзия правых легочных вен, CCCU (имплантация ЭКС)                                                                | Пластика ВПВ, замена ЭКС                       | –                               |
| 6.    | М   | 16            | 1                         | Тромбоз ВПВ, тромбоз верхней доли легочных вен справа (лобэктомия верхней доли правого легкого)<br>Высокая легочная гипертензия | Протезирование ВПВ гомографтом                 | Рестеноз ВПВ (стентирование)    |
| 7.    | Ж   | 7             | 2                         | Стеноз ВПВ, стеноз правых легочных вен                                                                                          | Операция Warden + пластика правых легочных вен | CCCU                            |

Ж – женщина, М – мужчина, ВПВ – верхняя полая вена, CCCU – синдром слабости синусового узла, ТЛБАП – транслюминальная баллонная ангиопластика, ФЦВМТ – ФГБУ «ФЦВМТ» Минздрава России (г. Калининград), ЭКС – электрокардиостимулятор



соблюдении всех нюансов хирургической техники и качества используемого пластического материала позволяет достичь удовлетворительных результатов у преобладающего большинства больных [7–9].

Нарушения ритма и проводимости сердца – вторая по значимости клиническая проблема после коррекции ЧАДЛВ. Нельзя не отметить: указанные осложнения обычно сочетаются с обструкцией ВПВ и легочных вен, но могут быть и изолированными, что связано с доступом в области впадения ВПВ в правое предсердие – область синусового узла [10, 11]. По данным S.Y. DeLeon и соавт., аритмии были обнаружены у 2 из 18 пациентов, у которых в качестве доступа использовался разрез в области кава-атриального соединения [9]. J.W. Gaynor и соавт. [12], напротив, не увидели нарушений в работе проводящей системы сердца ни у одного из 11 пациентов после операции Warden. В наших наблюдениях необходимость имплантации постоянного электрокардиостимулятора возникла в 3 случаях, в 1 из которых имела место врожденная полная поперечная блокада сердца. Второй пациент находился на постоянной электрокардиостимуляции после первичной коррекции ЧАДЛВ двумя заплатами. Во время реоперации мы устранили стеноз ВПВ и заменили электрокардиостимулятор по причине его дисфункции. В третьем случае электрокардиостимулятор был имплантирован через 8 месяцев после травматичной

реоперации (удаление кальцинированных заплат и пластика ВПВ и легочных вен), у ребенка развился синдром слабости синусового узла.

Классическая методика коррекции ЧАДЛВ, которой придерживаются большинство хирургов, состоит в пластике ДМПП заплатой с перемещением устьев правых, в основном верхних и средне-долевых, легочных вен в полость левого предсердия. В преобладающем большинстве случаев оперативное пособие не сопряжено с техническими сложностями и не несет в себе риски резидуальных гемодинамических нарушений [6–9].

## Заключение

Наш опыт повторных операций по устранению стеноза системных и легочных вен не свидетельствует о преимуществах и недостатках методов первичной хирургической коррекции порока. Вместе с тем мы продемонстрировали способ устранения резидуальных нарушений гемодинамики, когда имеется стеноз, обусловленный узкой кальцифицированной заплатой на тоннеле в просвете ВПВ, стеноз устьев легочных вен, а также рубцовые изменения в области синусового узла. Операция Warden, хорошо зарекомендовавшая себя при первичной коррекции порока, может быть методом выбора при сложных повторных операциях после коррекции ЧАДЛВ тоннелем. ☺

## Дополнительная информация

### Финансирование

Статья не имела спонсорской поддержки.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Участие авторов

Все авторы внесли равный вклад в написание статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Литература / References

1. Nakahira A, Yagihara T, Kagisaki K, Hagino I, Ishizaka T, Koh M, Uemura H, Kitamura S. Partial anomalous pulmonary venous connection to the superior vena cava. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(3):978–82. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.02.013.
2. Trusler GA, Kazenelson G, Freedom RM, Williams WG, Rowe RD. Late results following repair of partial anomalous pulmonary venous connection with sinus venosus atrial septal defect. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1980;79(5):776–81.
3. Kyger ER 3<sup>rd</sup>, Frazier OH, Cooley DA, Gillette PC, Reul GJ Jr, Sandiford FM, Wukasch DC. Sinus venosus atrial septal defect: early and late results following closure in 109 patients. *Ann Thorac Surg.* 1978;25(1):44–50. doi: 10.1016/s0003-4975(10)63485-6.
4. Kirklin JW, Ellis FH Jr, Wood EH. Treatment of anomalous pulmonary venous connections in association with interatrial communications. *Surgery.* 1956;39(3):389–98.
5. Warden HE, Gustafson RA, Tarnay TJ, Neal WA. An alternative method for repair of partial anomalous pulmonary venous connection to the superior vena cava. *Ann Thorac Surg.* 1984;38(6):601–5. doi: 10.1016/s0003-4975(10)62317-x.
6. Hongu H, Yamagishi M, Maeda Y, Itatani K, Asada S, Fujita S, Yaku H. Double-decker repair of partial anomalous pulmonary venous return into the superior vena cava. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157(5):1970–7. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.01.057.
7. Связов ЕА, Кривошеков ЕВ, Подоксенов АЮ. Сравнительный анализ осложнений после хирургической коррекции частичного anomального дрeнaжa правых легочных вен в верхнюю полую вену. *Сибирский медицинский журнал.* 2016;31(2):78–81. doi: 10.29001/2073-8552-2016-31-2-78-81. [Svyazov EA, Krivoshchekov EV, Podoksenov AY. [Comparative analysis of complications after surgical correction of partial anomalous right pulmonary venous connection in the superior vena cava]. *The Siberian Medical Journal.* 2016;31(2):78–81. Russian. doi: 10.29001/2073-8552-2016-31-2-78-81.]
8. Майдунов ЮА, Налимов КА. Хирургическое лечение частичного anomального дрeнaжa легочных вен. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания.* 2016;17(56):11. [Maydurov YuA, Nalimov KA. [Surgical treatment of anomalous pulmonary venous connections]. *The Bulletin of Bakoulev Center Cardiovascular Diseases.* 2016;17(56):11. Russian.]



9. Park CS, Kwak JG, Lee C, Lee CH, Lee SY, Choi EY, Song JY, Kim SJ. Partial anomalous pulmonary venous connection to the superior vena cava: the outcome after the Warden procedure. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(2):261–5. doi: 10.1016/j.ejcts.2011.05.043.

10. Tung KS, James TN, Effler DB, McCormack LJ. Injury of the sinus node in open-heart operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1967;53(6):814–29.

11. DeLeon SY, Freeman JE, Ilbawi MN, Husayni TS, Quinones JA, Ow EP, Bell TJ, Pifarre R. Surgical techniques in partial anomalous pulmonary veins to the superior vena cava. *Ann Thorac Surg.* 1993;55(5):1222–6. doi: 10.1016/0003-4975(93)90038-j.

12. Gaynor JW, Burch M, Dollery C, Sullivan ID, Deanfield JE, Elliott MJ. Repair of anomalous pulmonary venous connection to the superior vena cava. *Ann Thorac Surg.* 1995;59(6):1471–5. doi: 10.1016/0003-4975(95)00150-j.

## Reoperations after the correction of partial abnormal venous return: a clinical case series

D.S. Akatov<sup>1</sup> • V.A. Belov<sup>1</sup> • O.N. Bukhareva<sup>1</sup> • D.E. Khomich<sup>1</sup> • A.A. Makarov<sup>1</sup> • S.N. Kotov<sup>1</sup> • Yu.A. Schneider<sup>1</sup>

**Rationale:** The surgical procedure for partial abnormal pulmonary venous return (PAPV) implies the formation of a tunnel between the orifices of the right pulmonary veins and the left atrial cavity with the interatrial septum repair. To avoid any obstruction of the tunnel, a direct anastomosis between the superior vena cava (SVC) and the right atrial appendage is placed in a number of cases. However, the reparative procedure is potentially associated with such complications as SVC stenosis and/or pulmonary vein stenosis.

**Aim:** To present our experience of reoperations for stenosis of systemic and pulmonary veins after primary PAPV repair. **Materials and methods:** From 2014 to 2018, seven patients (boys, 4) with SVC stenosis and/or with stenosis of the right pulmonary veins have been admitted to the FCHMT (Kaliningrad). Their mean bodyweight was 29.1 kg ( $\pm 12.5$  kg), mean age 9.3 years ( $\pm 3.6$  years). Three patients had an isolated SVC stenosis. In two patients, there was a combination of SVC stenosis and pulmonary vein obstruction (from stenosis to complete occlusion); in one patient the right pulmonary vein stenosis had been caused by thrombosis. SVC stenosis with subaortic obstruction after the repair of double-outlet right ventricle was diagnosed in one case. In six patients, various procedures for correction of SVC and/or pulmonary vein stenosis were performed. Only in one case the obstruction of systemic veins, confirmed by cardiac catheterization, turned out to be non-significant, making a reoperation unnecessary. **Results:** There were no deaths in this patient group. Endovascular procedures were performed in two patients. In one case, there was an unsuccessful attempt of transluminal balloon

angioplasty for SVC stenosis, with subsequent Warden procedure. In another case, a 16-year old patient with SVC stenosis and high pulmonary hypertension was admitted after two previous surgeries had failed. We used a homograft as SVC prosthesis; however, after one year, a re-stenosis was identified. In this case, a SVC stent placement was successful. Due to sick sinus syndrome at one year after the Warden procedure and the repair of pulmonary veins by a homograft, an implantation of electric cardiac pacemaker was necessary in one patient. **Conclusion:** The curative repair of partial abnormal venous return is a well-established surgical technique with satisfactory short- and long-term results. A potential complication of the procedure is an obstruction of systemic and pulmonary veins. To prevent such complications during primary defect repair, as well as with reoperations for vein stenosis, the Warden procedure seems effective and highly reproducible technique associated with lower surgical risks.

**Key words:** partial abnormal pulmonary vein return, Warden procedure, superior vena cava stenosis, pulmonary vein stenosis, sick sinus syndrome

**For citation:** Akatov DS, Belov VA, Bukhareva ON, Khomich DE, Makarov AA, Kotov SN, Schneider YuA. Reoperations after the correction of partial abnormal venous return: a clinical case series. *Almanac of Clinical Medicine.* 2019;47(8):702–6. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-079.

Received 11 June 2019; revised 28 October 2019; accepted 23 December 2019; published online 27 December 2019

**Denis S. Akatov** – MD, PhD, First Category Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiovascular Surgery No. 3<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8401-2556>

✉ 4 Kaliningradskoe shosse, poselok Rodniki, Gur'evskiy rayon, Kaliningradskaya oblast', 238312, Russian Federation. Tel.: +7 (4012) 59 20 00. E-mail: [adeniss@mail.ru](mailto:adeniss@mail.ru)

**Vyacheslav A. Belov** – MD, First Category Cardiovascular Surgeon, Head of Department of Cardiovascular Surgery No. 3<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0945-8208>

**Olga N. Bukhareva** – MD, PhD, First Category Cardiologist, Department of Cardiovascular Surgery No. 3<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4041-4641>

**Dina E. Khomich** – MD, Cardiologist, Department of Cardiovascular Surgery No. 3<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1257-9043>

**Andrey A. Makarov** – MD, Head of Department of Anaesthesiology and Resuscitation No. 1<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3112-5191>

**Sergey N. Kotov** – MD, Head of Department of Functional Diagnostics<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4027-4159>

**Yuri A. Schneider** – MD, PhD, Chief Physician<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5572-3076>

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

### Authors' contributions

All the authors have contributed equally to the article writing, have read and approved its final version before the publication.

<sup>1</sup> Federal Center of High Medical Technology (Kaliningrad); 4 Kaliningradskoe shosse, poselok Rodniki, Gur'evskiy rayon, Kaliningradskaya oblast', 238312, Russian Federation



Точка зрения

# Есть ли место мультивисцеральным резекциям в лечении рака желудка?

Смирнов А.В.<sup>1</sup> • Черепанин А.И.<sup>1</sup> • Ищенко Р.В.<sup>1</sup>

Общеизвестно, что мультивисцеральные резекции (МВР) сопровождаются значительным числом послеоперационных осложнений. Однако до сих пор идут дискуссии об эффективности МВР в отношении увеличения продолжительности жизни больных. Оправданы ли риски операций расширенного объема? Ранее предполагалось, что удаление соседних органов может улучшить прогноз заболевания, даже в отсутствие прямой инвазии. Но в эпоху широких возможностей химио- и лучевой терапии выполнение сверхрасширенного хирургического объема без прорастания опухоли вызывает сомнения. При наличии метастазов в регионарные лимфоузлы МВР не улучшает прогноз в сравнении с паллиативными

резекциями. В случае если у пациента есть отдаленные метастазы либо операция проведена заведомо нерадикально, МВР ухудшают прогноз. Если степень инвазии T4b и нет жизнеугрожающих осложнений, оптимально начать неoadъювантную химиотерапию или провести периоперационную химиотерапию. При интраоперационном подозрении на вовлечение соседних анатомических структур в отсутствие отдаленных метастазов показана резекция en bloc в сочетании с D2-лимфодиссекцией. Приблизительно в 30–60% наблюдений инвазия морфологически не подтверждается. Единственный путь улучшения результатов хирургического лечения больных раком желудка – тщательная оценка распространенности

заболевания на дооперационном этапе, отбор больных и работа хирургов в команде с химиотерапевтами, радиологами и диагностами.

**Ключевые слова:** рак желудка, мультивисцеральная резекция, лимфодиссекция, абдоминальная эвисцерация

**Для цитирования:** Смирнов АВ, Черепанин АИ, Ищенко РВ. Есть ли место мультивисцеральным резекциям в лечении рака желудка? Альманах клинической медицины. 2019;47(8):707–11. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-081.

Поступила 15.12.2019; доработана 23.12.2019; принята к публикации 24.12.2019; опубликована онлайн 27.12.2019

**В** Российской Федерации в 2018 году диагностировано 34 157 случаев заболевания раком желудка, из них в 62,8% болезнь выявлена уже на III–IV стадии [1]. Пациентов с местнораспространенным ростом опухоли, когда в процесс вовлечены соседние органы – печень, поджелудочная железа, толстая кишка, диафрагма, селезенка, надпочечник, почка, тонкая кишка и другие (глубина инвазии опухоли – T4b), в TNM 7-го пересмотра относили к стадии IIIB–IIIC в зависимости от степени поражения регионарных лимфоузлов, однако с 2017 года, после публикации 8-го издания классификации TNM, их стали относить к стадии IVA [2].

При локальной распространенности опухоли больным зачастую необоснованно отказывают в хирургическом лечении. Нередко это пациенты пожилого и старческого возраста с тяжелой сопутствующей патологией, осложненным течением заболевания с развитием таких осложнений, как перфорация, кровотечение или непроходимость желудочно-кишечного тракта. Радикальное оперативное вмешательство в данной ситуации предполагает выполнение мультивисцеральной резекции (МВР), сопряженной с высоким риском послеоперационных осложнений и летальности.

**Смирнов Александр Вячеславович** – канд. мед. наук, доцент кафедры хирургии<sup>1</sup>  
✉ 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, 28, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (926) 204 81 48.  
E-mail: alvsmirnov@mail.ru

**Черепанин Андрей Игоревич** – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии<sup>1</sup>

**Ищенко Роман Викторович** – д-р мед. наук, профессор кафедры хирургии<sup>1</sup>

Тем не менее до сих пор идут дискуссии об эффективности МВР в отношении увеличения продолжительности жизни больных. Оправданы ли риски операций расширенного объема?

Цель нашей работы – дать ответ на этот вопрос. Поиск англоязычной литературы мы осуществляли в сети Medline, используя поисковые запросы “left upper abdominal evisceration”, “multiorgan resection”, “multivisceral resection”, “Stomach Neoplasms/surgery [MeSh]”. Поиск русскоязычных источников осуществляли в базе данных РИНЦ, поисковые запросы – «мультивисцеральная резекция», «комбинированная гастрэктомия», «рак желудка». Мы также обращались к источникам, отобраным авторами систематизированных обзоров и метаанализов.

## Левосторонняя верхняя абдоминальная эвисцерация

Изложение проблемы МВР при раке желудка целесообразно начать с работы японского хирурга Н. Furukawa (1988), который предложил при диффузно-инфильтративном типе рака желудка выполнять левостороннюю верхнюю абдоминальную эвисцерацию (LUAE), предполагающую тотальную гастрэктомию в комбинации с резекцией

<sup>1</sup> Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; 125371, г. Москва, Волоколамское шоссе, 91, Российская Федерация



чревного ствола, дистальной резекцией поджелудочной железы, спленэктомией, резекцией поперечно-ободочной кишки, левосторонней адреналэктомией и холецистэктомией [3].

Автором получены результаты, свидетельствующие о лучшей выживаемости среди больных, у которых выполнен сверхрасширенный хирургический объем; при этом роста количества послеоперационных осложнений отмечено не было. Данный объем оперативного вмешательства рассматривался в рамках суперрасширенной лимфаденэктомии, что предполагает его выполнение вне зависимости от распространенности опухоли на соседние анатомические структуры. В 1997 г. Н. Furukawa опубликовал опыт выполнения 54 левосторонних верхних абдоминальных эвисцераций по поводу диффузно-инфильтративного типа рака желудка с удовлетворительными результатами [4]. О проведении аналогичных операций сообщили затем японские хирурги Н. Isozaki (37 операций, 2001 г.) и Y. Yonemura (75 операций, 2000 г.) [5, 6]. Изучив выживаемость среди оперированных больных, Y. Yonemura пришел к выводу, что левосторонние верхние абдоминальные эвисцерации не обладают преимуществом в сравнении с операциями меньшего объема у пациентов с распространенным раком желудка. В последующие годы публикаций, посвященных левосторонней верхней абдоминальной эвисцерации, нам найти не удалось. С учетом крайне ограниченных данных сформировать объективное мнение о данной методике невозможно. Однако в эпоху широких возможностей химио- и лучевой терапии выполнение сверхрасширенного хирургического объема при отсутствии прорастания опухоли во все эти структуры вызывает сомнения.

### Мультивисцеральные (комбинированные) резекции

Согласно современной позиции, закрепленной в клинических рекомендациях NCCN версии 2.2019 и Японских рекомендациях по лечению рака желудка 2014 г. (версия 4), при прорастании опухоли в соседние анатомические структуры должна быть выполнена резекция en block (то есть МВР) [2, 7]. Оперативное вмешательство должно быть дополнено периоперационной (предпочтительно) или неоадъювантной химиотерапией.

Проблема МВР при раке желудка затрагивается во множестве публикаций, однако качественно и доказательно материал представлен лишь в немногих из них.

Несмотря на то что в некоторых публикациях авторы утверждают о минимальном числе

осложнений после МВР, не вызывает сомнения факт увеличения операционно-анестезиологического риска при расширении объема операции. В ряде рандомизированных исследований, посвященных вопросам расширенных лимфаденэктомий при раке желудка, получены данные, согласно которым спленэктомия увеличивает риск послеоперационных осложнений в 2,13 раза, а резекция поджелудочной железы – в 3,34 раза [8, 9]. Это послужило основанием для настоятельной рекомендации воздержаться от выполнения спленэктомии или дистальной резекции поджелудочной железы, если нет их прямого вовлечения в опухолевый конгломерат [10].

Единственный систематический обзор, посвященный МВР при раке желудка, был опубликован S.S. Brar и соавт. в 2012 г. и включил 1348 пациентов из 17 исследований [11]. Авторы формулируют проблему следующим образом: не всегда имеется возможность достоверно определить инвазию опухоли в соседние органы, и в этой ситуации хирургу необходимо сопоставить высокий риск МВР с пользой, которую пациент может получить. Авторами получены следующие результаты. Гистологически прорастание опухоли (T4) подтверждено лишь в 28,8–89% наблюдений. МВР при раке желудка с распространением на соседние органы (T4b) при достижении R0 могут улучшать выживаемость, однако в случае поражения лимфоузлов (N+) этот эффект нивелируется (таблица).

Отсутствие увеличения в выживаемости при наличии метастазов в регионарных лимфоузлах стабильно демонстрируется во многих исследованиях, что позволяет считать данный результат воспроизводимым, а потому и доказанным. Так, в наиболее крупное одноцентровое исследование, опубликованное китайскими хирургами С.Т. Cheng и соавт. в 2011 г., было включено 2417 пациентов, которым выполнена гастрэктомия по поводу рака желудка [17]. У 179 пациентов с интраоперационной картиной вовлечения соседних органов выполнена МВР, из них у 32% морфологически инвазия не подтвердилась. При анализе выживаемости пациентов не получено доказательств влияния факта выполнения МВР на отдаленный результат. Достоверными прогностическими факторами оказались распространенность опухоли (T3, T4), статус лимфоузлов (N) и наличие элементов опухоли в крае резекции (R).

Таким образом, основным фактором, который влияет на прогноз, является распространенность опухоли. Однако не всегда ситуация позволяет удалить опухоль в пределах здоровых тканей. Остается вопрос, есть ли польза от так



называемых циторедуктивных вмешательств в хирургии рака желудка, когда выполняется заведомо нерадикальное хирургическое вмешательство?

В исследовании F.J. Coimbra и соавт. (2015) представлена наиболее крупная серия нерадикально оперированных больных раком желудка [18]. Всего в 1988–2012 гг. оперировано 192 пациента при наличии отдаленных метастазов или в объеме R2. При анализе данных достоверными факторами, ухудшающими прогноз, стали МВР, пожилой возраст, стенозирующие опухоли, послеоперационные осложнения и не проведенная химиотерапия после операции. Так, в группе больных, которым были выполнены МВР (38 человек), медиана выживаемости составила 5,5 месяца, что было значимо ниже группы сравнения (20 месяцев).

Интересны данные, полученные при изучении национального регистра США National Cancer Data Base. В 1998–2011 гг. по его данным выполнено 272 мультивисцеральных резекции при местнораспространенном раке желудка [19]. Медиана выживаемости пациентов, у которых было только хирургическое лечение в объеме МВР, составила 18,4 месяца. В случаях когда МВР была дополнена неoadъювантной или адъювантной химиотерапией, медиана выживаемости осталась такой же (18 и 18,4 месяца соответственно). Кроме того,

в этой работе обращают на себя внимание данные по изменению со временем парадигмы лечения рака желудка, стадированного как T4. Если в 1998 г. 40% таких пациентов вообще не получили лечения, а мультимодальное лечение (операция и химио- и/или лучевая терапия) было всего лишь у 7%, то в 2011 г. это соотношение уже выглядело как 13 и 40% соответственно.

Из русскоязычных публикаций интерес представляет исследование М.Ю. Ревтович и соавт. (Минск, 2018 г.), в котором оценены результаты 103 МВР по поводу рака желудка [20]. Авторами получена 5-летняя выживаемость более 50%, что, по их мнению, подчеркивает целесообразность МВР при лечении пациентов с pT4b. Госпитальная летальность после МВР была 4,9%, тогда как при стандартной гастрэктомии она составляет 3,4%. Авторы подчеркивают, что во время операции сложно, а иногда и невозможно установить истинное распространение опухоли на рядом расположенные структуры, что обусловлено явлениями паратуморозного воспаления, создающего эффект «ложного» врастания опухоли в соседние органы. При этом морфологическое подтверждение истинного врастания рака желудка в соседние органы имеет место только в 40% случаев. Однако хорошие результаты выживаемости говорят о необходимости выполнения МВР при подозрении на вовлечение соседних органов.

Результаты мультивисцеральных резекций при раке желудка

| Исследование             | Пациенты с pT4, n | Летальность, % | Осложнения, % | 3-летняя выживаемость                             | Факторы, связанные с худшим прогнозом                        |
|--------------------------|-------------------|----------------|---------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Dhar D.K. и соавт. [12]  | 110               | 2,6            | 31,3          | Радикальная (R0) 25,1%; нерадикальная (R1, R2) 0% | Инвазия в пищевод, спленэктомия                              |
| Martin R. и соавт. [13]  | 37                | 4,0            | 33,0          | 30%                                               | Поражение лимфоузлов                                         |
| Carboni F. и соавт. [14] | 52                | 12,3           | 27,7          | Радикальная 50%, нерадикальная 17%                | Поражение лимфоузлов, нерадикальная резекция                 |
| Ozer I. и соавт. [15]    | 37                | 12,5           | 37,5          | 18,8%                                             | Возраст > 70 лет, резекция органов > 1, поражение лимфоузлов |
| Jeong O. и соавт. [16]   | 71                | 3,3            | 31,7          | 36,4%                                             | Поражение лимфоузлов, лимфоваскулярная инвазия               |

## Мультивисцеральные резекции в ургентной хирургии рака желудка

Многие хирурги считают осложненное течение рака желудка признаком иноперабельности, а радикальное лечение у таких больных невыполнимым и нецелесообразным. Вместе с тем существуют работы, в которых авторы указывают, что радикальное хирургическое лечение больных с осложненными формами рака желудка позволяет значительно улучшить отдаленные результаты в сравнении с симптоматическими операциями и консервативным лечением и при этом не ухудшает непосредственных результатов [21].

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина за период с 2000 по 2014 г. при выполнении ургентных операций по поводу осложненных форм рака желудка МВР выполнены в 13 (31,7%) случаях из 41 в группе больных с кровотечением и в 6 (33,3%) случаях из 18 у больных с перфорацией [22, 23]. Установлено, что комбинированные и расширенные хирургические операции при осложненном раке желудка не сопровождались увеличением количества послеоперационных осложнений и госпитальной летальности.



## Заключение

В процессе обследования больных раком желудка необходимо тщательно оценивать доступными методами распространенность заболевания и операционно-анестезиологический риск. При проведении онкоконсилиума следует определить оптимальный способ лечения в зависимости от стадии основного заболевания и степени выраженности сопутствующей патологии. При степени инвазии T4b и отсутствии жизнеугрожающих осложнений оптимально начать неоадьювантную или провести периоперационную химиотерапию. На настоящий момент невозможно на основе предоперационного обследования и макроскопической картины в ходе операции достоверно

определить истинность прорастания опухоли в рядом расположенные органы. Однако для пациента, по нашему мнению, лучше принять риск развития послеоперационных осложнений, чем оказаться в ситуации, когда операция выполнена в объеме R2. Таким образом, при интраоперационном подозрении на вовлечение соседних анатомических структур и без отдаленных метастазов показана резекция en bloc в сочетании с D2-лимфодиссекцией. Отказ от выполнения МВР в этой ситуации должен быть серьезно обоснован (например, нестабильное состояние пациента). Вместе с тем расширение объема операции до МВР в отсутствие прямого вовлечения органов нецелесообразно. ☺

## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Литература / References

1. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ, ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 236 с. [Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV, editors. [The state of cancer care to the population of Russia in 2018]. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Research Radiology Center; 2019. 236 p. Russian.]
2. NCCN Guidelines Version 2.2019 Gastric Cancer [Internet]. 03.06.2019. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/gastric.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf) (Accessed: 05.11.2019).
3. Furukawa H, Hiratsuka M, Iwanaga T. A rational technique for surgical operation on Borrmann type 4 gastric carcinoma: left upper abdominal evisceration plus Appleby's method. *Br J Surg*. 1988;75(2):116–9. doi: 10.1002/bjbs.1800750209.
4. Furukawa H, Hiratsuka M, Iwanaga T, Imaoka S, Ishikawa O, Kabuto T, Sasaki Y, Kameyama M, Ohigashi H, Nakamori S, Yasuda T. Extended surgery – left upper abdominal exenteration plus Appleby's method – for type 4 gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 1997;4(3):209–14. doi: 10.1007/bf02306612.
5. Isozaki H, Tanaka N, Fujii K, Tanigawa N, Okajima K. Improvement of the prognosis of gastric cancer with extensive serosal invasion using left upper abdominal evisceration. *Hepatogastroenterology*. 2001;48(40):1179–82.
6. Yonemura Y, Kawamura T, Nojima N, Bandou E, Keizou T, Fujita H, Michiwa Y, Fujimura T, Fushida S, Ajisaka H, Miwa K. Postoperative results of left upper abdominal evisceration for advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 2000;47(32):571–4.
7. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer*. 2017;20(1):1–19. doi: 10.1007/s10120-016-0622-4.
8. Jiang L, Yang KH, Chen Y, Guan QL, Zhao P, Tian JH, Wang Q. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of extended lymphadenectomy in patients with resectable gastric cancer. *Br J Surg*. 2014;101(6):595–604. doi: 10.1002/bjs.9497.
9. Kodera Y, Schwarz RE, Nakao A. Extended lymph node dissection in gastric carcinoma: where do we stand after the Dutch and British randomized trials? *J Am Coll Surg*. 2002;195(6):855–64. doi: 10.1016/s1072-7515(02)01496-5.
10. Cocolini F, Montori G, Ceresoli M, Cima S, Vali MC, Nita GE, Heyer A, Catena F, Ansaloni L. Advanced gastric cancer: What we know and what we still have to learn. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):1139–59. doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1139.
11. Brar SS, Seevaratnam R, Cardoso R, Yohanathan L, Law C, Helyer L, Coburn NG. Multivisceral resection for gastric cancer: a systematic review. *Gastric Cancer*. 2012;15 Suppl 1:S100–7. doi: 10.1007/s10120-011-0074-9.
12. Dhar DK, Kubota H, Tachibana M, Kinugasa S, Masunaga R, Shibakita M, Kohno H, Nagasue N. Prognosis of T4 gastric carcinoma patients: an appraisal of aggressive surgical treatment. *J Surg Oncol*. 2001;76(4):278–82. doi: 10.1002/jso.1046.
13. Martin RC 2<sup>nd</sup>, Jaques DP, Brennan MF, Karpeh M. Extended local resection for advanced gastric cancer: increased survival versus increased morbidity. *Ann Surg*. 2002;236(2):159–65. doi: 10.1097/0000658-200208000-00003.
14. Carboni F, Lepiane P, Santoro R, Lorusso R, Mancini P, Sperduti I, Carlini M, Santoro E. Extended multiorgan resection for T4 gastric carcinoma: 25-year experience. *J Surg Oncol*. 2005;90(2):95–100. doi: 10.1002/jso.20244.
15. Ozer I, Bostanci EB, Orug T, Ozogul YB, Ulas M, Ercan M, Kece C, Atalay F, Akoglu M. Surgical outcomes and survival after multiorgan resection for locally advanced gastric cancer. *Am J Surg*. 2009;198(1):25–30. doi: 10.1016/j.amjsurg.2008.06.031.
16. Jeong O, Choi WY, Park YK. Appropriate selection of patients for combined organ resection in cases of gastric carcinoma invading adjacent organs. *J Surg Oncol*. 2009;100(2):115–20. doi: 10.1002/jso.21306.
17. Cheng CT, Tsai CY, Hsu JT, Vinayak R, Liu KH, Yeh CN, Yeh TS, Hwang TL, Jan YY. Aggressive surgical approach for patients with T4 gastric carcinoma: promise or myth? *Ann Surg Oncol*. 2011;18(6):1606–14. doi: 10.1245/s10434-010-1534-x.
18. Coimbra FJ, da Costa WL Jr, Ribeiro HS, Diniz AL, de Godoy AL, de Farias IC, Filho AM, Fanelli MF, Begnami MD, Soares FA. Noncurative resection for gastric cancer patients: who could benefit? : Determining prognostic factors for patient selection. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(4):1212–9. doi: 10.1245/s10434-015-4945-x.



19. Lowenfeld L, Datta J, Lewis RS Jr, McMillan MT, Mamtani R, Damjanov N, Chandrasekhara V, Karakousis GC, Drebin JA, Fraker DL, Roses RE. Multimodality Treatment of T4 Gastric Cancer in the United States: Utilization Trends and Impact on Survival. *Ann Surg Oncol*. 2015;22 Suppl 3:S863–72. doi: 10.1245/s10434-015-4677-y.
20. Ревтович МЮ, Суконко ОГ, Шмак АИ, Красько ОВ. Комбинированные операции у пациентов с резектабельным раком желудка. Вестник Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. 2018;15(2): 207–14. doi: 10.29235/1814-6023-2018-15-2-207-214. [Reutovich MYu, Sukonko OG, Shmak AI, Krasko OV. [Combined operations in patients with resectable gastric cancer]. Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Agrarian Series. 2018;15(2):207–14. Russian. doi: 10.29235/1814-6023-2018-15-2-207-214.]
21. Kasakura Y, Ajani JA, Mochizuki F, Morishita Y, Fujii M, Takayama T. Outcomes after emergency surgery for gastric perforation or severe bleeding in patients with gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2002;80(4):181–5. doi: 10.1002/jso.10127.
22. Филатов АА, Будурова МД, Герасимов СС, Давыдов ММ. Хирургическое лечение больных раком желудка, осложненным кровотечением. Вестник «РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН». 2016;27(3):5–14. [Filatov AA, Budurova MD, Gerasimov SS, Davydov MM. [Surgical treatment of gastric cancer patients with bleeding complications]. Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. 2016;27(3):5–14. Russian.]
23. Давыдов ММ, Будурова МД, Шогенов МС, Глухов ЕВ, Чекини АК, Филатов АА. Результаты хирургического лечения больных раком желудка, осложненным перфорацией. Вестник «РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН». 2018;29(4):8–15. [Davydov MM, Budurova MD, Shogenov MS, Glukhov EV, Chekini AK, Filatov AA. [Results of surgical treatment of gastric cancer patients with perforations]. Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. 2018;29(4):8–15. Russian.]

## Is there a place for multivisceral resections in the treatment of gastric cancer?

A.V. Smirnov<sup>1</sup> • A.I. Cherepanin<sup>1</sup> • R.V. Ishchenko<sup>1</sup>

It is known that multivisceral resections (MVR) are associated with significant numbers of post-operative complications. However, the effectiveness of MVR in increasing the patients' life expectancy remains a matter of debate. Are the risks of extended volume resections justified? It has been previously assumed that the removal of adjacent organs could improve the prognosis of the disease, even in the absence of direct invasion. However, in the era of the big potential of chemo- and radiation therapy, the implementation of an over-extensive surgical volume in the absence of tumor invasion is doubtful. In the presence of regional lymphatic nodes metastases, MVR do not improve prognosis, compared to that after palliative resections. If the patient has distant metastases, or the operation has been obviously not radical enough, MVR worsen the prognosis. In grade T4b invasion and with the absence of life threatening complications, it is optimal to start with neoadjuvant or perioperative chemotherapy. In the case of intraoperative suspicion of adjacent anatomical structures

involvement, with no distant metastases, en bloc resection in combination with D2 lymphodissection is indicated. In approximately 30–60% of cases, invasion is not confirmed by histology. The only way to improve the results of surgical treatment of gastric cancer patients is to carefully assess the extension of the disease at the pre-operative stage, select patients and team work of surgeons with chemotherapists, radiologists and specialists in diagnostics.

**Key words:** gastric cancer, multivisceral resection, lymphodissection, abdominal evisceration

**For citation:** Smirnov AV, Cherepanin AI, Ishchenko RV. Is there a place for multivisceral resections in the treatment of gastric cancer? *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(8):707–11. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-081.

Received 15 December 2019; revised 23 December 2019; accepted 24 December 2019; published online 27 December 2019

**Alexander V. Smirnov** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Surgery<sup>1</sup>  
✉ 28 Orekhovyy bul'var, Moscow, 115682, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 204 81 48.  
E-mail: alvsmirnov@mail.ru

**Andrey I. Cherepanin** – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Surgery<sup>1</sup>

**Roman V. Ishchenko** – MD, PhD, Professor, Chair of Surgery<sup>1</sup>

### Conflict of interests

The author declares that he has no conflict of interests.

<sup>1</sup> Postgraduate Academy of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies; 91 Volokolamskoye shosse, Moscow, 125371, Russian Federation



Точка зрения

# Диагностика метастатической увеальной меланомы. Что изменилось за 10 лет?

Гришина Е.Е.<sup>1</sup> • Степанова Е.А.<sup>1</sup> • Богатырев А.М.<sup>1</sup>

**Гришина Елена Евгеньевна** – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. онкологического отдела<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2668-9136>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–11, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (905) 703 18 63.  
E-mail: eyelena@mail.ru

**Степанова Елена Александровна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. диагностического отдела<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9037-0034>

**Богатырев Александр Михайлович** – врач-ординатор офтальмологического отделения<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6877-0023>

Увеальная меланوما – самая распространенная злокачественная внутриглазная опухоль. Несмотря на значительные успехи в лечении первичной опухоли, меланомы сосудистой оболочки глаза относятся к наиболее злокачественным опухолям из-за склонности к гематогенному метастазированию. Метастазы увеальной меланомы преимущественно развиваются в печени. Продолжительность жизни больных с метастазами в паренхиме печени составляет 4–15 месяцев. Адъювантной системной терапии для предотвращения развития метастазов увеальной меланомы не существует. В настоящей публикации авторы задались целью проанализировать достижения в диагностике метастатической увеальной меланомы за последние 10 лет, показать преимущества и недостатки основных методов диагностики. В последние годы достигнуто понимание отличий кожной и увеальной меланомы, в основе которых лежат разные молекулярно-генетические изменения и разные сигнальные пути развития этих опухолей. Успехи таргетной терапии кожной меланомы не распространяются на увеальную меланому. Кожная и увеальная меланомы по-разному отвечают на иммунотерапию ингибиторами конечных точек. Недостаточная эффективность системной химиотерапии, иммунной и таргетной терапии вызвала необходимость развития методов локальной химиоэмболизации и радиоэмболизации метастазов увеальной меланомы. В этой связи остро стоит вопрос раннего выявления одиночных печеночных метастазов увеальной меланомы. На данный момент нет разработанных алгоритмов обследования при ведении пациентов с увеальной меланомой и подозрении на метастазирование. Если в качестве доступного метода лучевой диагностики рассматривать ультразвуковое исследование, его следует дополнять либо внутривенным контрастированием, либо

уточняющей рентгеновской компьютерной томографией. Применение позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии не показало максимальную диагностическую информативность в выявлении метастазов в печени, а учитывая высокую стоимость и малодоступность, а также большую лучевую нагрузку на пациента, она не может претендовать на роль метода, пригодного к использованию каждые 6 месяцев. Наиболее эффективным диагностическим методом считается магнитно-резонансная томография печени с гепатотропным контрастным препаратом благодаря способности обнаруживать метастазы размерами менее 1 см. Однако данное исследование не получило широкого распространения в клинике из-за высокой стоимости, наличия противопоказаний и большого процента ложноположительных результатов. Современный арсенал лучевых методик, потенциально применимых в визуализации очаговых поражений печени, довольно внушительный и постоянно обновляется, однако проблема диагностики метастатической увеальной меланомы остается открытой.

**Ключевые слова:** увеальная меланомы, метастазы в печень, диагностика, ультразвуковое исследование, компьютерная томография, гибридные методы диагностики, позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, гепатотропные контрасты

**Для цитирования:** Гришина ЕЕ, Степанова ЕА, Богатырев АМ. Диагностика метастатической увеальной меланомы. Что изменилось за 10 лет? Альманах клинической медицины. 2019;47(8):712–20. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-050.

Поступила 25.09.2019; принята к публикации 01.10.2019; опубликована онлайн 08.10.2019

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



Увеальная меланома (УМ) – наиболее распространенная злокачественная внутриглазная опухоль, по частоте встречаемости занимает второе место после кожной меланомы. По данным разных авторов, она составляет от 5 до 8% от меланом всех локализаций и 85% от всех внутриглазных новообразований [1–4]. В северных странах Европы и Америки опухоль встречается с частотой 0,6–0,9 случая на 100 тыс. взрослого населения [5–7]. По нашим данным, заболеваемость в Москве и Московской области составляет 0,9 на 100 тыс. взрослого населения [8].

Несмотря на значительные успехи в лечении, меланома сосудистой оболочки глаза относится к наиболее злокачественным опухолям из-за склонности к гематогенному метастазированию. Интересно, что пятилетняя выживаемость больных УМ за последние 30 лет не изменилась [9]. Адъювантной системной терапии для предотвращения развития метастазов УМ не существует [10].

В 96% случаев метастазы УМ развиваются в печени [11–14]. Второе место по частоте метастазирования занимают легкие и органы средостения. Очень редко встречается одиночное метастатическое поражение головного мозга, костей, кожи или мягких тканей. У половины пациентов с метастатической УМ наблюдается изолированное поражение печени [15, 16].

Согласно современным исследованиям, выделяют три стадии метастазов УМ в печени. Стадия I – микроагрегаты опухолевых клеток менее 50 мкм, расположенные в синусоидальных пространствах печени. Это «спящие» аваскулярные опухоли с низкой митотической активностью. Отдельные клетки метастаза УМ обладают фенотипом раковых стволовых клеток CD133<sup>+</sup>. Этот фенотип теряется по мере прогрессирования опухолей. Микрометастазы I стадии по мере роста разрушают соседние гепатоциты и образуют метастазы II стадии диаметром от 51 до 500 мкм, а затем метастазы III стадии диаметром > 500 мкм [17]. Кроме того, выделяют две формы роста метастазов УМ в печени: инфильтративную и нодулярную. Преобладает инфильтративная форма роста. Клетки метастаза инфильтративной формы находятся в синусоидальных пространствах печеночных долек. Метастазы нодулярной формы располагаются вокруг портальных венул. В синусоидальных пространствах отмечена экспрессия CD56<sup>+</sup>, NK и CD3<sup>+</sup> лимфоцитов. При нодулярной форме роста клетки УМ экспрессируют MMP9 и VEGF. Установлено, что микрометастазы

инфильтративной формы размером 0–50 мкм получают питание из крови в синусоидальном пространстве, а более крупные метастазы образуют «псевдосинусоидальные» пространства из звездчатых клеток. Это, по-видимому, устраняет необходимость ангиогенеза в паттерне инфильтративного роста. Экспрессия MMP9 и VEGF в меланоме с нодулярной формой роста метастазов II и III стадий вызывает деградацию MED9 PEDF и способствует увеличению соотношения “VEGF – PEDF”, что приводит к ангиогенезу опухоли [18].

Распознавание различных моделей роста в печени метастатической УМ имеет важное клиническое значение. Различные формы роста в печени метастазов УМ могут быть выявлены лучевыми методами диагностики, при этом узелковый паттерн более подвержен химиоэмболизации и радиоэмболизации, поскольку он более васкуляризирован по сравнению с инфильтративной формой [19, 20].

Средняя продолжительность жизни больных УМ с метастазами в печень составляет 4–15 месяцев [21].

Во всем мире существует большой интерес к разработке новых методов диагностики и лечения пациентов с метастатической УМ, в базе PubMed находятся более 1000 зарубежных источников, которые посвящены этой проблеме. В России лишь в единичных работах уделяется внимание теме метастатической УМ [22, 23].

В 2008 г. мы проанализировали состояние проблемы ранней диагностики метастатической УМ [24]. Что же изменилось за прошедшие 10 лет?

Современная медицина достигла больших успехов в диагностике, лечении и определении прогноза кожной меланомы. Появилось понимание различий кожной и увеальной меланомы. Несмотря на общность происхождения, эти опухоли различаются молекулярно-генетическими изменениями, поведением, ответом на таргетную терапию [25]. Кожная и увеальная меланома различаются особенностями развития метастазов: для кожной меланомы характерен лимфогенный путь метастазирования, а при гематогенном распространении опухоли преобладает поражение легких, головного мозга, мягких тканей различной локализации. В отличие от кожной меланомы УМ не метастазирует лимфогенным путем, а гематогенные метастазы в основном развиваются в печени. Тропизм клеток печени к УМ до конца не ясен.

Изучение генетических мутаций, лежащих в основе развития кожной меланомы, привело



к созданию новых препаратов таргетной терапии [26–28]. Однако в основе развития УМ лежат другие сигнальные пути, и использование препаратов таргетной и иммунной терапии кожной меланомы не дало обнадеживающих результатов лечения УМ [29–35]. Недостаточная эффективность системной химиотерапии, иммунной и таргетной терапии вызвала необходимость развития методов локальной химиоэмболизации и радиоэмболизации метастазов УМ [36–40].

Накоплен определенный опыт хирургического лечения печеночных метастазов УМ, в том числе в комбинации с иммунотерапией [41–44]. Радикальное удаление одиночных (не более 4) метастазов, возникших позднее 24 месяцев с момента лечения первичной опухоли, увеличивает продолжительность жизни больных до 27 месяцев [45].

Локальные методы лечения метастатической УМ возможны только при ранней диагностике одиночных метастазов в печень. Большинство авторов придерживаются точки зрения о низкой эффективности ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, метода, считающегося скрининговым для большинства патологических изменений печеночной паренхимы. В последнее время некоторые клиники полностью отказались от ультразвукового метода и перешли на магнитно-резонансную томографию (МРТ) печени. Однако имеются единичные работы, доказывающие целесообразность использования УЗИ в качестве скринингового исследования органов брюшной полости у больных УМ. Так, в одном из многопрофильных медицинских центров было проведено исследование, в котором наблюдались 263 пациента после лечения УМ с 2003 по 2012 г. При выявлении патологии при УЗИ и подозрении на наличие метастазов в паренхиму печени дополнительно проводили компьютерную томографию (КТ) или МРТ. Авторы пришли к выводу, что пошаговый протокол наблюдения на основе серийного УЗИ с последующим подтверждающим сканированием (КТ или МРТ печени) дает высокую вероятность обнаружения бессимптомных метастазов у пациентов с УМ [46]. Появились данные об использовании УЗИ печени с контрастированием, которое позволяет более точно определить область предстоящей биопсии и отличить метастазы с высокой метаболической активностью от других очаговых образований печени [47]. Данная методика получила распространение как метод выявления метастазов в паренхиму печени рака молочной железы [48]. КТ органов брюшной полости является

уточняющим методом исследования при подозрении на метастаз УМ, основанным на данных скринингового УЗИ или показателях печеночных проб [49, 50]. На КТ преимущественно выявляются множественные печеночные метастазы, которые выглядят как гетерогенные накапливающие контраст очаги более 10 мм. К недостаткам метода также можно отнести его низкую специфичность, особенно для солитарных образований печени, и необходимость внутривенного контрастного усиления, что увеличивает лучевую нагрузку. Большей, чем стандартная КТ-методика, чувствительностью для выявления метастазов обладает низкодозовая (80 кВ) двухэнергетическая КТ [51].

Более информативный метод диагностики метастазов – позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) всего тела. Метод позволяет определить не только топографию патологического очага, но и его метаболическую активность [23, 52–54]. Достоинством гибридного метода ПЭТ/КТ можно назвать возможность выявления синхронных первично-множественных злокачественных опухолей [55, 56]. Тем не менее ПЭТ (ПЭТ/КТ) нельзя использовать в качестве скринингового метода из-за большой лучевой нагрузки на пациента. Среди недостатков метода назовем высокую стоимость, относительно низкую доступность и недостаточную чувствительность. Несмотря на то что 100% кожных меланом накапливают 18F-фтордезоксиглюкозу, при УМ данный показатель составляет лишь 41%, что ставит под сомнение его диагностическую ценность [57]. Стоит отметить, что ПЭТ-визуализация обнаруживает метастазы размером более 1,2 см, метастазы меньшего размера определяются лишь в 11% случаев [58].

Одной из лучших лучевых методик для динамического наблюдения за пациентами с УМ и визуализации метастазов в паренхиму печени считается МРТ [59, 60]. Минусы данного метода – высокая стоимость, ограничения по конституции пациента. МРТ противопоказана пациентам с наличием кардиостимуляторов, крупных металлических имплантатов (прежде всего давно установленных) и клаустрофобией. Подобно другим лучевым методам диагностики МРТ имеет недостаток в виде ложноположительных результатов, особенно при дифференциальной диагностике между кистами, доброкачественными опухолями и злокачественным поражением. Тем не менее МРТ обладает рядом преимуществ перед другими методами визуализации, так как обеспечивает изображение с высоким тканевым разрешением в отсутствие ионизирующего излучения, что



## Эффективность методов лучевой диагностики метастазов уvealной меланомы в печень

| Метод исследования      | Преимущества                                                                                                                                                       | Недостатки                                                                                                                                                               | Примечание                                                                   |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| УЗИ                     | Скрининговый метод<br>Нет лучевой нагрузки<br>Относительно низкая стоимость исследования                                                                           | Низкая чувствительность<br>Низкая специфичность                                                                                                                          |                                                                              |
| Контрастное УЗИ         | Скрининговый метод<br>Нет лучевой нагрузки<br>Относительно низкая стоимость исследования<br>Более высокая чувствительность по сравнению с УЗИ без контрастирования | Низкая специфичность<br>Высокая цена контраста                                                                                                                           | Нет опыта применения при метастазах уvealной меланомы                        |
| КТ с контрастированием  | Более чувствительный метод по сравнению с УЗИ                                                                                                                      | Высокая лучевая нагрузка (не может использоваться в качестве скринингового метода)<br>Низкая специфичность                                                               |                                                                              |
| ПЭТ/КТ                  | Высокая информативность (чувствительность и специфичность)                                                                                                         | Высокая лучевая нагрузка<br>Высокая стоимость исследования                                                                                                               | Возможность выявления первично-множественных злокачественных новообразований |
| МРТ с контрастированием | Высокое тканевое разрешение<br>Выявление метастазов в бессимптомной фазе<br>МРТ с протеиновым контрастом позволяет выявить метастазы на ранней стадии              | Низкая специфичность<br>Высокая стоимость исследования<br>Множественные ограничения: конституция пациента, наличие кардиостимулятора и крупных металлических имплантатов |                                                                              |

КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография, УЗИ – ультразвуковое исследование

делает этот метод более безопасным для пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении. Наиболее эффективным признается исследование с гепатотропным контрастным препаратом. Имеются данные о высокой способности МРТ обнаруживать бессимптомные метастазы УМ. МРТ, выполняемая каждые 6 месяцев, выявила 92% метастатических поражений в бессимптомной фазе [61]. МРТ с протеиновым контрастом Parvalbumin (ProCA32) позволяет выявить метастазы на ранней стадии (размером менее 0,24 мм) [62].

Десять лет назад большие надежды в отношении ранней диагностики метастатической УМ возлагались на КТ и гибридный метод ПЭТ/КТ. Однако большая лучевая нагрузка и высокая стоимость исследований не позволили применять их в качестве скрининга для выявления одиночных печеночных метастазов.

Сравнительная характеристика современных методов лучевой диагностики метастазов УМ в печень дана в таблице. Как видно из ее данных,

ни один из методов лучевой диагностики в настоящее время не является достаточно информативным и при этом безопасным для динамического наблюдения за больными. Наиболее эффективным диагностическим методом, несмотря на имеющиеся недостатки, сегодня считается МРТ печени с гепатотропным контрастным препаратом.

В заключение отметим: в настоящее время отсутствуют алгоритмы обследования при ведении пациентов с УМ и подозрении на метастазирование. Диагностические методы за десять лет претерпели существенные изменения, появились контрасты для УЗИ, более широко стали использоваться гепатотропные контрастные препараты в МРТ и гибридные технологии, такие как ПЭТ/КТ. Но, несмотря на существующий большой и постоянно обновляющийся арсенал лучевых методик, потенциально применимых в визуализации очаговых поражений печени, проблема диагностики метастатической УМ остается открытой. ©

## Дополнительная информация

### Финансирование

Поисково-аналитическая работа и подготовка публикации осуществлены без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

### Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.



## Литература

1. Бровкина АФ, ред. Офтальмоонкология. М.: Медицина; 2002. 424 с.
2. McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer*. 2005;103(5): 1000–7. doi: 10.1002/cncr.20866.
3. Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973–1997. *Ophthalmology*. 2003;110(5):956–61. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00078-2.
4. Зиангирова ГГ, Лихванцева ВГ. Опухоли сосудистого тракта глаза. М.: Последнее слово; 2003. 455 с.
5. Park SJ, Oh CM, Kim BW, Woo SJ, Cho H, Park KH. Nationwide Incidence of Ocular Melanoma in South Korea by Using the National Cancer Registry Database (1999–2011). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(8):4719–24. doi: 10.1167/iovs.15-16532.
6. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, Lutz JM, Paci E; EUROCARE Working Group. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*. 2007;114(12): 2309–15. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.01.032.
7. Shields CL, Kels JG, Shields JA. Melanoma of the eye: revealing hidden secrets, one at a time. *Clin Dermatol*. 2015;33(2):183–96. doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.10.010.
8. Гришина ЕЕ, Лернер МЮ, Гемджян ЭГ. Эпидемиология увеальной меланомы в г. Москве. *Альманах клинической медицины*. 2017;45(4):321–5. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-321-325.
9. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1881–5. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.040.
10. Triozzi PL, Singh AD. Adjuvant Therapy of Uveal Melanoma: Current Status. *Ocul Oncol Pathol*. 2014;1(1):54–62. doi: 10.1159/000367715.
11. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS): COMS report no. 15. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(5):670–6. doi: 10.1001/archophth.119.5.670.
12. Cerbone L, Van Ginderdeuren R, Van den Oord J, Fieuws S, Spileers W, Van Eenoo L, Wozniak A, Sternberg CN, Schöffski P. Clinical presentation, pathological features and natural course of metastatic uveal melanoma, an orphan and commonly fatal disease. *Oncology*. 2014;86(3):185–9. doi: 10.1159/000358729.
13. Саакян СВ, Пантелева ОГ, Ширина ТВ. Оценка выживаемости больных с увеальной меланомой после органосохранного лечения и энуклеации. *Российский офтальмологический журнал*. 2011;4(1):67–70.
14. Саакян СВ, Амирян АГ, Цыганков АЮ, Склярова НВ, Залетаев ДВ. Клинические, патоморфологические и молекулярно-генетические особенности увеальной меланомы с высоким риском метастазирования. *Российский офтальмологический журнал*. 2015;8(2):47–52.
15. Бровкина АФ, Вальский ВВ, Гусев ГА, Пантелева ОГ, Юровская НН. Риск метастазирования меланом хориоидеи после брахитерапии. *Вестник офтальмологии*. 2003;119(2): 26–28.
16. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, Caldwell R, Cumming K, Earle JD, Green DL, Hawkins BS, Hayman J, Jaiyesimi I, Kirkwood JM, Koh WJ, Robertson DM, Shaw JM, Thoma J; Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report 23. Screening for metastasis from choroidal melanoma: the Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report 23. *J Clin Oncol*. 2004;22(12):2438–44. doi: 10.1200/JCO.2004.08.194.
17. Grossniklaus HE. Progression of ocular melanoma metastasis to the liver: the 2012 Zimmerman lecture. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(4):462–9. doi: 10.1001/jamaophthol.2013.2547.
18. Grossniklaus HE, Zhang Q, You S, McCarthy C, Heegaard S, Coupland SE. Metastatic ocular melanoma to the liver exhibits infiltrative and nodular growth patterns. *Hum Pathol*. 2016;57:165–75. doi: 10.1016/j.humpath.2016.07.012.
19. Dayani PN, Gould JE, Brown DB, Sharma KV, Linette GP, Harbour JW. Hepatic metastasis from uveal melanoma: angiographic pattern predictive of survival after hepatic arterial chemoembolization. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(5):628–32. doi: 10.1001/archophthol.2009.45.
20. Halenda KM, Kudchadkar RR, Lawson DH, Kies DD, Zhelnin KE, Krasinskas AM, Grossniklaus HE. Reduction of Nodular Growth Pattern of Metastatic Uveal Melanoma after Radioembolization of Hepatic Metastases. *Ocul Oncol Pathol*. 2016;2(3):160–5. doi: 10.1159/000442950.
21. Postow MA, Kuk D, Bogatch K, Carvajal RD. Assessment of overall survival from time of metastasis in mucosal, uveal, and cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(15 Suppl):9074. doi: 10.1200/jco.2014.32.15\_suppl.9074.
22. Назарова ВВ, Орлова КВ, Утяшев ИА, Мазуренко НН, Демидов ЛВ. Современные тенденции в терапии увеальной меланомы: обзор проблемы. *Злокачественные опухоли*. 2014;4(11):54–61. doi: 10.18027/2224-5057-2014-4-54-61.
23. Авакян КВ, Саакян СВ, Амирян АГ, Асланиди ИП, Мухомтова ОВ. Роль современных методов исследования в ранней диагностике метастазов у пациентов с увеальной меланомой. *REJR*. 2016;6(4):8–18. doi: 10.21569/2222-7415-2016-6-4-8-18.
24. Казмирова ЕГ, Гришина ЕЕ. Ранняя диагностика метастатической увеальной меланомы: современные возможности и перспективы развития (обзор литературы). *Современная онкология* 2008;(1):37–41.
25. van der Kooij MK, Speetjens FM, van der Burg SH, Kapiteijn E. Uveal Versus Cutaneous Melanoma; Same Origin, Very Distinct Tumor Types. *Cancers (Basel)*. 2019;11(6). pii: E845. doi: 10.3390/cancers11060845.
26. Ny L, Nyakas M, Hernberg M, Koivunen J, Oddershede L, Yoon M-R, Wang X, Guyot P, Geisler J. BRAF mutation as a prognostic marker for survival in malignant melanoma: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2018;36(15 Suppl):e21566. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.e21566.
27. Spathis A, Katoulis AC, Damaskou V, Liakou AI, Kottaridi C, Leventakou D, Sgouros D, Maman-topoulos A, Rigopoulos D, Karakitsos P, Panayiotides IG. BRAF Mutation Status in Primary, Recurrent, and Metastatic Malignant Melanoma and Its Relation to Histopathological Parameters. *Dermatol Pract Concept*. 2019;9(1):54–62. doi: 10.5826/dpc.0901a13.
28. Heppt MV, Siepmann T, Engel J, Schubert-Fritschle G, Eckel R, Mirlach L, Kirchner T, Jung A, Gesierich A, Ruzicka T, Flaig MJ, Berking C. Prognostic significance of BRAF and NRAS mutations in melanoma: a German study from routine care. *BMC Cancer*. 2017;17(1):536. doi: 10.1186/s12885-017-3529-5.
29. Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, Bauer J, Gaugler L, O'Brien JM, Simpson EM, Barsh GS, Bastian BC. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature*. 2009;457(7229):599–602. doi: 10.1038/nature07586.
30. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, Garrido MC, Vemula S, Wiesner T, Obenauf AC, Wackernagel W, Green G, Bouvier N, Sozen MM, Baimukanova G, Roy R, Heguy A, Dolgalev I, Khanin R, Busam K, Speicher MR, O'Brien J, Bastian BC. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(23): 2191–9. doi: 10.1056/NEJMoa1000584.
31. Bauer J, Kilic E, Vaarwater J, Bastian BC, Garbe C, de Klein A. Oncogenic GNAQ mutations are not correlated with disease-free survival in uveal melanoma. *Br J Cancer*. 2009;101(5): 813–5. doi: 10.1038/sj.bjc.6605226.
32. Koopmans AE, Vaarwater J, Paridaens D, Naus NC, Kilic E, de Klein A; Rotterdam Ocular Melanoma Study group. Patient survival in uveal melanoma is not affected by oncogenic mutations in GNAQ and GNA11. *Br J Cancer*. 2013;109(2):493–6. doi: 10.1038/bjc.2013.299.
33. Staby KM, Grøvdal K, Mørk SJ, Heegaard S, Vintermyr OK, Krohn J. Prognostic impact of chromosomal aberrations and GNAQ, GNA11 and BAP1 mutations in uveal melanoma. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(1):31–8. doi: 10.1111/aos.13452.
34. Harbour JW, Onken MD, Roberson ED, Duan S, Cao L, Worley LA, Council ML, Matattall KA, Helms C, Bowcock AM. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. *Science*. 2010;330(6009):1410–3. doi: 10.1126/science.1194472.
35. Yavuziyigitoglu S, Mensink HW, Smit KN, Vaarwater J, Verdijk RM, Beverloo B, Brüggewirth HT, van Marion R, Dubbink HJ, Paridaens D, Naus NC, de Klein A, Kilic E; Rotterdam Ocular Melanoma Study Group (ROMS). Meta-



- static Disease in Polyploid Uveal Melanoma Patients Is Associated With BAP1 Mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(4):2232–9. doi: 10.1167/iov.15-18608.
36. Sato T, Eschelmann DJ, Gonsalves CF, Terai M, Chervoneva I, McCue PA, Shields JA, Shields CL, Yamamoto A, Berd D, Mastrangelo MJ, Sullivan KL. Immunoembolization of malignant liver tumors, including uveal melanoma, using granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Clin Oncol.* 2008;26(33):5436–42. doi: 10.1200/JCO.2008.16.0705.
  37. Klingenstein A, Haug AR, Zech CJ, Schaller UC. Radioembolization as locoregional therapy of hepatic metastases in uveal melanoma patients. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36(1): 158–65. doi: 10.1007/s00270-012-0373-5.
  38. Abbott AM, Doecker MP, Kim Y, Perez MC, Gandle C, Thomas KL, Choi J, Shridhar R, Zager JS. Hepatic Progression-free and Overall Survival After Regional Therapy to the Liver for Metastatic Melanoma. *Am J Clin Oncol.* 2018;41(8): 747–53. doi: 10.1097/COC.0000000000000356.
  39. Shibayama Y, Namikawa K, Sone M, Takahashi A, Tsutsumida A, Sugawara S, Arai Y, Aihara Y, Suzuki S, Nakayama J, Imafuku S, Yamazaki N. Efficacy and toxicity of transarterial chemoembolization therapy using cisplatin and gelatin sponge in patients with liver metastases from uveal melanoma in an Asian population. *Int J Clin Oncol.* 2017;22(3):577–84. doi: 10.1007/s10147-017-1095-0.
  40. de Leede EM, Burgmans MC, Kapiteijn E, Luyten GP, Jager MJ, Tijl FG, Hartgrink HH, Grünhagen DJ, Rothbarth J, van de Velde CJ, Verhoef C, Vahrmeijer AL. Isolated (hypoxic) hepatic perfusion with high-dose chemotherapy in patients with unresectable liver metastases of uveal melanoma: results from two experienced centres. *Melanoma Res.* 2016;26(6):588–94. doi: 10.1097/CMR.0000000000000286.
  41. Frenkel S, Nir I, Hendler K, Lotem M, Eid A, Jurim O, Pe'er J. Long-term survival of uveal melanoma patients after surgery for liver metastases. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(8):1042–6. doi: 10.1136/bjo.2008.153684.
  42. Akyuz M, Yazici P, Dural C, Yigitbas H, Okoh A, Bucak E, McNamara M, Singh A, Berber E. Laparoscopic management of liver metastases from uveal melanoma. *Surg Endosc.* 2016;30(6): 2567–71. doi: 10.1007/s00464-015-4527-9.
  43. Gomez D, Wetherill C, Cheong J, Jones L, Marshall E, Damato B, Coupland SE, Ghaneh P, Poston GJ, Malik HZ, Fenwick SW. The Liverpool uveal melanoma liver metastases pathway: outcome following liver resection. *J Surg Oncol.* 2014;109(6):542–7. doi: 10.1002/jso.23535.
  44. Ripley RT, Davis JL, Klapper JA, Mathur A, Kammula U, Royal RE, Yang JC, Sherry RM, Hughes MS, Libutti SK, White DE, Steinberg SM, Dudley ME, Rosenberg SA, Avital I. Liver resection for metastatic melanoma with postoperative tumor-infiltrating lymphocyte therapy. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(1):163–70. doi: 10.1245/s10434-009-0677-0.
  45. Mariani P, Piperno-Neumann S, Servois V, Berry MG, Dorval T, Plancher C, Couturier J, Levy-Gabriel C, Lumbroso-Le Rouic L, Desjardins L, Salmon RJ. Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(11):1192–7. doi: 10.1016/j.ejso.2009.02.016.
  46. Choudhary MM, Gupta A, Bena J, Emch T, Singh AD. Hepatic Ultrasonography for Surveillance in Patients With Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(2):174–80. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.4810.
  47. Eso Y, Takai A, Takeda H, Matsumoto T, Lee M, Inuzuka T, Takahashi K, Ueda Y, Marusawa H, Seno H. Sonazoid-enhanced ultrasonography guidance improves the quality of pathological diagnosis in the biopsy of focal hepatic lesions. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(12):1462–7. doi: 10.1097/MEG.0000000000000745.
  48. Mishima M, Toh U, Iwakuma N, Takenaka M, Furukawa M, Akagi Y. Evaluation of contrast Sonazoid-enhanced ultrasonography for the detection of hepatic metastases in breast cancer. *Breast Cancer.* 2016;23(2):231–41. doi: 10.1007/s12282-014-0560-0.
  49. Patel M, Winston CB, Marr BP, Carvajal RD, Schwartz GK, Wolchok J, Busam K, Abramson DH. Characterization of computed tomography scan abnormalities in patients with biopsy-proven hepatic metastases from uveal melanoma. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(12):1576–82. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.263.
  50. Feinstein EG, Marr BP, Winston CB, Abramson DH. Hepatic abnormalities identified on abdominal computed tomography at diagnosis of uveal melanoma. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(3):319–23. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.401.
  51. Altenbernd J, Wetter A, Forsting M, Umutlu L. Dual-energy CT of liver metastases in patients with uveal melanoma. *Eur J Radiol Open.* 2016;3:254–8. doi: 10.1016/j.ejro.2016.10.003.
  52. Авакян КВ, Мухоморова ОВ, Амирян АГ, Асланниди ИП, Саакян СВ. ПЭТ/КТ в диагностике метастатической увеальной меланомы. Эффективная фармакотерапия. 2016;(39):60–3.
  53. Rodríguez-Marco NA, Caicedo-Zamudio C, Solanas-Álava S, Gil-Arnaiz I, Córdoba-Iturrigagoitia A, Andonegui-Navarro J. Whole body PET/CT imaging for detection of metastatic choroidal melanoma. *An Sist Sanit Navar.* 2014;37(2):293–8. Spanish.
  54. Eldredge-Hindy H, Ohri N, Anne PR, Eschelmann D, Gonsalves C, Intenzo C, Bar-Ad V, Dicker A, Doyle L, Li J, Sato T. Yttrium-90 Microsphere Brachytherapy for Liver Metastases From Uveal Melanoma: Clinical Outcomes and the Predictive Value of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *Am J Clin Oncol.* 2016;39(2):189–95. doi: 10.1097/COC.0000000000000033.
  55. Авакян КВ, Саакян СВ, Амирян АГ, Асланниди ИП, Мухоморова ОВ. Полинеоплазии у больных увеальной меланомой по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (два клинических случая). Альманах клинической медицины. 2017;45(4):348–51. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-348-351.
  56. Cohen VML, Pavlidou E, DaCosta J, Arora AK, Szyzsko T, Sagoo MS, Szlosarek P. Staging Uveal Melanoma with Whole-Body Positron-Emission Tomography/Computed Tomography and Abdominal Ultrasound: Low Incidence of Metastatic Disease, High Incidence of Second Primary Cancers. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2018;25(2):91–5. doi: 10.4103/meajo.MEAJO\_96\_18.
  57. Strobel K, Bode B, Dummer R, Veit-Haibach P, Fischer DR, Imhof L, Goldinger S, Steinert HC, von Schulthess GK. Limited value of 18F-FDG PET/CT and S-100B tumour marker in the detection of liver metastases from uveal melanoma compared to liver metastases from cutaneous melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36(11):1774–82. doi: 10.1007/s00259-009-1175-0.
  58. Orcurto V, Denys A, Voelter V, Schalenbourg A, Schnyder P, Zografos L, Leyvraz S, Delaloye AB, Prior JO. (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with liver metastases from uveal melanoma: results from a pilot study. *Melanoma Res.* 2012;22(1):63–9. doi: 10.1097/CMR.0b013e32834d3dcb.
  59. Marshall E, Romaniuk C, Ghaneh P, Wong H, McKay M, Chopra M, Coupland SE, Damato BE. MRI in the detection of hepatic metastases from high-risk uveal melanoma: a prospective study in 188 patients. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(2):159–63. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302323.
  60. Piperno-Neumann S, Servois V, Mariani P, Plancher C, Lévy-Gabriel C, Lumbroso-Le Rouic L, Couturier J, Asselain B, Desjardins L, Cassoux N. Prospective study of surveillance testing for metastasis in 100 high-risk uveal melanoma patients. *J Fr Ophtalmol.* 2015;38(6): 526–34. doi: 10.1016/j.jfo.2015.04.005.
  61. Bellerive C, Ouellet E, Kamaya A, Singh AD. Liver Imaging Techniques: Recognition of Uveal Melanoma Metastases. *Ocul Oncol Pathol.* 2018;4(4):254–60. doi: 10.1159/000485424.
  62. Xue S, Yang H, Qiao J, Pu F, Jiang J, Hubbard K, Hekmatyar K, Langley J, Salarian M, Long RC, Bryant RG, Hu XP, Grossniklaus HE, Liu ZR, Yang JJ. Protein MRI contrast agent with unprecedented metal selectivity and sensitivity for liver cancer imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(21):6607–12. doi: 10.1073/pnas.1423021112.



## References

1. Brovkina AF, editor. Ophthalmooncology. Moscow: Meditsina; 2002. 424 p. Russian.
2. McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer*. 2005;103(5): 1000–7. doi: 10.1002/cncr.20866.
3. Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973–1997. *Ophthalmology*. 2003;110(5):956–61. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00078-2.
4. Ziangirova GG, Likhvantseva VG. Tumor of Uvea. Moscow: Poslednee slovo; 2003. 455 p. Russian.
5. Park SJ, Oh CM, Kim BW, Woo SJ, Cho H, Park KH. Nationwide Incidence of Ocular Melanoma in South Korea by Using the National Cancer Registry Database (1999–2011). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(8):4719–24. doi: 10.1167/iovs.15-16532.
6. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, Lutz JM, Paci E; EURO CARE Working Group. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*. 2007;114(12): 2309–15. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.01.032.
7. Shields CL, Kels JG, Shields JA. Melanoma of the eye: revealing hidden secrets, one at a time. *Clin Dermatol*. 2015;33(2):183–96. doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.10.010.
8. Grishina EE, Lerner MYu, Gemdzhian EG. Epidemiology of uveal melanomas in Moscow. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(4):321–5. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-321-325.
9. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1881–5. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.040.
10. Triozzi PL, Singh AD. Adjuvant Therapy of Uveal Melanoma: Current Status. *Ocul Oncol Pathol*. 2014;1(1):54–62. doi: 10.1159/000367715.
11. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS): COMS report no. 15. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(5):670–6. doi: 10.1001/archophth.119.5.670.
12. Cerbone L, Van Ginderdeuren R, Van den Oord J, Fieuws S, Spileers W, Van Eenoo L, Wozniak A, Sternberg CN, Schöffski P. Clinical presentation, pathological features and natural course of metastatic uveal melanoma, an orphan and commonly fatal disease. *Oncology*. 2014;86(3):185–9. doi: 10.1159/000358729.
13. Saakyan SV, Panteleeva OG, Shirina TV. Estimation of long-term survival in uveal melanoma after organ-preserving treatment and enucleation. *Russian Ophthalmological Journal*. 2011;4(1):67–70. Russian.
14. Saakyan SV, Amiryev AG, Tsygankov AYU, Sklyarova NV, Zaletaev DV. Clinical, pathomorphological and molecular genetic aspects of uveal melanoma with high metastatic risk. *Russian Ophthalmological Journal*. 2015;8(2): 47–52. Russian.
15. Brovkina AF, Val'skii VV, Gusev GA, Panteleeva OG, Iurovskaia NN. A risk of metastasis of uveal melanomas after brachytherapy. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2003;119(2):26–28. Russian.
16. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, Caldwell R, Cumming K, Earle JD, Green DL, Hawkins BS, Hayman J, Jaiyesimi I, Kirkwood JM, Koh WJ, Robertson DM, Shaw JM, Thoma J; Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report 23. Screening for metastasis from choroidal melanoma: the Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report 23. *J Clin Oncol*. 2004;22(12):2438–44. doi: 10.1200/JCO.2004.08.194.
17. Grossniklaus HE. Progression of ocular melanoma metastasis to the liver: the 2012 Zimmerman lecture. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(4):462–9. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.2547.
18. Grossniklaus HE, Zhang Q, You S, McCarthy C, Heegaard S, Coupland SE. Metastatic ocular melanoma to the liver exhibits infiltrative and nodular growth patterns. *Hum Pathol*. 2016;57:165–75. doi: 10.1016/j.humpath.2016.07.012.
19. Dayani PN, Gould JE, Brown DB, Sharma KV, Linette GP, Harbour JW. Hepatic metastasis from uveal melanoma: angiographic pattern predictive of survival after hepatic arterial chemoembolization. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(5):628–32. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.45.
20. Halenda KM, Kudchadkar RR, Lawson DH, Kies DD, Zhelnin KE, Krasinskas AM, Grossniklaus HE. Reduction of Nodular Growth Pattern of Metastatic Uveal Melanoma after Radioembolization of Hepatic Metastases. *Ocul Oncol Pathol*. 2016;2(3):160–5. doi: 10.1159/000442950.
21. Postow MA, Kuk D, Bogatch K, Carvajal RD. Assessment of overall survival from time of metastasis in mucosal, uveal, and cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(15 Suppl):9074. doi: 10.1200/jco.2014.32.15\_suppl.9074.
22. Nazarova VV, Orlova KV, Utyashev IA, Mazurenko NN, Demidov LV. Current trends in therapy of uveal melanoma: review of the problem. *Malignant Tumours*. 2014;(4):54–61. Russian. doi: 10.18027/2224-5057-2014-4-54-61.
23. Avakyan KV, Saakyan SV, Amiryev AG, Aslanidi IP, Mukhortova OV. The role of modern methods in early metastases diagnosis in patients with uveal melanoma. *REJR*. 2016;6(4): 8–18. doi: 10.21569/2222-7415-2016-6-4-8-18. Russian.
24. Kazimirova EG, Grishina EE. Early diagnostics of metastatic uveal melanoma: state-of-the-art capability and prospects of development (a literature review). *Journal of Modern Oncology*. 2008;(1):37–41. Russian.
25. van der Kooij MK, Speetjens FM, van der Burg SH, Kapiteijn E. Uveal Versus Cutaneous Melanoma; Same Origin, Very Distinct Tumor Types. *Cancers (Basel)*. 2019;11(6). pii: E845. doi: 10.3390/cancers11060845.
26. Ny L, Nyakas M, Hernberg M, Koivunen J, Oddershede L, Yoon M-R, Wang X, Guyot P, Geisler J. BRAF mutation as a prognostic marker for survival in malignant melanoma: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2018;36(15 Suppl):e21566. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.e21566.
27. Spathis A, Katoulis AC, Damaskou V, Liakou AI, Kottaridi C, Leventakou D, Sgourou D, Mamanopoulos A, Rigopoulos D, Karakitsos P, Panayiotides IG. BRAF Mutation Status in Primary, Recurrent, and Metastatic Malignant Melanoma and Its Relation to Histopathological Parameters. *Dermatol Pract Concept*. 2019;9(1):54–62. doi: 10.5826/dpc.0901a13.
28. Heppt MV, Siepmann T, Engel J, Schubert-Fritschle G, Eckel R, Mirlach L, Kirchner T, Jung A, Gesierich A, Ruzicka T, Flaig MJ, Berking C. Prognostic significance of BRAF and NRAS mutations in melanoma: a German study from routine care. *BMC Cancer*. 2017;17(1):536. doi: 10.1186/s12885-017-3529-5.
29. Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, Bauer J, Gaugler L, O'Brien JM, Simpson EM, Barsh GS, Bastian BC. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature*. 2009;457(7229):599–602. doi: 10.1038/nature07586.
30. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, Garrido MC, Vemula S, Wiesner T, Obenauf AC, Wackernagel W, Green G, Bouvier N, Sozen MM, Baimukanova G, Roy R, Heguy A, Dolgalev I, Khanin R, Busam K, Speicher MR, O'Brien J, Bastian BC. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(23): 2191–9. doi: 10.1056/NEJMoa1000584.
31. Bauer J, Kilic E, Vaarwater J, Bastian BC, Garbe C, de Klein A. Oncogenic GNAQ mutations are not correlated with disease-free survival in uveal melanoma. *Br J Cancer*. 2009;101(5): 813–5. doi: 10.1038/sj.bjc.6605226.
32. Koopmans AE, Vaarwater J, Paridaens D, Naus NC, Kilic E, de Klein A; Rotterdam Ocular Melanoma Study group. Patient survival in uveal melanoma is not affected by oncogenic mutations in GNAQ and GNA11. *Br J Cancer*. 2013;109(2):493–6. doi: 10.1038/bjc.2013.299.
33. Staby KM, Gravdal K, Mørk SJ, Heegaard S, Vintermyr OK, Krohn J. Prognostic impact of chromosomal aberrations and GNAQ, GNA11 and BAP1 mutations in uveal melanoma. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(1):31–8. doi: 10.1111/aos.13452.
34. Harbour JW, Onken MD, Roberson ED, Duan S, Cao L, Worley LA, Council ML, Matattall KA, Helms C, Bowcock AM. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. *Science*. 2010;330(6009):1410–3. doi: 10.1126/science.1194472.



35. Yavuziyigitoglu S, Mensink HW, Smit KN, Vaarwater J, Verdijk RM, Beverloo B, Brüngenwirth HT, van Marion R, Dubbink HJ, Paridaens D, Naus NC, de Klein A, Kiliç E; Rotterdam Ocular Melanoma Study Group (ROMS). Metastatic Disease in Polyploid Uveal Melanoma Patients Is Associated With BAP1 Mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(4):2232–9. doi: 10.1167/iops.15-18608.
36. Sato T, Eschelmann DJ, Gonsalves CF, Terai M, Chervoneva I, McCue PA, Shields JA, Shields CL, Yamamoto A, Berd D, Mastrangelo MJ, Sullivan KL. Immunoembolization of malignant liver tumors, including uveal melanoma, using granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Clin Oncol*. 2008;26(33):5436–42. doi: 10.1200/JCO.2008.16.0705.
37. Klingenstein A, Haug AR, Zech CJ, Schaller UC. Radioembolization as locoregional therapy of hepatic metastases in uveal melanoma patients. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013;36(1): 158–65. doi: 10.1007/s00270-012-0373-5.
38. Abbott AM, Doecker MP, Kim Y, Perez MC, Gandle C, Thomas KL, Choi J, Shridhar R, Zager JS. Hepatic Progression-free and Overall Survival After Regional Therapy to the Liver for Metastatic Melanoma. *Am J Clin Oncol*. 2018;41(8): 747–53. doi: 10.1097/COC.0000000000000356.
39. Shibayama Y, Namikawa K, Sone M, Takahashi A, Tsutsumida A, Sugawara S, Arai Y, Aihara Y, Suzuki S, Nakayama J, Imafuku S, Yamazaki N. Efficacy and toxicity of transarterial chemoembolization therapy using cisplatin and gelatin sponge in patients with liver metastases from uveal melanoma in an Asian population. *Int J Clin Oncol*. 2017;22(3):577–84. doi: 10.1007/s10147-017-1095-0.
40. de Leede EM, Burgmans MC, Kapiteijn E, Luyten GP, Jager MJ, Tijl FG, Hartgrink HH, Grünhagen DJ, Rothbarth J, van de Velde CJ, Verhoef C, Vahrmeijer AL. Isolated (hypoxic) hepatic perfusion with high-dose chemotherapy in patients with unresectable liver metastases of uveal melanoma: results from two experienced centres. *Melanoma Res*. 2016;26(6):588–94. doi: 10.1097/CMR.0000000000000286.
41. Frenkel S, Nir I, Hender K, Lotem M, Eid A, Jurim O, Pe'er J. Long-term survival of uveal melanoma patients after surgery for liver metastases. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(8):1042–6. doi: 10.1136/bjo.2008.153684.
42. Akyuz M, Yazici P, Dural C, Yigitbas H, Okoh A, Bucak E, McNamara M, Singh A, Berber E. Laparoscopic management of liver metastases from uveal melanoma. *Surg Endosc*. 2016;30(6): 2567–71. doi: 10.1007/s00464-015-4527-9.
43. Gomez D, Wetherill C, Cheong J, Jones L, Marshall E, Damato B, Coupland SE, Ghaneh P, Poston GJ, Malik HZ, Fenwick SW. The Liverpool uveal melanoma liver metastases pathway: outcome following liver resection. *J Surg Oncol*. 2014;109(6):542–7. doi: 10.1002/jso.23535.
44. Ripley RT, Davis JL, Klapper JA, Mathur A, Kammula U, Royal RE, Yang JC, Sherry RM, Hughes MS, Libutti SK, White DE, Steinberg SM, Dudley ME, Rosenberg SA, Avital I. Liver resection for metastatic melanoma with postoperative tumor-infiltrating lymphocyte therapy. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(1):163–70. doi: 10.1245/s10434-009-0677-0.
45. Mariani P, Piperno-Neumann S, Servois V, Berry MG, Dorval T, Plancher C, Couturier J, Levy-Gabriel C, Lumbroso-Le Rouic L, Desjardins L, Salmon RJ. Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(11):1192–7. doi: 10.1016/j.ejso.2009.02.016.
46. Choudhary MM, Gupta A, Bena J, Emch T, Singh AD. Hepatic Ultrasonography for Surveillance in Patients With Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(2):174–80. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.4810.
47. Eso Y, Takai A, Takeda H, Matsumoto T, Lee M, Inuzuka T, Takahashi K, Ueda Y, Marusawa H, Seno H. Sonazoid-enhanced ultrasonography guidance improves the quality of pathological diagnosis in the biopsy of focal hepatic lesions. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(12):1462–7. doi: 10.1097/MEG.0000000000000745.
48. Mishima M, Toh U, Iwakuma N, Takenaka M, Furukawa M, Akagi Y. Evaluation of contrast Sonazoid-enhanced ultrasonography for the detection of hepatic metastases in breast cancer. *Breast Cancer*. 2016;23(2):231–41. doi: 10.1007/s12282-014-0560-0.
49. Patel M, Winston CB, Marr BP, Carvajal RD, Schwartz GK, Wolchok J, Busam K, Abramson DH. Characterization of computed tomography scan abnormalities in patients with biopsy-proven hepatic metastases from uveal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(12):1576–82. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.263.
50. Feinstein EG, Marr BP, Winston CB, Abramson DH. Hepatic abnormalities identified on abdominal computed tomography at diagnosis of uveal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(3):319–23. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.401.
51. Altenbernd J, Wetter A, Forsting M, Umutlu L. Dual-energy CT of liver metastases in patients with uveal melanoma. *Eur J Radiol Open*. 2016;3:254–8. doi: 10.1016/j.ejro.2016.10.003.
52. Avakyan KV, Mukhortova OV, Amiryani AG, Aslanidi IP, Saakyan SV. PET/CT in Diagnostics of Metastatic Uveal Melanoma. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2016;(39):60–3. Russian.
53. Rodríguez-Marco NA, Caicedo-Zamudio C, Solanas-Álava S, Gil-Arnaiz I, Córdoba-Iturrigagoitia A, Andonegui-Navarro J. Whole body PET/CT imaging for detection of metastatic choroidal melanoma. *An Sist Sanit Navar*. 2014;37(2):293–8. Spanish.
54. Eldredge-Hindy H, Ohri N, Anne PR, Eschelmann D, Gonsalves C, Intenzo C, Bar-Ad V, Dicker A, Doyle L, Li J, Sato T. Yttrium-90 Microsphere Brachytherapy for Liver Metastases From Uveal Melanoma: Clinical Outcomes and the Predictive Value of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *Am J Clin Oncol*. 2016;39(2):189–95. doi: 10.1097/COC.0000000000000033.
55. Avakyan KV, Saakyan SV, Amiryani AG, Aslanidi IP, Mukhortova OV. Polyneoplasias in uveal melanoma patients detected by positron emission tomography combined with computed tomography (two clinical cases). *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(4):348–51. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-348-351.
56. Cohen VML, Pavlidou E, DaCosta J, Arora AK, Szyzsko T, Sagoo MS, Szlosarek P. Staging Uveal Melanoma with Whole-Body Positron-Emission Tomography/Computed Tomography and Abdominal Ultrasound: Low Incidence of Metastatic Disease, High Incidence of Second Primary Cancers. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2018;25(2):91–5. doi: 10.4103/meajo.MEAJO\_96\_18.
57. Strobel K, Bode B, Dummer R, Veit-Haibach P, Fischer DR, Imhof L, Goldinger S, Steinert HC, von Schulthess GK. Limited value of 18F-FDG PET/CT and S-100B tumour marker in the detection of liver metastases from uveal melanoma compared to liver metastases from cutaneous melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(11):1774–82. doi: 10.1007/s00259-009-1175-0.
58. Orcurto V, Denys A, Voelter V, Schalenbourg A, Schnyder P, Zografos L, Leyvraz S, Delaloye AB, Prior JO. (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with liver metastases from uveal melanoma: results from a pilot study. *Melanoma Res*. 2012;22(1):63–9. doi: 10.1097/CMR.0b013e32834d3dcb.
59. Marshall E, Romaniuk C, Ghaneh P, Wong H, McKay M, Chopra M, Coupland SE, Damato BE. MRI in the detection of hepatic metastases from high-risk uveal melanoma: a prospective study in 188 patients. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(2):159–63. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302323.
60. Piperno-Neumann S, Servois V, Mariani P, Plancher C, Lévy-Gabriel C, Lumbroso-Le Rouic L, Couturier J, Asselain B, Desjardins L, Cassoux N. Prospective study of surveillance testing for metastasis in 100 high-risk uveal melanoma patients. *J Fr Ophtalmol*. 2015;38(6): 526–34. doi: 10.1016/j.jfo.2015.04.005.
61. Bellerive C, Ouellet E, Kamaya A, Singh AD. Liver Imaging Techniques: Recognition of Uveal Melanoma Metastases. *Ocul Oncol Pathol*. 2018;4(4):254–60. doi: 10.1159/000485424.
62. Xue S, Yang H, Qiao J, Pu F, Jiang J, Hubbard K, Hekmatyar K, Langley J, Salarian M, Long RC, Bryant RG, Hu XP, Grossniklaus HE, Liu ZR, Yang JJ. Protein MRI contrast agent with unprecedented metal selectivity and sensitivity for liver cancer imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(21):6607–12. doi: 10.1073/pnas.1423021112.



# The diagnosis of metastatic uveal melanoma. What has changed during 10 years?

E.E. Grishina<sup>1</sup> • E.A. Stepanova<sup>1</sup> • A.M. Bogatyrev<sup>1</sup>

Uveal melanoma is the most common intraocular malignancy. Despite significant progress in the treatment of the primary tumor, uveal melanoma continues to be the most aggressive tumor due to its high potential for hematogenous metastatic spread. Uveal melanoma metastases are located mostly in the liver. Overall survival of patients with liver metastases is 4 to 15 months. There is no adjuvant systemic therapy to prevent metastases of uveal melanoma. In this paper, we aim to analyze achievement in diagnosis of metastatic uveal melanoma made during the last 10 years and to show advantages and disadvantages of the main diagnostic methods. The last years showed the emergence of understanding the differences between skin and uveal melanoma based on different molecular genetic abnormalities and different signaling pathways of these tumors. The success of target treatments for skin melanoma is not applicable to uveal melanoma. Skin and uveal melanoma responds differently to immune checkpoint inhibitors. Insufficient efficacy of systemic chemotherapy, immune and target therapy has made it necessary to develop techniques of local chemoembolization and radioembolization of uveal melanoma metastases. At present, there are no available assessment algorithms for the management of patients with uveal melanoma and suspected metastases. Ultrasonography, if seen as available techniques for radiology diagnostics, should be enhanced either by the intravenous contrast, or by qualifying computed tomography. The use of positron emission tomography/computed

tomography has not demonstrated the maximal diagnostic value in identification of liver metastases, and, taken into account its high costs, low availability, and large radiation dose, it cannot be considered as a feasible method for every 6 months' application. The most effective diagnostic method is magnetic resonance imaging with the liver-specific contrast agents, due to the possibility to detect metastases of less than 1 cm in diameter. However, this technique has not been widely accepted clinically due to high costs, contraindications and a big proportion of false positive results. Current armamentarium of radiation techniques that could be potentially applicable for visualization of hepatic focal abnormalities is rather impressive and is being continuously updated; however, the problem of the metastatic uveal melanoma diagnosis remains unsolved.

**Key words:** uveal melanoma, liver metastases, diagnostic methods, ultrasound, computed tomography, hybrid diagnostic methods, positron emission tomography/computed tomography, magnetic resonance imaging, hepatotropic contrasts

**For citation:** Grishina EE, Stepanova EA, Bogatyrev AM. The diagnosis of metastatic uveal melanoma. What has changed during 10 years? Almanac of Clinical Medicine. 2019;47(8):712–20. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-050.

Received 25 September 2019; accepted 1 October 2019; published online 8 October 2019

**Elena E. Grishina** – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Department of Oncology<sup>1</sup>; <https://orcid.org/0000-0003-2668-9136>  
✉ 61/2–11 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (905) 703 18 63. E-mail: eyelena@mail.ru

**Elena A. Stepanova** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Diagnostics<sup>1</sup>; <https://orcid.org/0000-0002-9037-0034>

**Aleksandr M. Bogatyrev** – MD, Resident Physician, Department of Ophthalmology<sup>1</sup>; <https://orcid.org/0000-0002-6877-0023>

## Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

## Authors' contributions

All the authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

<sup>1</sup>Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Обзор

# Анемия при воспалительных заболеваниях кишечника: подходы к диагностике, лечению и профилактике

Губонина И.В.<sup>1</sup> • Щукина О.Б.<sup>2</sup> • Стуклов Н.И.<sup>3</sup> • Гапонова Т.В.<sup>4</sup> • Абдуганиева Д.И.<sup>5,6</sup> • Князев О.В.<sup>7</sup> • Губонина Н.С.<sup>8</sup>

**Губонина Ирина Владимировна** – канд. мед. наук, доцент, доцент 2-й кафедры терапии (усовершенствования врачей)<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6302-7767> ✉ 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6А, Российская Федерация. Тел.: +7 (812) 271 26 11. E-mail: giv70@bk.ru

**Щукина Оксана Борисовна** – д-р мед. наук, руководитель Городского центра диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника СПбГУЗ «Городская клиническая больница № 31»; доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины)<sup>2</sup>. E-mail: burmao@gmail.com

**Стуклов Николай Игоревич** – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики медицинского института<sup>3</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4546-1578>. E-mail: stuklovn@gmail.com

**Гапонова Татьяна Владимировна** – канд. мед. наук, заместитель генерального директора по трансфузиологии, заведующая отделом трансфузиологии<sup>4</sup>, главный внештатный специалист-трансфузиолог Минздрава России; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9684-5045>; ResearcherID: M-6017-2014. E-mail: gentech@nm.ru

**Абдуганиева Диана Ильдаровна** – д-р мед. наук, профессор, шеф терапевтической клиники<sup>5</sup>; заведующая кафедрой госпитальной терапии<sup>6</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>. E-mail: diana\_s@mail.ru

**Князев Олег Владимирович** – д-р мед. наук, заведующий отделением лечения воспалительных заболеваний кишечника<sup>7</sup>. E-mail: o.knyazev@mknc.ru

**Губонина Надежда Сергеевна** – клинический ординатор кафедры внутренних болезней<sup>8</sup>

Анемия – частое системное осложнение и внекишечное проявление воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Несмотря на значительные успехи в терапии ВЗК, в рутинной медицинской практике остается проблема несвоевременной диагностики и неполной коррекции сопутствующей анемии. В настоящем обзоре описаны основные патогенетические механизмы развития анемии при ВЗК: железодефицит, элемент хронического воспалительного процесса (анемия хронической болезни) и дефицит витаминов В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>. Авторы осветили основные принципы диагностики данных состояний, а также привели тактику дифференциального диагноза. Показаны современные пути коррекции железодефицитной анемии при ВЗК, определено место пероральных и парентеральных форм лекарственных препаратов для заместительной терапии. Указаны оптимальные цели лечения и способы профилактики железодефицитного состояния. Особое внимание уделено принципам переливания эритроцитсодержащих компонентов крови при острой массивной кровопотере. При освещении проблемы анемии хронической болезни авторы описали ее основные отличительные признаки и способы коррекции данного состояния при различной активности воспалительного процесса

у больных с ВЗК. В статье приведены показания и схемы лечения В<sub>12</sub>- и фолиевоедефицитных анемий с учетом течения ВЗК. Авторы статьи входят в рабочую группу Российского общества по изучению ВЗК и полагают, что проведенный анализ данных литературы позволит использовать его для создания Российских клинических рекомендаций по ведению пациентов с анемией при язвенном колите и болезни Крона.

**Ключевые слова:** диагностика анемии, железодефицитная анемия, анемия хронического заболевания, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, лечение анемии

**Для цитирования:** Губонина ИВ, Щукина ОБ, Стуклов НИ, Гапонова ТВ, Абдуганиева ДИ, Князев ОВ, Губонина НС. Анемия при воспалительных заболеваниях кишечника: подходы к диагностике, лечению и профилактике. Альманах клинической медицины. 2019;47(8):721–32. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-078.

Поступила 13.12.2019; доработана 18.12.2019; принята к публикации 20.12.2019; опубликована онлайн 27.12.2019

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6А, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»; 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; 125167, г. Москва, Новый Зыковский пр., 4, Российская Федерация

<sup>5</sup> ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, 138, Российская Федерация

<sup>6</sup> ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, Российская Федерация

<sup>7</sup> ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86, Российская Федерация

<sup>8</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2А, Российская Федерация



**А**немия – частое системное осложнение и внекишечное проявление воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) [1, 2]. В большинстве случаев при ВЗК речь идет об анемии смешанного генеза: анемия на фоне железодефицита и хронического заболевания (болезни). Реже причиной анемии выступает недостаток витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, а также токсическое воздействие лекарственных препаратов (цитостатиков, антиметаболитов). Наличие анемии усугубляет течение ВЗК и влияет на разные аспекты жизни пациента – когнитивные возможности, физическую активность, эмоциональное состояние, трудоспособность, число и длительность госпитализаций, стоимость лечения [3, 4]. Анемия при ВЗК – не просто лабораторная находка, но состояние, которое нуждается в своевременной диагностике и терапевтической коррекции.

## Диагностика

Анемия – снижение концентрации гемоглобина в единице объема крови, нередко сопровождающееся уменьшением числа эритроцитов в единице объема крови. Определение анемии среди пациентов с ВЗК не отличается от такового при других нозологиях, поэтому следует руководствоваться границами нормальных значений, установленных в рекомендациях Всемирной организации здравоохранения [5]. С 1968 года определены минимальные значения гемоглобина и гематокрита для населения, живущего на уровне моря, которые могут варьировать в зависимости от возраста, пола, статуса курения и этнической принадлежности (табл. 1) [6].

Риск развития анемии напрямую зависит от активности ВЗК, поскольку хроническое

воспаление слизистой оболочки кишки приводит к кровопотере и анемии хронического заболевания. Развернутый клинический анализ крови, уровень С-реактивного белка (СРБ) и уровень ферритина сыворотки (ФС) крови – минимальный набор лабораторных показателей, позволяющий обнаружить анемию, обострение основного заболевания и железодефицит на ранних этапах [5].

В европейском консенсусе 2015 года по тактике ведения анемии при ВЗК рекомендуется среди пациентов, находящихся в стадии ремиссии или обострения легкой степени, проводить скрининг анемии каждые 6–12 месяцев. Пациентам с более активным ВЗК анализы для выявления анемии должны быть выполнены каждые 3 месяца или чаще [5]. При этом пациентам с локализацией воспаления в тонкой кишке или резекцией тонкой кишки в анамнезе следует оценивать уровень витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты сыворотки по меньшей мере ежегодно. Более часто данное исследование рекомендуется проводить при обнаружении макроцитоза в клиническом анализе крови без сопутствующего приема тиопуринов [5].

При обнаружении сниженного уровня гемоглобина крови рекомендуется определить причину этого снижения. Минимальный объем лабораторного обследования включает параметры эритроцитов (ширина распределения эритроцитов по объему (RDW) и средний объем эритроцита (MCV)), количество ретикулоцитов, уровни ФС и СРБ сыворотки, коэффициент насыщения трансферрина железом (НТЖ) (табл. 2). Внутри развернутого клинического анализа крови также должны быть значения тромбоцитов и лейкоцитов для того, чтобы дифференцировать изолированную анемию от панцитопении и других нарушений кроветворения.

Более глубокое обследование включает определение доли гипохромных эритроцитов, количества ретикулоцитов, содержания витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты, гаптоглобина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), растворимого рецептора к трансферрину, креатинина и мочевины крови, пробы (теста) Кумбса на наличие антиэритроцитарных антител (см. табл. 2). Если после углубленного исследования причина анемии не установлена или выявлена анемия вследствие заболевания крови, рекомендуется консультация гематолога [5].

Поскольку активность ВЗК не всегда ассоциирована с повышением белков острой фазы воспаления (особенно при язвенном колите) и может не проявляться клиническими симптомами, для оценки активности заболевания у пациентов

**Таблица 1.** Минимальный уровень гемоглобина и гематокрита для населения, живущего на уровне моря [6]

| Возраст или пол      | Гемоглобин |          | Гематокрит, % |
|----------------------|------------|----------|---------------|
|                      | г/дл       | Ммоль/дл |               |
| Дети от ½ до 5 лет   | 11,0       | 6,83     | 33            |
| Дети от 5 до 11 лет  | 11,5       | 7,14     | 34            |
| Дети от 12 до 13 лет | 12,0       | 7,45     | 36            |
| Небеременные женщины | 12,0       | 7,45     | 36            |
| Беременные женщины   | 11,0       | 6,83     | 33            |
| Мужчины              | 13,0       | 8,07     | 39            |

**Таблица 2.** Выявление причины анемии в соответствии со средним объемом эритроцита и уровнем ретикулоцитов [5 с модификацией]

| 1-й этап –<br>определение<br>MCV          | Микроцитарная анемия                          |                                                 | Нормоцитарная анемия                                                      |                                                                                             | Макроцитарная анемия                                                                                                                                          |                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2-й этап – уровень<br>ретикулоцитов       | ↓ или N                                       | ↑                                               | ↓ или N                                                                   | ↑                                                                                           | ↓ или N                                                                                                                                                       | ↑                                                                                                                                |
| 3-й этап –<br>уточнение<br>причины анемии | ФС<br>НТЖ<br>СРБ                              | ФС<br>НТЖ<br>СРБ<br>Электрофорез<br>гемоглобина | ФС<br>НТЖ<br>СРБ<br>Креатинин<br>Лейкоциты<br>Тромбоциты                  | Фракции билирубина<br>ЛДГ<br>Гаптоглобин<br>Тест Кумбса (прямой,<br>непрямой)<br>Тромбоциты | ФС<br>НТЖ<br>Витамин В <sub>12</sub><br>Фолаты<br>Фракции сыворотки<br>(эритроцитов)<br>ЛДГ<br>Гаптоглобин<br>Тест Кумбса (прямой,<br>непрямой)<br>Тромбоциты | Витамин В <sub>12</sub><br>Фолаты<br>Фракции билирубина<br>ЛДГ<br>Гаптоглобин<br>Тест Кумбса (прямой,<br>непрямой)<br>Тромбоциты |
| Причина анемии                            | ЖДА<br>ФДЖ<br>АХЗ<br>Наследственная<br>анемия | ЖДА<br>ФДЖ<br>Наследственная<br>анемия          | АХБ<br>ХБП<br>Нарушение<br>крововетворения<br>(mts, заболевания<br>крови) | Постгеморрагическая<br>анемия<br>Гемолитическая<br>анемия                                   | Дефицит витамина В <sub>12</sub> ,<br>фолиевой кислоты<br>Прием тиапуринов<br>МДС                                                                             | Гемолитическая<br>анемия                                                                                                         |

MCV – средний объем эритроцита, mts – метастазы солидных опухолей, N – норма, ↓ – низкое значение, ↑ – высокое значение, АХБ – анемия хронической болезни, АХЗ – анемия, вторичная к другому заболеванию (злокачественное новообразование, заболевание почек и т.д.), ЖДА – железодефицитная анемия, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, МДС – миелодиспластический синдром, НТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом, СРБ – С-реактивный белок, ФДЖ – функциональный дефицит железа, ФС – ферритин сыворотки, ХБП – хроническая болезнь почек

с низким или нормальным уровнем СРБ необходимо провести эндоскопию [5].

Дефицит железа при воспалительных заболеваниях кишечника – железодефицитные синдромы

Наиболее частая причина развития анемии у больных ВЗК – дефицит железа. При характеристике анемий, развитие которых связано с дефицитом железа, традиционно выделяют три основных состояния в зависимости от степени его нехватки: 1) абсолютный дефицит железа, или железодефицитную анемию (ЖДА), 2) функциональный дефицит железа (ФДЖ) и 3) депонирование железа, или анемию хронической болезни (АХБ). Различаются они не только количеством железа в депо, но и причиной развития и ответом на терапию препаратами железа. Наличие хронического воспаления часто приводит к развитию анемии, схожей с ЖДА, но с более высокими показателями ФС и плохо отвечающей на ферротерапию. Такие состояния составляют половину всех железодефицитных синдромов в медицинской практике, а при ВЗК встречаются значительно чаще.

#### Железодефицитная анемия

Абсолютный железодефицит может быть вызван продолжительной кровопотерей, недостатком питания при диете со сниженным количеством железа в пище или ослабленным всасыванием

железа через слизистую оболочку двенадцатиперстной и тощей кишки. В отсутствие биохимических (СРБ, скорость оседания эритроцитов, лейкоцитоз) или клинических (диарея, примесь крови в стуле, данные эндоскопического исследования) проявлений воспаления железодефицит вероятен при снижении уровня ферритина сыворотки < 30 мкг/л. ЖДА всегда имеет гипохромный и микроцитарный характер, для нее типичен низкий уровень сывороточного железа, коэффициент насыщения трансферрина железом (НТЖ) < 20%. Другими важными маркерами абсолютного дефицита железа служат уровни трансферрина и растворимого рецептора к трансферрину (sTfR), которые повышаются в плазме в случаях, когда красному костному мозгу требуется большее количество железа: как при усиленном эритропоэзе, так и при железодефиците [7]. Повышение уровня sTfR – самый надежный маркер железодефицитного эритропоэза, особенно значимый для обнаружения железодефицита на фоне хронического воспаления (с нормальным или даже повышенным уровнем ферритина).

#### Функциональный дефицит железа

При наличии воспаления уровень ФС может быть высоким, несмотря на истощение депо железа в организме [8].

При ФДЖ сывороточное железо и НТЖ снижены. Так же как при ЖДА, железа не достаточно

**Таблица 3.** Дифференциальная диагностика железодефицитной анемии и анемии хронического заболевания

| Показатель                                       | ЖДА | АХБ     |
|--------------------------------------------------|-----|---------|
| Наличие хронического воспалительного заболевания | Нет | Есть    |
| Сывороточное железо                              | ↓   | ↓       |
| Насыщение трансферрина                           | ↑   | N или ↓ |
| Ферритин                                         | ↓   | ↑       |
| Растворимые трансферриновые рецепторы            | ↑   | N       |

N – норма, ↓ – низкое значение, ↑ – высокое значение, АХБ – анемия хронической болезни, ЖДА – железодефицитная анемия

для нормального кроветворения, вследствие этого развивается гипохромная микроцитарная анемия. Для воспалительных процессов ФДЖ характеризуется содержанием ФС от 30 до 100 мкг/л. Доказательством наличия анемии по типу ФДЖ будет присутствие других лабораторных признаков железодефицита в сочетании с высокими маркерами воспаления или при условии использования эритропоэз-стимулирующих агентов (ЭСА), таких как препараты рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рч-ЭПО) или витамины группы В при лечении мегалобластных и полидефицитных анемий.

#### Анемия хронической болезни

При ВЗК создаются предпосылки для развития перераспределительного варианта дефицита железа (депонирования железа) и возникновения АХБ. У пациентов с активным воспалением происходит секреция провоспалительных цитокинов, которые стимулируют продукцию гепсидина печенью. Высокий уровень гепсидина приводит к снижению абсорбции железа в двенадцатиперстной кишке [9], уменьшает экспорт железа из селезенки и печени в кровь, тем самым снижая содержание сывороточного железа, насыщение трансферрина железом и резко ограничивая транспорт железа к эритроблестам, то есть создавая относительную недостаточность железа и угнетая эритропоэз [10].

Анемия хронического заболевания с перераспределительным дефицитом железа весьма вероятна при уровне ферритина > 100 мкг/л. Аналогично другим железодефицитным синдромам АХБ характеризуется склонностью к гипохромии и микроцитозу (при выраженном подавлении кроветворения может быть и нормохромная нормоцитарная анемия), низким сывороточным железом и НТЖ < 20%.

Дополнительно удобно применять параметр sTfR/log ferritin (отношение концентрации растворимых трансферриновых рецепторов к логарифму концентрации ферритина сыворотки) для исключения истинной ЖДА (при значении показателя < 1) [10, 11].

В практике обязательно проведение дифференциальной диагностики ЖДА и АХБ (табл. 3).

Анемии, связанные с дефицитом витаминов В<sub>9</sub> и В<sub>12</sub>. Дефицит витаминов В<sub>9</sub> (фолиевая кислота) и В<sub>12</sub> (кобаламин) у пациентов с ВЗК обычно возникает из-за нарушения всасывания в тонкой кишке на фоне воспаления или как следствие оперативного вмешательства (резекции). Более редкими причинами становятся снижение потребления витаминов с пищей (в том числе вегетарианцами), снижение абсорбции фолиевой кислоты при приеме сульфасалазина, подавление синтеза активной формы витамина В<sub>9</sub> при лечении метотрексатом.

Дефицит витаминов В<sub>9</sub> и В<sub>12</sub> часто приводит к повышению MCV (макроцитозу) в клиническом анализе крови [5]. Однако до 25% случаев недостаточности витамина В<sub>12</sub> при ВЗК она не сопровождается макроцитозом даже при наличии клинических проявлений (так называемая полидефицитная анемия) [12]. Подтверждающим тестом нехватки витаминов является определение уровней витамина В<sub>12</sub> и фолатов в крови (лучше в эритроцитах). Высокую чувствительность в диагностике дефицита указанных витаминов имеет обнаружение повышенного уровня гомоцистеина в крови [5]. При высокой вероятности дефицита витамина В<sub>12</sub> (при его нормальных значениях в сыворотке крови) рекомендуются дополнительные тесты: определение «активного» витамина В<sub>12</sub> в сыворотке крови, метилмалоновой кислоты в крови и моче [13].

#### Лечение и профилактика

Железодефицитная анемия и функциональный дефицит железа

Основной принцип лечения ЖДА состоит в устранении причин, вызывающих ее развитие, и назначении препаратов железа.

Надо понимать, что у больных ВЗК с любым уровнем активности заболевания (отсутствие ремиссии) имеется хроническое воспаление, отмечаются высокие уровни СРБ, что даже при наличии абсолютного дефицита железа приводит к развитию анемии как сочетания ЖДА и АХБ или ФДЖ [14]. Таким образом, лечение анемии у больных ВЗК, по лабораторным данным характеризующейся как ЖДА, вне ремиссии



заболевания должно обязательно включать в себя длительную противовоспалительную терапию и препараты железа.

Цель лечения препаратами железа состоит не только в нормализации концентрации гемоглобина, но и в обязательном восстановлении запасов железа в организме [5], при этом приемлемой скоростью повышения уровня гемоглобина считается увеличение показателя на 20 г/л каждые 4 недели лечения [15]. Терапия пероральными препаратами железа у больных ВЗК чаще, чем в других когортах пациентов, сопровождается побочными эффектами, поэтому может применяться при легкой степени анемии и в отсутствие признаков активности заболевания, непереносимости пероральных препаратов в анамнезе и необходимости в госпитализации [5, 16, 17].

Пероральные препараты железа для лечения ЖДА могут быть разделены на солевые (содержащие двухвалентное железо) и препараты железа на основе гидроксид полимальтозного комплекса (содержащие трехвалентное железо). Несмотря на большую абсорбционную способность солевых препаратов железа, в некоторых рандомизированных клинических исследованиях показана одинаковая эффективность двух- и трехвалентных препаратов железа в лечении ЖДА при ВЗК, что связано, вероятно, с лучшей переносимостью последних [14, 18]. Всегда необходимо помнить о побочных эффектах пероральных препаратов железа и о том, что они обычно дозозависимы. Именно поэтому в европейском консенсусе 2015 года рекомендуется использовать не более 100 мг перорального элементарного железа в сутки для лечения анемии у пациентов с ВЗК [5], при этом желательно разделять эту дозу на несколько приемов. На животных моделях ВЗК было показано, что применение пероральных препаратов железа может сопровождаться усугублением течения язвенного колита и болезни Крона, они могут стимулировать канцерогенез, изменять состав микробиоты [19–21] и иметь низкую эффективность лечения. В связи с этим ведется работа над альтернативными возможностями терапии пероральным железом.

В последнее время появились публикации об успешном применении новой пероральной сукросомальной (липосомальной) формы железа в лечении различных железодефицитных состояний, связанных как с дефицитом железа, так и с хроническим воспалением. Это обусловлено способностью всасывания на всем протяжении тонкой кишки. Сукросомальное (липосомальное) железо обладает высокой биодоступностью,

которая не зависит от морфологических изменений состояния энтероцитов, уровня гепсидина и степени воспаления [22–24]. В достаточном количестве исследований была показана возможность его эффективного и безопасного использования в качестве перорального средства для лечения анемии при ВЗК [14, 25]. Оптимальной дозой препарата для больных ВЗК в настоящее время принято считать 60 мг элементарного железа в день [12], а продолжительность лечения должна составлять не менее 3 месяцев [14].

Внутримышечное введение препаратов железа на настоящий момент не применяется, поскольку инъекции болезненны, травматичны и ассоциированы с большим числом непереносимых побочных эффектов [26].

Внутривенное введение железа при ВЗК показано для пациентов с клинически активным ВЗК в следующих случаях [16, 27–30]:

- предшествующая непереносимость пероральных препаратов железа;
- уровень гемоглобина ниже 100 г/л (показание для госпитализации);
- необходимость введения ЭСА.

Группа внутривенных препаратов железа включает высокомолекулярный декстран железа, низкомолекулярный декстран железа, натрия глюконат железа, сахарат железа, карбоксимальтозат железа и ферумокситол. Данные препараты парентерального железа считаются равно эффективными, но различаются по размеру молекулы, фармакокинетике и профилю неблагоприятных реакций.

*Высокомолекулярный декстран железа (III).* Использование высокомолекулярного декстрана железа было связано с повышенным риском анафилаксии и анафилактоидных реакций; он не разрешен к применению в Европе, а в России не зарегистрирован [31, 32].

*Низкомолекулярный декстран железа (железа (III) гидроксид декстран).* Использование препарата возможно только в стационаре в условиях доступности средств противошоковой терапии [33] и предполагает проведение пробного теста и медленное введение [34]. Обычно рекомендуемая доза – 100–200 мг железа 2–3 раза в неделю, в зависимости от содержания гемоглобина.

*Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс.* Однократная доза составляет до 7 мг/кг сахарозного комплекса гидроксида железа (III) [35], повторные дозы – 200–300 мг на внутривенную инфузию.

*Карбоксимальтозат железа.* Однократная доза варьирует от 500 до 1000 мг (до 20 мг/кг

**Таблица 4.** Простая схема для оценки общей потребности в железе на курс лечения [5]

| Уровень гемоглобина, г/дл          | Масса тела < 70 кг | Масса тела ≥ 70 кг |
|------------------------------------|--------------------|--------------------|
| 10–12 (женщины)<br>10–13 (мужчины) | 1000 мг            | 1500 мг            |
| 7–10                               | 1500 мг            | 2000 мг            |

массы тела). Введение препарата может составлять 15 минут [27, 36, 37]. Согласно данным метаанализа, карбоксимальтозат железа показал достоверно более высокую эффективность по сравнению с пероральными препаратами железа в лечении железодефицитной анемии у пациентов с ВЗК [38].

*Железа (III) гидроксид олигоизомальтозат* имеет структуру матрицы, обеспечивающую контролируемое медленное высвобождение биологического железа с минимальным риском токсичности свободного железа [39], что позволяет восполнить дефицит железа в виде быстрой внутривенной инфузии в высоких дозах или выполнять болюсные инъекции (в том числе возможность полной компенсации потребности железа путем введения одной насыщающей дозы). Максимальная разовая доза железа (III) гидроксида олигоизомальтозата для внутривенного струйного введения составляет 500 мг, для внутривенного капельного введения – до 20 мг/кг [40].

Все внутривенные препараты железа могут способствовать развитию реакций гиперчувствительности, вызванных лабильным железом, поэтому их применение возможно только при участии медицинского персонала, способного выявлять анафилактические реакции и оказывать необходимую помощь [33, 40, 41].

Оценка потребности в железе обычно основана на исходном уровне гемоглобина и массе тела (табл. 4) [5]. Среди пациентов с железодефицитной анемией при ВЗК такая методика предпочтительнее, чем индивидуализированное дозирование железа с использованием формулы Ганзони [5, 42].

Терапия внутривенным железом проводится до целевых значений ФС 100–400 мкг/л [43]. Однако следует иметь в виду: на протяжении 8 недель после внутривенной терапии железом уровень ФС меньше коррелирует с реальными запасами железа в организме, и, поскольку терапия железом индуцирует синтез ферритина, уровень последнего может быть неадекватно высоким [44]. Для безопасного введения внутривенного железа рекомендуется модифицировать

(прекратить) терапию препаратами железа при повышении НТЖ на 50% и более, а также при уровне ФС более 800 мкг/л для предупреждения перегрузки железом [45].

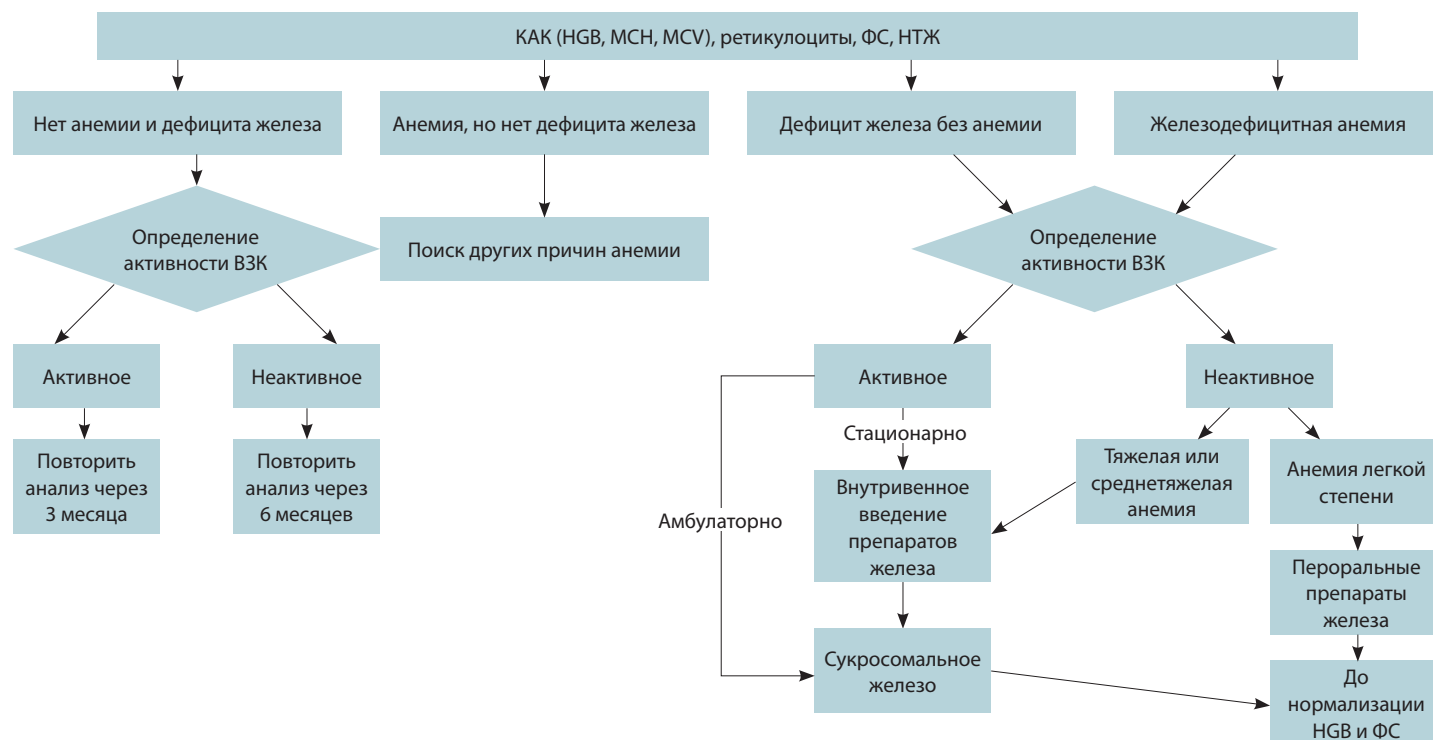
Введение внутривенных препаратов железа не показано при избытке железа в организме (высокие значения ФС): мегалобластных, гемолитических анемиях, заболеваниях крови, не используемых в монотерапии при лечении АХБ.

При ЖДА, как правило, нет показаний для переливания эритроцитсодержащей массы, так как риск применения трансфузий явно превышает пользу от них. Трансфузия эритроцитсодержащей массы требуется при снижении гемоглобина менее 70 г/л или если присутствуют риски [5]: больные старших возрастных групп с прогрессирующей стенокардией, декомпенсацией кровообращения и общемозговыми гипоксическими расстройствами.

Основные положения по переливанию эритроцитсодержащих компонентов (ЭСК) при острой массивной кровопотере представлены в российских рекомендациях 2018 года «Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов донорской крови» [13]. Показаниями к переливанию ЭСК считаются следующие ситуации:

- 1) кровопотеря, составляющая 15–30% объема циркулирующей крови (ОЦК), при наличии предшествующей анемии или сопутствующих кардиологических или легочных заболеваний;
- 2) кровопотеря, составляющая 30–40% ОЦК и более, даже у исходно здоровых лиц;
- 3) триггером для начала трансфузии ЭСК является концентрация гемоглобина крови 70 г/л и ниже, кроме отдельных категорий больных (с черепно-мозговой травмой, субарахноидальным кровоизлиянием, кардиохирургические больные, с хронической дыхательной недостаточностью, пожилые, с ишемической болезнью сердца);
- 4) у больных с активным кровотечением следует поддерживать концентрацию гемоглобина в рамках 70–90 г/л;
- 5) у больных с черепно-мозговой травмой, субарахноидальным кровоизлиянием, хронической дыхательной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, кардиохирургических больных, пожилых больных триггером для начала трансфузий ЭСК является концентрация гемоглобина крови 100 г/л.

Рекомендуется формула заместительной трансфузионной терапии при острой кровопотере 1:1:1, обозначающая должное долевое количество ЭСК, свежзамороженной плазмы



Выбор способа коррекции анемии препаратами железа при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК); HGB – концентрация гемоглобина, MCV – средний объем эритроцита, КАК – клинический анализ крови, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, НТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом, ФС – ферритин сыворотки

и тромбоцитов.

После трансфузии ЭСК должно быть продолжено внутривенное введение препаратов железа.

При ведении пациентов с ВЗК необходимо помнить о профилактике железодефицита. Целью предупредительной терапии ЖДА служит поддержание гемоглобина и ферритина в пределах нормальных значений. После успешного лечения ЖДА назначение повторной терапии железом должно быть рассмотрено при снижении уровня ФС менее 100 мкг/л или гемоглобина менее 120 или 130 г/л (в зависимости от пола) [5].

Одной из важных мер профилактики рецидивов ВЗК-ассоциированной анемии признано лечение основного заболевания и контроль над воспалительным процессом [2, 46].

Выбор способа коррекции гипохромной микроцитарной анемии препаратами железа при ВЗК предлагается на рисунке.

## Анемия хронической болезни

Поскольку АХБ относится к вторичным проявлениям основного заболевания, его лечение и будет корректировать анемию. Лечение непосредственно

анемии рассматривается в том случае, если она ухудшает течение основного заболевания. Гепсидин, вырабатываемый при хроническом воспалении, блокирует всасывание железа в кишечнике и выход его в кровь из депо, следовательно, лечение АХБ пероральными препаратами железа не эффективно. При АХБ у больных ВЗК выявлены очень высокие значения ФС и неадекватная продукция эндогенного эритропоэтина, что говорит о выраженном нарушении обмена железа и эритропоэза [14]. В таких случаях для коррекции анемии необходимо лечение основного заболевания; при наличии симптомов анемии возможно использование ЭСА – рекомбинантного человеческого эритропоэтина, при выраженных симптомах анемии – гемотрансфузионная терапия. При условии эффективного лечения активного ВЗК, а также других сопутствующих состояний (инфекции, опухоли), которые служат причиной системного воспалительного процесса, первой линией терапии АХБ до сих пор остается внутривенное введение железа [5]. Другими показаниями к ферротерапии выступают развитие гипохромии и микроцитоза эритроцитов на фоне



лечения препаратами ЭСА, отсутствие эффективности такой терапии. В любом случае при АХБ предпочтительнее назначение внутривенных лекарственных форм однако при амбулаторном ведении пациента, когда внутривенные препараты противопоказаны, возможно назначение перорального сукросомального железа. Лечение АХБ препаратами железа должно проводиться с учетом обязательного контроля за показателями ФС и НТЖ для профилактики развития вторичного гемохроматоза. Надо помнить, что избыток железа в организме увеличивает активность воспалительных процессов и может утяжелить течение ВЗК при неадекватном его назначении.

Анемия, связанная с дефицитом витаминов В<sub>9</sub> и В<sub>12</sub> в Российской Федерации не утверждены стандарты или клинические рекомендации для лечения дефицита кобаламина и фолиевой кислоты у взрослых. В Национальном руководстве по гематологии под ред. О.А. Рукавицына (2019) [47] предложен следующий режим лечения мегалобластных анемий. При В<sub>12</sub>-дефицитной анемии необходимо введение 1000 мкг цианкобаламина (гидроксикобаламина, оксикобаламина) внутримышечно или подкожно ежедневно до нормализации гемоглобина, далее – поддерживающая терапия в дозе 1000 мкг 1 раз в неделю в течение 8 недель, после проводится введение профилактической дозы по 500–1000 мкг в месяц (при необходимости – пожизненное введение препарата в дозе 1000 мкг 1 раз в месяц). Лечение

В<sub>9</sub>-дефицитной анемии необходимо проводить большими дозами фолиевой кислоты по 5 мг в день до полной нормализации картины периферической крови с последующим переходом на поддерживающую дозу 1 мг в день до устранения причины развития анемии, однако при наличии синдрома мальабсорбции, ставшего причиной развития В<sub>9</sub>-дефицитной анемии, дозу следует увеличить до 15 мг в сутки [47] или использовать доступную в настоящее время в России парентеральную форму препарата в дозе 5 мг в день. При отсутствии гиперхромии и макроцитоза в периферической крови можно говорить о функциональном дефиците данных витаминов, при котором не проводится интенсивная терапия высокими дозами препаратов. В случае адекватного устранения причины развития витаминной недостаточности и нормализации гемоглобина не требуется дополнительных введений витаминов В<sub>9</sub> и В<sub>12</sub>, а при сохранении активности ВЗК возможно проводить коррекцию дефицита данных витаминов в поддерживающих дозах. Необходима заместительная терапия фолиевой кислотой при использовании метотрексата в лечении пациентов с ВЗК.

## Заключение

В статье представлены современные подходы к диагностике и лечению анемии при ВЗК. Накопленные данные будут использованы для внедрения клинических рекомендаций по ведению пациентов с анемией при ВЗК. ☺

## Дополнительная информация

### Финансирование

Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена без финансовой поддержки.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Участие авторов

И.В. Губонина, Н.И. Стуклов – концепция и дизайн статьи, поиск и анализ литературы, обработка исходного материала, написание и редактирование текста, финальное утверждение рукописи; О.Б. Шукина, Т.В. Гапонова, Д.И. Абдулганиева, О.В. Князев – концепция и дизайн статьи, поиск и анализ литературы, обработка

исходного материала, написание и редактирование текста; Н.С. Губонина – поиск и анализ литературы, обработка исходного материала. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Литература

1. Gasche C. Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis*. 2000;6(2):142–50. doi: 10.1097/00054725-200005000-00013.
2. Gisbert JP, Gomollón F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(5):1299–307. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01846.x.
3. Ershler WB, Chen K, Reyes EB, Dubois R. Economic burden of patients with anemia in selected diseases. *Value Health*. 2005;8(6):629–38. doi: 10.1111/j.1524-4733.2005.00058.x.
4. Testa A, Rispo A, Romano M, Riegler G, Selvaggi F, Bottiglieri E, Martorano M, Rea M, Gravina A, Nardone OM, Patturelli M, Pellino G, Miranda A, Caporaso N, Castiglione F. The burden of anaemia in patients with inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis*. 2016;48(3):267–70. doi: 10.1016/j.dld.2015.10.012.
5. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, Gomollón F, Iqbal T, Katsanos K, Koutroubakis I, Magro F, Savoye G, Stein J, Vavricka S; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2015;9(3):211–22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju009.
6. World Health Organization (WHO); de Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell ME, editors. *Worldwide Prevalence of Anaemia 1993–2005; WHO Global Database on Anaemia*. Geneva:



- va: WHO; 2008 [Internet]. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43894/9789241596657\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43894/9789241596657_eng.pdf).
7. Beguin Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta*. 2003;329(1–2):9–22. doi: 10.1016/s0009-8981(03)00005-6.
  8. Hansen TM, Hansen NE, Birgens HS, Hølund B, Lorenzen I. Serum ferritin and the assessment of iron deficiency in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1983;12(4):353–9. doi: 10.3109/03009748309099740.
  9. Bregman DB, Morris D, Koch TA, He A, Goodnough LT. Hepcidin levels predict nonresponsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol*. 2013;88(2):97–101. doi: 10.1002/ajh.23354.
  10. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352(10):1011–23. doi: 10.1056/NEJMra041809.
  11. Skikne BS, Punnonen K, Caldron PH, Bennett MT, Rehu M, Gasior GH, Chamberlin JS, Sullivan LA, Bray KR, Southwick PC. Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: a prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index. *Am J Hematol*. 2011;86(11):923–7. doi: 10.1002/ajh.22108.
  12. Tarantino G, Brilli E, Zambito Y, Giordano G, Equitani F. Sucrosomial Iron®: a new highly bioavailable oral iron supplement. *Blood*; 2015;126(23):4561. doi: 10.1182/blood.V126.23.4561.4561.
  13. Аксельрод БА, Балашова ЕН, Баутин АЕ, Баховадинов ББ, Бирюкова ЛС, Буланов АО, Быстрых ОА, Виноградова МА, Галстян ГМ, Гапонова ТВ, Головкина ЛЛ, Гороховский ВС, Еременко АА, Жибурт ЕБ, Журавель СВ, Кохно АВ, Кузьмина ЛА, Кулабухов ВВ, Купряшов АА, Лубнин АЮ, Мазурок ВА, Меньшугин ИН, Минеева НВ, Михайлова ЕА, Никитин ЕА, Оловникова НИ, Ошоров АВ, Певцов ДЭ, Попцов ВН, Рогачевский ОВ, Салимов ЭЛ, Титков КВ, Трахтман ПЕ, Троицкая ВВ, Федорова ТА, Фидарова ЗТ, Цветаева НВ, Чжао АВ, Шестаков ЕФ. Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов донорской крови. Гематология и трансфузиология. 2018;63(4): 372–435. doi: 10.25837/NAT.2019.62.39.006.
  14. Стуков НИ, Басиладзе ИГ, Ковальчук МС, Пивник АВ, Князев ОВ, Парфенов АИ. Новые возможности лечения железодефицитных синдромов при воспалительных заболеваниях кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;162(2):143–50. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-143-150.
  15. Gasche C, Waldhoer T, Feichtenschlager T, Male C, Mayer A, Mittermaier C, Petritsch W; Austrian Inflammatory Bowel Diseases Study Group. Prediction of response to iron sucrose in inflammatory bowel disease-associated anemia. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(8):2382–7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.04094.x.
  16. Gasche C, Berstad A, Befrits R, Beglinger C, Dignass A, Erichsen K, Gomollon F, Hjortswang H, Koutroubakis I, Kulnigg S, Oldenburg B, Ramp-ton D, Schroeder O, Stein J, Travis S, Van Assche G. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(12): 1545–53. doi: 10.1002/ibd.20285.
  17. Schröder O, Mickisch O, Seidler U, de Weerth A, Dignass AU, Herfarth H, Reinshagen M, Schreiber S, Junge U, Schrott M, Stein J. Intravenous iron sucrose versus oral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease – a randomized, controlled, open-label, multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(11):2503–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.00250.x.
  18. Toblli JE, Brignoli R. Iron(III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia/review and meta-analysis. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(6A):431–8. doi: 10.1055/s-0031-1296692.
  19. Seril DN, Liao J, West AB, Yang GY. High-iron diet: foe or feat in ulcerative colitis and ulcerative colitis-associated carcinogenesis. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(5):391–7. doi: 10.1097/00004836-200605000-00006.
  20. Seril DN, Liao J, Yang CS, Yang GY. Systemic iron supplementation replenishes iron stores without enhancing colon carcinogenesis in murine models of ulcerative colitis: comparison with iron-enriched diet. *Dig Dis Sci*. 2005;50(4): 696–707. doi: 10.1007/s10620-005-2560-6.
  21. Werner T, Wagner SJ, Martínez I, Walter J, Chang JS, Clavel T, Kisling S, Schuemann K, Haller D. Depletion of luminal iron alters the gut microbiota and prevents Crohn's disease-like ileitis. *Gut*. 2011;60(3):325–33. doi: 10.1136/gut.2010.216929.
  22. Лазебник ЛБ, Ткаченко ЕИ, Орешко ЛС, Ситкин СИ, Карпов АА, Немцов ВИ, Осипенко МФ, Радченко ВГ, Федоров ЕД, Медведева ОИ, Селиверстов ПВ, Соловьева ЕА, Шабанова АА, Журавлева МС. Рекомендации по диагностике и лечению целиакии взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015;117(5):3–12.
  23. Elli L, Ferretti F, Branchi F, Tomba C, Lombardo V, Scricciolo A, Doneda L, Roncoroni L. Sucrosomial iron supplementation in anemic patients with celiac disease not tolerating oral ferrous sulfate: a prospective Study. *Nutrients*. 2018;10(3):330. doi: 10.3390/nu10030330.
  24. Gómez-Ramírez S, Brilli E, Tarantino G, Muñoz M. Sucrosomial® Iron: A New Generation Iron for Improving Oral Supplementation. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11(4):97. doi: 10.3390/ph11040097.
  25. Abbati G, Incerti F, Boarini C, Pileri F, Bocchi D, Ventura P, Buzzetti E, Pietrangelo A. Safety and efficacy of sucrosomial iron in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency anemia. *Intern Emerg Med*. 2019;14(3):423–31. doi: 10.1007/s11739-018-1993-9.
  26. Cavill I, Auerbach M, Bailie GR, Barrett-Lee P, Beguin Y, Kaltwasser P, Littlewood T, Macdougall IC, Wilson K. Iron and the anaemia of chronic disease: a review and strategic recommendations. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(4): 731–7. doi: 10.1185/030079906X100096.
  27. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, Morris D, Acs P, Akright B, Barish C, Bhaskar BS, Smith-Nguyen GN, Butcher A, Koch TA, Goodnough LT. A multicenter, randomized, active-controlled study to investigate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Transfusion*. 2014;54(2):306–15. doi: 10.1111/trf.12289.
  28. Lee TW, Kolber MR, Fedorak RN, van Zanten SV. Iron replacement therapy in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency anemia: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2012;6(3):267–75. doi: 10.1016/j.crohns.2011.09.010.
  29. Lindgren S, Wikman O, Befrits R, Blom H, Eriksson A, Grännö C, Ung KA, Hjortswang H, Lindgren A, Unge P. Intravenous iron sucrose is superior to oral iron sulphate for correcting anaemia and restoring iron stores in IBD patients: A randomized, controlled, evaluator-blind, multicentre study. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(7):838–45. doi: 10.1080/00365520902839667.
  30. Gasche C, Dejaco C, Reinisch W, Tillinger W, Waldhoer T, Fueger GF, Lochs H, Gangl A. Sequential treatment of anemia in ulcerative colitis with intravenous iron and erythropoietin. *Digestion*. 1999;60(3):262–7. doi: 10.1159/000007667.
  31. McCarthy JT, Regnier CE, Loebertmann CL, Bergstralh EJ. Adverse events in chronic hemodialysis patients receiving intravenous iron dextran – a comparison of two products. *Am J Nephrol*. 2000;20(6):455–62. doi: 10.1159/000046199.
  32. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, Ahlmén J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(2):378–82. doi: 10.1093/ndt/gfi253.
  33. КосмоФер® – Инструкция по медицинскому применению препарата. РУ № ЛС-002435-110911. Фармакосмос А/С (Дания).
  34. Koutroubakis IE, Oustamanolakis P, Karakoidas C, Mantzaris GJ, Kouroumalis EA. Safety and efficacy of total-dose infusion of low molecular weight iron dextran for iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2010;55(8):2327–31. doi: 10.1007/s10620-009-1022-y.
  35. Schröder O, Schrott M, Blumenstein I, Jahnel J, Dignass AU, Stein J. A study for the evaluation



- of safety and tolerability of intravenous high-dose iron sucrose in patients with iron deficiency anemia due to gastrointestinal bleeding. *Z Gastroenterol.* 2004;42(8):663–7. doi: 10.1055/s-2004-813106.
36. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, Khalif IL, Stein J, Bokemeyer B, Chohey IV, Gutzwiller FS, Riopel L, Gasche C; FERG Study Group. FERGICor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011;141(3):846–53.e1–2. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.005.
  37. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkova V, Dudar LV, Karnafel W, Garcia LC, Sambuelli AM, D'Haens G, Gasche C. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(5):1182–92. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01744.x.
  38. Aksan A, Isik H, Radeke HH, Dignass A, Stein J. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and tolerability of different intravenous iron formulations for the treatment of iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(10):1303–18. doi: 10.1111/apt.14043.
  39. Zager RA, Johnson AC, Hanson SY, Wasse H. Parenteral iron formulations: a comparative toxicologic analysis and mechanisms of cell injury. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(1):90–103. doi: 10.1053/ajkd.2002.33917.
  40. Монофер® – Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. РУ № ЛП-001499-080916.
  41. Венофер® – Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. РУ П N014041/01-290916. Вифор (Интернэшнл) Инк. (Швейцария).
  42. Reinisch W, Staun M, Tandon RK, Altorjay I, Thilainayagam AV, Gratzner C, Nijhawan S, Thomsen LL. A randomized, open-label, non-inferiority study of intravenous iron isomaltoside 1,000 (Monofer) compared with oral iron for treatment of anemia in IBD (PROCEED). *Am J Gastroenterol.* 2013;108(12):1877–88. doi: 10.1038/ajg.2013.335.
  43. Kulnigg S, Teischinger L, Dejaco C, Waldhör T, Gasche C. Rapid recurrence of IBD-associated anemia and iron deficiency after intravenous iron sucrose and erythropoietin treatment. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(6):1460–7. doi: 10.1038/ajg.2009.114.
  44. Ali M, Rigolosi R, Fayemi AO, Braun EV, Frascino J, Singer R. Failure of serum ferritin levels to predict bone-marrow iron content after intravenous iron-dextran therapy. *Lancet.* 1982;1(8273):652–5. doi: 10.1016/s0140-6736(82)92204-8.
  45. Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7(11):599–610. doi: 10.1038/nrgastro.2010.151.
  46. Oldenburg B, Koningsberger JC, Van Berge Henegouwen GP, Van Asbeck BS, Marx JJ. Iron and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15(4):429–38. doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.00930.x.
  47. Рукавицын ОА, ред. Гематология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 784 с.
  1. Gasche C. Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis.* 2000;6(2):142–50. doi: 10.1097/00054725-200005000-00013.
  2. Gisbert JP, Gomollón F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(5):1299–307. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01846.x.
  3. Ershler WB, Chen K, Reyes EB, Dubois R. Economic burden of patients with anemia in selected diseases. *Value Health.* 2005;8(6):629–38. doi: 10.1111/j.1524-4733.2005.00058.x.
  4. Testa A, Rispo A, Romano M, Riegler G, Selvaggi F, Bottiglieri E, Martorano M, Rea M, Gravina A, Nardone OM, Patturelli M, Pellino G, Miranda A, Caporaso N, Castiglione F. The burden of anaemia in patients with inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis.* 2016;48(3):267–70. doi: 10.1016/j.dld.2015.10.012.
  5. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, Gomollon F, Iqbal T, Katsanos K, Koutroubakis I, Magro F, Savoye G, Stein J, Vavricka S; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2015;9(3):211–22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju009.
  6. World Health Organization (WHO); de Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell ME, editors. *Worldwide Prevalence of Anaemia 1993–2005; WHO Global Database on Anaemia.* Geneva: WHO; 2008 [Internet]. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43894/9789241596657\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43894/9789241596657_eng.pdf).
  7. Beguin Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta.* 2003;329(1–2):9–22. doi: 10.1016/s0009-8981(03)00005-6.
  8. Hansen TM, Hansen NE, Birgens HS, Hølund B, Lorenzen I. Serum ferritin and the assessment of iron deficiency in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1983;12(4):353–9. doi: 10.3109/03009748309099740.
  9. Bregman DB, Morris D, Koch TA, He A, Goodnough LT. Hepcidin levels predict nonresponsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol.* 2013;88(2):97–101. doi: 10.1002/ajh.23354.
  10. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352(10):1011–23. doi: 10.1056/NEJMra041809.
  11. Skikne BS, Punnonen K, Caldron PH, Bennett MT, Rehu M, Gasior GH, Chamberlin JS, Sullivan LA, Bray KR, Southwick PC. Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: a prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index. *Am J Hematol.* 2011;86(11):923–7. doi: 10.1002/ajh.22108.
  12. Tarantino LA, Brilli E, Zambito Y, Giordano G, Equitani F. Sucrosomial Iron®: a new highly bioavailable oral iron supplement. *Blood.* 2015;126(23):4561. doi: 10.1182/blood.V126.23.4561.4561.
  13. Akselrod BA, Balashova EN, Bautin AE, Bak-hovadinov BB, Biryukova LS, Bulanov AY, Bystrykh OA, Vinogradova MA, Galstyan GM, Gaponova TV, Golovkina LL, Gorokhovskiy VS, Eremenko AA, Zhiburt EB, Zhuravel SV, Kokhno AV, Kuzmina LA, Kulabukhov VV, Kupyashov AA, Lubnin AY, Mazurok VA, Menshugin IN, Mineeva NV, Mihailova EA, Nikitin EA, Olovnikova NI, Oshorov AV, Pevtsov DE, Poptsov VN, Rogachevskiy OV, Salimov EL, Titkov KV, Trakhtman PE, Troitskaya VV, Fedorova TA, Fidarova ZT, Tsvetaeva NV, Chzhao AV, Shestakov EF. [Clinical guidelines for red blood cell transfusion]. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology.* 2018;63(4):372–435. Russian. doi: 10.25837/HAT.2019.62.39.006.
  14. Stuklov NI, Basiladze IG, Kovalchuk MS, Pivnik AV, Knyazev OV, Parfenov AI. [New options in management of iron-deficiency syndromes in inflammatory bowel disease]. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;162(2):143–50. Russian. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-143-150.
  15. Gasche C, Waldhoer T, Feichtenschlager T, Male C, Mayer A, Mittermaier C, Petritsch W; Austrian Inflammatory Bowel Diseases Study Group. Prediction of response to iron sucrose in inflammatory bowel disease-associated anemia. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(8):2382–7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.04094.x.
  16. Gasche C, Berstad A, Befrits R, Beglinger C, Dignass A, Erichsen K, Gomollon F, Hjortswang H, Koutroubakis I, Kulnigg S, Oldenburg B, Rampton D, Schroeder O, Stein J, Travis S, Van Assche G. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(12):1545–53. doi: 10.1002/ibd.20285.



17. Schröder O, Mickisch O, Seidler U, de Weerth A, Dignass AU, Herfarth H, Reinshagen M, Schreiber S, Junge U, Schrott M, Stein J. Intravenous iron sucrose versus oral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease – a randomized, controlled, open-label, multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(11):2503–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.00250.x.
18. Toblli JE, Brignoli R. Iron(III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia/review and meta-analysis. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(6A):431–8. doi: 10.1055/s-0031-1296692.
19. Seril DN, Liao J, West AB, Yang GY. High-iron diet: foe or feat in ulcerative colitis and ulcerative colitis-associated carcinogenesis. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(5):391–7. doi: 10.1097/00004836-200605000-00006.
20. Seril DN, Liao J, Yang CS, Yang GY. Systemic iron supplementation replenishes iron stores without enhancing colon carcinogenesis in murine models of ulcerative colitis: comparison with iron-enriched diet. *Dig Dis Sci*. 2005;50(4):696–707. doi: 10.1007/s10620-005-2560-6.
21. Werner T, Wagner SJ, Martínez I, Walter J, Chang JS, Clavel T, Kisling S, Schuemann K, Haller D. Depletion of luminal iron alters the gut microbiota and prevents Crohn's disease-like ileitis. *Gut*. 2011;60(3):325–33. doi: 10.1136/gut.2010.216929.
22. Lazebnik LB, Tkachenko Yel, Oreshko LS, Sitkin SI, Karpov AA, Nemtsov VI, Osipenko MF, Radchenko VG, Fedorov ED, Medvedeva OI, Seliverstov PV, Solov'yeva YeA, Shabanova AA, Zhuravleva MS. [Guidelines for diagnosis and treatment of celiac disease]. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;117(5):3–12. Russian.
23. Elli L, Ferretti F, Branchi F, Tomba C, Lombardo V, Scricciolo A, Doneda L, Roncoroni L. Sucrosomial iron supplementation in anemic patients with celiac disease not tolerating oral ferrous sulfate: a prospective Study. *Nutrients*. 2018;10(3):330. doi: 10.3390/nu10030330.
24. Gómez-Ramírez S, Brilli E, Tarantino G, Muñoz M. Sucrosomial® Iron: A New Generation Iron for Improving Oral Supplementation. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11(4):97. doi: 10.3390/ph11040097.
25. Abbati G, Incerti F, Boarini C, Pileri F, Bocchi D, Ventura P, Buzzetti E, Pietrangelo A. Safety and efficacy of sucrosomial iron in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency anemia. *Intern Emerg Med*. 2019;14(3):423–31. doi: 10.1007/s11739-018-1993-9.
26. Cavill I, Auerbach M, Bailie GR, Barrett-Lee P, Bequin Y, Kaltwasser P, Littlewood T, Macdougall IC, Wilson K. Iron and the anaemia of chronic disease: a review and strategic recommendations. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(4):731–7. doi: 10.1185/030079906X100096.
27. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, Morris D, Acs P, Akright B, Barish C, Bhaskar BS, Smith-Nguyen GN, Butcher A, Koch TA, Goodnough LT. A multicenter, randomized, active-controlled study to investigate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Transfusion*. 2014;54(2):306–15. doi: 10.1111/trf.12289.
28. Lee TW, Kolber MR, Fedorak RN, van Zanten SV. Iron replacement therapy in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency anemia: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2012;6(3):267–75. doi: 10.1016/j.crohns.2011.09.010.
29. Lindgren S, Wikman O, Befrits R, Blom H, Eriksson A, Grännö C, Ung KA, Hjortswang H, Lindgren A, Unge P. Intravenous iron sucrose is superior to oral iron sulphate for correcting anaemia and restoring iron stores in IBD patients: A randomized, controlled, evaluator-blind, multicentre study. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(7):838–45. doi: 10.1080/00365520902839667.
30. Gasche C, Dejaco C, Reinisch W, Tillinger W, Waldhoer T, Fueger GF, Lochs H, Gangl A. Sequential treatment of anemia in ulcerative colitis with intravenous iron and erythropoietin. *Digestion*. 1999;60(3):262–7. doi: 10.1159/000007667.
31. McCarthy JT, Regnier CE, Loebertmann CL, Bergstralh EJ. Adverse events in chronic hemodialysis patients receiving intravenous iron dextran – a comparison of two products. *Am J Nephrol*. 2000;20(6):455–62. doi: 10.1159/000046199.
32. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, Ahlmén J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(2):378–82. doi: 10.1093/ndt/gfi253.
33. CosmoFer® – Instruction for medical use. RU No. LS-002435-110911. *Pharmacosmos A/S (Denmark)*.
34. Koutroubakis IE, Oustamanolakis P, Karakoidas C, Mantzaris GJ, Kouroumalis EA. Safety and efficacy of total-dose infusion of low molecular weight iron dextran for iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2010;55(8):2327–31. doi: 10.1007/s10620-009-1022-y.
35. Schröder O, Schrott M, Blumenstein I, Jahnle J, Dignass AU, Stein J. A study for the evaluation of safety and tolerability of intravenous high-dose iron sucrose in patients with iron deficiency anemia due to gastrointestinal bleeding. *Z Gastroenterol*. 2004;42(8):663–7. doi: 10.1055/s-2004-813106.
36. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, Khalif IL, Stein J, Bokemeyer B, Chohey IV, Gutzwiller FS, Riopel L, Gasche C; FERGI Study Group. FERGI, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;141(3):846–53.e1–2. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.005.
37. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V, Dudar LV, Karnafel W, Garcia LC, Sambuelli AM, D'Haens G, Gasche C. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(5):1182–92. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01744.x.
38. Aksan A, Işık H, Radeke HH, Dignass A, Stein J. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and tolerability of different intravenous iron formulations for the treatment of iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(10):1303–18. doi: 10.1111/apt.14043.
39. Zager RA, Johnson AC, Hanson SY, Wasse H. Parenteral iron formulations: a comparative toxicologic analysis and mechanisms of cell injury. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(1):90–103. doi: 10.1053/ajkd.2002.33917.
40. Monofer® – Instruction for medical use. RU No. LP-001499-080916. *Pharmacosmos A/S (Denmark)*.
41. Venofer® – Instruction for medical use. RU P N014041/01-290916. *Vifor (International) Inc. (Switzerland)*.
42. Reinisch W, Staun M, Tandon RK, Altorjay I, Thilainayagam AV, Gratzner C, Nijhawani S, Thomsen LL. A randomized, open-label, non-inferiority study of intravenous iron isomaltoside 1,000 (Monofer) compared with oral iron for treatment of anemia in IBD (PROCEED). *Am J Gastroenterol*. 2013;108(12):1877–88. doi: 10.1038/ajg.2013.335.
43. Kulnigg S, Teischinger L, Dejaco C, Waldhör T, Gasche C. Rapid recurrence of IBD-associated anemia and iron deficiency after intravenous iron sucrose and erythropoietin treatment. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(6):1460–7. doi: 10.1038/ajg.2009.114.
44. Ali M, Rigolosi R, Fayemi AO, Braun EV, Frascino J, Singer R. Failure of serum ferritin levels to predict bone-marrow iron content after intravenous iron-dextran therapy. *Lancet*. 1982;1(8273):652–5. doi: 10.1016/s0140-6736(82)92204-8.
45. Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(11):599–610. doi: 10.1038/nrgastro.2010.151.
46. Oldenburg B, Koningsberger JC, Van Berge Henegouwen GP, Van Asbeck BS, Marx JJ. Iron and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(4):429–38. doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.00930.x.
47. Rukavitsyn OA, editor. [Gematology: National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 784 p. Russian.



# Anemia in inflammatory bowel diseases: the approaches to its diagnosis, treatment and prevention

I.V. Gubonina<sup>1</sup> • O.B. Shchukina<sup>2</sup> • N.I. Stuklov<sup>3</sup> • T.V. Gaponova<sup>4</sup> • D.I. Abdulganieva<sup>5,6</sup> • O.V. Knyazev<sup>7</sup> • N.S. Gubonina<sup>8</sup>

Anemia is a frequent systemic complication and extra-intestinal manifestation of inflammatory bowel diseases (IBD). Despite significant progress in IBD treatment, late diagnosis and insufficient correction of concomitant anemia remain a problem in routine clinical practice. The review describes the main pathophysiological mechanisms of IBD-associated anemia, such as iron deficiency, chronic inflammation (anemia of chronic disease) and B<sub>12</sub> and B<sub>9</sub> deficiencies. The authors highlight the main diagnostic principles of these conditions, present the strategy for their differential diagnosis, describe the state-of-the-art approaches to the correction of iron-deficient anemia in IBD, and delineate the role of oral and parenteral medications for replacement therapy. Optimal treatment goals and prevention methods of an iron-deficient condition are given. Special attention is focused on the principles on red cell mass transfusions in acute massive blood loss. The authors describe the main differentiating features of anemia of chronic disease and its treatment in IBD patients with various grades of the inflammation. The paper contains

the indications and treatment regimens for B<sub>12</sub>- and foliate-deficient anemia with consideration of the IBD course. The authors of the article are members of the Working Group of the Russian Society on the study of IBD and believe that the literature analysis performed would allow for its use to issue the Russian clinical guidelines on the management of patients with anemia in ulcerative colitis and Crohn's disease.

**Key words:** anemia diagnosis, iron-deficient anemia, anemia of chronic disease, inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, treatment of anemia

**For citation:** Gubonina IV, Shchukina OB, Stuklov NI, Gaponova TV, Abdulganieva DI, Knyazev OV, Gubonina NS. Anemia in inflammatory bowel diseases: the approaches to its diagnosis, treatment and prevention. Almanac of Clinical Medicine. 2019;47(8):721–32. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-078.

Received 13 December 2019; revised 18 December 2019; accepted 20 December 2019; published online 27 December 2019

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

## Authors' contributions

I.V. Gubonina, N.I. Stuklov, the paper concept and design, literature search and analysis, data management, text writing and editing, final approval of the manuscript; O.B. Shchukina, T.V. Gaponova, D.I. Abdulganieva, O.V. Knyazev, the paper concept and design, literature search and analysis, data management, text writing and editing; N.S. Gubonina, literature search and analysis, data management. All the authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

**Irina V. Gubonina** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy No. 2 (Postgraduate Training)<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6302-7767>  
✉ 6A Akademika Lebedeva ul., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation. Tel.: +7 (812) 271 26 11. E-mail: giv70@bk.ru

**Oksana B. Shchukina** – MD, PhD, Head of the Municipal Center for Diagnostics and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases, Municipal Clinical Hospital No. 31; Associate Professor, Chair of Family Medicine<sup>2</sup>. E-mail: burmao@gmail.com

**Nikolai I. Stuklov** – MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy with Courses of Endocrinology, Hematology and Clinical Laboratory Diagnostics, Medical Institute<sup>3</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4546-1578>. E-mail: stuklovn@gmail.com

**Tatiana V. Gaponova** – MD, PhD, Deputy Director, Head of Transfusion Service<sup>4</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9684-5045>; ResearcherID: M-6017-2014. E-mail: gentech@nm.ru

**Diana I. Abdulganieva** – MD, PhD, Professor, Chief of the Therapeutic Clinic<sup>5</sup>; Head of the Chair of Hospital Therapy<sup>6</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>. E-mail: diana\_s@mail.ru

**Oleg V. Knyazev** – MD, PhD, Head of the Department of Inflammatory Bowel Diseases<sup>7</sup>. E-mail: o.knyazev@mknc.ru

**Nadezhda S. Gubonina** – MD, Clinical Ordinator, Chair of Internal Diseases<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6A Akademika Lebedeva ul., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

<sup>2</sup> Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

<sup>3</sup> Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); 6 Miklukho-Maklaya ul., Moscow, 117198, Russian Federation

<sup>4</sup> National Research Center for Hematology; 4 Novyy Zykovskiy proezd, Moscow, 125167, Russian Federation

<sup>5</sup> Republican Clinical Hospital, Department of Health of the Republic of Tatarstan; 138 Orenburgskiy trakt, Kazan, 420064, Russian Federation

<sup>6</sup> Kazan State Medical University; 49 Butlerova ul., Kazan, 420012, Russian Federation

<sup>7</sup> Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation

<sup>8</sup> Almazov National Medical Research Centre; 2 Akkuratova ul., Saint Petersburg, 197341, Russian Federation



Клиническое наблюдение

# Рак червеобразного отростка. Дифференциальный диагноз на примере разбора клинического наблюдения

Сташук Г.А.<sup>1</sup> • Дуброва С.Э.<sup>1</sup> • Смирнова Д.Я.<sup>2</sup>

**Сташук Галина Александровна** – д-р мед. наук, заведующая рентгенологическим отделением № 2, профессор кафедры лучевой диагностики факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1058-0611>. E-mail: stashukmoniki@mail.ru

**Дуброва Софья Эриковна** – канд. мед. наук, врач-рентгенолог отделения компьютерной и магнитно-резонансной томографии рентгенологического отдела, ассистент кафедры лучевой диагностики факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8809-1629>. E-mail: dubrova.sofya@gmail.com

**Смирнова Дарья Яковлевна** – врач-рентгенолог рентгенологического отделения<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0128-7977>  
✉ 141301, Московская область, г. Сергиев Посад, Новоулицское шоссе, 62А, Российская Федерация. Тел.: +7 (496) 540 12 03. E-mail: d-ya-sm@yandex.ru

Первичный рак червеобразного отростка – одно из самых редких злокачественных заболеваний. Его частота составляет 0,5% от всех форм рака толстой кишки и не превышает сотых долей процента от всех удаленных червеобразных отростков. Заболевание не имеет специфических признаков и может имитировать течение острого аппендицита, его осложнений или патологию придатков матки. Обычно диагностируется после оперативного лечения по результатам патоморфологического исследования. В статье описано клиническое наблюдение пациентки 58 лет с опухолью червеобразного отростка. Первично новообразование было расценено как аппендикулярный инфильтрат, а при повторной госпитализации проводилась дифференциальная диагностика между опухолью придатков матки и мукоцеле аппендикса. По результатам гистологического исследования выявлена слизистая аденокарцинома (G1) червеобразного отростка с прорастанием в стенку подвздошной кишки. Диагностика этой патологии вызывает трудности даже у подготовленных специалистов при использовании полного комплекса лучевых методов исследования, которые обеспечивают получение

дополнительных данных, существенно добавляя информацию к клинко-лабораторному обследованию. Несмотря на редкость встречаемости рака червеобразного отростка, он должен быть включен в дифференциально-диагностический ряд. В статье приведена характеристика основ дифференциальной диагностики с учетом онкологической настороженности в отношении рака аппендикса. Знание особенностей диагностики в дооперационном периоде этого редко встречающегося заболевания будет полезно практикующему специалисту.

**Ключевые слова:** рак червеобразного отростка, аппендикулярный инфильтрат, рак яичников

**Для цитирования:** Сташук ГА, Дуброва СЭ, Смирнова ДЯ. Рак червеобразного отростка. Дифференциальный диагноз на примере разбора клинического наблюдения. Альманах клинической медицины. 2019;47(8):733–9. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-070.

Поступила 19.11.2019, доработана 21.11.2019, принята к печати 26.11.2019, опубликована онлайн 09.12.2019

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ МО «Сергиево-Посадская районная больница»; 141301, Московская область, г. Сергиев Посад, Новоулицское шоссе, 62А, Российская Федерация

**А**ппендикулярные новообразования встречаются редко и в большинстве случаев обнаруживаются случайно во время операции по поводу острого аппендицита или его осложнений [1]. Частота встречаемости первичного рака червеобразного отростка составляет сотые доли процента от всех удаленных червеобразных отростков [2]. Обычно пациент поступает в хирургическое отделение с подозрением на аппендицит или его осложнение (аппендикулярный инфильтрат), мукоцеле или грыжу. У женщин наибольшие трудности возникают при дифференциальной диагностике с опухолью яичников. Жалобы пациентов неспецифические, проявляются в виде дискомфорта и тянущей боли в правой половине живота. Диагностические мероприятия при такой клинической картине не всегда помогают достоверно провести дифференциальный диагноз. Достаточно часто рак червеобразного отростка диагностируется после оперативного лечения по результатам гистологического исследования удаленного аппендикса. Чаще всего выявляется нейроэндокринная опухоль, значительно реже – аденокарцинома, которая, как и рак ободочной кишки, обладает выраженным инвазивным ростом, имеет лимфогенный и имплантационный пути метастазирования, распространяется на расположенные рядом органы брюшной полости и малого таза, а также может осложняться карциноматозом брюшины.

Методы медицинской визуализации в диагностике и дифференциальной диагностике заболеваний аппендикса имеют достаточно ограниченное применение. Рентгенография органов брюшной полости лишь позволяет исключить кишечную непроходимость из дифференциально-диагностического ряда. При анализе изображений, полученных при ультразвуковом исследовании (УЗИ), компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), не наблюдается достоверных признаков рака червеобразного отростка. При обнаружении расширенного и заполненного содержимым аппендикса на КТ или МРТ органов брюшной полости требуется настороженность в отношении опухоли червеобразного отростка.

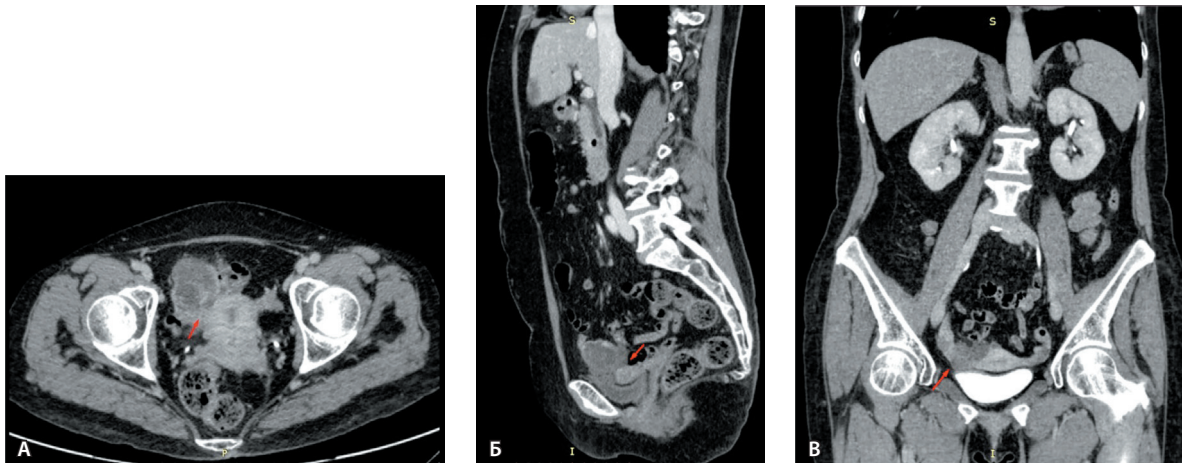
Приводим собственное клиническое наблюдение.

### Клиническое наблюдение

Пациентка Н. 58 лет впервые поступила в хирургическое отделение Сергиево-Посадской районной больницы в июле 2018 г. по экстренным показаниям с жалобами на ноющую, давящую боль внизу живота,

в большей степени справа, без иррадиации. Признаков диспепсии не отмечала. Из анамнеза известно, что заболела остро за два дня до обращения, когда отметила нарастающие боли в животе без видимых причин. Лихорадки не было. Объективно: при пальпации живот не напряжен, болезненный в правой подвздошной области. При анализе лабораторных данных (общий анализ крови, мочи) при поступлении в крови выявлено повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 24 мм/ч, в остальном без особенностей. При осмотре гинеколога в области придатков справа пальпировалось образование до 5 см в диаметре, умеренно болезненное; заподозрено образование правого яичника, назначен анализ крови на СА-125, который составил 5,9 Ед/мл (в пределах нормальных значений). За время нахождения в стационаре проводилось обследование (в том числе УЗИ органов брюшной полости и малого таза), в результате которого было установлено наличие инфильтрата в правой подвздошной области, в остальном без особенностей. По данным ректороманоскопии заподозрен спаечный процесс в брюшной полости. В качестве уточняющего метода была выполнена КТ органов брюшной полости и малого таза с внутривенным введением контрастного препарата, по результатам которой выявлено образование в правой подвздошной области с нечеткими контурами, примерными размерами 30 × 36 × 42 мм, границы которого было трудно дифференцировать от прилежащих петель слепой и подвздошной кишки, правых придатков матки. Данное образование было расценено как аппендикулярный инфильтрат правой подвздошной области. За время наблюдения в стационаре отмечено ускорение СОЭ до 58 мм/ч, в остальном по лабораторным показателям без особенностей. После проведения курса консервативной терапии в течение 15 дней, стабилизации клинических (уменьшение инфильтрата в размерах в 2 раза по данным УЗИ) и лабораторных данных пациентка выписана на амбулаторное наблюдение с диагнозом «аппендикулярный инфильтрат». Оперативное лечение было отложено в связи с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

После коррекции заболевания сердечно-сосудистой системы и стабилизации состояния в мае 2019 г. поступила в хирургическое отделение Сергиево-Посадской районной больницы в плановом порядке для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения. Активных жалоб не предъявляла. В лабораторных анализах при поступлении СОЭ до 25 мм/ч, в остальном без особенностей. Контроль уровня СА-125 повторно не проводился. В плане дообследования выполнена колоноскопия под внутривенной седацией, эндоскоп введен на 30 см в нижнюю треть сигмы, дальше пройти технически не удалось, сигмовидная кишка фиксирована. В осмотренных



**Рис. 1.** Компьютерные томограммы органов брюшной полости и малого таза (мягкотканное окно) с внутривенным контрастированием. **А** – аксиальная проекция (отсроченная фаза), **Б** – реконструкция в сагиттальной проекции (венозная фаза), **В** – реконструкция в корональной проекции (отсроченная фаза). В проекции правых придатков матки лоцируется дополнительное объемное образование неправильно округлой формы с нечеткими неровными контурами с утолщенными стенками, накапливающим контрастный препарат по патологическому типу. Стрелкой отмечено взаимоотношение образования с маткой в разных плоскостях

отделах органической патологии не выявлено. Заподозрены спаечный процесс в брюшной полости, долихосигма.

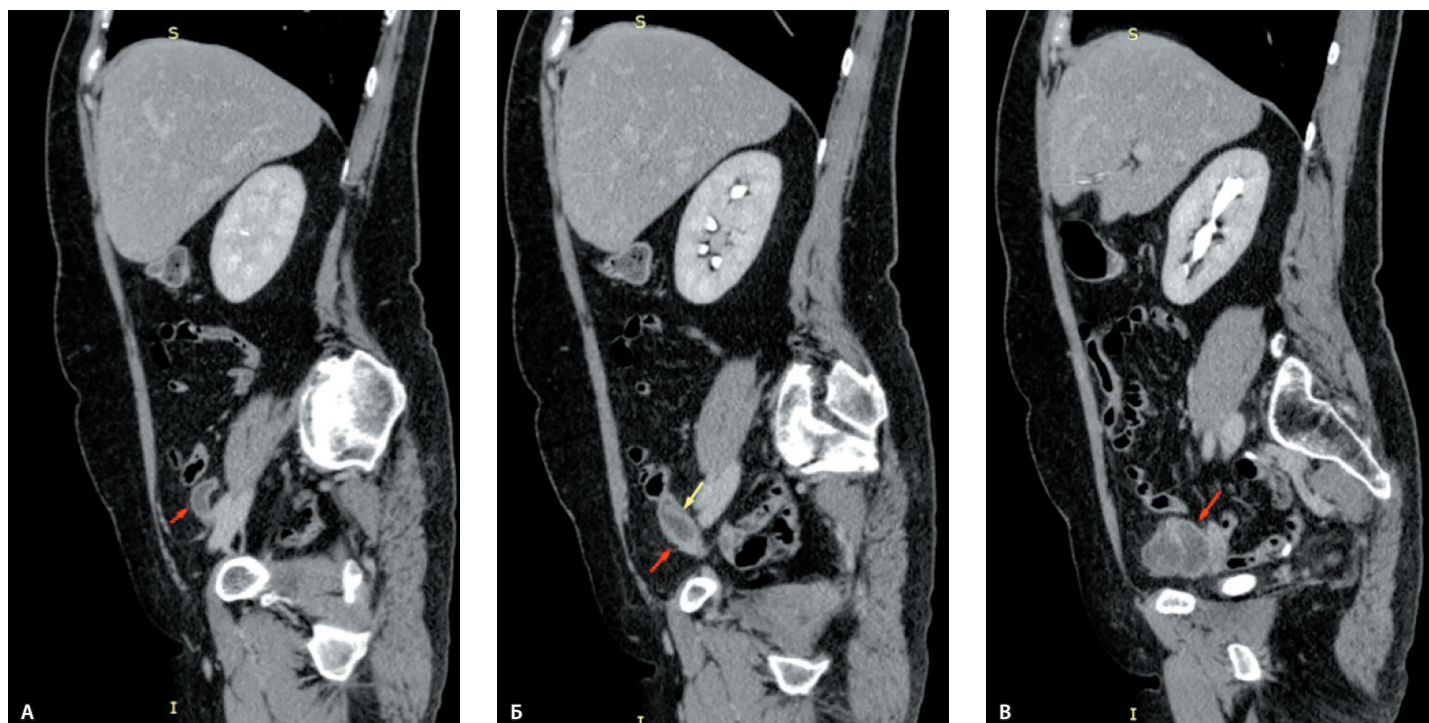
При контрольном УЗИ органов брюшной полости, малого таза отмечено наличие инфильтрата в полости малого таза за мочевым пузырем, имеющего связь с кишкой, был заподозрен неопластический процесс. Выполнена контрольная КТ органов брюшной полости и малого таза с внутривенным введением контрастного препарата. Исследование вызвало трудности в формулировании заключения у врача-рентгенолога районной больницы, было отмечено, что в полости малого таза определяется объемное образование, связанное с дном и правым ребром тела матки, которое прилежит к петлям тонкой кишки, а также к правой наружной подвздошной артерии. Было заподозрено образование толстой кишки, исследование направлено на консультацию в Центр второго мнения в МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

С учетом мнения эксперта выявлено следующее: в полости малого таза в проекции правых придатков матки определяется дополнительное объемное образование неправильно округлой формы с нечеткими неровными контурами со следующими примерными размерами: фронтальный – 4,8 см, передне-задний – 4,7 см, вертикальный – 3,5 см. Образование преимущественно пониженной плотности, стенки его утолщены. При внутривенном контрастном усилении зафиксировано умеренное накопление контрастного препарата центральной частью патологического образования к отсроченной фазе, однако дельта накопления контраста между нативной и отсроченной фазой не

превышала 11 ед. НУ. Стенки образования значительно накапливали контрастный препарат от нативной фазы к отсроченной с разницей в плотности до 58 ед. НУ. Образование интимно прилежало к верхушке слабо наполненного мочевого пузыря в правых отделах (границы между ними четко не прослеживались), а также ко дну матки, правому яичнику, маточной трубе и петлям тонкой кишки. Кроме того, к образованию интимно прилежал неравномерно утолщенный до 18 мм по короткому диаметру типично расположенный извитой червеобразный отросток, который в дистальных отделах был подпаян к образованию.

В заключении предполагалось объемное образование в области правого яичника и маточной трубы, проводилась дифференциальная диагностика рака яичника и маточной трубы с мукоцеле аппендикса (рис. 1).

Пациентка оперирована, в малом тазу обнаружен воспалительный инфильтрат, в который вовлечены задняя стенка мочевого пузыря, тонкая кишка, верхушка червеобразного отростка. В ходе оперативного вмешательства инфильтрат отделен от задней стенки мочевого пузыря без нарушения целостности его стенки. При дальнейшем осмотре визуализирована верхушка червеобразного отростка с признаками хронического воспаления, которая была утолщенной, плотной, с инвазией в стенку тонкой кишки на расстоянии 50 см от слепой кишки. Просвет тонкой кишки был сужен наполовину. Патологических лимфатических узлов в брыжейке тонкой кишки по ходу правой ободочной кишки и толсто-тонкокишечных сосудов не определялось. Ситуация расценена как воспалительный процесс с периабсцессом и инвазией в тонкую кишку.



**Рис. 2.** Компьютерные томограммы органов брюшной полости и малого таза (мягкотканное окно) с внутривенным контрастированием. Реконструкции в сагиттальной проекции, отсроченная фаза контрастирования. На уровне средней трети аппендикса задняя стенка его неравномерно утолщена, инфильтрирована с визуализацией внутрипросветного мягкотканного образования. Демонстрирование хода червеобразного отростка (красная стрелка) в верхней (А), средней (Б) и нижней (В) третях. Мягкотканый внутрипросветный компонент отмечен желтой стрелкой (Б)

Выполнены резекция тонкой кишки единым блоком и аппендэктомия.

По результатам гистологического исследования выявлена слизистая аденокарцинома (G1) червеобразного отростка с прорастанием в стенку подвздошной кишки до слизистой оболочки.

Учитывая расхождение данных КТ, оперативного вмешательства и гистологического исследования, мы ретроспективно проанализировали данные предоперационной КТ органов брюшной полости и малого таза.

В дополнение к вышеописанному следует отметить, что стенки червеобразного отростка в средней и нижней трети были неравномерно утолщены и значительно накапливали контрастный препарат, максимально в отсроченную фазу (дельта накопления составила не менее 48 ед. НУ).

На уровне средней трети червеобразного отростка наблюдалась неравномерно утолщенная инфильтрированная задняя его стенка с визуализацией внутрипросветного мягкотканного образования. Границы между нижней третью червеобразного отростка и дополнительным объемным образованием не выявлено (рис. 2).

## Обсуждение

Выявление опухолей червеобразного отростка представляет собой сложную диагностическую задачу во всем мире. Нейроэндокринные новообразования аппендикса встречаются достаточно редко и в большинстве случаев имеют благоприятный прогноз, но могут рецидивировать спустя продолжительное время с момента обнаружения; диагностируются случайно при аппендэктомии [3]. Иногда злокачественное новообразование червеобразного отростка удается выявить с помощью колоноскопии: описан случай, в котором опухоль лоцировалась у отверстия червеобразного отростка, по результатам гистологического исследования был установлен перстневидноклеточный рак аппендикса [4]. Аденокарцинома червеобразного отростка также чаще выявляется случайно во время операции по поводу острого аппендицита, и верифицировать ее возможно только при гистологическом исследовании. Однако если проявлять онкологическую настороженность в отношении данного заболевания, необходимо поставить его в дифференциальный ряд с другими наиболее часто встречающимися



## Основы дифференциальной диагностики аппендикулярного инфильтрата, рака яичников, рака червеобразного отростка

| Критерий                                                                        | Аппендикулярный инфильтрат                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Рак яичников                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Рак червеобразного отростка                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Клинико-анамнестический фактор                                               | Осложняет течение острого аппендицита, проявляется на 2–4-е сутки от начала основного заболевания                                                                                                                                                                                                                                                                                | Обращение в основном на поздних стадиях с неспецифическими жалобами на слабость, утомляемость, одышку, а также боли и увеличение живота в размерах, снижение темпа диуреза, запоры.<br>Уточнение анамнеза – рак яичников у родственников, злокачественные новообразования других локализаций, нарушение менструальной функции | Неспецифические жалобы на боли в животе, иногда – в правой поясничной области, редко – на наличие пальпируемого образования                                                                                                                                                                                                                                            |
| 2. Данные физикального обследования, общие принципы                             | В зависимости от вида инфильтрата: плотный – можно пропальпировать, рыхлый – при осмотре обнаружить затруднительно. У пациентов с рыхлым инфильтратом в большинстве случаев выявляется положительный симптом Щёткина – Блюмберга [6]                                                                                                                                             | При бимануальном ректовагинальном исследовании возможно пропальпировать объемное образование в проекции придатков матки, при распространенном процессе тело матки с опухолево-измененными придатками пальпируется единым конгломератом                                                                                        | Исходя из особенностей расположения отростка и связанных с ним изменений можно при бимануальном влагалищном исследовании пропальпировать объемное образование, однако такая диагностика специфичной не является. При осложнениях рака атипично расположенного отростка (псевдомиксоматоз) образование можно пропальпировать, в том числе и в правой поясничной области |
| 3. Диагностика                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 3.1. Лабораторные методы                                                        | Специфических маркеров нет (косвенные признаки – определение уровня лейкоцитов с нейтрофилами в общем анализе крови как показателя эндогенной интоксикации)                                                                                                                                                                                                                      | Определение уровня СА-125 (не обладает адекватной специфичностью и чувствительностью при скрининге) [7]                                                                                                                                                                                                                       | Специфических маркеров нет (косвенные признаки – определение уровня лейкоцитов с нейтрофилами в общем анализе крови для исключения эндогенной интоксикации; повышение СОЭ)                                                                                                                                                                                             |
| 3.2. Лучевые методы                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 3.2.1. УЗИ органов брюшной полости, малого таза                                 | Эффективно только при типичной локализации аппендикса. Позволяет визуализировать инфильтрат в правой подвздошной области, а также уточнить особенности строения рыхлого и плотного инфильтрата, дифференцировать их между собой при трудностях физикального обследования. Предоставляет возможность исследовать аппендикс (при рыхлом инфильтрате, при плотном – затруднительно) | При исследовании органов малого таза возможно выявление дополнительных объемных образований в проекции яичников, представленных солидным, кистозно-солидным компонентом, одно- или двусторонних, с наличием перегородок и папиллярных разрастаний, с определяемым при ЦДК кровотоком                                          | Позволяет определить локализацию инфильтратов – в правой подвздошной области, в полости малого таза исходя из расположения аппендикса, а может не позволить определить изменений вовсе                                                                                                                                                                                 |
| 3.2.2. КТ органов брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием | Для дифференциальной диагностики плотного инфильтрата с опухолью, уточнения локализации червеобразного отростка (чаще располагается в центре инфильтрата)                                                                                                                                                                                                                        | Более детальная оценка контура образования, степени вовлеченности в процесс соседних органов и тканей, уточнение наличия вторичных изменений в органах брюшной полости, брюшине, лимфоузлах, костях скелета. Уточнение объемов асцита при его наличии                                                                         | Уточнение расположения червеобразного отростка, его размеров, формы, контуров, накопления контрастного препарата его стенками, дополнительных образований, с ним связанных, взаиморасположения отростка с соседними органами и тканями, связи его с брюшиной. Однако данные параметры не всегда могут быть выявлены и достоверно трактованы                            |
| 3.2.3. МРТ органов малого таза                                                  | Не является методом выбора                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Метод выбора: позволяет исследовать внутреннюю структуру образования, выявить прямые и косвенные критерии злокачественности объемного образования яичников                                                                                                                                                                    | Нет данных                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 3.3. Диагностическая лапароскопия                                               | Направлена на поиск червеобразного отростка и его изменений – в частности, диагностика острого аппендицита, осложненного развитием рыхлого инфильтрата, в сомнительных случаях; проведение дифференциальной диагностики с гинекологической патологией, верификация изменений у пациентов с избыточной массой тела                                                                | После УЗИ, МРТ органов малого таза при выявлении критериев злокачественности объемного образования яичников, используется для срочного гистологического исследования удаленных придатков или биопсийного материала, а также для определения сопутствующей патологии, степени резектабельности опухоли [8]                     | Недостаточно данных, имеет смысл при невозможности установления другими методами локализации аппендикса и изменений, происходящих с ним                                                                                                                                                                                                                                |

КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, УЗИ – ультразвуковое исследование, ЦДК – цветное доплеровское картирование



патологическими состояниями в этой области. Большое значение имеет расположение червеобразного отростка. В нашем случае он занимал нисходящее положение, при ретроспективном анализе данных КТ удалось отследить его ход и сопоставить изменения с результатами гистологического заключения. Следует также принимать во внимание в большинстве случаев достаточно высокую степень ослизненности рака аппендикса.

В литературе описан случай, когда у пациента с жалобами на наличие опухолевого образования в правой поясничной области, впоследствии распространившегося на правую подвздошную область и боковую стенку живота, при люмботомии забрюшинно справа была обнаружена полость, заполненная желеобразными массами, с наличием затеков к пупку и в область малого таза. При гистологическом исследовании выявлена аденокарцинома со слизееобразованием. Когда в раннем послеоперационном периоде была проведена лапароскопия, не выявившая аппендикс в брюшной полости, заподозрено его забрюшинное расположение и выставлен диагноз рака забрюшинно расположенного червеобразного отростка, осложнившегося псевдомиксоматозом забрюшинного пространства [5].

Наиболее часто в повседневной работе хирурги, гинекологи, а вместе с ними и специалисты лучевой диагностики при наличии объемного образования в правой подвздошной области и правых отделах полости малого таза дифференцируют аппендикулярный инфильтрат и объемные образования правого яичника. Основы

дифференциальной диагностики этих состояний с учетом онкологической настороженности в отношении рака аппендикса приведены в таблице.

## Заключение

Дифференциальная диагностика рака червеобразного отростка затруднительна по разным причинам, главной из которых признается очень низкая встречаемость данной патологии и, соответственно, ее недостаточная изученность.

На примере вышеописанного клинического случая мы продемонстрировали тактику ведения пациента с инфильтратом в правой подвздошной области в районной больнице, выявили недочеты на этапе медицинской визуализации и проанализировали ошибки на некоторых этапах лучевой диагностики. Таким образом, считаем необходимым при подозрении на инфильтрат в правой подвздошной области, в правых отделах малого таза при проведении компьютерной томографии органов брюшной полости, малого таза с внутривенным введением контрастного препарата внимательно оценивать состояние червеобразного отростка, описывать все изменения в его проекции. При неясности рекомендованы дополнительные методы исследования, в частности, магнитно-резонансная томография органов малого таза, брюшной полости с динамическим внутривенным контрастным усилением. Онкологическая настороженность в плане заболеваний червеобразного отростка при неопределенности клинко-инструментальных данных должна присутствовать постоянно. ☞

## Дополнительная информация

### Согласие пациента

Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации и материалов компьютерного томографического исследования в журнале «Альманах клинической медицины».

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Участие авторов

Г.А. Сташук – концепция и план статьи, поисково-аналитическая работа, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; С.Э. Дуброва – консультирование исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, анализ литературы, редактирование текста; Д.Я. Смирнова – обсуждение и описание клинического наблюдения, оформление рисунков компьютерного томографического исследования и таблицы, поиск и анализ литературы, обработка исходного материала, редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Литература / References

1. Karande GY, Chua WM, Yiin RSZ, Wong KM, Hedgire S, Tan TJ. Spectrum of computed tomography manifestations of appendiceal neoplasms: acute appendicitis and beyond. Singapore Med J. 2019;60(4):173–82. doi: 10.11622/smedj.2019035.
2. Asare EA, Compton CC, Hanna NN, Kosinski LA, Washington MK, Kakar S, Weiser MR, Overman MJ. The impact of stage, grade, and mucinous histology on the efficacy of systemic chemotherapy in adenocarcinomas of the appendix: Analysis of the National Cancer



Data Base. Cancer. 2016;122(2):213–21. doi: 10.1002/cncr.29744.

3. Lousberg L, Collignon J, Detry O. Appendiceal neuroendocrine neoplasms: incidentaloma or something we should worry about? *Curr Opin Gastroenterol*. doi: 10.1097/MOG.0000000000000597. Forthcoming 2019.
4. Nakajima Y, Kajiwara A, Sakaki M, Otoyama Y, Nishihara S, Suzuki N, Usami T, Nakatani S, Wang T, Yoshida H. Primary appendiceal signet ring cell carcinoma: a case report. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 2019;116(11):927–33. Japanese. doi: 10.11405/nisshoshi.116.927.
5. Поддубская ЕВ, Комов ДВ, Хайленко ВА, Нечипай АМ, Цихисели ГР, Нечушкин МИ, Суцихина МЛ, Морозова СЮ. Рак черве-

образного отростка. Вопросы диагностики и лечения. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 1992;3(1):50–5. [Poddubskaya EV, Komov DV, Khailenko VA, Nechipay AM, Chisely GR, Nechushkin ML, Suschikhina ML, Morozova SYu. Cancer of Vermiform Process. Diagnosis and Treatment Problems. *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center*. 1992;3(1):50–5. Russian.]

6. Майстренко НА, Ромащенко ПН, Ягин МВ. Аппендикулярный инфильтрат: диагностика и лечебная тактика. Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2016;175(5): 57–62. doi: 10.24884/0042-4625-2016-175-5-57-62. [Maistrenko NA, Romashchenko PN, Yagin MV. Appendiceal mass: diagnostics

and treatment strategy. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2016;175(5):57–62. Russian. doi: 10.24884/0042-4625-2016-175-5-57-62.]

7. Nebgen DR, Lu KH, Bast RC Jr. Novel Approaches to Ovarian Cancer Screening. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(8):75. doi: 10.1007/s11912-019-0816-0.
8. Хаджимба АС. Показания к диагностической лапароскопии на различных этапах лечения больных раком яичников. Сибирский онкологический журнал. 2016;15(6):61–5. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-6-61-65. [Khadzhimba A.S. Indications for diagnostic laparoscopy in various stages of treatment of patients with ovarian cancer. *Siberian journal of oncology*. 2016;15(6):61–5. Russian. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-6-61-65.]

## Appendiceal cancer: the differential diagnosis of a clinical case

G.A. Stashuk<sup>1</sup> • S.E. Dubrova<sup>1</sup> • D.Ya. Smirnova<sup>2</sup>

The primary appendiceal cancer is one of the rarest malignancies. Its counts for 0.5% of all colon cancer and does not exceed few bips in all surgically removed appendices. The disease does not have specific signs. It can imitate acute appendicitis, its complications, or a disease of uterine appendages. The appendiceal cancer is commonly diagnosed during pathomorphological investigation after surgery. A clinical case of a 58-year-old female patient with a tumor of the appendix is presented in the paper. Initially the tumor was thought to be an appendicular infiltrate. During the patient's second hospitalization a differential diagnosis between a uterine appendages tumor and appendicular mucocoele was performed. The histological examination identified mucosal adenocarcinoma (G1) of the appendix with invasion into the ileum wall. With the full range of radiation diagnostics that provides additional information to clinical assessment and laboratory

work-up it is challenging even for practitioners to diagnose the disease. Despite the rare frequency of appendiceal cancer, it should be included into the list for differential diagnosis. The paper presents the basics of the differential diagnosis with special emphasis on the awareness of this disease. The knowledge of specifics of its pre-operative diagnosis could be useful to practitioners.

**Key words:** appendiceal cancer, appendicular infiltration, ovarian cancer

**For citation:** Stashuk GA, Dubrova SE, Smirnova DYa. Appendiceal cancer: the differential diagnosis of a clinical case. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(8):733–9. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-070.

Received 19 November 2019; revised 21 November 2019; accepted 26 November 2019; published online 9 December 2019

**Galina A. Stashuk** – MD, PhD, Head of the Department of Roentgenology No. 2; Professor, Chair of Radiation Diagnostics, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1058-0611>. E-mail: [stashukmoniki@mail.ru](mailto:stashukmoniki@mail.ru)

**Sofia E. Dubrova** – MD, PhD, Radiologist, Department of Roentgenology; Assistant, Chair of Radiation Diagnostics, Postgraduate Training Faculty<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8809-1629>. E-mail: [dubrova.sofya@gmail.com](mailto:dubrova.sofya@gmail.com)

**Daria Ya. Smirnova** – MD, Radiologist, Department of Roentgenology<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0128-7977>  
✉ 62A Novouglichscoe shosse, Sergiyev Posad, Moscow Region, 141301, Russian Federation. Tel.: +7 (496) 540 12 03. E-mail: [d-ya-sm@yandex.ru](mailto:d-ya-sm@yandex.ru)

### Informed consent statement

The patient has voluntarily signed his informed consent for the publication of his personal medical information and computed tomography data in the Almanac of Clinical Medicine.

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

### Authors' contributions

G.A. Stashuk, the paper concept and design, literature search and analysis, text editing, approval of the final version of the manuscript; S.E. Dubrova, advice on the study, data collection and management, analysis of the results, literature analysis, text editing; D.Ya. Smirnova, description and discussion of the clinical case, preparation of the computed tomography images and table, literature search and analysis, data management, text editing. All the authors have made their significant contributions into the study conduct and article writing, have read and approved the final version of the manuscript before the publication.

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

<sup>2</sup> Sergiyev Posad Regional Hospital; 62A Novouglichscoe shosse, Sergiyev Posad, Moscow Region, 141301, Russian Federation



Клиническое наблюдение

# Клинический случай этапной коррекции осложнений со стороны грудной стенки после комбинированного лечения рака молочной железы

Корымасов Е.А.<sup>1,2</sup> • Медведчиков-Ардия М.А.<sup>1,2</sup> • Бенян А.С.<sup>1,2</sup>

**Корымасов Евгений Анатольевич** – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии<sup>1</sup>; заведующий кафедрой хирургии, директор Института профессионального образования<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9732-5212>  
✉ 443079, г. Самара, ул. Гагарина, 37–34, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (927) 608 00 41.  
E-mail: [korymasov@mail.ru](mailto:korymasov@mail.ru)

**Медведчиков-Ардия Михаил Александрович** – канд. мед. наук, врач торакальный хирург отделения торакальной хирургии<sup>1</sup>, ассистент кафедры хирургии Института профессионального образования<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8884-1677>

**Бенян Армен Сисакович** – д-р мед. наук, главный врач<sup>1</sup>, доцент кафедры хирургии<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4371-7426>

Постлучевой остеомиелит грудины как осложнение комплексного лечения рака молочной железы – достаточно редкое явление. Лечение данной категории пациентов, как правило, занимаются уже не онкологи, а гнойные и торакальные хирурги. В статье дано описание клинического наблюдения успешного лечения хронического постлучевого остеомиелита грудины, развившегося у женщины 52 лет спустя 2 года после радикальной мастэктомии по поводу рака молочной железы и комбинированного лечения. В результате длительного этапного лечения и проведенных оперативных вмешательств больная была выписана с выздоровлением. Инфекционный процесс удалось купировать с помощью дебридмента раны и использования вакуум-ассистированных повязок. Реконструктивно-восстановительный этап включал применение лоскута из большой грудной мышцы. Несмотря на то что лечение постлучевого остеомиелита грудины укладывается в общепризнанный алгоритм оказания хирургической помощи

больным с инфекционным процессом в области передней грудной стенки, на каждом из этапов оказания помощи хирург может столкнуться с трудностями, которые обусловлены патологическим воздействием ионизирующего излучения.

**Ключевые слова:** постлучевой остеомиелит грудины, вакуум-ассистированные повязки, миопластика грудной стенки

**Для цитирования:** Корымасов ЕА, Медведчиков-Ардия МА, Бенян АС. Клинический случай этапной коррекции осложнений со стороны грудной стенки после комбинированного лечения рака молочной железы. Альманах клинической медицины. 2019;47(8):740–4. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-076.

Поступила 29.11.2019; доработана 12.12.2019; принята к публикации 17.12.2019; опубликована онлайн 27.12.2019

<sup>1</sup> ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина»; 443095, г. Самара, ул. Ташкентская, 159, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, Российская Федерация

**П**остлучевой остеомиелит грудины – одно из поздних местных осложнений лучевой терапии рака молочной железы. Данный процесс наблюдается достаточно редко, точной статистики его встречаемости в популяции нет. Наибольшее количество – 20 пациентов с поражением грудины и ребер вследствие проведения лучевой терапии рака легкого, злокачественных опухолей средостения и молочной железы описали G.B. Hart и M.B. Strauss в 1986 г. [1]. Местные лучевые повреждения развиваются в результате воздействия ионизирующего излучения в дозах, превышающих толерантную для облученных тканей. Постлучевые изменения в костной ткани характеризуются сужением мелких сосудов вплоть до их облитерации, гибелью остеобластов, нарушением взаимоотношений остеобластов и остеокластов, нарастающей гипоксией тканей, что приводит к дистрофии и необратимым изменениям

в кости [2]. Грудина представляет собой хрупкую губчатую кость, ее анатомические особенности обуславливают повышенный риск повреждающего фактора ионизирующего воздействия на грудную стенку при комбинированном лечении рака молочной железы. Считается, что изменения в тканях после локального воздействия ионизирующего излучения возникают спустя несколько месяцев от момента облучения, при этом в клинической картине прослеживаются все стадии патологического процесса, от острой лучевой язвы до формирования фиброза. В некоторых случаях первые признаки местного лучевого поражения появляются спустя несколько лет после лучевой терапии [3]. В результате нарушения микроциркуляции мягкие ткани нередко инфицируются, причем инфекционный процесс часто не ограничивается только грудиной – поражаются и хрящевые части ребер. Сочетание постлучевых изменений в груди и присоединившейся инфекции



создает предпосылки к нарушению стабильности грудной стенки, возникновению сепсиса и медиастинита.

Изменения в грудине носят необратимый характер, и лечение невозможно без двухэтапного оперативного вмешательства, которое заключается в ликвидации гнойного воспаления с последующей пластической реконструкцией грудной стенки [3]. Дебридмент раны, включающий в себя некрэктомию, резекцию пораженной части грудины и ребер с микробиологическим мониторингом, составляет первый этап оперативного лечения [4]. В реализации этого этапа лечения пациентов с постлучевым остеомиелитом грудины хорошие перспективы применения имеет терапия локальным отрицательным давлением: использование вакуум-ассистированных повязок благоприятно сказывается на течении раневого процесса, заметно сокращаются сроки очищения раны и формирования активных грануляций. Почти в трети случаев метод воздействия локальным отрицательным давлением становится окончательным видом лечения – развивающиеся грануляции полностью устраняют дефект грудной стенки. К дополнительным положительным сторонам вакуум-ассистированных повязок следует отнести возможность временной стабилизации грудной стенки у пациентов с нарушением каркасности скелета груди. На втором этапе осуществляется выбор способа пластики грудной стенки с дифференцированным подходом. В арсенале хирургов имеется большое количество вариантов выполнения реконструктивно-восстановительной операции на грудной стенке – от применения местных кожно-фасциальных лоскутов до комбинированных методов (сочетание собственных тканей с синтетическими и металлическими имплантатами) [5].

Целью настоящего сообщения стала демонстрация клинического наблюдения длительной

этапной коррекции осложнения лучевой терапии рака молочной железы в виде хронического постлучевого остеомиелита грудины.

### Клиническое наблюдение

Больная Ж., 52 года, 14.11.2017 была госпитализирована в хирургическое торакальное отделение ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина» с диагнозом хронического постлучевого остеомиелита грудины. Из анамнеза известно, что в 2010 г. ей была выполнена радикальная мастэктомия по поводу рака правой молочной железы ( $T_4N_0M_0$ , аденокарцинома). В послеоперационном периоде проведено 23 сеанса лучевой терапии. В мае 2012 г. пациентку стала беспокоить боль в области грудины, в последующем сформировались инфильтрат и гнойный свищ. На протяжении 5 лет лечилась амбулаторно у хирурга, осуществлялись ежедневные перевязки с раствором антисептика и антибактериальными мазями. В октябре 2017 г. выполнена компьютерная томография органов грудной клетки, на которой визуализировалось остеомиелитически измененное тело грудины, рана грудной стенки и перихондрит ребер с двух сторон (рис. 1). При поступлении состояние средней степени тяжести, отмечены жалобы на боль в области грудины, наличие раны с гнойным отделяемым, повышение температуры тела до 38 °С. Больная страдает ожирением, индекс массы тела 35. Артериальное давление 140/90 мм рт. ст., пульс 92 удара в минуту. При осмотре на передней грудной стенке в проекции грудины рана размерами 5×4 см с гнойным отделяемым. Дном раны является грудина и хрящевые части 4–5-го ребер справа. При дыхании имеется патологическая подвижность грудины в области ее соединения с хрящами 4-го и 5-го ребер справа. В общем анализе крови уровень гемоглобина 123 г/л, эритроциты  $3,8 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты  $12 \times 10^9/л$ , тромбоциты  $100 \times 10^9/л$ . 15.11.2017 первым этапом больной выполнена операция – дебридмент раны, резекция тела грудины и хрящей с 6-го по 9-е ребра справа, наложение вакуум-ассистированной повязки в непрерывном режиме с уровнем отрицательного давления 100 мм рт. ст. Далее с 16.11.2017 вакуумная терапия осуществлялась в переменном режиме с интервалом в 3 минуты и уровнями отрицательного давления 120/90 мм рт. ст. В микробиологическом исследовании до начала лечения выявлена *Pseudomonas aeruginosa* в количестве  $10^9$  КОЕ/г. Пять сеансов вакуумной терапии раны по 4 дня с этапным дебридментом раны позволили снизить уровень микрофлоры до  $10^5$  КОЕ/г. Учитывая высокий титр микробных тел, принято решение о ведении раны открытым способом. Больная была выписана на амбулаторное лечение на 24-е сутки после операции.

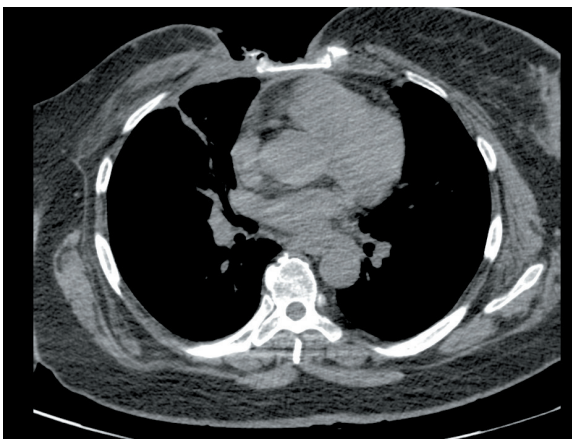
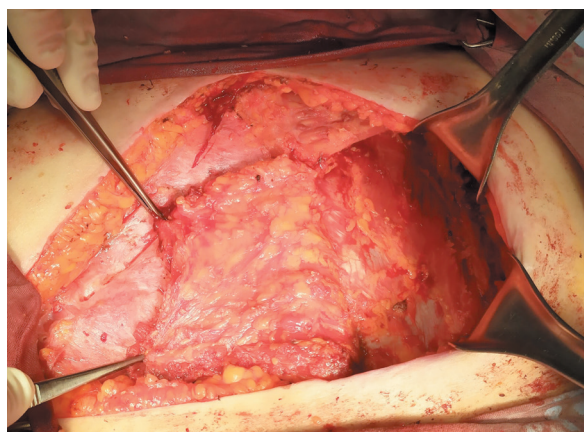


Рис. 1. Компьютерная томограмма грудной клетки, абдоминальный режим. Тело грудины поражено остеомиелитом, имеется рана грудной стенки



**Рис. 2.** Внешний вид передней грудной стенки. На кожу нанесена разметка костных ориентиров и предполагаемого разреза



**Рис. 3.** Интраоперационная фотограмма раны передней грудной стенки. Ротированный лоскут левой большой грудной мышцы уложен в дефект грудной стенки



**Рис. 4.** Интраоперационная фотограмма передней грудной стенки. Наложены швы на кожу и выведены дренажные трубки

На протяжении более полутора лет больная лечилась самостоятельно, за медицинской помощью не обращалась. 06.05.2019 вновь госпитализирована в хирургическое торакальное отделение ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина» с жалобами на наличие незаживающей раны в области грудины. При осмотре на передней грудной стенке имеется послеоперационный рубец размерами 12×10 см и рана 3×2 см, в дне которой находится узурированный край грудины и фибрин (рис. 2). При компьютерной томографии грудной стенки определяется «изъеденность» края верхней части тела грудины, что служит признаком хронического остеомиелита и стало причиной незаживающей раны грудной стенки. Нижняя часть тела грудины с мечевидным отростком – без явления воспаления.

В посеве из раны выявлена *Pseudomonas aeruginosa* в количестве  $10^3$  КОЕ/г. Учитывая невысокий показатель уровня микрофлоры в ране, а также отграниченный инфекционный процесс, отсутствие дыхательной и сердечной недостаточности, было решено выполнить реконструктивно-восстановительную операцию на грудной стенке. На выбор способа вмешательства оказали влияние характер уже перенесенных ранее операций, сохранность нижней части тела грудины и мечевидного отростка. В связи с этим принято решение о резекции измененной части грудины и выполнении миопластики лоскутом левой большой грудной мышцы.

Пациентка была оперирована 13.06.2019. Выполнена резекция грудины и части правой реберной дуги. Дефект грудной стенки устранен путем перемещения ротированного лоскута левой большой грудной мышцы, который фиксирован узловыми рассасывающимися лигатурами по периметру лоскута к рубцово измененным тканям переднего средостения (рис. 3). Артериальное кровоснабжение мышечного лоскута осуществляется перфорантными ветвями левой внутренней грудной артерии. Были установлены дренажи под мышечный лоскут, в ложе левой большой грудной мышцы и в подкожную клетчатку. Произведены мобилизация кожно-подкожных лоскутов, ушивание раны (рис. 4). Послеоперационный период протекал гладко. Заживление первичным натяжением. Дренажи удалены на 9-е сутки после операции. Швы сняты на 14-е сутки. Осмотрена через 3 месяца – состояние удовлетворительное, послеоперационный рубец без особенностей, результатом лечения довольна.

## Обсуждение

В современном хирургическом сообществе, говоря об остеомиелите грудины, обычно имеют в виду послеоперационный характер изменений в кости и окружающих тканях у пациентов,



перенесших стернотомию по поводу патологии сердца. Речь идет о постстернотомном медиастините, одним из компонентов которого является остеомиелит грудины [6, 7]. Реже встречаются публикации об остром гематогенном остеомиелите рукоятки грудины в сочетании с поражением грудинно-ключичного сочленения [8].

Постлучевой остеомиелит грудины – настолько редкая патология, что в отечественной и международной литературе она практически не освещена [9–11]. Между тем принципиальных различий в тактике хирургического лечения постстернотомного медиастинита и постлучевого остеомиелита грудины быть не должно, хотя хирург может столкнуться с местными топографо-анатомическими и трофическими нарушениями, обусловленными мастэктомией и проводимой лучевой терапией. Метод лечения ран вакуум-ассистированными повязками в сочетании с адекватным дебридментом в большинстве случаев позволяет подготовить пациента к реконструктивно-восстановительной операции.

Выбор пластического материала для такой операции, на наш взгляд, должен определяться необходимостью надежного кровоснабжения зоны пластики за счет тканей, максимально для этого предназначенных в естественных условиях. Такими свойствами обладают мобилизованные и перемещенные мышечные лоскуты. Делая

выбор в пользу миопластики, мы исходили также из того, что в литературе нет четких доказательств преимущества оментопластики, хотя большой сальник зарекомендовал себя давно [12]. Вместе с тем к применению миопластики должен быть дифференцированный подход в зависимости от нескольких факторов. Во-первых, необходимо учитывать объем сохраненной части грудины. Частичная резекция тела грудины с образованием локального дефекта грудной стенки представляется предпочтительной для применения лоскута большой грудной мышцы. Стернумэктомия или субтотальная резекция грудины (с сохранением рукоятки) предусматривает использование протяженного пластического материала, которым может служить прядь большого сальника или лоскут прямой мышцы живота. Во-вторых, перенесенная мастэктомия не позволит использовать миопластику, поскольку иногда для устранения большого дефекта требуются двусторонние лоскуты большой грудной мышцы.

## Закключение

Несмотря на редкость патологии, лечение постлучевого остеомиелита грудины после радикальной мастэктомии должно рассматриваться как сложный, многоэтапный, затратный, требующий предельного внимания и нередко изобретательности хирургический процесс. ©

## Дополнительная информация

### Согласие пациента

Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации и фотоматериалов в журнале «Альманах клинической медицины».

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Финансирование

Пациентка была госпитализирована в ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середякина» и проходила

обследование за счет средств фонда обязательного медицинского страхования.

### Участие авторов

Е.А. Корымасов – концепция и дизайн статьи, консультирование пациента, утверждение итогового варианта текста рукописи; М.А. Медведчиков-Ардия – курация пациента в стационаре, выбор тактики обследования и лечения, написание текста; А.С. Бенян – концепция и дизайн статьи, консультирование пациента, редактирование рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Литература / References

- Hart GB, Strauss MB. Hyperbaric oxygen in the management of radiation injury. In: Schmutz J, editor. Proceedings 1<sup>st</sup> Swiss symposium of hyperbaric medicine. Basel: Stiftung fur Hyperbare Medizin; 1986. p. 31–51.
- Кутин АА. Хирургия остеомиелита: Практическое руководство. Оперативное вмешательство. Дополнительные методы терапии. М.: URSS; 2018. 304 с. [Kutin AA. [Osteomyelitis surgery: A practical guide. Surgical intervention. Additional treatment methods]. Moscow: URSS; 2018. 304 p. Russian.]
- Pandey M, Chandramohan KN, Mathew A. An unusual lesion on the chest wall. Int Wound J. 2004;1(2):152–4. doi: 10.1111/j.1742-4801.2004.00037.x.
- Frassica DA, Bajaj GK, Tsangaris TN. Treatment of complications after breast-conservation therapy. Oncology (Williston Park). 2003;17(8): 1118–28.
- Sato M, Tanaka F, Wada H. Treatment of necrotic infection on the anterior chest wall secondary to mastectomy and postoperative radiotherapy by the application of omentum and mesh skin grafting: report of a case. Surg Today. 2002;32(3):261–3. doi: 10.1007/s005950200031.
- Вишневский АА, Рудаков СС, Миланов НО. Хирургия грудной стенки: Руководство. М.: Видар-М; 2005. 312 с. [Vishnevskiy AA, Rudakov SS, Milanov NO. [Surgery of the chest wall: Guide]. Moscow: Vidar-M; 2005. 312 p. Russian.]
- Корымасов ЕА, Медведчиков-Ардия МА. Хирургический подход к лечению постстернотомных инфекционных осложнений.



- Аспирантский вестник Поволжья. 2017;(1–2):118–27. [Korymasov EA, Medvedchikov-Ardiya MA. [Surgical approach to the treatment of infectious complications after median sternotomy]. Aspirantskiy Vestnik Povolzhya. 2017;(1–2):118–27. Russian.]
8. Касатов АВ, Суханов СГ, Щеткина ИИ. Одноэтапные радикальные операции при остеомиелите рукоятки грудины с поражением грудино-ключичного сочленения. Анналы хирургии. 2008;(2):55–7. [Kasatov AV, Sukhanov SG, Shchetkina IN. [One-stage radical surgery for osteomyelitis of the sternum handle with damage to the sternoclavicular joint]. Annaly Khirurgii. 2008;(2):55–7. Russian.]
9. Татур АА, Пландовский АВ, Попов МН, Кардис ВИ, Кудин МП, Гончаров АА, Авлас СД. Комплексное лечение остеомиелита грудины у пациенток после мастэктомии. Хирургия. Восточная Европа. 2012;(3):142–3. [Tatur AA, Plandovskiy AV, Popov MN, Kardis VI, Kudin MP, Goncharov AA, Avlas SD. [Comprehensive treatment of sternal osteomyelitis in patients after mastectomy]. Surgery. Eastern Europe. 2012;(3):142–3. Russian.]
10. Huang KY, Yang RS, Hsieh CC. Simultaneous osteonecrosis and osteomyelitis in a patient with cancer of the breast. J Bone Joint Surg Br. 2009;91(9):1249–51. doi: 10.1302/0301-620X.91B9.22276.
11. Кормасов ЕА, Медведчиков-Ардия МА. Лечение постлучевого остеомиелита грудины после радикальной мастэктомии с применением вакуумной терапии. Поволжский онкологический вестник. 2016;(5):71–5. [Korymasov EA, Medvedchikov-Ardiya MA. [Treatment of post-radiation osteomyelitis of the sternum with local vacuum therapy after radical mastectomy]. Oncology Bulletin of the Volga Region. 2016;(5):71–5. Russian.]
12. van Wingerden JJ, Lapid O, Boonstra PW, de Mol BA. Muscle flaps or omental flap in the management of deep sternal wound infection. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2011;13(2):179–87. doi: 10.1510/icvts.2011.270652.

## A clinical case of stepwise correction of the chest wall complications after combined treatment for breast cancer

E.A. Korymasov<sup>1,2</sup> • M.A. Medvedchikov-Ardiya<sup>1,2</sup> • A.S. Benian<sup>1,2</sup>

Radiation-induced sternal osteomyelitis as a complication of combined therapy for breast cancer is quite rare. As a rule, these patients are treated not by oncologists, but by thoracic and general surgeons. We present a clinical case report of successful treatment of chronic radiation-induced sternal osteomyelitis in a 52-year-old woman, who developed it at 2 years after radical mastectomy for breast cancer. The patient recovered after long-term, stepwise treatment including surgical procedures. The infectious process was stopped by wound debridement and vacuum-assisted dressings. The reconstruction stage included the use of a flap from *m. pectoralis major*. Treatment of radiation-induced sternal osteomyelitis fits to a widely accepted

algorithm of surgical care for patients with anterior thoracic wall infections; however, at each step of care the surgeon can come across difficulties related to the pathological effects of the ionizing radiation.

**For citation:** Korymasov EA, Medvedchikov-Ardiya MA, Benian AS. A clinical case of stepwise correction of the chest wall complications after combined treatment for breast cancer. Almanac of Clinical Medicine. 2019;47(8):740–4. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-076.

Received 29 November 2019; revised 12 December 2019; accepted 17 December 2019; published online 27 December 2019

### Informed consent statement

The patient has voluntarily signed his informed consent for the publication of her personal medical information and computed tomography data in the Almanac of Clinical Medicine.

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

### Funding

The patient was hospitalized and treated in the Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin with financial support from the obligatory medical insurance company.

### Authors' contributions

E.A. Korymasov, the paper concept and design, consultation of the patient, approval of the final version of the manuscript; M.A. Medvedchikov-Ardiya, management of the patient in the hospital, choice of medical assessment and treatment strategy, text writing; A.S. Benian, the paper concept and design, consultation of the patient, editing of the manuscript. All the authors have made their significant contributions into the study conduct and article writing, have read and approved the final version of the manuscript before the publication.

**Evgenii A. Korymasov** – MD, PhD, Professor, Director, Head of the Chair of Surgery<sup>1</sup>; Head of the Chair of Surgery, Institute of Professional Education<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9732-5212>  
✉ 37–34 Gagarina ul., Samara, 443079, Russian Federation. Tel.: +7 (927) 608 00 41. E-mail: korymasov@mail.ru

**Mikhail A. Medvedchikov-Ardiya** – MD, PhD, Thoracic Surgeon, Department of Thoracic Surgery<sup>1</sup>; Assistant, Chair of Surgery, Institute of Professional Education<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8884-1677>

**Armen S. Benian** – MD, PhD, Head Physician<sup>1</sup>; Associate Professor, Chair of Surgery<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4371-7426>

<sup>1</sup> Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin; 159 Tashkentskaya ul., Samara, 443095, Russian Federation

<sup>2</sup> Samara State Medical University; 89 Chapaevskaya ul., Samara, 443099, Russian Federation

