

Российский
Журнал

ежеквартальный
научно-практический
рецензируемый



ISSN 2311-1267 (Print)
ISSN 2413-5496 (Online)

2017

ДЕТСКОЙ

ГЕМАТОЛОГИИ
И ОНКОЛОГИИ

Том 4
№

4

Издается с 2014 года

Онлайн-версия журнала: <http://journal.nodgo.org>

В НОМЕРЕ:

Неонатальная
гематология-онкология

Клинические наблюдения

Незлокачественная
гематология

Новости нашего сообщества



Фото к материалу из рубрики
«Наша история»

НОДГО

НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕТСКИХ ГЕМАТОЛОГОВ И ОНКОЛОГОВ



ИРВИН 2

ОТВЕТСТВЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕДИЦИНСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ СТРАНЫ

Мы разрабатываем, производим и поставляем лекарственные средства для нужд отрасли здравоохранения и обеспечения льготных категорий граждан, включая высокочувствительные нозологии.

Участвуем в реализации социально значимых программ по профилактике и лечению онкологических, гематологических заболеваний, диабета, туберкулеза, гепатита А и В, ВИЧ-инфекции.

Ассортимент компании насчитывает более 12 000 наименований ЛС, ИМН и МО.

Предоставляем полный комплекс логистических и складских услуг для фармацевтических производителей, дистрибьюторов и аптечных сетей.

Осуществляем свою деятельность на всей территории Российской Федерации.

Тел.: +7 (495) 800-77-87
www.irwin2.ru

С 2014 года «Российский журнал детской гематологии и онкологии» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

С 2015 года журнал зарегистрирован в CrossRef, все статьи будут проиндексированы с помощью цифрового идентификатора DOI.

С 2015 года электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе EBSCO.

С 2017 года журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.



ежеквартальный
научно-практический
рецензируемый

ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ И ОНКОЛОГИИ

Национальное общество детских гематологов и онкологов

Ассоциированный член Национальной медицинской палаты и Союза педиатров России

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора — директор Института управления и трансляционной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, исполнительный директор Национального общества детских гематологов и онкологов (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Киргизов Кирилл Игоревич, к.м.н., заместитель директора Института управления и трансляционной медицины, заведующий научно-методическим отделом трансляционной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, ответственный секретарь Национального общества детских гематологов и онкологов (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Шаманская Татьяна Викторовна, к.м.н., врач-детский онколог, ученый секретарь Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

CHIEF EDITOR

Varfolomeeva Svetlana R., MD, PhD, Professor, Deputy General Director — Director of the Institute of Management and Translational Medicine at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Executive Director of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (Moscow, Russia)

DEPUTY CHIEF EDITOR

Kirgizov Kirill I., MD, PhD, Deputy Director of the Institute of Management and Translational Medicine, Head of the Research Department of Translational Medicine at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Physician of Bone Marrow Transplantation Department at the Russian Children's Clinical Hospital, Executive Secretary of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Shamanskaya Tatyana V., MD, PhD, Physician, Children Oncologist, Academic Secretary of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

О С Н О В А Н В 2 0 1 4 Г .

Издатель:

ООО «Графика»,
127055, Москва, ул. Новолесная, 5.
<http://journal.nodgo.org/jour>

Руководитель проекта В.А. Клюковкин

E-mail: vak@nodgo.org

Заведующая редакцией Т.В. Клюковкина

E-mail: tvk@nodgo.org

Корректор В.Д. Морозова

Подписка на журнал

E-mail: podpiska@nodgo.org

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС 77-57084 от 03 марта 2014 г.
© РОО НОДГО, 2017

Статьи направлять по адресу:

117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1,
с пометкой «Для НОДГО».
Тел.: +7 964-584-62-41
www.nodgo.org, nodgo.rf@nodgo.org
E-mail: info@nodgo.org

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на «Российский журнал детской гематологии и онкологии» обязательна.

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.

ISSN 2311-1267 (Print)
ISSN 2413-5496 (Online)

Российский журнал
детской гематологии и онкологии.
2017. Том 4. № 4. 1—104.

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 93505

Отпечатано в типографии
ООО «Графика»
Тираж 2500 экз.

4 ТОМ 4
'17

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Атауллаханов Фазил Иноятович, д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, профессор ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», заведующий отделом биофизики и системной биологии и лабораторией биофизики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Афанасьев Борис Владимирович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор Научно-исследовательского института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Белогурова Маргарита Борисовна, д.м.н., профессор, заведующая детским онкологическим отделением ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Володин Николай Николаевич, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий отделом неонатологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Гончарова Ирина Викторовна, врач-гематолог, врач-онколог высшей квалификационной категории, заведующая отделением онкологии и гематологии ГБУЗ «Детская областная больница Калининградской области», главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Министерства здравоохранения Калининградской области (Калининград, Россия)

Ерега Елена Петровна, заведующая отделением детской онкологии и гематологии КГБУЗ «Детская краевая клиническая больница им. А.К. Пиотровича» Минздрава Хабаровского края (Хабаровск, Россия)

Качанов Денис Юрьевич, д.м.н., заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины и заведующий отделением клинической онкологии и отделом исследования эмбриональных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Литвинов Дмитрий Витальевич, к.м.н., заместитель медицинского директора — главный врач ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Масчан Алексей Александрович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заместитель генерального директора — директор Института детской гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Масчан Михаил Александрович, д.м.н., заместитель генерального директора — директор Высшей школы молекулярной и экспериментальной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Минкина Людмила Михайловна, к.м.н., руководитель Краевого детского онкогематологического центра ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница № 1» (Владивосток, Россия)

Мякова Наталья Валерьевна, д.м.н., заведующая отделением онкогематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Новичкова Галина Анатольевна, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научно-клинической работе — медицинский директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Румянцев Александр Григорьевич, д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, главный внештатный специалист детский гематолог Минздрава России, член правления Союза педиатров, президент Национального общества детских гематологов и онкологов (Москва, Россия)

Румянцев Сергей Александрович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, проректор по стратегическому развитию ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заведующий кафедрой трансляционной и регенеративной медицины ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)» (Москва, Россия)

Скоробогатова Елена Владимировна, д.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России (Москва, Россия)

Тутельян Алексей Викторович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, заведующий отделом молекулярной иммунологии, инфектологии и фармакотерапии и лабораторией молекулярной визуализации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, председатель проблемной комиссии «Внутрибольничные инфекции» научного совета РАН по эпидемиологии, инфекционным и паразитарным заболеваниям (Москва, Россия)

Фечина Лариса Геннадиевна, к.м.н., заслуженный врач РФ, заместитель главного врача по онкологии и гематологии ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1», руководитель Межрегионального центра детской онкологии и гематологии (Екатеринбург, Россия)

Цейтлин Григорий Янкелевич, д.м.н., профессор, заведующий отделом социально-психологической реабилитации и разработки коррекционных образовательных программ ЛРНЦ «Русское поле» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Шамардина Анастасия Вячеславовна, к.м.н., заведующая отделением гематологии ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница» (Нижегород, Россия)

Шарапова Гузель Рафаиловна, заведующая детским онкологическим отделением БУ ХМАО — Югры «Нижневартовская окружная клиническая детская больница» (Нижневартовск, Россия)

Юдина Наталья Борисовна, к.м.н., заведующая онкогематологическим отделением химиотерапии БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1» (Воронеж, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Виллих Норман, профессор Университетской клиники (Мюнстер, Германия)

Добренков Константин Викторович, к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, детский онколог Мемориального онкологического центра «Слоан Кеттеринг» (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) (Нью-Йорк, США)

Хенце Гонтер, профессор Клиники детской гематологии и онкологии госпиталя Шарите (Берлин, Германия)

Липтон Джеффри, профессор, руководитель службы детской гематологии и онкологии Университетской клиники Норт Шор (Калифорния, США)

Накагавара Акира, профессор, генеральный директор Медицинского центра KOSEIKAN в Саге, почетный президент Онкологического центра префектуры Чива, президент Азиатского отделения Международного общества детской онкологии (SIOP Asia) (Япония)

Родригез-Галиндо Карлос, исполнительный вице-президент Исследовательского Госпиталя Святого Иуды (Мемфис, США)

EDITORIAL BOARD

Ataullakhanov Fazoil I., MD, DBSci, Professor, Corresponding Members of the Russian Academy of Sciences, Director of the Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology, Professor of Moscow State University, Head of the Department of Biophysics and Systems Biology and Laboratory of Biophysics of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Afanasyev Boris V., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Director of Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Head of the Department of Haematology, Transfusion and Transplantation at I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (S.-Petersburg, Russia)

Belogurova Margarita B., MD, PhD, Professor, Head of Children's Oncology Department at the Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological), Head of Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiotherapy of the Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia (S.-Petersburg, Russia)

Volodin Nicolay N., MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Neonatology of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Goncharova Irina V., Hematologist, Oncologist of Highest Qualification Grade, Head of the Oncology and Hematology Department of the Children's Regional Hospital of the Kaliningrad Region, Senior Head Specialist at the Ministry of Health of Kaliningrad region (Kaliningrad, Russia)

Erega Elena P., Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology at "Children's Regional Clinical Hospital named after A.K. Piotrovich" (Khabarovsk, Russia)

Kachanov Denis Yu., MD, PhD, Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine & Head of the Department of Clinical Oncology and Department of Embryonic Tumor Research at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Litvinov Dmitry V., MD, PhD, Deputy Medical Director – Senior Physician of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Maschan Alexey A., MD, PhD, Professor, Corresponding Members of the Russian Academy of Sciences, Deputy General Director of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Director of the Institute of Children Hematology, Immunology and Cell Technologies at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Maschan Mikhail A., MD, PhD, Deputy General Director of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Director of School of Molecular and Experimental Medicine of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Minkina Ludmila M., MD, PhD, Head of the Regional Children's Oncohematological Center of the "Regional Children's Clinical Hospital № 1" (Vladivostok, Russia)

Myakova Natalya V., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oncohematology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Novichkova Galina A., MD, PhD, Professor, Deputy General Director for Scientific and Clinical Work and Medical Director at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Rumyantsev Alexander G., MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Senior Head Specialist Children's Hematologist Ministry of Health of Russia, a member of the Union of Pediatricians, President of the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (Moscow, Russia)

Rumyantsev Sergey A., MD, PhD, Professor, Corresponding Members of the Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Strategic Development of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Head of Translational and Regenerative Medicine Department of Moscow Institute of Physics and Technology (State University), (Moscow, Russia)

Skorobogatova Elena V., MD, PhD, Head of Bone Marrow Transplantation Department at the Russian Children's Clinical Hospital (Moscow, Russia)

Tutelyan Alexey V., MD, PhD, Professor, Corresponding Members of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Infections Associated with Health Care, Central Research Institute of Epidemiology, Head of the Department of Molecular Immunology, Infectology and Pharmacotherapy, and the Laboratory of Molecular Imaging of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Chairman of the problem commission "Nosocomial infections" of the Scientific Council of the Russian Academy of Sciences on epidemiology, infectious and parasitic diseases (Moscow, Russia)

Fechina Larisa G., Honored Doctor of the Russian Federation, Deputy Chief Physician for Oncology and Hematology of Region Children's Clinical Hospital № 1, Head of the Interregional Center for Pediatric Oncology and Hematology (Yekaterinburg, Russia)

Tseitlin Grigory Ya., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Socio-Psychological Rehabilitation and Development of Correctional Educational Programs at TRSC "Russkoe Pole" at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Shamardina Anastasia V., MD, PhD, Head of the Department of Hematology at Nizhny Novgorod Regional Children Clinical Hospital (Nizhny Novgorod, Russia)

Sharapova Gouzel R., Head of the Children's Oncology Department "Nizhnevartovsk District Children's Clinical Hospital" (Nizhnevartovsk, Russia)

Yudina Natalia B., MD, PhD, Head of the Department of Oncohematology of Chemical Therapy at Voronezh Regional Children Clinical Hospital № 1 (Voronezh, Russia)

FOREIGN EDITORS

Willich Norman, Professor, Munster University Clinic (Germany)

Dobrenkov Konstantin V., MD, PhD, Senior Researcher of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Pediatric Oncologist at Memorial Sloan Kettering Cancer Center (NY, USA)

Henze Gunter, Professor, Clinic of Children Hematology and Oncology Charité (Berlin, Germany)

Lipton Jeffrey, Professor, Head of the Children Hematology and Oncology Service at North Shore University Clinic (USA)

Nakagavara Akira, Professor, Director of KOSEIKAN Center in the Saga, Honorary President of the Cancer Center of Chiba Prefecture, President of the Asian Branch of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP Asia) (Japan)

Rodriguez-Galindo Carlos, Executive Vice President of St. Jude Children's Research Hospital (Memphis, USA)

ОТ РЕДАКЦИИ

Юбилей Б.В. Афанасьева	8
------------------------------	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>К.Э.П. Шульц, Г.М. Вильямс, Д.Ю. Качанов, С.Р. Варфоломеева, Э.Д. Хилл, Л.П. Денер, Й.Г. Мессингер</i> DICER1-синдром и плевропульмональная бластома: отчет Международного регистра плевропульмональной бластомы	13
<i>Т.А. Андреева, И.Л. Давыдкин, А.Н. Мамаев, В.В. Вдовин, И.А. Лавриченко, В.Н. Константинова, Н.И. Климова, И.В. Куртов, М.С. Шамина, А.П. Момот, Д.Е. Белозеров, П.В. Свиринов, Е.Э. Шиллер, А.М. Шустер, Д.А. Кудлай</i> Результаты многоцентрового, проспективного, открытого, неконтролируемого исследования эффективности и безопасности препарата Иннонафактор у пациентов в возрасте 12 лет и старше с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В	20
<i>Г.М. Галстян, О.А. Полеводова, И.В. Терехова, Н.И. Коняшина, Т.Ю. Полянская, В.Ю. Зоренко, Д.А. Кудлай</i> Применение тромбоэластографии, теста генерации тромбина и клоттинговых тестов для оценки эффективности гемостатической терапии рекомбинантным активированным фактором VII у больных с ингибиторной формой гемофилии	33
<i>В.Н. Касаткин, М.А. Шурупова, А.А. Рябова, В.Н. Анисимов, А.В. Ковалева, А.Г. Румянцев</i> Нарушение слухо-моторной синхронизации у пациентов с опухолями мозжечка	39
<i>Л.П. Киселёв, Т.В. Савицкая, О.В. Алейникова</i> VEGF-блокада локализованных форм сарком Юинга при прогнозируемой на основании молекулярных маркеров ангиогенеза химиорезистентности новообразования	49

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

<i>М.В. Телешова</i> Злокачественные рабдоидные опухоли мягких тканей у детей. Обзор литературы	56
---	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

<i>И.В. Пролесковская, Т.М. Михалевская, О.В. Алейникова</i> NUT midline carcinoma – первый доказанный случай заболевания у ребенка в Республике Беларусь	67
<i>Л.И. Шац, В.Б. Силков, А.М. Митрофанова, М.Б. Белогурова</i> Случай успешного лечения пациента с комбинированным рецидивом опухоли Вильмса	74

ВОПРОСЫ ПРАКТИЧЕСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ-ОНКОЛОГИИ

<i>К.И. Киргизов</i> Актуальные вопросы производства и применения иммунологических препаратов из плазмы крови человека в современной медицине (по материалам Первой интерконтинентальной академии по иммунологии и врожденному ангионевротическому отеку)	78
---	----

ВОПРОС-ОТВЕТ: МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

Обоснование назначения 13-цис-Ретиноевой кислоты пациентам с нейробластомой 84

СТРАНИЧКА МЕДИЦИНСКОЙ СЕСТРЫ

О.В. Пименова

Технические ошибки и нарушения в этике и деонтологии в работе медицинской сестры 85

НАША ИСТОРИЯ

И.И. Спичак, Е.В. Теплых, М.Я. Берлинсон, Е.В. Башарова, Е.В. Жуковская

Оказание специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи детям и подросткам по профилю «Детская онкология и гематология» в Челябинской области. 88

ТЕ, КТО СИЛЬНЕЕ НАС

Т.Г. Серик

Как региональные программы детской гематологии-онкологии и иммунологии могут помочь детям 95

НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НОДГО

На Конгрессе SIOP – 2017 состоялась сессия, которая была организована совместными усилиями НОДГО и SIOP. 96

25-летний юбилей Центра детской онкологии и гематологии г. Ростова-на-Дону 97

В Москве состоялась II Школа по диагностике и лечению эмбриональных опухолей 97

Конгресс Европейского общества по изучению иммунодефицитов (ESID) состоялся 11–14 сентября 2017 г. в Эдинбурге (Великобритания) 98

XI международный симпозиум «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия», посвященный памяти Р.М. Горбачевой, состоялся 14–16 сентября 2017 г. в Санкт-Петербурге. 98

24–25 сентября 2017 г. состоялся XII Ежегодный конгресс специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество» 99

А.Г. Румянцев стал победителем премии Национальной медицинской палаты «Мой наставник» 99

Детские гематологи-онкологи России посетили Вьетнам 99

Образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Нижнем Новгороде 100

Образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Челябинске 101

Образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Курске 103

НЕКРОЛОГ

Памяти Л.И. Соколовой 104

FROM EDITION

Jubilee of B.V. Afanasyev	8
---------------------------------	---

ORIGINAL STUDIES

<i>K.A.P. Schultz, G.M. Williams, D.Yu. Kachanov, S.R. Varfolomeeva, A.D. Hill, L.P. Dehner, Y.H. Messinger</i> DICER1 syndrome and pleuropulmonary blastoma: a report from the International Pleuropulmonary Blastoma Registry	9
---	---

<i>T.A. Andreeva, I.L. Davydkin, A.N. Mamaev, V.V. Vdovin, I.A. Lavrichenko, V.N. Konstantinova, N.I. Klimova, I.V. Kurtov, M.S. Shamina, A.P. Momot, D.Ye. Belozerov, P.V. Svirin, E.E. Shiller, A.M. Shuster, D.A. Kudlay</i> Results of a multicenter, prospective, open, uncontrolled study of the efficacy and safety of the drug Innonafactor in patients aged 12 years and older with severe and moderate hemophilia B	20
---	----

<i>G.M. Galstyan, O.A. Polevodova, I.V. Terekhova, N.I. Konyashina, T.Yu. Polyanskaya, V.Yu. Zorenko, D.A. Kudlay</i> The use of thromboelastography, a thrombin generation test and clotting tests to evaluate the efficacy of hemostatic therapy with recombinant activated factor VII in patients with an inhibitory form of hemophilia	33
--	----

<i>V.N. Kasatkin, I.D. Borodina, M.A. Shurupova, A.A. Dreneva, A.A. Ryabova, E.V. Mironova, A.F. Karelin, A.G. Rumyantsev</i> Disorders of audio-motor synchronization in patients with cerebellar tumors	39
---	----

<i>L.P. Kisialeu, T.V. Savitskaia, O.V. Aleinikova</i> VEGF-blockade of localized Ewing's sarcoma based on angiogenesis markers in pretreatment tumor tissue	49
--	----

REVIEWS

<i>M.V. Teleshova</i> Malignant rhabdoid tumors of soft tissues in children. Literature review	56
--	----

CLINICAL CASES

<i>I.V. Proleskovskaya, T.M. Mikhalevskaya, O.V. Aleinikova</i> NUT midline carcinoma – the first proven case of a child in the Republic of Belarus	67
---	----

<i>L.I. Shats, V.B. Silkov, A.M. Mitrofanova, M.B. Belogurova</i> A case of Wilms tumour recurrence successfully treatment	74
--	----

QUESTIONS OF PRACTICAL HEMATOLOGY/ONCOLOGY

<i>K.I. Kirgizov</i> Actual issues of production and use of immunological drugs from human blood plasma in modern medicine (based on the materials of the First Intercontinental Academy on Immunology and Congenital Angioedema)	78
---	----

QUESTION/ANSWER: AN EXPERT'S OPINION

Substantiation of the assignment of 13-cis-Retinoic acid to patients with neuroblastoma	84
---	----

PAGE OF THE NURSE

O.V. Pimenova

Technical mistakes and violations in ethics and deontology in the work of a nurse	85
---	----

OUR HISTORY

I.I. Spichak, Ye.V. Teplykh, M.Ya. Berlinson, Ye.V. Basharova, Ye.V. Zhukovskaya

Providing specialized and high-tech medical assistance to children and adolescent in the field of “Pediatric Oncology and Hematology” in the Chelyabinsk region	88
---	----

THOSE WHO ARE STRONGER THAN US

T.G. Serik

How regional programs of pediatric hematology-oncology and immunology can help children	95
---	----

OUR COMMUNITY – ACTIVITIES OF THE NATIONAL SOCIETY OF PEDIATRIC HEMATOLOGISTS AND ONCOLOGISTS

A session was held at the SIOP – 2017 Congress, which was organized by the joint efforts of NSPHO and SIOP	96
--	----

The 25 th anniversary of the Children’s Oncology and Hematology Center in Rostov-on-Don	97
--	----

II School on diagnosis and treatment of embryonic tumors in Moscow	97
--	----

The Congress of the European Society for the Study of Immunodeficiency (ESID) was held on September 11–14, 2017 in Edinburgh (United Kingdom)	98
---	----

XI International Symposium “Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Gene and Cell Therapy”, dedicated to the memory of R.M. Gorbacheva, was held on September 14–16, 2017 in St. Petersburg	98
--	----

XII Annual Congress of Perinatal Medicine Specialists “Modern Perinatology: Organization, Technologies, Quality” was held on September 24–25, 2017	99
--	----

A.G. Rumyantsev won the National Medical Chamber Award “My Teacher”	99
---	----

Children’s hematologists-oncologists of Russia visited Vietnam	99
--	----

Educational seminar on the program “Remote regions” in Nizhniy Novgorod	100
---	-----

Educational seminar on the program “Remote regions” in Chelyabinsk	101
--	-----

Educational seminar on the program “Remote regions” in Kursk	103
--	-----

NECROLOGY

In memory of L.I. Sokolova	104
--------------------------------------	-----



Уважаемые коллеги!

28 августа свой юбилей отпраздновал выдающийся врач-гематолог, директор НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова), заслуженный врач Российской Федерации (РФ), д.м.н., профессор Б.В. Афанасьев.

Борис Владимирович, закончив 1-й Ленинградский медицинский институт им. акад. И.П. Павлова (ЛМИ) в 1971 г., работал заведующим гематологическим отделением, старшим научным сотрудником кафедры факультетской терапии 1-го ЛМИ. Борис Владимирович – ученик Владимира Андреевича Алмазова. Под руководством В.А. Алмазова Борисом Владимировичем было инициировано создание лаборатории, научным направлением которой стало изучение биологии родоначальных (стволовых) гемопоэтических клеток у пациентов с гематологическими заболеваниями, что позволило в 1985 г. выпустить монографию «Родоначальные клетки человека», которая имела высокое значение для отечественной и мировой науки.

Кроме того, следствием этой работы стало развитие и внедрение в практику трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в нашей стране. Так, в 1991 г. под руководством Б.В. Афанасьева была успешно проведена первая в СССР аллогенная трансплантация костного мозга у ребенка.

Борис Владимирович стал инициатором разработки проекта и последующего открытия в 2000 г. на базе ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова специализированного научно-исследовательского института, занимающегося трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у детей и взрослых.

В настоящее время Б.В. Афанасьев является директором первого и крупнейшего на северо-западе РФ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, где проведено более 3000 трансплантаций (в том числе около 1200 у детей и подростков), из них около 1000 – от неродственного донора. В институте выполнены первые трансплантации от неродственных доноров Российского регистра доноров костного мозга, инициатором создания которого был сам Борис Владимирович. Он – руководитель более 60 кандидатских диссертаций, 8 докторских диссертаций, является автором около 250 научных работ, 6 монографий, в том числе 2 монографий, изданных за рубежом, автор 1 изобретения.

Перечисление всех заслуг Бориса Владимировича займет добрую половину нашего журнала – заслуженный врач РФ, главный внештатный специалист гематолог-трансфузиолог Северо-Западного федерального округа РФ, председатель Северо-Западного филиала Национальной ассоциации гематологов, член редколлегии специализированных журналов – «Вопросы онкологии», «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии», «Российский журнал детской гематологии и онкологии» (РЖДГиО), «Гены и клетки» и др. Борис Владимирович награжден медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением».

В интервью газете «Коммерсант» президент НОДГО академик РАН А.Г. Румянцев, поздравляя Бориса Владимировича, отметил, что профессор Афанасьев «выдающийся врач-конструктор, организатор отечественной трансплантологии и клеточной терапии ранее неизлечимых болезней у детей и взрослых, создатель оригинальной отечественной междисциплинарной школы врачей и ученых, блестящий, оптимистичный, добрый человек, генетически лишенный зависти к окружающим, коллегам и ученикам. Кроме того, ты верный друг, супруг, отец и дед». Академик Румянцев также отметил, что Борис Владимирович «своим беззаветным трудом поднял до уровня искусства наше общее дело – служение людям».

Дорогой Борис Владимирович, от лица всего профессионального сообщества и редакции РЖДГиО поздравляем Вас с юбилеем и желаем крепкого здоровья, благополучия и творческих успехов в достижении всех начинаний.

DICER1 syndrome and pleuropulmonary blastoma: a report from the International Pleuropulmonary Blastoma Registry*

K.A.P. Schultz^{1,2}, G.M. Williams^{1,2}, D.Yu. Kachanov³, S.R. Varfolomeeva³,
A.D. Hill⁴, L.P. Dehner⁵, Y.H. Messinger^{1,2}

¹International Pleuropulmonary Blastoma Registry, Children's Minnesota, Minneapolis, MN; ²Department of Cancer and Blood Disorders, Children's Minnesota, Minneapolis, MN; ³Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁴Division of Pathology Children's National Medical Center, Washington, DC; ⁵Lauren V. Ackerman Laboratory of Surgical Pathology, Barnes-Jewish and St. Louis Children's Hospitals, Washington University Medical Center, St. Louis, MO

Contact details: Yoav H. Messinger yoav.messinger@childrensmn.org

Funding support: charitable foundation grant support for this research was received from Pine Tree Apple Tennis Classic, and the Children's Minnesota Foundation

Pleuropulmonary blastoma (PPB) is the most common primary lung tumor of infants and young children and is known to be associated with pathogenic variants in the DICER1 gene. In addition to PPB, DICER1-associated conditions include a variety of other benign and malignant tumors including cystic nephroma and Wilms tumor, ovarian Sertoli-Leydig cell tumor and gynandroblastoma, multinodular goiter and thyroid carcinoma and certain childhood brain tumors among others. Early identification of individuals most at risk for DICER1-associated conditions may allow family education, targeted surveillance and identification of DICER1-related tumors and conditions in their earliest and most curable form. Given the rarity of these conditions, international collaboration is underway and encouraged.

Key words: childhood cancer, DICER1, pleuropulmonary blastoma, PPB, rare cancer

Introduction

Pleuropulmonary blastoma (PPB, OMIM #601200) ¹ is the most common primary lung tumor of infancy and early childhood ² and heralds a unique spectrum of familial disease. ^{3,4} The International PPB Registry has enrolled individuals with PPB and related conditions from all over the world including Russia. Early reports linked PPB to additional tumor types. ⁴ Linkage analysis of affected families by the PPB Registry first localized the associated gene to chromosome 14 and sequencing confirmed DICER1 gene mutations underlie familial PPB and related conditions. ⁵

DICER1

DICER1 (OMIM #606241) ¹ is a highly conserved gene encoding Dicer, an endonuclease which cleaves precursor microRNAs into mature miRNAs. DICER1 seems to function as a two hit tumor suppressor in PPB and most other DICER1 related conditions. In most patients, a germline loss-of-function mutation is seen. Most tumors in individuals with germline DICER1 mutations also display a second, tumor specific "hotspot" mutation in one of 5 codons in the RNase IIIb domain. This results in altered Dicer function and improperly cleaving 5p miRNAs leaving a hairpin structure that is then targeted for destruction. An abnormal 5p to 3p miRNA ratio in the

cell leads to altered expression of mRNAs and increased risk of tumor formation. ⁶

An analysis of loss-of-function germline DICER1 variation in the Cancer Genome Atlas component of the Exome Aggregation Consortium showed a prevalence of presumed pathogenic DICER1 variants of 1:10,600.

DICER1-associated conditions

Comprised of benign and malignant conditions, the list of associated conditions DICER1 gene includes PPB, Sertoli-Leydig cell tumor (SLCT) of the ovary, cystic nephroma (CN), renal sarcoma or Wilms tumor (WT), nodular hyperplasia and carcinoma of the thyroid gland, nasal chondromesenchymal hamartoma (NCMH), embryonal rhabdomyosarcoma (ERMS), neuroblastoma, ciliary body medulloepithelioma (CBME), pituitary blastoma and pineoblastoma. ³

In 2016, the International PPB Registry convened the first ever International DICER1 Symposium. Attendees included medical physicians, nurse practitioners, registered nurses, genetics counselors, and clinical research staff, and represented institutions from the United States and Canada, Russia, France and Germany. Based on consensus from the symposium participants, testing for DICER1 pathogenic variants is recommended in individuals with PPB (all types), ovarian Sertoli-Leydig cell tumor or gynandroblastoma,

*Оригинальный материал, который был подготовлен по данным лекции, представленной на VIII Межрегиональном совещании НОДГО. Обзор публикуется впервые в нашем журнале. Стиль и оформление англоязычной версии статьи сохранены.

childhood onset multinodular goiter or differentiated thyroid carcinoma, thoracic or uterine cervical embryonal rhabdomyosarcoma, lung cysts in childhood, especially if multi-septated, multiple or bilateral, cystic nephroma, nasal chondromesenchymal hamartoma, ciliary body medulloepithelioma, pineoblastoma, pituitary blastoma, gynecologic or genitourinary neuroendocrine tumors or sarcomas including undifferentiated sarcoma.

DICER1 testing should also be considered for individuals with multinodular goiter or differentiated thyroid carcinoma in two or more relatives or in an index patient with a family history consistent with DICER1-associated conditions.

Two or more of the following conditions in an individual's personal or family history may also prompt consideration of testing: lung cysts, renal cysts, multinodular goiter or differentiated thyroid carcinoma, Wilms tumor, embryonal rhabdomyosarcoma, poorly differentiated neuroendocrine tumors or undifferentiated sarcomas. Macrocephaly may also be seen though its utility as an indication for testing is unknown. It should be noted that many of the aforementioned conditions may also be seen in alternate cancer predisposition syndromes including Cowden syndrome, Peutz Jegher syndrome and others, thus pre and post testing genetic counseling and consideration of other genetic predisposition syndromes is strongly recommended.

Pleuropulmonary Blastoma (PPB)

PPB is pathognomonic for DICER1 gene mutations and also one of the most aggressive and potentially fatal manifestations of this syndrome. PPB is believed to arise from primitive pleuropulmonary mesenchyme. It is the pulmonary analog of more familiar dysembryonic childhood tumors such as Wilms tumor (nephroblastoma), embryonal rhabdomyosarcoma, retinoblastoma and others.^{2,7} The biology of PPB is unique among these embryonal tumors in that clinically and pathologically PPB follows an age-related progression over the first 7.5 years of life.^{7,8} The relatively innocuous-appearing early cystic manifestation of PPB (Type I) in very young children may progress to cystic/solid Type II PPB and then solid Type III PPB, both of which are overt aggressive mixed-pattern sarcomas (Fig. 1).^{7,8} In rare circumstances individuals older than 7 have been diagnosed with PPB; one even at 36 years of age.⁹

Lung cysts later pathologically diagnosed as PPB have been observed by prenatal ultrasound as early as 31 weeks gestation.⁸ Cystic PPB can be unifocal, unilateral, and limited to the affected lobe, but in many cases it is multifocal and/or bilateral (Fig. 2).⁸ Type I PPB is often indistinguishable on imaging from congenital cystic adenomatoid airway malformation (also called congenital pulmonary airway malformation). A detailed family history may help determine if past conditions in either the patient or among family members are known to be associated with

DICER1 and would therefore increase suspicion that the cyst is PPB.¹⁰⁻¹²

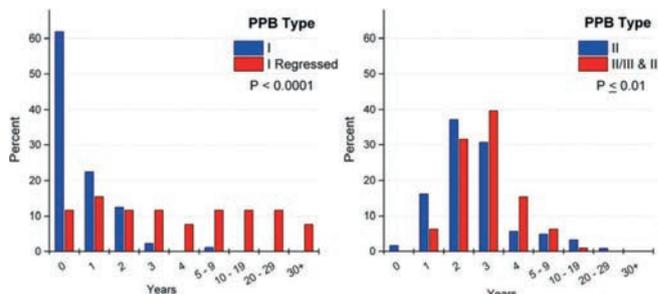


Figure 1. Age at presentation histograms: type I and type I_r PPB (left); type II and III PPB (right).⁸

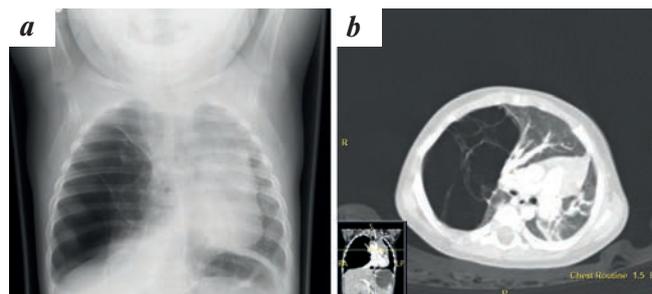


Figure 2. Chest film and CT images of type I PPB demonstrating typical presentation with pneumothorax and showing the multilocular cyst

Type II PPB and Type III PPB often present as a large malignant neoplasm, often causing a shift of the lung, heart, diaphragm or liver (Fig. 3 & 4). Due to the size of the mass, resection is often not possible at diagnosis. In these instances a biopsy should be done to confirm the diagnosis of PPB. The diagnosis may be challenging based on needle biopsy alone.

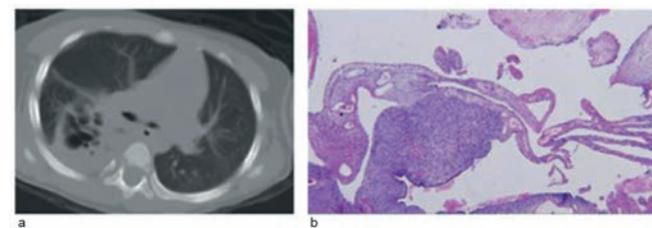


Figure 3. Type II PPB. (a) Axial CT image of solid tumor encroaching upon residual air-filled cystic spaces. Thirty months earlier, a large right lower lobe cyst was apparent on an abdominal flat plate radiograph obtained for abdominal pain (not shown). This cyst was not appreciated. (b) Sarcomatous overgrowth of cyst septa (different patient from (a))

Type II PPB is a mixed cystic and solid lesion. The residual cystic portions of Type II PPB feature the delicate cystic structures of type I PPB with its population of primitive small cells with or without rhabdomyoblastic differentiation and nodules of fetal cartilage (Fig. 3) whereas the solid foci of type II PPB have histological features that overlap with the exclusively solid type III PPB. Type III PPB is a complex sarcoma with embryonal

rhabdomyosarcoma, high-grade spindle cell features, scattered large, bizarre-appearing anaplastic cells, and nodules of sarcomatous cartilage. The various patterns are not necessarily represented in any single Type III PPB.

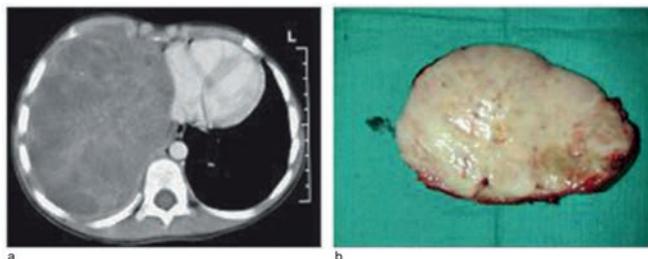
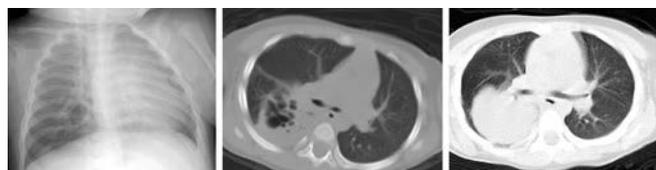


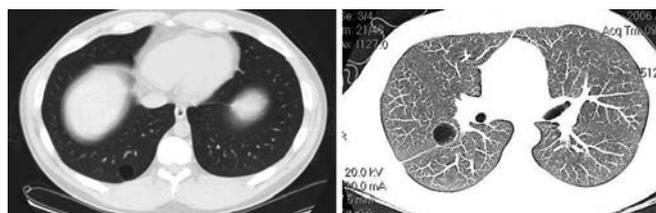
Figure 4. Type III PPB. (a) Axial chest CT image of large right hemithoracic mass. (b) Cut section of encapsulated solid PPB resected prior to chemotherapy. This child developed bifrontal cerebral metastases 12 months following chest PPB diagnosis. Chest disease did not recur. The child is alive 10 years from chest diagnosis

The median age of presentation (Type I, 8 months; Type II, 36 months; Type III, 41 months), the histologic features that overlap type I with type II and type II with type III and individual patients who demonstrate progression suggest that these 3 types represent a continuum (Fig. 5).



Age 4 months, type I Age 34 months, type II Age 36 months, type III
Figure 5. Classical progression of PPB type I to PPB type II and III

Not all type I PPB will progress, some may actually regress or involute to type Ir PPB as noted by Hill et al.¹³ Type Ir are cysts with the architecture of the type I PPB that lack the subepithelial primitive small cell population and have a hyalinized interstitium. Type Ir PPB has been observed at all ages. Unresected presumed type Ir PPBs in adult relatives of PPB patients have minimal potential to progress to a type II or III lesions.⁸ An asymptomatic lung cyst in a PPB family member after the age of 7 years (age at which >95% type II and III lesions are diagnosed⁸) is likely a type Ir lesion (Fig. 6).



Brother 1. Age 24 yrs Brother 2. Age 15 yrs
Figure 6. Type Ir PPB are lung cysts which radiographically resemble PPB with delicate septa without any remnants of the primitive cells in the cyst walls. An older PPB family member with cysts most likely has Type Ir PPB. However even very young children can have Type Ir PPB

The prognosis of PPB is correlated with the pathological type as a reflection of the increasingly aggressive nature of this neoplasm from a purely cystic to a solid neoplasm. Based on the PPB Registry retrospective series of 350 cases with nonstandardized treatment from many institutions, the long-term overall survival for type Ir is 100%, for type I PPB is 94%, for type II is 71%, and for type III is 53% (Fig. 7).⁸ Among type II and III PPBs, the presence of metastatic disease at diagnosis is associated with a lower likelihood of survival.

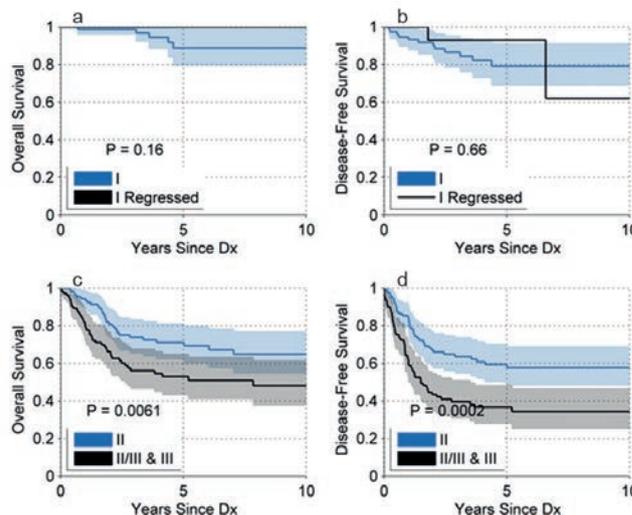


Figure 7. Outcome of PPB subtypes based on data from 350 PPB cases.⁸ The survival of Type I/Ir is significantly better than type II which is better than type III

Management of Type I PPB

If a type I PPB or type Ir lesion in a young child (<7 years of age) is suspected, complete cyst resection is recommended by performing cystectomy or lobectomy. The remaining lung and other unaffected lobes readily expand even when completely atelectatic before resection. Postoperative CT scan is recommended to look for residual cysts.

The major risk after type I PPB is its progression to the more advanced type II and III. A recent analysis by the PPB Registry of 115 type I and 40 type Ir PPBs has shown disease progression in 19/155 (12%) – all by 53 months of age. At last follow-up 95% of the 115 in this group with type I PPB are alive, and all deaths were preceded by progression to type II or III.¹⁴ Whether chemotherapy will prevent such progression is the most important unsolved question regarding the management of type I PPBs. Earlier retrospective study of type I PPB suggested that chemotherapy may improve outcome.¹⁵ In contrast a larger study by the PPB Registry of 89 type I and 26 type Ir patients did not show statistical advantage to chemotherapy.⁸ The PPB Registry currently suggests adjuvant chemotherapy for type I PPB with vincristine, actinomycin-D, and cyclophosphamide (VAC). The European EXPert group suggests vincristine and actinomycin-D.¹⁶

Management of Type II and Type III PPB

Combined multimodal therapy including surgery and aggressive chemotherapy is necessary in cases of type II and III PPB.^{8,16,17}

Complete surgical resection is recommended either primarily or following neoadjuvant chemotherapy for suspected type II and III PPB. Because these neoplasms are often large, a preoperative biopsy may be the initial step. Local control with re-resection should be attempted after no more than three rounds of chemotherapy because tumors have been demonstrated to recrudescence thereafter. Chemotherapy alone cannot be expected to produce complete disease eradication. At surgery, the type II or III tumor may appear encapsulated (Fig. 4b) or may be necrotic and friable with a tendency to rupture, requiring piecemeal removal. Intrathoracic spillage has been associated with poorer event-free survival for type II PPB, but not type III.⁸ Intrathoracic spread may involve direct invasion of pleural surfaces, and the diaphragmatic muscle, whereas, ribs and intercostal muscles are only rarely invaded. Occasionally, an extrapleural pneumonectomy maybe required to remove extensive tumor that involves the lung and both pleural surfaces.

Historically, chemotherapy regimens for type II and III PPB have been based on other childhood sarcoma regimens.^{8,17-19} The regimen of IVADo: ifosfamide, vincristine, actinomycin-D, and doxorubicin has been recommended by the PPB Registry since 2009.²⁰ IVADo has been given in a semipropective manner to 54 patients. An ad-hoc analysis shows relative advantage of this regimen compared with historical controls (Fig. 8).

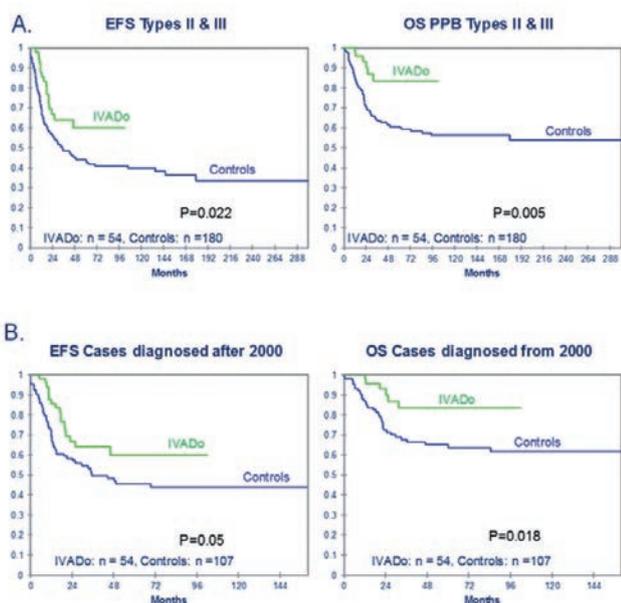


Figure 8. Analysis in 2015 by the IPPBR of event-free-survival (EFS) and overall survival (OS) analysis of 54 cases of IVADo treated Type II&III compared to historical controls. A. The whole group. B. Only patients treated after 2000. In both cases survival benefit is noted

In contrast to type I PPB, type II and III PPB may present with metastatic disease. Brain metastasis is the most common site.⁸ Central nervous system (CNS) metastasis has been observed within 6 weeks of normal surveillance brain imaging, which indicates the potentially rapid growth of brain metastases. Therapy must be prompt and may include gross total resection followed by radiation therapy. Stereotactic radiosurgery followed by focal conformal radiotherapy would be a minimum for therapy although some children have had additional chemotherapy, including high-dose chemotherapy with stem cell rescue.²¹ Other metastatic sites include intrathoracic metastasis along pleural surfaces, bone and rarely liver metastasis.

Whether upfront radiation therapy in type II and III PPB is necessary is not clear. Radiation is commonly used for residual disease following surgery and in the context of intensive chemotherapy. It is clearly indicated for brain metastasis. Dosage appropriate for high-grade sarcoma (44 Gy or above) may be required.¹⁸

Relapsed PPB

In a recent PPB Registry analysis of individuals with recurrent PPB, the majority of relapses (59%) were brain metastasis; some had local chest relapse as well.²² In most of these cases metastasis to the brain occurred within 36 months of detection of the primary tumor and was independent of disease status in the chest.^{8,23} Spinal metastases may also occur. Therapy for relapsed type II and III PPBs is not standardized and the outcome is poor, with only 26% long-term survival (Fig. 9).²² Some have survived after relapse with multimodal therapy with surgery, radiotherapy. Some survivors have also undergone high-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue.

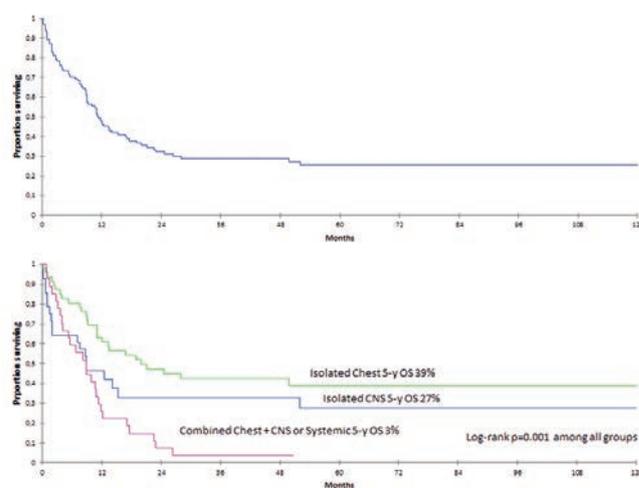


Figure 9. Above: overall survival (OS) of 107 cases relapsed PPB type II and type III. 22 Most events within 24 months of original diagnosis; 5-year OS 26% (95% CI 17-35%), median survival 11 months (95% CI 9-17 months). Below – some patients with isolated CNS or chest recurrence can rarely survive, whereas the outcome for combined relapse especially with bone metastasis is especially poor

Conclusions

The International PPB Registry and the International Ovarian and Testicular Stromal Tumor Registry represent a multi-institutional consortium of clinicians and research scientists based at Children's Minnesota, devoted to understanding the pathogenesis of PPB, Sertoli-Leydig cell tumor, and other DICER1-associated conditions and to improving their diagnosis and treatment. Founded in 1988 and 2011 respectively, the two linked registries have enrolled over 500 patients with PPB and more than 150 patients with ovarian stromal tumors and additional patients with other DICER1-related conditions. The registries serve as coordinating centers for procurement and shared access to biological samples and clinical information. More information is available at PPBinfo@childrensmn.org or www.PPBregistry.org and OTST@childrensmn.org and OTSTregistry.org.

Through collaborative studies using these clinical and biological repositories, much progress has already been achieved. The clinical arms of the consortium have defined the spectrum of childhood cancers associated with germline DICER1 mutations and conducted the first clinical trials to refine PPB treatment protocols.

These discoveries are transforming the diagnosis and clinical management of children with PPB and other DICER1-associated solid tumors. We have shown that appropriately targeted genetic and clinical screening can lead to early detection and may increase likelihood of cure for children with early PPB.²⁴ Current aims also include the development of novel diagnostics and therapeutics. Further collaboration is underway and encouraged.

DICER1-синдром и плевропульмональная бластома: отчет Международного регистра плевропульмональной бластомы*

К.Э.П. Шульц^{1,2}, Г.М. Вильямс^{1,2}, Д.Ю. Качанов³, С.Р. Варфоломеева³,
Э.Д. Хилл⁴, Л.П. Денер⁵, Й.Г. Мессингер^{1,2}

¹Международный регистр по изучению плевропульмонарной бластомы, Детская больница Миннесоты, США;

²Отделение рака и заболеваний крови, детская больница Миннесоты, США; ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴Отдел патологии Национального детского медицинского центра, Вашингтон, США; ⁵Лаборатория хирургической патологии Л.В. Акерман, Детская больница Барнс-Джюиси и Сент-Луис, Медицинский центр Вашингтонского университета, Сент-Луис, США

Контактные данные: Йоав Мессингер yoav.messinger@childrensmn.org

Авторы перевода: К.И. Киргизов, Д.Ю. Качанов

Финансовая поддержка: грантовая поддержка для данного исследования получена от Благотворительного фонда "Pine Tree Apple Tennis Classic" и Детского фонда Миннесоты (Children's Minnesota Foundation)

Плевропульмональная бластома (ППБ) наиболее частая опухоль легких у новорожденных и детей раннего возраста, которая ассоциирована с мутациями в гене DICER1. В дополнение к ППБ DICER1-ассоциированные состояния включают большое число других доброкачественных и злокачественных опухолей, в том числе кистозную нефрому и нефробластому, опухоль из клеток Сертоли–Лейдига и гинандробластому яичников, многоузловой зоб и рак щитовидной железы, и среди прочего ряд опухолей мозга у детей. Ранняя идентификация лиц с наибольшим риском DICER1-ассоциированных состояний может способствовать образованию семей, оптимизации наблюдения за конкретными пациентами и определению DICER1-связанных опухолей и состояний в их самой ранней и наиболее куративной форме. Учитывая редкость этих состояний, ведется и поощряется международное сотрудничество.

Ключевые слова: детский рак, DICER1, плевропульмональная бластома, редкие опухоли

*Оригинальный материал, который был подготовлен по данным лекции, представленной на VIII Межрегиональном совещании НОДГО. Обзор публикуется впервые в нашем журнале. Стиль и оформление англоязычной версии статьи сохранены.

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-13-19

DICER1 syndrome and pleuropulmonary blastoma: a report from the International Pleuropulmonary Blastoma RegistryK.A.P. Schultz^{1,2}, G.M. Williams^{1,2}, D.Yu. Kachanov³, S.R. Varfolomeeva³, A.D. Hill⁴, L.P. Dehner⁵, Y.H. Messinger^{1,2}¹International Pleuropulmonary Blastoma Registry, Children's Minnesota, Minneapolis, MN; ²Department of Cancer and Blood Disorders, Children's Minnesota, Minneapolis, MN; ³Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁴Division of Pathology Children's National Medical Center, Washington, DC;⁵Lauren V. Ackerman Laboratory of Surgical Pathology, Barnes-Jewish and St. Louis Children's Hospitals, Washington University Medical Center, St. Louis, MOs

Pleuropulmonary blastoma (PPB) is the most common primary lung tumor of infants and young children and is known to be associated with pathogenic variants in the DICER1 gene. In addition to PPB, DICER1-associated conditions include a variety of other benign and malignant tumors including cystic nephroma and Wilms tumor, ovarian Sertoli-Leydig cell tumor and gynandroblastoma, multinodular goiter and thyroid carcinoma and certain childhood brain tumors among others. Early identification of individuals most at risk for DICER1-associated conditions may allow family education, targeted surveillance and identification of DICER1-related tumors and conditions in their earliest and most curable form. Given the rarity of these conditions, international collaboration is underway and encouraged.

Key words: childhood cancer, DICER1, pleuropulmonary blastoma, rare cancer

Введение

Плевропульмональная бластома (ППБ, online Mendelian inheritance in man (OMIM) #601200) [1] наиболее частая опухоль легких у новорожденных и детей раннего возраста [2], которая является предвестником целого спектра наследственных заболеваний [3, 4]. Международный регистр по изучению ППБ включает лиц с ППБ и связанными состояниями со всего мира, включая Россию. Ранние сообщения связывали ППБ с дополнительными видами опухолей [4]. Анализ связей в семьях с заболеванием позволил регистру ППБ впервые локализовать ассоциированный ген на 14-й хромосоме и путем секвенирования подтвердить, что мутации гена *DICER1* вызывают семейные случаи ППБ и связанных состояний [5].

DICER1

DICER1 (OMIM #606241) [1] – это высоко сохранный ген, кодирующий эндонуклеазу, которая расщепляет предшественников микро-РНК в зрелые микро-РНК. Можно предположить, что *DICER1* является геном-супрессором опухоли, требующим 2 событий (two hit) для развития ППБ и других связанных с *DICER1* состояний. У большинства больных фиксируется герминальная мутация, связанная с потерей функции. Большинство опухолей у пациентов с герминальной мутацией *DICER1* также формируют вторую, специфичную для опухоли «точечную» мутацию одного из 5 кодонов домена РНКазы ППБ. Это ведет к изменению функции Dicer и ненадлежащему расщеплению 5p микро-РНК, после чего она остается в виде шпилек, что является неустойчивой структурой и разрушается. Ненормальное соотношение 5p и 3p микро-РНК в клетках ведет к изменению экспрессии матричной РНК и повышенному риску формирования опухоли [6].

Анализ герминальных вариантов *DICER1*, связанных с потерей функции, в Атласе ракового генома, являющегося частью Exome Aggregation Consortium, показал преобладание предполагаемых патогенных вариантов *DICER1* в соотношении 1:10 600.

DICER1-ассоциированные состояния

Список состояний, ассоциированных с геном *DICER1*, состоит из доброкачественных и злокачественных новообразований и включает ППБ, опухоль яичников из клеток Сертоли–Лейдига (ОКСЛ), кистозную нефрому (КН), саркому почки или нефробластому, узловую гиперплазию и рак щитовидной железы, назальную хондромезенхимальную гамартрому (НХМГ), эмбриональную рабдомиосаркому (ЭРМС), нейробластому, медуллоэпителиому цилиарного тела (МЭЦТ), гипофизарную бластому и пинеобластому [3].

В 2016 г. Международный регистр ППБ впервые провел первый международный симпозиум, посвященный *DICER1*. Участниками были врачи, фельдшеры, медицинские сестры, консультанты-генетики и ученые-исследователи, которые представляли учреждения из США, Канады, России, Франции и Германии.

Основываясь на консенсусе участников симпозиума, тестирование на патогенные варианты *DICER1* рекомендуется у всех пациентов со всеми типами ППБ, ОКСЛ яичников или гинандробластомой, многоузловым зобом и дифференцированным раком щитовидной железы, верифицированных в детском возрасте, ЭРМС торакальной локализации и с поражением шейки матки, кистозными изменениями легких в детском возрасте, в особенности содержащими множественные септы, а также множественными и билатеральными кистами, КН, НХМГ, МЭЦТ, пинеобластомой, гипофизарной бластомой, нейроэн-

докринными опухолями или саркомами, включая недифференцированную саркому, женской половой системы и мочеполовой системы.

Тестирование для оценки статуса гена *DICER1* должно проводиться пациентам с многоузловым зобом и дифференцированной карциномой щитовидной железы у 2 или более родственников или у пациента с семейной историей, включающей *DICER1*-ассоциированные состояния.

Два или более следующих состояния у конкретного пациента или указания на данные состояния в семейном анамнезе могут также служить предпосылкой к проведению тестирования: кисты в легких, кистозные изменения почек, многоузловой зоб и дифференцированная карцинома щитовидной железы, нефробластома, ЭРМС, плохо дифференцированная нейроэндокринная опухоль или недифференцированная саркома. Макроцефалия может теоретически служить предпосылкой для тестирования, однако достоверность данного признака до конца не изучена. Необходимо понимать, что многие из вышеупомянутых состояний могут также встречаться при других синдромах, предрасполагающих к раку, включая синдром Коудена, синдром Пейгца–Егерса и др. Таким образом, крайне рекомендуется генетическая консультация до и после тестирования в целях исключения других генетических предрасполагающих синдромов.

Плевропульмональная бластома

ППБ – патогномичный вид злокачественного новообразования для мутаций гена *DICER1* и также наиболее агрессивное и потенциально фатальное проявление этого синдрома. Считается, что ППБ возникает из примитивной плевропульмональной мезенхимальной ткани. Эта опухоль является легочным аналогом более знакомых дисэмбриональных опухолей у детей, таких как нефробластома, ЭРМС, ретинобластома и др. [2, 7]. Биология ППБ является уникальной среди данных эмбриональных опухолей и характеризуется тем, что клинически и гистологически ППБ прогрессирует в зависимости от возраста в течение первых 7,5 лет жизни [7, 8]. Относительно безобидно выглядящая ранняя кистозная форма ППБ (тип I) у очень маленьких детей может прогрессировать в кистозно/солидный тип II ППБ и затем в солидный тип III, которые являются крайне агрессивными саркомами (рис. 1) [7, 8]. В редких случаях встречаются пациенты, у которых ППБ диагностирована в возрасте старше 7 лет, в 1 случае – в 36 лет [9].

Кисты в легких, которые потом диагностируются как ППБ, наблюдались в пренатальном периоде с помощью ультразвукового исследования не ранее 31-й недели гестации [8]. Кистозная форма ППБ может быть унифокальной, унилатеральной и ограничиваться

пораженной долей легкого, но в большинстве случаев характеризуется мультифокальным/билатеральным поражением (рис. 2) [8].

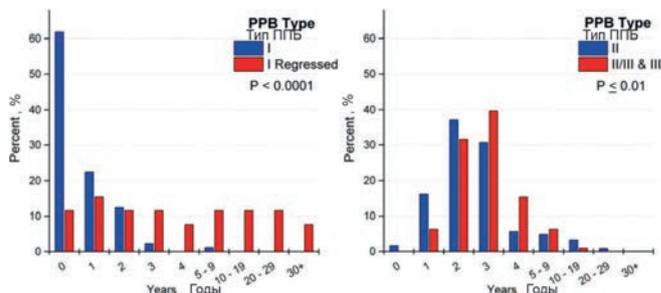


Рис. 1. Возраст на момент постановки диагноза ППБ: тип I и тип Ir (слева); тип II и III (справа) [8]

Fig. 1. Age at presentation histograms: type I and type Ir PPB (left); type II and III PPB (right) [8]

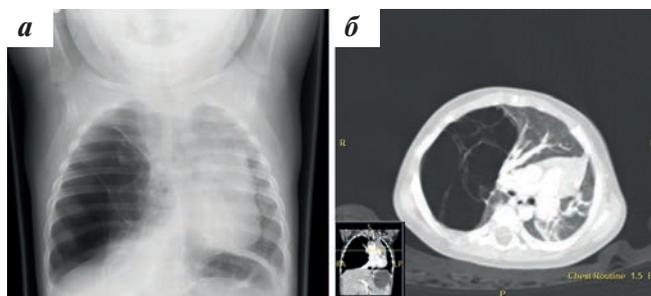


Рис. 2. Рентгенограмма (а) и компьютерная томография (КТ) (б) ППБ I типа, демонстрирующие типичный дебют заболевания с развитием пневмоторакса и наличием многокамерной кисты

Fig. 2. Chest film (a) and CT images (b) of type I PPB demonstrating typical presentation with pneumothorax and showing the multilocular cyst

ППБ I типа часто неотличима при визуализации от врожденной кистозно-аденоматозной мальформации дыхательных путей (также называемой врожденной аномалией дыхательных путей). Детальное изучение семейного анамнеза может помочь определить наличие предшествующих состояний как у самого пациента, так и у членов семьи, которые могут быть ассоциированы с *DICER1*, что позволит заподозрить, что кисты являются ППБ [10–12].

Типы II и III ППБ часто презентуют как большие по размерам злокачественные новообразования, всегда приводящие к смещению легких, сердца, диафрагмы и печени (рис. 3, 4). В связи с размером масс резекция на момент постановки диагноза не всегда возможна. В этой ситуации для подтверждения диагноза необходимо проведение биопсии опухоли. По данным только игольной биопсии поставить диагноз затруднительно.

Тип II ППБ характеризуется сочетанием кистозных и солидных участков. Остаточные кистозные образования ППБ II типа представляют собой деликатные кистозные структуры ППБ I типа с их популяцией примитивных мелких клеток с/без рабдо-

миобластной дифференциации и узлов фетального хряща (см. рис. 3), тогда как солидный компонент II типа ППБ имеет гистологические особенности, пересекающиеся только с солидным типом III.

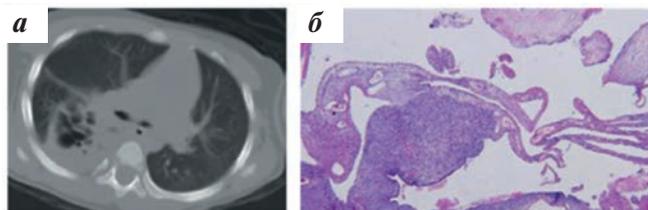


Рис. 3. ППБ II типа (разные пациенты): а – КТ в аксиальной проекции, солидная опухоль, распространяющаяся на остаточные заполненные воздухом кисты. На рентгенограмме, выполненной 30 мес назад в связи с болями в животе (не показана), была выявлена большая киста нижней доли правого легкого. Дополнительная оценка данной кисты не проводилась; б – саркоматозный рост септы кисты

Fig. 3. Type II PPB: a – axial CT image of solid tumor encroaching upon residual air-filled cystic spaces. Thirty months earlier, a large right lower lobe cyst was apparent on an abdominal flat plate radiograph obtained for abdominal pain (not shown). This cyst was not appreciated; b – sarcomatous overgrowth of cyst septa (different patient from (a))

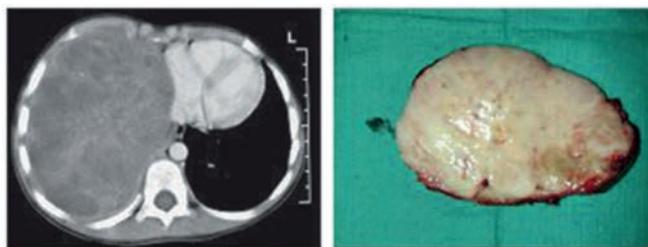
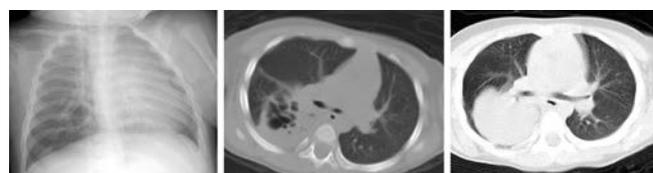


Рис. 4. ППБ III типа: а – КТ грудной клетки в аксиальной проекции, опухоль больших размеров, занимающая правую половину грудной клетки; б – вид на разрезе удаленной до начала полихимиотерапии инкапсулированной ППБ. У этого ребенка через 12 мес были обнаружены метастазы в обоих полушариях головного мозга. Локального рецидива отмечено не было. Пациент жив через 10 лет от первичного диагноза

Fig. 4. Type III PPB: a – axial chest CT image of large right hemithoracic mass; b – cut section of encapsulated solid PPB resected prior to chemotherapy. This child developed bifrontal cerebral metastases 12 months following chest PPB diagnosis. Chest disease did not recur. The child is alive 10 years from chest diagnosis

ППБ типа III является комплексной саркомой, сочетающей в себе черты ЭРМС и веретеновидной саркомы высокой степени злокачественности, содержащей разбросанные большие, странно выглядящие анаплазированные клетки и узлы саркоматозного хряща. Различные варианты клеточного строения не обязательно представлены в каждом конкретном случае при ППБ III типа.

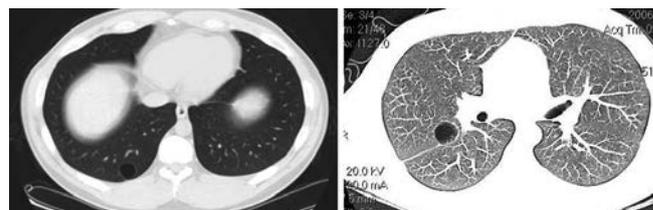
Медиана возраста презентации различных типов ППБ (тип I – 8 месяцев, тип II – 36 месяцев, тип III – 41 месяц), гистологические особенности, которые объединяют типы I и II и типы II и III, а также индивидуальные наблюдения, демонстрирующие прогрессию, позволяют предположить, что эти 3 типа представляют собой звенья одной цепи (рис. 5).



Возраст 4 месяца, тип I Age 4 months, type I Возраст 34 месяца, тип II Age 34 months, type II Возраст 36 месяцев, тип III Age 36 months, type III

Рис. 5. Классическая прогрессия ППБ из типа I в типы II и III
Fig. 5. Classical progression of PPB type I to PPB type II and III

Однако не все ППБ I типа будут прогрессировать, некоторые могут наоборот регрессировать и переходить в тип I_r, как отмечено в работе D.A. Hill et al. [13]. Кисты ППБ типа I_r имеют строение, характерное для типа I, но у них отсутствуют субэпителиальные примитивные мелкие клетки, но имеется гиалинизированный интерстиций. ППБ типа I_r наблюдается во всех возрастных группах. Нерезецированная предпологаемая ППБ типа I_r у взрослых родственников пациентов с ППБ имеет минимальный потенциал к прогрессии в типы II и III [8]. Бессимптомные легочные кисты у членов семьи с анамнезом ППБ в возрасте старше 7 лет (когда диагностируется > 95 % случаев типов II и III [8]) наиболее вероятно являются ППБ типа I_r (рис. 6).



Брат 1, 24 года
Brother 1. Age 24 years

Брат 2, 15 лет
Brother 2. Age 15 years

Рис. 6. ППБ типа I_r в виде легочных кист, которые радиологически напоминают ППБ с тонкими септами без остатков примитивных клеток в стенках кист. Более старший брат, скорее всего, болен ППБ типа I_r. Однако ППБ типа I_r может встречаться даже у детей раннего возраста

Fig. 6. Type I_r PPB are lung cysts which radiographically resemble PPB with delicate septa without any remnants of the primitive cells in the cyst walls. An older PPB family member with cysts most likely has Type I_r PPB. However even very young children can have Type I_r PPB

Прогноз ППБ коррелирует с гистологическим типом как отражение чрезвычайно агрессивной природы данных новообразований в ряду от чисто кистозной до солидной опухоли. На основании ретроспективного анализа 350 пациентов, включенных в регистр ППБ и получавших нестандартизированное лечение в различных учреждениях, длительная общая выживаемость была следующей: тип I_r – 100 %, I тип – 94 %, II тип – 71 %, III тип – 53 % (рис. 7) [8]. При типах II и III наличие метастатического поражения на момент постановки диагноза было ассоциировано с более низкими показателями выживаемости.

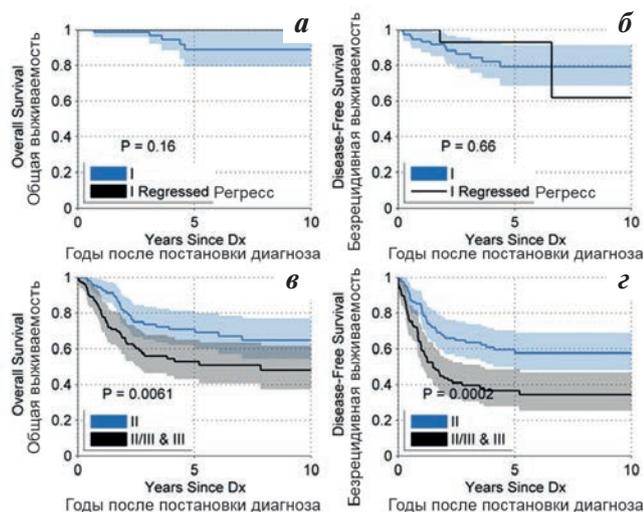


Рис. 7. Исходы ППБ в зависимости от типа на основании 350 случаев заболевания [8]. Выживаемость пациентов с типами I и Iг значительно лучше таковой у пациентов с типом II, которая в свою очередь лучше в сравнении с типом III

Fig. 7. Outcome of PPB subtypes based on data from 350 PPB cases [8]. The survival of Type I/Ig is significantly better than type II which is better than type III

Ведение плевропульмонарной бластомы I типа

В случае подозрения у ребенка в возрасте до 7 лет ППБ типа I или Iг необходима полная резекция кист путем выполнения цистэктомии или лобэктомии. Оставшаяся паренхима легкого и другие незатронутые доли охотно расправляются, даже если до резекции уже сформировался ателектаз. После операции рекомендуется выполнение КТ для оценки наличия остаточных кист.

Самым большим риском ППБ I типа является прогрессия в тип II или III. Последний анализ регистра ППБ показал, что из 115 случаев ППБ I типа и 40 случаев типа Iг прогрессия заболевания была выявлена у 12 % (19/155) пациентов – все случаи прогрессии были диагностированы у детей до 53 месяцев жизни. На момент последнего осмотра 95 % из 115 больных ППБ I типа были живы, а все случаи смерти связаны с прогрессией в типы II и III [14]. Сможет ли химиотерапия (ХТ) предотвратить такую прогрессию является самым главным нерешенным вопросом в ведении ППБ I типа. Ранее проведенное ретроспективное исследование пациентов с ППБ I типа предполагало, что ХТ может улучшить исходы [15]. В противоположность этому большее по числу включенных больных исследование регистра ППБ (89 пациентов с ППБ I типа и 26 с ППБ типа Iг) не показало статистически значимого преимущества при проведении ХТ [8]. Регистр ППБ в настоящее время рекомендует проведение адьювантной ХТ для ППБ I типа с включением винкристина, актиномицина D и циклофосфида (блок VAC). Европейская группа EХРeRT предлагает использование комбинации винкристина и актиномицина D [16].

Ведение плевропульмонарной бластомы II и III типов

Комбинированная мультимодальная терапия, включающая хирургическое лечение и агрессивную ХТ, необходима при ППБ II и III типов [8, 16, 17].

Полная хирургическая резекция рекомендуется как в качестве первичной меры, так и после неoadьювантной ХТ при подозрении на ППБ II и III типов. Так как эти новообразования, как правило, большие, предоперационная биопсия может стать первым шагом в терапии. Локальный контроль с повторной резекцией должен быть проведен не позднее 3 блоков ХТ, так как после этого опухоль может демонстрировать изменение своей природы. Изолированная ХТ не может способствовать полной эрадикации заболевания. При хирургическом лечении опухоль при ППБ II и III типов может оказаться инкапсулированной (см. рис. 4б) или быть некротизированной и иметь тенденцию к разрыву, что может потребовать ее удаления частями. Внутригрудной разрыв опухоли ассоциирован с худшими показателями бессобытийной выживаемости при ППБ II типа, но не типа III [8]. Внутригрудное распространение может напрямую затрагивать плевральные поверхности, диафрагму, при этом ребра и межреберные мышцы вовлекаются в процесс редко. Иногда экстраплевральная пневмонэктомия требуется для удаления распространенной опухоли, которая вовлекает легкие и обе плевральные поверхности.

Исторически режимы ХТ для ППБ II и III типов базировались на режимах, разработанных для сарком у детей [8, 17–19]. Режим IVADo, включающий ифосфамид, винкристин, актиномицин D и доксорубин, был рекомендован регистром ППБ с 2009 г. [20]. IVADo применялся в полупроспективном формате у 54 пациентов. Специальный анализ показал относительные преимущества данного режима в сравнении с историческим контролем (рис. 8).

В противоположность I типу ППБ типы II и III могут быть представлены метастатическим заболеванием. Головной мозг – наиболее частая локализация для метастазов [8]. Метастазы в центральной нервной системе были описаны в течение 6 нед от нормальной картины при радиологическом исследовании головного мозга, что говорит об их ускоренном росте. Терапия должна быть быстрой и может включать макроскопически полное удаление опухоли с последующей лучевой терапией (ЛТ). Стереотаксическая радиохирurgia с последующей фокальной конформной ЛТ является минимально возможным вариантом лечения, однако некоторые дети могут получить дополнительную ХТ, включая высокодозную терапию с поддержкой гемопоэтическими стволовыми клетками [21]. Другие области, где могут выявляться метастазы, включают кости и внутригрудное распространение по плевре, реже встречаются метастазы в печени. Необходимо ли рутинное использование ЛТ при ППБ II

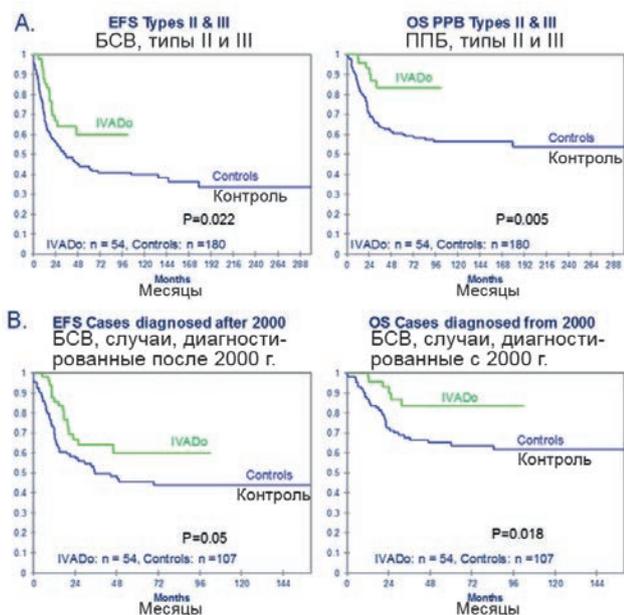


Рис. 8. Анализ бессобытийной (БСВ) и общей (ОВ) выживаемости, выполненный в 2015 г. Международным регистром ППБ, в котором 54 пациента с типами II и III получали лечение по схеме IVADo в сравнении с историческим контролем: а – вся группа; б – только пациенты, получавшие лечение после 2000 г. В обоих случаях отмечаются статистически значимые различия в показателях выживаемости

Fig. 8. Analysis in 2015 by the IPPBR of event-free-survival (EFS) and overall survival (OS) analysis of 54 cases of IVADo treated Type II&III compared to historical controls. A. The whole group. B. Only patients treated after 2000. In both cases survival benefit is noted

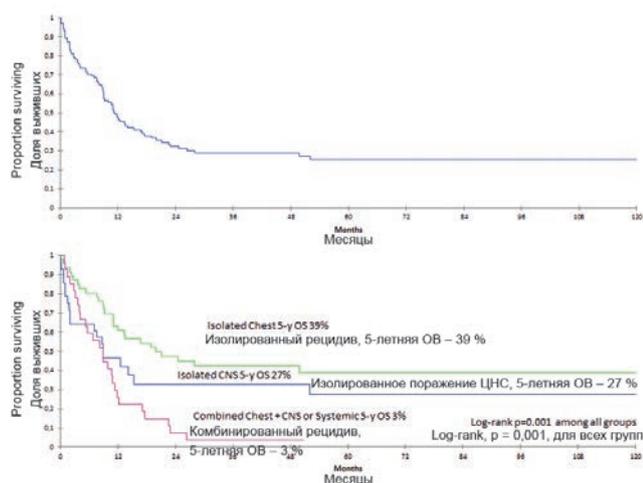


Рис. 9. Верхний рисунок: ОВ, 107 случаев рецидива ППБ II и III типов [22]. Большинство событий произошло в течение 24 мес от инициального диагноза; 5-летняя ОВ – 26 % (95 % ДИ 17–35 %), медиана выживаемости – 11 мес (95 % ДИ 9–17 мес). Нижний рисунок – некоторые пациенты с изолированным поражением ЦНС или грудной клетки могут выживать в редких случаях, однако при комбинированных рецидивах (особенно при метастазах в кости) прогноз особенно неблагоприятный

Fig. 9. Above: overall survival (OS) of 107 cases relapsed PPB type II and type III. 22 Most events within 24 months of original diagnosis; 5-year OS 26 % (95 % CI 17–35 %), median survival 11 months (95 % CI 9–17 months). Below – some patients with isolated CNS or chest recurrence can rarely survive, whereas the outcome for combined relapse especially with bone metastasis is especially poor

и III типов до сих пор неясно. Облучение обычно используется для случаев с остаточной опухолью после выполнения хирургического лечения на фоне проведения интенсивной ХТ. Абсолютно ясно, что ЛТ показана в случае метастазов в головной мозг. Могут требоваться дозы, эффективные для сарком высокой степени злокачественности (44 Гр или выше) [18].

Рецидивы плевропульмональной бластомы

Последний анализ регистра ППБ показал, что большинство рецидивов (59 %) связаны с наличием метастазов в головной мозг, в некоторых случаях отмечались локальные рецидивы [22]. В большинстве случаев метастазы в головной мозг возникали в течение 36 мес после выявления первичной опухоли и не коррелировали со статусом опухоли в грудной клетке [8, 23]. Могут также выявляться метастазы в спинной мозг. Терапия для рецидивов ППБ II и III типов не стандартизована, а исходы неудовлетворительны – длительная выживаемость достигается только в 26 % случаев (рис. 9) [22]. Имеются выжившие после рецидива на фоне мультимодальной терапии с использованием хирургии и ЛТ. Некоторые из них также получали высокодозную ХТ с аутологичными гемопоэтическими стволовыми клетками.

Заключение

Международный регистр ППБ и Международный регистр по изучению овариальных и тестикулярных стромальных опухолей представляют собой мульти-центровый консорциум клиницистов и ученых-исследователей на базе Детской больницы Миннесоты, целью которого является понимание патогенеза ППБ, опухоли из клеток Сертоли–Лейдига и других *DICER1*-ассоциированных состояний в целях улучшения их диагностики и лечения. Основанные соответственно в 1988 и 2011 г. эти 2 связанных регистра включают более 500 больных ППБ и более 150 пациентов со стромальными овариальными опухолями и дополнительно с другими *DICER1*-ассоциированными состояниями. Регистры работают как координационные центры для получения и предоставления доступа к биологическим образцам и клинической информации. Больше информации можно получить, написав по электронным адресам PPBinfo@childrensmn.org или OTST@childrensmn.org, а также на сайтах www.PPBregistry.org и www.OTSTregistry.org.

Благодаря совместным исследованиям, использующим эти клинические и биологические хранилища, уже достигнут значительный прогресс. Клиницисты – участники консорциума – определили спектр видов новообразований у детей, ассоциированных с мутацией в гене *DICER1*, и организовали первое клиническое исследование для оптимизации протоколов терапии ППБ.

Эти открытия трансформируют диагностику и клиническое ведение детей с ППБ и другими *DICER1*-ас-

соцированными солидными опухолями. Мы показали, что надлежащим образом назначенные генетический и клинический скрининги могут приводить к раннему выявлению заболевания и значимо улучшать результаты лечения рано диагностированной ППБ [24]. Текущие цели также включают разработку новых диагностиче-

ских и терапевтических подходов. Дальнейшее сотрудничество в этой области активно ведется и поощряется.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man OJHU, Baltimore, MD. MIM Number: World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.
2. Dishop M.K., Kuruvilla S. Primary and metastatic lung tumors in the pediatric population: a review and 25-year experience at a large children's hospital. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132(7):1079–103. doi: 10.1043/1543-2165(2008)132[1079:PAM-LTI]2.0.CO;2.
3. Hill D.A., Doros L., Schultz K.A. et al. DICER1-related disorders, in Pagon RA (ed): *GeneReviews™* [Internet]. Seattle, University of Washington, Seattle, 2014.
4. Priest J.R., Watterson J., Strong L. et al. Pleuropulmonary blastoma: a marker for familial disease. *J Pediatr* 1996;128(2):220–4. PMID: 8636815.
5. Hill D.A., Ivanovich J., Priest J.R. et al. DICER1 mutations in familial pleuropulmonary blastoma. *Science* 2009;325(5943):965. doi: 10.1126/science.1174334.
6. Pugh T.J., Yu W., Yang J. et al. Exome sequencing of pleuropulmonary blastoma reveals frequent biallelic loss of TP53 and two hits in DICER1 resulting in retention of 5p-derived miRNA hairpin loop sequences. *Oncogene* 2014;33(45):5295–302. doi: 10.1038/onc.2014.150.
7. Dehner L.P., Messinger Y.H., Schultz K.A. et al. Pleuropulmonary Blastoma: Evolution of an Entity as an Entry into a Familial Tumor Predisposition Syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 2015;18(6):504–11. doi: 10.2350/15-10-1732-OA.1.
8. Messinger Y.H., Stewart D.R., Priest J.R. et al. Pleuropulmonary blastoma: a report on 350 central pathology-confirmed pleuropulmonary blastoma cases by the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *Cancer* 2015;121(2):276–85. doi: 10.1002/cncr.29032.
9. Hill D.A., Sadeghi S., Schultz M.Z., Burr J.S., Dehner L.P. Pleuropulmonary blastoma in an adult: an initial case report. *Cancer* 1999;85(11):2368–74. PMID: 10357407.
10. Dehner L.P., Messinger Y.H., Williams G.M. et al. Type I Pleuropulmonary Blastoma versus Congenital Pulmonary Airway Malformation Type IV. *Neonatology* 2017;111(1):76. doi: 10.1159/000447992.
11. Feinberg A., Hall N.J., Williams G.M. et al. Can congenital pulmonary airway malformation be distinguished from Type I pleuropulmonary blastoma based on clinical and radiological features? *J Pediatr Surg* 2016;51(1):33–7. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.10.019.
12. Priest J.R., Williams G.M., Hill D.A., Dehner L.P., Jaffé A. Pulmonary cysts in early childhood and the risk of malignancy. *Pediatr Pulmonol* 2009;44(1):14–30. doi: 10.1002/ppul.20917.
13. Hill D.A., Jarzembowski J.A., Priest J.R. et al. Type I pleuropulmonary blastoma: pathology and biology study of 51 cases from the international pleuropulmonary blastoma registry. *Am J Surg Pathol* 2008;32(2):282–95. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181484165.
14. Williams G.M., Messinger Y.H., Stewart D.R. et al. Type I and type IR PPB: an update from the International PPB Registry. *J Clin Oncol* 2016;34:abstr. 10517.
15. Priest J.R., Hill D.A., Williams G.M. et al.; International Pleuropulmonary Blastoma Registry. Type I pleuropulmonary blastoma: a report from the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *J Clin Oncol* 2006;24(27):4492–8. doi: 10.1200/JCO.2005.05.3595.
16. Bisogno G., Brennan B., Orbach D. et al. Treatment and prognostic factors in pleuropulmonary blastoma: an EXPeRT report. *Eur J Cancer* 2014;50(1):178–84. doi: 10.1016/j.ejca.2013.08.015.
17. Priest J.R., McDermott M.B., Bhatia S. et al. Pleuropulmonary blastoma: a clinicopathologic study of 50 cases. *Cancer* 1997;80(1):147–61. PMID: 9210721.
18. Indolfi P., Bisogno G., Casale F. et al. Prognostic factors in pleuro-pulmonary blastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(3):318–23. doi: 10.1002/pbc.20842.
19. Bisogno G., Brennan B., Orbach D. et al. Treatment and prognostic factors in pleuropulmonary blastoma: an EXPeRT report. *Eur J Cancer* 2014;50(1):178–84. doi: 10.1016/j.ejca.2013.08.015.
20. Bisogno G., Ferrari A., Bergeron C. et al. The IVADo regimen—a pilot study with ifosfamide, vincristine, actinomycin D, and doxorubicin in children with metastatic soft tissue sarcoma: a pilot study of behalf of the European pediatric Soft tissue sarcoma Study Group. *Cancer* 2005;103(8):1719–24. doi: 10.1002/cncr.20928.
21. Priest J.R., Magnuson J., Williams G.M. et al. Cerebral metastasis and other central nervous system complications of pleuropulmonary blastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49(3):266–73. doi: 10.1002/pbc.20937.
22. Schultz K.A.P., Williams G.M., Stewart D.R. et al. Recurrent or progressive Type II and Type III pleuropulmonary blastoma (PPB) are associated with poor outcome: a report from the International PPB Registry. *J Clin Oncol* 2015;33:abstr. 10014.
23. Schultz K.A., Williams G.M., Stewart R.S. et al. Association of recurrent or progressive of form types II and III pleuropulmonary blastoma (PPB) with poor outcome: a report from the international PPB Registry. In *ASCO Annual Meeting Proceedings* 2015;33(15):10014.
24. Schultz K.A., Yang J., Doros L. et al. DICER1-pleuropulmonary blastoma familial tumor predisposition syndrome: a unique constellation of neoplastic conditions. *Pathol Case Rev* 2014;19(2):90–100. doi: 10.1097/PCR.000000000000027.

Результаты многоцентрового, проспективного, открытого, неконтролируемого исследования эффективности и безопасности препарата Иннонафактор у пациентов в возрасте 12 лет и старше с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В

Т.А. Андреева¹, И.Л. Давыдкин², А.Н. Мамаев³, В.В. Вдовин⁴, И.А. Лавриченко¹,
В.Н. Константинова¹, Н.И. Климова¹, И.В. Куртов², М.С. Шамина², А.П. Момот³,
Д.Е. Белозеров³, П.В. Свирин⁴, Е.Э. Шиллер⁴, А.М. Шустер⁵, Д.А. Кудлай⁵

¹СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37», Городской центр по лечению гемофилии; Россия, 191186, Санкт-Петербург, ул. Гороховая, 6; ²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89; ³КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; Россия, 656024, Барнаул, ул. Ляпидевского, 1; ⁴ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9; ⁵АО «ГЕНЕРИУМ»; Россия, 123317, Москва, ул. Тестовская, 10

Контактные данные: Татьяна Андреевна Андреева srbhemothilia@mail.ru

В ходе многоцентрового, проспективного, открытого, неконтролируемого исследования изучены эффективность и безопасность отечественного рекомбинантного фактора IX (rFIX, нонаког альфа, Иннонафактор®, АО «ГЕНЕРИУМ») при профилактическом лечении 15 пациентов в возрасте 12 лет и старше с тяжелой ($n = 10$, активность FIX менее 1 %) и среднетяжелой ($n = 5$, активность FIX 1–2 %) гемофилией В. Среди включенных в исследование было 8 подростков в возрасте от 12 до 18 лет и 7 взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше. Иннонафактор вводили в дозе 40–50 МЕ/кг (пациентам в возрасте от 12 до 18 лет) и в дозе 40–46 МЕ/кг (пациентам в возрасте 18 лет и старше) 2 раза в неделю с интервалом 72–96 ч. Длительность профилактической терапии составляла 26 ± 1 нед (не менее 50 дней введения исследуемого препарата).

Среднее значение повышения активности FIX (K-value) через 30 мин после введения препарата Иннонафактор во всей группе пациентов составило $1,38 \pm 0,34$ МЕ/дл на МЕ/кг, у подростков – $1,26 \pm 0,11$ МЕ/дл на МЕ/кг, у больных в возрасте 18 лет и старше – $1,53 \pm 0,46$ МЕ/дл на МЕ/кг ($p = 0,165$). Среднее значение степени восстановления активности FIX (in vivo recovery) у всех 15 пациентов составило $60,38 \pm 13,44$ %, у взрослых пациентов – $62,91 \pm 18,71$ %, у подростков – $58,17 \pm 7,03$ % ($p = 0,563$).

На фоне профилактического лечения препаратом Иннонафактор было зарегистрировано 18 геморрагических эпизодов у 7 (46,7 %) пациентов. Геморрагические эпизоды регистрировались в основном у подростков – 17 (94,4 %) случаев. Среднее количество эпизодов кровотечений у 15 пациентов за весь период наблюдения составило $1,2 \pm 1,7$, у подростков – $2,1 \pm 1,9$. Из 18 геморрагических эпизодов 13 (72,2 %) кровотечений были посттравматическими, 5 (27,8 %) – спонтанными (все они наблюдались у подростков). Среднее количество эпизодов спонтанных кровотечений, возникших в течение 72 ч после введения препарата Иннонафактор, за весь период исследования (основной критерий эффективности) у всех 15 пациентов составило $0,3 \pm 0,8$, у подростков – $0,6 \pm 1,1$. Все зарегистрированные геморрагические эпизоды были легкими (8, или 44,4 %) или среднетяжелыми (10, или 55,6 %). Среди спонтанных кровотечений 2 (40 %) эпизода были легкими и 3 (60 %) среднетяжелыми (дополнительный критерий эффективности). Для купирования 6 (33,3 %) геморрагических эпизодов (2 легких и 4 среднетяжелых) не потребовалось дополнительного введения препарата, 10 (55,6 %) геморрагических эпизодов (6 легких и 4 среднетяжелых) купировались после 1 введения препарата Иннонафактор, для купирования 2 (11,1 %) эпизодов средней тяжести потребовалось 3 введения препарата. Для купирования 3 (60 %) спонтанных геморрагических эпизодов (1 легкого и 2 среднетяжелых) не потребовалось дополнительного введения препарата, остальные 2 (40 %) эпизода (1 легкий и 1 среднетяжелый) были купированы одним введением препарата Иннонафактор. Среднее количество препарата Иннонафактор, введенное всем больным за период профилактического лечения, составило $134,3 \pm 33,1$ тыс. МЕ, подросткам – $122,4 \pm 36,0$ тыс. МЕ, взрослым пациентам – $147,9 \pm 25,4$ тыс. МЕ. Суммарное количество препарата Иннонафактор, введенное всем 15 больным (дополнительный критерий эффективности), составило 2014 тыс. МЕ, подросткам – 979 тыс. МЕ, взрослым пациентам – 1035 тыс. МЕ.

Во время 2-го и 4-го визитов у всех 10 (100 %) пациентов с тяжелой гемофилией В остаточная активность FIX через 72–96 ч после введения препарата Иннонафактор была 1 % и более (дополнительный критерий эффективности), во время 3-го визита таких больных было 9 (90 %). Среди пациентов со среднетяжелой гемофилией В число больных с остаточной активностью FIX 2 % и более через 72–96 ч после введения препарата Иннонафактор (дополнительный критерий эффективности) во время 2, 3 и 4-го визитов составило 80 % (4 из 5). В ходе исследования было зарегистрировано 5 нежелательных явлений (НЯ), из них 2 (40 %) были лабораторными и 3 (60 %) – клиническими. Все НЯ были легкой степени тяжести и, по мнению врача-исследователя, не были связаны с исследуемым препаратом. Тромбозомболических осложнений и иммуногенных реакций не зарегистрировано. Таким образом, полученные данные свидетельствуют об эффективности и безопасности препарата Иннонафактор как для профилактики, так и для остановки кровотечений у пациентов 12 лет и старше с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В.

Ключевые слова: пациенты в возрасте 12 лет и старше, гемофилия В, рекомбинантный фактор IX, нонаког альфа, Иннонафактор, профилактическое лечение, эффективность, безопасность

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-20-32

Results of a multicenter, prospective, open, uncontrolled study of the efficacy and safety of the drug Innonafactor in patients aged 12 years and older with severe and moderate hemophilia B

T.A. Andreeva¹, I.L. Davydkin², A.N. Mamaev³, V.V. Vdovin⁴, I.A. Lavrichenko¹, V.N. Konstantinova¹, N.I. Klimova¹, I.V. Kurtov², M.S. Shamina², A.P. Momot³, D.Ye. Belozero³, P.V. Svirin⁴, E.E. Shiller⁴, A.M. Shuster⁵, D.A. Kudlay⁵

¹City polyclinic № 37, City center for the treatment of hemophilia; 6 Gorokhovaya St., Saint Petersburg, 191186, Russia;

²Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia; 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; ³Regional Clinical Hospital; 1 Lyapidevskogo St., Barnaul, 656024, Russia; ⁴Morozov Children's City Clinical Hospital Department of Health in Moscow; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia; ⁵JSC "Generium"; 10 Testovskaya St., Moscow, 123317, Russia

The multicentre prospective open uncontrolled study investigated efficiency and safety of national recombinant factor IX (rFIX, nonacog alfa, Innonafactor[®], JSC "Generium" for preventive treatment of 15 patients at the age of 12 years and older with severe ($n = 10$, FIX activity $< 1\%$) and moderate ($n = 5$, FIX activity 1–2%) hemophilia B. Patients included to the study were 8 adolescents from 12 to 18 years and 7 adults at the age of 18 years and older. Innonafactor was administered at a dose of 40–50 IU/kg (in patients at the age of 12–18 years) and at a dose of 40–46 IU/kg (in patients at the age of 18 and older) twice a week with an interval of 72–96 h. The duration of preventive therapy was 26 ± 1 week (not less than 50 days of administration of drug study).

The average value of increasing the FIX activity (K-value) in 30 min after administration of Innonafactor was 1.38 ± 0.34 IU/dl of IU/kg in the whole group of the patients, 1.26 ± 0.11 IU/dl of IU/kg in adolescents, 1.53 ± 0.46 IU/dl of IU/kg in patients at the age of 18 years and older ($p = 0.165$). The average value of the recovery degree of the FIX activity was $60.38 \pm 13.44\%$ in all 15 patients, $62.91 \pm 18.71\%$ – in adults, $58.17 \pm 7.03\%$ – in adolescents ($p = 0.563$).

During preventive treatment with the Innonafactor drug 18 hemorrhagic episodes were registered in 7 (46.7%) patients. Hemorrhagic episodes were registered mainly among adolescents, 17 (94.4%) of the cases. The average number of bleeding episodes in 15 patients for the whole observation period was 1.2 ± 1.7 , in adolescents – 2.1 ± 1.9 . 13 (72.2%) episodes among 18 hemorrhagic episodes were post-traumatic, 5 (27.8%) – spontaneous (all have been observed in adolescents). The average number of spontaneous bleeding episodes that occurred within 72 h after administration of the Innonafactor, during the entire period of the study (the main criterion of efficiency) in all 15 patients was 0.3 ± 0.8 , and in adolescents – 0.6 ± 1.1 . All registered hemorrhagic episodes were mild (8, or 44.4%) or moderate (10, or 55.6%). Among spontaneous bleeding 2 (40%) episodes were mild and 3 (60%) – moderate (additional criterion of efficiency). 6 (33.3%) hemorrhagic episodes (2 mild and 4 moderate) required additional drug administration for the relief, 10 (55.6%) of hemorrhagic episodes (6 mild and 4 moderate) were stopped after 1 injection of the Innonafactor, 2 (11.1%) episodes of moderate severity took 3 drug administration. 3 (60%) spontaneous hemorrhagic episodes (1 mild and 2 moderate) did not require additional administration of the drug for relief, the remaining 2 (40%) episodes (1 mild and 1 moderate) were treated with a single injection of the Innonafactor. The average amount of drug Innonafactor injected in all patients during the period of preventive treatment, was 134.3 ± 33.1 thousand IU, in adolescents – 122.4 ± 36.0 thousand IU, in adult patients – 147.9 ± 25.4 thousand IU. The total amount of drug Innonafactor injected in all 15 patients (additional criterion of efficiency), was 2014 thousand IU, in adolescents – 979 thousand IU, in adult patients – 1035 thousand IU.

During the 2nd and 4th visits in all 10 (100%) patients with severe hemophilia B residual FIX activity in 72–96 h after administration of the Innonafactor was 1% or more (additional criterion of efficiency), during the 3rd visit there were 9 (90%) such patients. Among patients with moderate hemophilia B the number of patients with residual FIX activity of 2% or more in 72–96 h after administration of the Innonafactor (additional criterion of efficiency) during the 2nd, 3rd and 4th visits was 80% (4 of 5). During the study 5 adverse events (AES) were registered, 2 (40%) events were laboratory and 3 (60%) events – clinical. All AES were mild severe and, according to clinical investigator, were not related to the study drug. Thromboembolic complications and immunogenic reactions were not registered. Thus, the obtained data demonstrate the efficiency and safety of the drug Innonafactor both to prevent and stop bleeding in patients at the age of 12 years and older with severe and moderate hemophilia B.

Key words: patients' aged 12 years and older, hemophilia B, recombinant factor IX, nonacog alfa, Innonafactor, prophylactic treatment, efficacy, safety

Введение

Иннонафактор[®] (нонаког альфа) – первый синтезированный в России (АО «ГЕНЕРИУМ») рекомбинантный фактор свертывания крови IX (rFIX) для лечения больных гемофилией В. С момента создания препарата в 2011 г. был проведен ряд доклинических и клинических исследований. В ходе I фазы клинического исследования были изучены фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Иннонафактор, вводимого однократно

в разных дозах у больных гемофилией В (протокол № КИ-13/11) [1, 2], а в ходе II–III фазы клинического исследования (контролируемое, рандомизированное, открытое в параллельных группах, проспективное, многоцентровое клиническое исследование по протоколу № КИ-14/11) – эффективность и безопасность препарата Иннонафактор в сравнении с препаратом Октанайн[®] Ф (фильтрованный) (“Octapharma Pharmazeutika Produktionsges m.b.H.”, Австрия) в профилактике (1-я часть) и лечении (2-я часть) кро-

вотечений у пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В [3, 4]. Исследования показали, что отечественный rFIX (Иннонафактор) по фармакокинетическим свойствам, эффективности и безопасности сопоставим с плазматическим FIX (Октанайн Ф) и его можно использовать как для купирования геморрагических эпизодов, так и в качестве профилактического лечения у пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В [2–4]. На основании результатов сравнительного исследования эффективности и безопасности препарата Иннонафактор Минздрав России выдал регистрационное удостоверение для медицинского применения препарата в Российской Федерации (РФ) (ЛП-002662 от 20.10.2014 г.). Иннонафактор применяется в РФ для лечения гемофилии В с 2014 г.

Указанные выше исследования проводились у взрослых пациентов (старше 18 лет). Согласно руководству по клиническим исследованиям препаратов FIX Европейского агентства лекарственных средств (European Medicines Agency, EMEA), оценка безопасности и эффективности нового препарата FIX должна быть ступенчатой и сначала проводиться у 20 ранее леченых пациентов старше 12 лет, в процессе не менее 50 дней введения препарата. Согласно данному руководству, общее число больных в исследовании эффективности и безопасности нонакога альфа перед исследованием препарата у детей младше 12 лет должно составить 20 человек старше 12 лет. С учетом результатов проведенного клинического исследования II–III фазы (№ КИ-14/11) у 9 пациентов старше 18 лет [3] требуется оценка эффективности и безопасности препарата Иннонафактор не менее чем у 11 пациентов в возрасте старше 12 лет.

В связи с вышеуказанным было проведено многоцентровое, проспективное, открытое, неконтролируемое исследование эффективности и безопасности препарата Иннонафактор у пациентов в возрасте 12 лет и старше с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В (активность FIX 2 % и менее), IV фаза исследования, протокол № КИ-40/15. Данная статья посвящена результатам этого исследования.

Основная задача исследования – изучить эффективность препарата Иннонафактор для профилактики развития кровотечений путем оценки частоты их развития за период исследования.

Дополнительные задачи исследования:

1. Оценить эффективность препарата Иннонафактор для остановки кровотечений, возникших на фоне профилактического лечения, путем подсчета количества инъекций для купирования 1 эпизода спонтанного или посттравматического кровотечения с учетом его степени тяжести.

2. Определить остаточную активность FIX на фоне профилактической терапии препаратом Иннонафактор через 72–96 ч после введения препарата.

3. Оценить безопасность препарата Иннонафактор при профилактическом лечении путем оценки частоты, характера и интенсивности нежелательных явлений (НЯ), связанных с применением исследуемого препарата.

Пациенты и методы

Исследование проводили в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.), Федеральными законами РФ «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 12.04.2010 и «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» № 323-ФЗ от 21.11.2011, Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (утвержден Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.09.2005 № 232-ст).

Участие в исследовании было добровольным. Свое согласие на участие больные подтверждали путем подписания информационного листка пациента с формой информированного согласия. Несовершеннолетние больные в возрасте от 14 до 18 лет должны были подписать информационный листок несовершеннолетнего пациента (от 14 до 18 лет) с формой информированного согласия, а родители (усыновители) всех несовершеннолетних пациентов (в возрасте от 12 до 18 лет) – информационный листок для родителей (усыновителей) несовершеннолетнего пациента с формой информированного согласия.

В исследовании приняли участие 4 центра: Городская поликлиника № 37 (Санкт-Петербург), главный исследователь – заведующая Городским центром по лечению гемофилии к.м.н. Т.А. Андреева; Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы (МДГКБ), главный исследователь – врач-гематолог отделения общей гематологии с патологией гемостаза В.В. Вдовин; Самарский государственный медицинский университет Минздрава России (СамГМУ), главный исследователь – заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом трансфузиологии, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии д.м.н., проф. И.Л. Давыдкин; Краевая клиническая больница (Барнаул), главный исследователь – заведующий централизованной лабораторией патологии гемостаза д.м.н. А.Н. Мамаев.

Дата начала исследования (дата включения первого пациента) – 26.01.2016, дата окончания исследования (дата завершения участия в исследовании последнего пациента) – 22.11.2016.

Спонсор исследования – АО «ГЕНЕРИУМ».

После отмывочного периода длительностью не менее 4 сут (96 ч) проводили скрининговое обследование

пациентов, которое включало сбор анамнеза, физикальный осмотр, регистрацию показателей жизненно важных функций (измерение артериального давления (АД), температуры тела, подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС) и частоты дыхания (ЧД)), определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), международного нормализованного отношения (МНО), активности FIX, титра ингибитора к FIX, концентрации D-димеров, комплекса тромбин-антитромбин (ТАТ), фрагментов протромбина 1 + 2, выполнение общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, определение антител к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ), поверхностного антигена вируса гепатита В (HBs-Ag) и антител к вирусу гепатита С (HCV). Длительность периода скринингового обследования составляла не более 14 сут.

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст от 12 до 60 лет (на момент отбора в исследование);
- тяжелая или среднетяжелая форма гемофилии В (активность FIX менее 1 и 1–2 % соответственно);
- отсутствие ингибитора к FIX при проведении скрининга и в анамнезе заболевания (титр ингибитора менее 0,6 БЕ по результатам пробы Неймеген);
- предшествующее применение препаратов FIX (150 дней введения и более);
- подписанное совершеннолетним либо несовершеннолетним пациентом и/или одним из его родителей (усыновителей) информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения пациентов в исследование:

- наследственная или приобретенная геморрагическая коагулопатия другого генеза (не связанная с гемофилией В);
- превышение верхней границы нормы МНО локальной лаборатории в 1,5 раза и более;
- наличие признаков тромбозов, фибринолиза или синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания;
- инфицированность ВИЧ;
- наличие в анамнезе пациента аллергических реакций на введение наонакога альфа;
- предшествующее применение препарата Иннонафактор, в том числе в ходе клинических исследований I или II–III фазы;
- хирургическое вмешательство, запланированное на время участия пациента в исследовании (за исключением операций, необходимых по экстренным медицинским показаниям во время исследования);
- нарушение функции почек, при котором концентрация сывороточного креатинина более чем в 1,5 раза превышает верхнюю границу нормы локальной лаборатории;

- тяжелая печеночная недостаточность или болезнь печени в активной форме, в том числе вызванная вирусами гепатитов В и С (активность трансаминаз, превышающая в 5 раз верхнюю границу нормы локальной лаборатории);
- тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее $100,0 \times 10^9/\text{л}$);
- острые инфекционные заболевания;
- тяжелые соматические заболевания, которые, по мнению исследователя, могут повлиять на безопасность пациента и его способность соблюдать требования протокола;
- психические заболевания, тяжелые когнитивные расстройства, алкогольная или наркотическая зависимость;
- участие в другом клиническом исследовании в период до 14 дней перед включением в данное исследование.

По результатам скринингового обследования для участия в исследовании были отобраны 15 пациентов мужского пола в возрасте от 12 до 38 лет с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В (активность FIX менее 2 %). Среди больных, включенных в исследование, были 8 подростков в возрасте от 12 до 18 лет и 7 взрослых пациентов в возрасте 18 лет и старше.

Иннонафактор вводили внутривенно струйно медленно (в течение 2–5 мин).

Длительность профилактической терапии составляла 26 ± 1 нед (не менее 50 дней введения исследуемого препарата).

При профилактической терапии разовая доза препарата Иннонафактор составляла 40–50 МЕ/кг для пациентов в возрасте от 12 до 18 лет и 40–46 МЕ/кг для пациентов в возрасте 18 лет и старше с интервалом 72–96 ч (2 раза в неделю: понедельник, четверг или вторник, пятница). Разовую дозу округляли в сторону увеличения или уменьшения так, чтобы она была кратна дозировкам препарата Иннонафактор во флаконах – 250, 500 или 1000 МЕ. Введению первой дозы предшествовал отмывочный период продолжительностью не менее 4 сут (96 ч) с момента последнего введения используемого ранее препарата FIX, этот отмывочный период мог совпадать с периодом скрининга.

Разовую дозу препарата Иннонафактор для купирования возникающих посттравматических или спонтанных кровотечений на фоне профилактической терапии рассчитывали с учетом тяжести и локализации кровотечения и необходимого повышения активности FIX по формуле [5, 6]:

$$\text{Необходимое количество препарата (в МЕ)} = \text{Масса тела (в кг)} \times \text{Необходимое повышение активности FIX (\% или МЕ/дл)} \times 1,3 \text{ (МЕ/кг на МЕ/дл)}$$

В ходе исследования были запланированы 4 посещения врача (визита): 1-е посещение – 1-й день введения препарата и 3 посещения на сроках 4 ± 1 нед, 16 ± 1 нед и 26 ± 1 нед. Во время 1-го визита до введения препарата проводили физикальный осмотр, оценивали показатели жизненно важных функций, до введения исследуемого препарата и через 30 мин после определяли АЧТВ, активность FIX, концентрацию D-димеров, комплекс ТАТ, фрагменты протромбина 1 + 2. Во время 3 последующих посещений до введения препарата проводили физикальный осмотр, оценивали показатели жизненно важных функций, определяли АЧТВ, активность FIX, титр ингибитора к FIX, концентрацию D-димеров, комплекс ТАТ, фрагменты протромбина 1 + 2, выполняли общий и биохимический анализы крови, во время 4-го визита дополнительно выполняли общий анализ мочи.

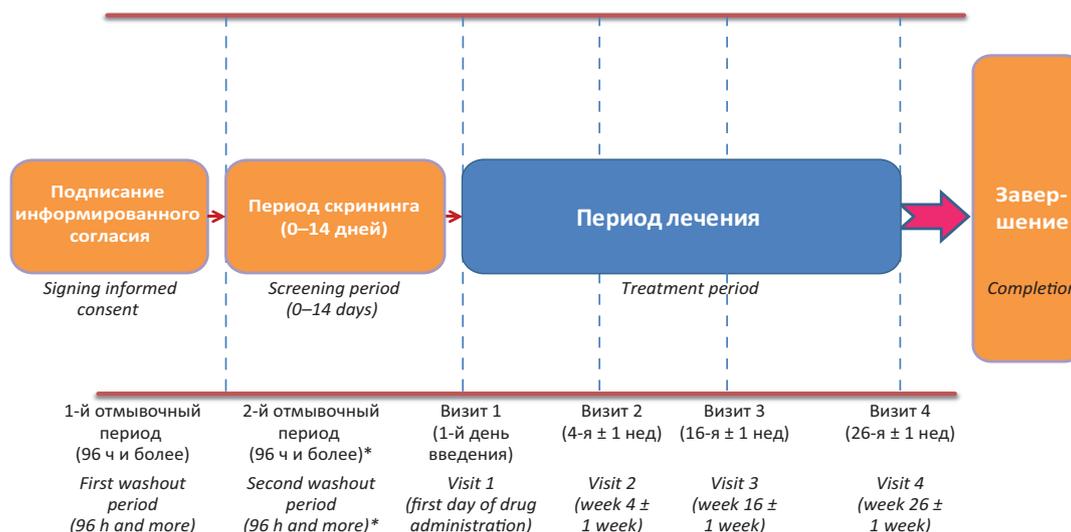
Дизайн исследования представлен на рисунке.

В течение всего периода исследования (26 ± 1 нед) пациенты или их родители вели дневник, в котором фиксировали все введения исследуемого препарата с указанием цели введения (профилактика, лечение, профилактика дополнительная) и разовой дозы препарата, все эпизоды кровоточивости, их продолжительность, локализацию и тип кровотечения (внутреннее или наружное, спонтанное или посттравматическое). Во время посещений врач-исследователь оценивал тяжесть кровотечений. Также регистрировались количество инъекций и доза препарата Иннонафактор, которые потребовались для купирования развившихся кровотечений.

Основаниями досрочного прекращения участия в данном исследовании (**критериями исключения**) отдельного пациента являлись:

- реакция гиперчувствительности, связанная с введением исследуемого препарата;
- появление ингибитора к FIX (титр ингибитора 0,6 БЕ и более по результатам пробы Неймеген), подтвержденное повторным исследованием;
- развитие серьезного НЯ, связанного с исследуемым препаратом;
- несоблюдение требований протокола;
- отказ совершеннолетнего либо несовершеннолетнего пациента и/или его родителей (усыновителей) от участия в исследовании;
- изменение течения заболевания пациента, требующее неотложного хирургического или терапевтического вмешательства, которое, по мнению врача-исследователя, должно включать запрещенную сопутствующую терапию;
- неэффективность исследуемого препарата при профилактической терапии или лечении кровотечений по требованию.

Основным критерием эффективности являлось количество спонтанных кровотечений, возникших в течение 72 ч после введения препарата Иннонафактор, за 26 ± 1 нед профилактического лечения, дополнительными критериями – степень тяжести спонтанных кровотечений, количество введений препарата Иннонафактор для купирования 1 эпизода спонтанного или посттравматического кровотечения с учетом его тяжести, общее количество препарата Иннонафактор, введенного за период профилактической



Дизайн исследования эффективности и безопасности препарата Иннонафактор у пациентов в возрасте 12 лет и старше с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В (* – 2-й отмывочный период проводили в том случае, если при проведении скрининга вводили препарат FIX)

Study design of the efficiency and safety of the drug Innonafactor in patients at the age of 12 years and older with severe and moderate hemophilia B (* – 2nd washout period was carried out when the drug FIX was administered during screening)

терапии и лечения по требованию, число пациентов с тяжелой гемофилией В с остаточной активностью FIX 1 % и более и число больных со среднетяжелой гемофилией В с остаточной активностью FIX 2 % и более через 72–96 ч после введения препарата Иннонафактор на фоне профилактической терапии.

Все 15 пациентов, отобранных для участия в исследовании, завершили его без существенных отклонений от протокола и были включены в анализ эффективности терапии.

Активность FIX определяли с помощью унифицированного одностадийного клоттингового метода. Повышение активности FIX через 30 мин после введения исследуемого препарата (incremental recovery – K-value, МЕ/дл на МЕ/кг) рассчитывали по формуле:

$$K\text{-value} = C_{30\text{ мин}} / D_{iv},$$

где $C_{30\text{ мин}}$ – концентрация FIX через 30 мин после введения препарата Иннонафактор (МЕ/дл), D_{iv} – доза внутривенно введенного препарата (МЕ/кг).

Степень восстановления активности FIX (*in vivo* recovery – IVR) рассчитывали по формуле:

$$IVR = K\text{-value} \times 45 \times (100\% - Ht \text{ пациента}) / (100\% - \text{нормальное значение } Ht),$$

где Ht – гематокрит, при расчете за нормальное значение Ht принимали значение 40 %.

Оценку безопасности препарата Иннонафактор проводили на основании следующих критериев:

- частота и тяжесть НЯ, связанных с применением исследуемого препарата;
- частота аллергических реакций;
- частота образования ингибирующих антител к FIX (титр ингибитора 0,6 БЕ и более по результатам пробы Неймеген, подтвержденный повторным исследованием);
- частота тромбозов, тромбоэмболических осложнений, а также частота клинически значимого повышения концентрации D-димера, комплекса ТАТ, фрагментов протромбина 1 + 2 (превышение верхней границы нормы локальной или центральной лаборатории в 2 раза и более);
- частота возникновения патологических изменений общего и биохимического анализов крови, показателей жизненно важных функций (АД, ЧСС, ЧД, температура тела).

Оценку безопасности терапии препаратом Иннонафактор проводили у всех 15 пациентов.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программы Stata 14. В анализ включали данные только имеющихся наблюдений, отсутствующие значения не восстанавливали. Значения показателей представлены в виде средних величин (M) и их стандартных отклонений (SD), медианы (Me) и минимального и максимального значений.

Для оценки динамики лабораторных показателей и показателей работы жизненно важных органов в ходе наблюдения (между визитами) использовали тест Фридмана. При выявлении статистически значимых различий *post-hoc* попарные сравнения средних значений показателей во время различных визитов и на этапе скрининга проводили с помощью теста Вилкоксона. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Характеристики пациентов, включенных в исследование, приведены в табл. 1.

Аллергологический анамнез: у 1 (6,7 %) пациента отмечалась аллергическая реакция на ацетилсалициловую кислоту.

Из сопутствующих заболеваний у пациентов, включенных в исследование, наблюдались: хронический вирусный гепатит С (у 6, или 40 %), гемофилическая артропатия (у 2, или 13,3 %), миопия (у 2, или 13,3 %), артериальная гипертензия (у 1, или 6,7 %), дистония церебральных сосудов (у 1, или 6,7 %), розацеа (у 1, или 6,7 %).

Антитела к HCV на этапе скрининга были выявлены у 3 (20 %) больных, у всех пациентов, включенных в исследование, отсутствовали HbS-Ag и антитела к ВИЧ.

В течение 6 мес, предшествовавших включению в исследование, у всех пациентов отмечались спонтанные и/или посттравматические внутренние кровотечения – гематомы и гемартрозы. У большинства больных наблюдались гемартрозы голеностопных и коленных суставов: гемартроз правого и левого голеностопных суставов – у 10 (66,7 %) и 8 (53,3 %) пациентов соответственно, гемартроз правого и левого коленных суставов – у 7 (46,7 %) и 5 (33,3 %) больных соответственно. У 5 (33,3 %) больных отмечался гемартроз правого локтевого сустава, у 1 (6,7 %) пациента наблюдалось наружное кровотечение.

В течение 6 мес до включения в исследование все пациенты получали плазматические препараты FIX (Иммунин, Октанайн Ф, Мононайн).

Показатели фармакокинетики и фармакодинамики

При обследовании во время скрининга и 1-го визита у пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В, включенных в исследование, до введения препарата Иннонафактор отмечалась выраженная гипокоагуляция. Среднее значение АЧТВ на этапе скрининга составило $81,83 \pm 24,87$ с (табл. 2), что в 2 раза превышало верхнюю границу нормы (референсные значения АЧТВ – 25,5–43,0 с). У 13 (86,7 %) пациентов удлинение АЧТВ было клинически значимым, у 2 (13,3 %) – клинически незначимым. Активность FIX была исходно низкой и на этапе скрининга составила $1,10 \pm 0,61$ %. Гипокоагуляция и низкая актив-

Таблица 1. Характеристика пациентов с гемофилией В, включенных в исследование

Показатель	Значение	
	абс.	%
Возраст, годы		
средний (M ± SD)	20,5 ± 8,4	
медиана	17	
разброс	12–38	
Масса тела, кг		
средняя (M ± SD)	59,3 ± 15,5	
медиана	55	
разброс	34–87	
Давность постановки диагноза, годы		
10–15	7	46,6
16–25	4	26,7
более 25	4	26,7
Степень тяжести гемофилии В		
тяжелая (FIX менее 1 %)	10	66,7
среднетяжелая (FIX 1–2 %)	5	33,3
Частота геморрагического синдрома		
1 раз в неделю и более	4	26,7
1 раз в месяц и более	9	60
1 раз в год	2	13,3
Гемофилическая артропатия (скрининг)	2	13,3
Антитела к HCV (скрининг)	3	20
HBs-Ag (скрининг)	0	0
Антитела к ВИЧ (скрининг)	0	0
Артериальная гипертензия (скрининг)	2	13,3
Аллергические реакции в анамнезе	1	6,7
Оперативные вмешательства в анамнезе	4	26,7

Table 1. The characteristics of patients with hemophilia B, included in the study

Indicator	Value	
	abs.	%
Age, years		
average (M ± SD)	20.5 ± 8.4	
median	17	
range	12–38	
Body weight, kg		
average (M ± SD)	59.3 ± 15.5	
median	55	
range	34–87	
Time of diagnosis, years		
10–15	7	46.6
16–25	4	26.7
more than 25	4	26.7
Severity of hemophilia B		
severe (FIX less 1 %)	10	66.7
moderate (FIX 1–2 %)	5	33.3
The frequency of hemorrhagic syndrome		
once a week or more	4	26.7
once a month or more	9	60
once a year or more	2	13.3
Hemophilic arthropathy (screening)	2	13.3
HCV Antibody (screening)	3	20
HBs-Ag (screening)	0	0
HIV antibody (screening)	0	0
Hypertension (screening)	2	13.3
Allergic reactions in anamnesis	1	6.7
Surgical intervention in history	4	26.7

ность FIX сохранялись у пациентов и во время 1-го визита до введения препарата Иннонафактор. Среднее значение АЧТВ до введения препарата Иннонафактор составило $80,07 \pm 32,13$ с. Через 30 мин после введения коагуляционная активность FIX повысилась до $59,97 \pm 15,62$ %, что сопровождалось нормализацией АЧТВ, среднее значение которого составило $39,27 \pm 8,17$ с. Во время 2, 3 и 4-го визитов перед вве-

дением препарата Иннонафактор АЧТВ было резко повышено, но его значения были меньше, чем во время проведения скрининга.

На фоне профилактического введения препарата Иннонафактор активность FIX была более 5 % (см. табл. 2). Поддержание остаточной активности FIX более 1 % у больных с тяжелой гемофилией В и более 2 % у пациентов со среднетяжелой формой

Таблица 2. Значения АЧТВ и активности FIX у пациентов с гемофилией В при скрининге и во время посещений (визитов)

Показатель	Скрининг	Посещение				
		1-е		2-е	3-е	4-е
		до введения препарата	через 30 мин после введения препарата			
АЧТВ, с	81,83 ± 24,87	80,07 ± 32,13	39,27 ± 8,17	56,54 ± 17,61	63,62 ± 16,73	61,95 ± 15,87
Активность FIX, %	1,10 ± 0,61*	1,04 ± 1,76*	59,97 ± 15,62	6,33 ± 4,24	5,55 ± 3,64	5,00 ± 4,12

Примечание. * – n = 12, у 3 пациентов из Краевой клинической больницы (Барнаул) анализ был выполнен на качественном уровне (активность FIX составила менее 1 %).

Table 2. Values of APTT and the activity of FIX in patients with hemophilia B at screening and during the visits

Indicator	Screening	Visit				
		1 st		2 nd	3 rd	4 th
		before the drug administration	in 30 min after the drug administration			
APTT, s	81.83 ± 24.87	80.07 ± 32.13	39.27 ± 8.17	56.54 ± 17.61	63.62 ± 16.73	61.95 ± 15.87
FIX activity, %	1.10 ± 0.61*	1.04 ± 1.76*	59.97 ± 15.62	6.33 ± 4.24	5.55 ± 3.64	5.00 ± 4.12

Note. * – n = 12, the analysis of 3 patients of Regional Clinical Hospital (Barnaul) was performed on a qualitative level (the activity of the FIX was less than 1 %).

заболевания являлось дополнительным критерием эффективности профилактической терапии препаратом Иннонафактор.

K-value через 30 мин после введения препарата Иннонафактор во всей группе пациентов составило $1,38 \pm 0,34$ (0,82–2,07) МЕ/дл на МЕ/кг. У подростков аналогичный показатель составил $1,26 \pm 0,11$ МЕ/дл на МЕ/кг и статистически значимо не отличался от такового в группе пациентов в возрасте 18 лет и старше – $1,53 \pm 0,46$ МЕ/дл на МЕ/кг ($p=0,165$). Полученные данные свидетельствуют о хороших фармакокинетических свойствах препарата у пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В.

IVR у всех 15 пациентов составило $60,38 \pm 13,44$ %. Среднее значение IVR у взрослых пациентов (18 лет и старше) – $62,91 \pm 18,71$ % и оно статистически значимо не отличалось от аналогичного показателя у подростков (от 12 до 17 лет) – $58,17 \pm 7,03$ % ($p = 0,563$).

Исследование международного нормализованного отношения, концентрации D-димера, комплекса тромбин-антитромбин и титра ингибитора к FIX на этапе скрининга

У всех пациентов, включенных в исследование, значение МНО на этапе скрининга было в пределах нормы. Среднее значение МНО составило $1,05 \pm 0,07$.

У 1 пациента на этапе скрининга было зарегистрировано повышение концентрации D-димера до

940 мкг/л, что, по мнению врача-исследователя, не являлось клинически значимым отклонением от референсных значений. Средняя концентрация D-димера ($n = 11$) на этапе скрининга составила $200,9 \pm 259,2$ мкг/л, у 4 больных из Краевой клинической больницы (Барнаул) анализ был проведен на качественном уровне (концентрация D-димера составила менее 500 мкг/л).

Среднее значение комплекса ТАТ на этапе скрининга составило $5,98 \pm 2,27$ нг/мл. Среднее значение фрагментов протромбина 1 + 2 на этапе скрининга составило $56\,948,8 \pm 24\,760,7$ пг/мл.

У всех 15 пациентов, включенных в исследование, в ходе скринингового обследования отсутствовали ингибирующие антитела к FIX (титр менее 0,6 БЕ по результатам пробы Неймеген).

Эффективность

На фоне профилактического лечения препаратом Иннонафактор было зарегистрировано 18 геморрагических эпизодов у 7 (46,7 %) пациентов. У 3 больных наблюдался 1 геморрагический эпизод, у 2 – по 3, у 1 пациента – 4, у 1 – 5 эпизодов. Среднее количество эпизодов кровотечений у всех 15 пациентов за весь период наблюдения составило $1,2 \pm 1,7$. Геморрагические эпизоды регистрировались преимущественно у подростков – 17 (94,4 %) из 18 эпизодов. Среднее количество эпизодов кро-

вотечений у 8 подростков за весь период наблюдения составило $2,1 \pm 1,9$.

Из 18 геморрагических эпизодов 13 (72,2 %) кровотечений были посттравматическими, 5 (27,8 %) – спонтанными. Спонтанные кровотечения наблюдались у 3 пациентов (все они были в возрасте от 12 до 18 лет), из них у 2 больных было по 1 кровотечению, у 1 пациента – 3 кровотечения, 2 из которых были средней степени тяжести. Среднее количество эпизодов спонтанных кровотечений, возникших в течение 72 ч после введения препарата Иннонафактор, за весь период исследования (основной критерий эффективности) у всех 15 пациентов составило $0,3 \pm 0,8$, у подростков – $0,6 \pm 1,1$.

Была известна длительность 17 геморрагических эпизодов, из них 10 (58,8 %) продолжались менее 1 сут, 2 (11,8 %) – 1–2 сут, 5 (29,4 %) – 2 сут и более. Сведения о длительности спонтанных кровотечений были доступны в 4 случаях, из них 2 (50 %) кровотечения длились менее 1 сут, 1 (25 %) – 1–2 сут, 1 (25 %) – 2 сут и более.

Все зарегистрированные геморрагические эпизоды были легкими (8, или 44,4 %) или среднетяжелыми (10, или 55,6 %; табл. 3). Среди спонтанных кровотечений 2 (40 %) эпизода были легкими и 3 (60 %) – среднетяжелыми (дополнительный критерий эффективности).

Среди всех зарегистрированных кровотечений 15 (83,3 %) были внутренними и 3 (16,7 %) – наружными. Локализация кровотечений, развившихся у пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В на фоне профилактического лечения препаратом Иннонафактор, представлена в табл. 4.

Для купирования 6 (33,3 %) геморрагических эпизодов (2 легких и 4 среднетяжелых) не потребовалось дополнительного введения препарата, 10 (55,6 %) геморрагических эпизодов (6 легких и 4 среднетяжелых) купировались после 1 введения препарата Иннонафактор, для купирования 2 (11,1 %) эпизодов средней тяжести потребовалось 3 введения препарата. Для купирования 3 (60 %)

Таблица 3. Тяжесть кровотечений у пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В, зарегистрированных на фоне профилактического лечения препаратом Иннонафактор

Степень тяжести кровотечения	Все кровотечения		Спонтанные кровотечения	
	абс.	%	абс.	%
Легкая	8	44,4	2	40
Средняя	10	55,6	3	60
Тяжелая	0	0	0	0
<i>Итого</i>	<i>18</i>	<i>100</i>	<i>5</i>	<i>100</i>

спонтанных геморрагических эпизодов (1 легкого и 2 среднетяжелых) не потребовалось дополнительного введения препарата, остальные 2 (40 %) эпизода (1 легкий и 1 среднетяжелый) были купированы 1 введением препарата Иннонафактор.

У взрослых пациентов за весь период наблюдения был зарегистрирован только 1 эпизод легкого посттравматического кровотечения, который купировался 1 введением препарата.

Среднее количество препарата Иннонафактор, введенное всем пациентам за период профилактического лечения, составило $134,3 \pm 33,1$ тыс. МЕ, у подростков этот показатель составил $122,4 \pm 36,0$ тыс. МЕ, у взрослых пациентов – $147,9 \pm 25,4$ тыс. МЕ. Суммарное количество препарата Иннонафактор, введенное всем 15 больным (дополнительный критерий эффективности), составило 2014 тыс. МЕ, подросткам – 979 тыс. МЕ, взрослым пациентам – 1035 тыс. МЕ.

Дополнительную профилактику для предупреждения возможных посттравматических кровотечений проводили 3 пациентам: 2 больным в разовой дозе 2000 МЕ (перед проведением проводниковой анестезии при лечении зуба, для предупреждения возможных посттравматических кровотечений перед игровой спортивной тренировкой) и 1 пациенту в разовой дозе 1500 МЕ (для предупреждения кровотечения после прикуса языка).

Во время 2-го и 4-го визитов у всех 10 (100 %) пациентов с тяжелой гемофилией В остаточная активность FIX через 72–96 ч после введения препарата Иннонафактор была 1 % и более (дополнительный критерий эффективности), во время 3-го визита таких пациентов было 9 (90 %). Среди пациентов со среднетяжелой гемофилией В число больных с остаточной активностью FIX 2 % и более через 72–96 ч после введения препарата Иннонафактор во время 2, 3 и 4-го визита составило 80 % (4 из 5).

Данные по оценке эффективности препарата Иннонафактор суммированы в табл. 5.

Table 3. The severity of bleeding in patients with severe and moderate hemophilia B, registered during the period of preventive treatment with the Innonafactor drug

Severity of bleeding	All bleedings		Spontaneous bleedings	
	abs.	%	abs.	%
Mild	8	44.4	2	40
Moderate	10	55.6	3	60
Severe	0	0	0	0
<i>Total</i>	<i>18</i>	<i>100</i>	<i>5</i>	<i>100</i>

Таблица 4. Локализация кровотечений у пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В, зарегистрированных на фоне профилактического лечения препаратом Иннонафактор

Локализация кровотечения	Количество эпизодов	
	абс.	%
Наружные		
область лунки после выпадения зуба	1	5,5
носовое кровотечение	1	5,6
резаная рана II пальца правой руки	1	5,6
Внутренние		
гематома в области лба	3	16,8
гематома стопы	1	5,5
гематома передней брюшной стенки	1	5,5
гематома левого бедра	1	5,6
гематома правого запястья	1	5,5
гематома на левом боку	1	5,6
гемартроз правого голеностопного сустава	1	5,5
гемартроз левого голеностопного сустава	1	5,6
гематома правой пятки	1	5,5
гематома правой руки	1	5,6
гематома правой голени	1	5,5
гематома левого голеностопного сустава	1	5,6
гематома в результате прикуса языка	1	5,5
Итого	18	100

Table 4. Localization of bleedings in patients with severe and moderate hemophilia B, registered during the period of preventive treatment with the Innonafactor

Localization of bleeding	Number of episodes	
	abs.	%
External		
area after a tooth extraction	1	5.5
nasal hemorrhage	1	5.6
incised wound of second finger of right hand	1	5.6
Internal		
forehead hematoma	3	16.8
hematoma of the foot	1	5.5
hematoma of the anterior abdominal wall	1	5.5
hematoma of left thigh	1	5.6
hematoma of right wrist	1	5.5
hematoma on the left side	1	5.6
hemarthrosis of the right ankle	1	5.5
hemarthrosis of the left ankle	1	5.6
hematoma of the right heel	1	5.5
hematoma of the right hand	1	5.6
hematoma of the right leg	1	5.5
hemarthrosis of the left ankle	1	5.6
hematoma as a result of the tongue bite	1	5.5
Total	18	100

Таблица 5. Эффективность препарата Иннонафактор у пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В

Показатель	Значение
Количество кровотечений	
абсолютное	18
среднее (M ± SD)	1,2 ± 1,7
разброс	1–5
Количество спонтанных кровотечений (основной критерий эффективности)	
абсолютное	5
среднее (M ± SD)	0,3 ± 0,8
разброс	1–3
Среднее количество препарата, введенное за период профилактического лечения (M ± SD), тыс. ME	134,3 ± 33,1
Общее количество препарата, введенное всем пациентам за период профилактического лечения (дополнительный критерий эффективности), тыс. ME	2014

Table 5. The efficiency of the Innonafactor drug in patients with severe and moderate hemophilia B

Indicator	Value
Number of bleedings	
absolute	18
average (M ± SD)	1.2 ± 1.7
range	1–5
The number of spontaneous bleeding (the main criterion of efficiency)	
absolute	5
average (M ± SD)	0.3 ± 0.8
range	1–3
The average amount of the drug injected for the period of prophylactic treatment (M ± SD), thousand IU	134.3 ± 33.1
The total amount of the drug, injected in all patients during the period of prophylactic treatment (additional criterion of efficiency), thousand IU	2014

Таким образом, в результате профилактического введения препарата Иннонафактор у подавляющего большинства пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В удалось поддерживать остаточную активность FIX 1 % и более и 2 % и более соответственно, что привело к редкому возникновению спонтанных кровотечений. Небольшая частота и тяжесть развившихся кровотечений, быстрое их купирование с помощью непродолжительного введения препарата Иннонафактор в невысоких дозах свидетельствуют об эффективности препарата как для профилактики, так и для остановки кровотечений у пациентов в возрасте 12 лет и старше с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В.

Безопасность

В ходе профилактического применения препарата Иннонафактор каких-либо значимых изменений в объективном статусе пациентов не наблюдалось, показатели функции жизненно важных органов оставались стабильными – статистически значимых различий между средними значениями всех показателей по данным теста Фридмана в процессе наблюдения (между визитами) не получено.

При анализе индивидуальных показателей общего анализа крови у 1 пациента отмечался лейкоцитоз на этапе скрининга и во время 2-го визита, во время 3-го и 4-го визитов количество лейкоцитов у данного больного находилось в пределах референсных значений, у другого пациента во время 4-го визита был выявлен относительный лимфоцитоз. В биохимическом анализе крови у 1 больного во время 4-го визита было зарегистрировано повышение концентрации общего белка. Клинически значимые изменения (относительный лимфоцитоз и гиперпротеинемия) во время 4-го визита, выявленные у одного и того же пациента, были расценены как НЯ.

В общем анализе мочи у 1 пациента на этапе скрининга были выявлены повышенная концентрация уробилиногена до 34 мкм/л и наличие эритроцитов до 20 в поле зрения. Во время 4-го визита клинически значимых отклонений от референсных значений в общем анализе мочи у этого больного не выявлено.

Статистически значимых различий между средними значениями всех показателей общего анализа крови в процессе наблюдения (между визитами) не выявлено.

Оценка показателей биохимического анализа крови с помощью критерия Фридмана выявила статистически значимые различия между средними значениями во время разных визитов по таким показателям,

как креатинин ($p = 0,0421$), общий билирубин ($p = 0,0162$), прямой билирубин ($p = 0,0326$) и сывороточное железо ($p = 0,0311$). Попарное сравнение средних значений во время визитов с данными, полученными на этапе скрининга с помощью теста Вилкоксона, выявило статистически значимое повышение креатинина с $72,89 \pm 14,63$ до $77,13 \pm 14,32$ мкмоль/л ($p = 0,0184$) к 4-му визиту, общего билирубина с $9,19 \pm 4,36$ до $12,06 \pm 3,83$ мкмоль/л ($p = 0,0097$) к 3-му визиту, сывороточного железа с $15,13 \pm 12,66$ до $17,58 \pm 7,61$ мкмоль/л ($p = 0,0356$) к 3-му визиту.

Концентрация D-димера в ходе исследования находилась в пределах референсных значений, что свидетельствовало о низком риске развития тромбозов.

Оценка комплекса ТАГ и фрагментов протромбина 1 + 2 в динамике не выявила статистически значимых различий между средними значениями показателей на всех этапах обследования (тест Фридмана – $p = 0,110$ и $p = 0,062$ соответственно). В то же время у 7 пациентов во время визитов наблюдалась концентрация фрагментов протромбина 1 + 2, превышающая верхнюю границу референсного значения центральной лаборатории более чем в 2 раза, однако эти значения были расценены врачом-исследователем как клинически незначимые и не сопровождалась клиническими признаками тромбоза.

В ходе исследования было зарегистрировано 5 НЯ у 3 пациентов. У 2 больных наблюдалось по 2 НЯ, у 1 пациента – только одно. Весь спектр зарегистрированных НЯ за период исследования представлен в табл. 6. Среди зарегистрированных НЯ 2 (40 %) были лабораторными и 3 (60 %) – клиническими. Все НЯ, зарегистрированные в ходе исследования, были легкой степени тяжести и, по мнению врача-исследователя, не были связаны с исследуемым препаратом.

Таким образом, характер НЯ и отсутствие причинно-следственной связи с введением препарата свидетельствуют о безопасности применения препарата Иннонафактор у пациентов с гемофилией В.

В ходе проведения исследования ни у одного из пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В не было зарегистрировано образования ингибирующих антител к FIX. Таким образом, полученные результаты указывают на низкую иммуногенность препарата Иннонафактор.

Тромбоэмболических осложнений и аллергических реакций у пациентов на фоне профилактической терапии препаратом Иннонафактор не зарегистрировано.

Таблица 6. *НЯ, зарегистрированные у пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В, которые получали Иннонафактор*

НЯ	Количество НЯ	
	абс.	%
<i>Лабораторные</i>		
относительный лимфоцитоз	1	20
гиперпротеинемия	1	20
<i>Клинические</i>		
острая респираторная вирусная инфекция	1	20
артериальная гипертензия	1	20
артралгия	1	20
<i>Всего</i>	5	100

Table 6. *ASE registered in patients with severe and moderate hemophilia B who received the Innonafactor drug*

ASE	Number of ASE	
	abs.	%
<i>Laboratory</i>		
relative lymphocytosis	1	20
hyperproteinemia	1	20
<i>Clinical</i>		
acute respiratory viral infection	1	20
hypertension	1	20
arthralgia	1	20
<i>Total</i>	5	100

Выводы

1. Иннонафактор, назначаемый в дозе 40–50 МЕ/кг пациентам в возрасте от 12 до 18 лет и в дозе 40–46 МЕ/кг пациентам в возрасте 18 лет и старше, эффективен для профилактики развития кровотечений у больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В.

2. Препарат Иннонафактор в стандартных дозах эффективен для лечения развившихся геморрагических эпизодов у больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В.

3. Введение препарата Иннонафактор в целях профилактики кровотечений пациентам с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В (в дозе

40–50 МЕ/кг подросткам в возрасте от 12 до 18 лет и в дозе 40–46 МЕ/кг пациентам в возрасте 18 лет и старше) приводит к нормализации активности FIX с последующим ее сохранением на клинически значимом уровне в течение 72–96 ч после введения препарата.

4. Применение препарата Иннонафактор у больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В в целях профилактики развития кровотечений является безопасным и не сопровождается тромбогенными, иммуногенными и аллергическими реакциями.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Зоренко В.Ю., Мишин Г.В., Северова Т.В. и др. Фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Иннонафактор (результаты I фазы клинического исследования у больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2014;13(4):39–49. [Zorenko V.Yu., Mishin G.V., Severova T.V. et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of Innonafactor: Results of phase I clinical study in patients with severe and moderate hemophilia B. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2014;13(4):39–49. (In Russ.)].
2. Тарасова И.С. Иннонафактор – первый отечественный рекомбинантный фактор свертывания крови IX. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2014;14(3):70–4. [Tarasova I.S. Innonafactor is the first domestic recombinant coagulation factor IX. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2014;14(3):70–4. (In Russ.)].
3. Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л. и др. Эффективность и безопасность препарата Иннонафактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В (результаты I-й части клинического исследования II–III фазы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2015;14(1):65–75. [Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Davydkin I.L. et al. Efficiency and safety of Innonafactor in prevention of bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia B: Results of part I of phase II–III clinical trial. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2015;14(1):65–75. (In Russ.)].
4. Давыдкин И.Л., Зоренко В.Ю., Андреева Т.А. и др. Эффективность и безопасность препарата Иннонафактор в лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В (результаты 2-й части клинического исследования II–III фазы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2015;14(2):50–8. [Davydkin I.L., Zorenko V.Yu., Andreeva T.A. et al. Efficiency and safety of Innonafactor in prevention of bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia B: Results of part 2 of phase II–III clinical trial. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2015;14(2):50–8. (In Russ.)].
5. Воробьев А.И., Плющ О.П., Баркаган З.С. и др. Протокол ведения больных «Гемофилия». Проблемы стандартизации в здравоохранении 2006;3:18–74. [Vorobev A.I., Plyushch O.P., Barkagan Z.S. et al. Protocol for Patients' Management "Hemophilia". *Problemy standartizatsii v zdravookhraneni* = *Problems of Standardization in Healthcare* 2006;3:18–74. (In Russ.)].
6. Румянцев А.Г., Румянцев С.А., Чернов В.М. Гемофилия в практике врачей различных специальностей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 136 с. [Rumyantsev A.G., Rumyantsev S.A., Chernov V.M. Hemophilia in practice of doctors of various specialties. М.: GEOTAR-Media, 2013. 136 p. (In Russ.)].
7. Berntorp E., Keeling D., Makris M. et al. A prospective registry of European haemophilia B patients receiving nonacog alfa, recombinant human factor IX, for usual use. *Haemophilia* 2012;18(4):503–9. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02685.x.
8. Franchini M., Frattini F., Crestani S., Sissa C., Bonfanti C. Treatment of hemophilia B: focus on recombinant factor IX. *Biologics* 2013;7:33–8. doi: 10.2147/BTT.S31582.
9. Guideline on the Clinical Investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products /CHMP/ BPWP/144533/2009 [Электронный ресурс]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187409.pdf.
10. Guideline on the role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population //EMA/CHMP/EWP/147013/2004. [Электронный ресурс]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003066.pdf.
11. Guidelines for the management of hemophilia. 2nd edition. These guidelines were originally published by Blackwell Publishing in *Haemophilia*; Epub 6 JUL 2012. doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x. [Электронный ресурс]. URL: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1472.pdf>.
12. Pipe S.W. Recombinant clotting factors. *Thromb Haemost* 2008;99(5):840–50. doi: 10.1160/TH07-10-0593.
13. Recht M., Pollmann H., Tagliaferri A. et al. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with hemophilia B. *Haemophilia* 2011;17(3):494–9. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02436.x.
14. Srivastava A., Brewer A.K., Mauser-Bunschoten E.P. et al.; Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;19(1):e1–47. doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x.

Применение тромбоэластографии, теста генерации тромбина и клоттинговых тестов для оценки эффективности гемостатической терапии рекомбинантным активированным фактором VII у больных с ингибиторной формой гемофилии

Г.М. Галстян¹, О.А. Полеводова¹, И.В. Терехова¹, Н.И. Коняшина¹,
Т.Ю. Полянская¹, В.Ю. Зоренко¹, Д.А. Кудлай²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4; ²АО «ГЕНЕРИУМ»; Россия, 123317, Москва, ул. Тестовская, 10

Контактные данные: Геннадий Мартинович Галстян gengalst@gmail.com

Введение. Проблемой применения рекомбинантного активированного фактора свертывания крови VII (rFVIIa) при ингибиторной гемофилии является сложность лабораторной оценки терапии. Стандартные клоттинговые тесты изменяются, однако, как правило, не нормализуются.

Цель работы – изучить возможность использования стандартных клоттинговых тестов (активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПВ)) для оценки эффективности гемостатической терапии rFVIIa у больных с ингибиторной гемофилией.

Материалы и методы. В исследование были включены 20 взрослых больных с ингибиторной гемофилией. На момент включения в исследование у пациентов не было признаков кровотечения, FVIII в плазме был < 1 %, ингибитор к FVIII – в титре от 5 БЕ/мл до 463 БУ/мл. Больные получали однократно rFVIIa (Коагил-VII) в дозе 90 мкг/кг. До введения rFVIIa, а затем через 15, 30 и 60 мин, 2 и 24 ч исследовали АЧТВ, ПВ, эндогенный тромбиновый потенциал (ЭТП), проводили тромбоэластографию (ТЭГ).

Результаты. Исходно у всех больных было удлиненное АЧТВ, которое уменьшилось через 15 мин после введения rFVIIa и сохранялось значимо меньше до 120 мин, но оставалось почти в 2 раза выше нормы. ПВ также значимо уменьшилось через 15 мин после rFVIIa. На ТЭГ до введения rFVIIa сгусток не образовывался, через 15 мин после инъекции параметры ТЭГ приблизились к норме, гемостатический эффект сохранялся 2 ч. ЭТП повысился через 15 мин после применения rFVIIa, повышение сохранялось в течение 60 мин. Имелась сильная корреляция между временем от начала измерения до образования первых волокон фибрина (R) и АЧТВ ($r = 0,74$; $p = 0,001$), максимальной амплитудой (МА) и АЧТВ ($r = -0,70$), между ПВ и R ($r = 0,79$; $p = 0,01$), ПВ и МА ($r = -0,76$, $p = 0,01$). Не было корреляции между ЭТП и АЧТВ, ЭТП и R. С помощью ROC-анализа установлено, что укорочение АЧТВ после введения rFVIIa на 17 с и более или на 22 % и более от исходной величины ассоциируется с нормализацией R и МА. Изменения ПВ хуже позволяли дискриминировать нормальные значения ТЭГ.

Заключение. Укорочение АЧТВ после введения rFVIIa у больных с ингибиторной гемофилией на 17 с и более или на 22 % и более от исходной величины может быть использовано для оценки эффективности гемостатической терапии rFVIIa в случаях, когда невозможно или недоступно выполнение ТЭГ.

Ключевые слова: гемофилия, ингибиторная форма, активированное частичное тромбoplastиновое время, протромбиновое время, тест генерации тромбина, тромбоэластография

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-33-38

The use of thromboelastography, thrombin generation test and clotting tests to evaluate the efficacy of hemostatic therapy with recombinant activated factor VII in hemophilia patients with inhibitor

G.M. Galstyan¹, O.A. Polevodova¹, I.V. Terekhova¹, N.I. Konyashina¹, T.Yu. Polyanskaya¹, V.Yu. Zorenko¹, D.A. Kudlay²

¹National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyi Zykovskiy Pr-d, Moscow, 125167, Russia;

²JSC “Generium”; 10 Testovskaya St., Moscow, 123317, Russia

Introduction. The Problem of the use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in hemophilia patients with inhibitors is the complexity of the laboratory evaluation of the therapy. After rFVIIa administration standard clotting tests are changing, however, are not normalized.

The aim of this study was to investigate the possibility of using standard clotting tests (activated partial thromboplastin time (APTT) and prothrombin time (PT)) to assess the efficiency of hemostatic therapy with rFVIIa in hemophilia patients with inhibitors.

The aim of this work is to investigate the possibility of using standard clotting tests (activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT)) to assess the efficiency of hemostatic therapy with rFVIIa in patients with inhibitory hemophilia.

Materials and methods. 20 male hemophilia patients with inhibitors were included in the study.

At the time of study inclusion none patients had signs of bleeding. Plasma levels of FVIII were < 1 %, FVIII inhibitor titers were from 5 BU/ml to 463 BU/ml. All patients received rFVIIa (Coagil-VII) at a dose of 90 µg/kg. Before the administration of rFVIIa and then in 15, 30 and 60 min, 2 and 24 h the APTT, the PT, the endogenous thrombin potential (ETP) and thromboelastography (TEG) parameters (reaction time – R, maximum amplitude – MA) were evaluated.

Results. *Before rFVIIa administration all patients had prolonged APTT. 15 min after administration of rFVIIa APTT shortened and remained shorter than baseline level, but 2 times longer than normal ranges during 2 hours. The PT also significantly decreased in 15 min after the rFVIIa administration. Prior to treatment patients had minimal to no clotting detectable by TEG. Administration of rFVIIa led to normalization of TEG traces in the most of the patients in 15 min.*

Elevated by TEG hemostatic effects persisted for 2 h. The ETP increased in 15 min after rFVIIa administration. This increase of ETP persisted for 60 min. There were strong correlations between R and APTT ($r = 0.74$; $p = 0.001$), between MA and APTT ($r = 0.70$), between PT and R ($r = 0.79$; $p = 0.01$), PT and MA ($r = 0.76$; $p = 0.01$). There were no correlations between ETP and APTT, and between ETP and R. The shortening of the APTT after rFVIIa administration for 17 s and more or for 22 % and more from the baseline levels were associated with the normalization of R and MA. Changes of the PT poorly allowed to discriminate normal values of TEG.

Conclusion. *Shortening of the APTT after rFVIIa administration in hemophilia patients with inhibitor for 17 s and more or for 22 % and more from the initial value can be used to assess the hemostatic efficiency of rFVIIa therapy.*

Keywords: *hemophilia, inhibitory form, activated partial thromboplastin time, prothrombin time, thrombin generation test, thromboelastography*

Введение

Рекombинантный активированный фактор свертывания крови VII (rFVIIa) разработан и одобрен для лечения больных с врожденной гемофилией, протекающей с наличием ингибитора, а также для пациентов с приобретенной формой гемофилии [1]. Применение rFVIIa при наличии ингибиторов к факторам свертывания обусловлено его шунтирующим действием на систему гемостаза. Одной из проблем применения rFVIIa у больных с ингибиторной формой гемофилии является сложность лабораторной оценки эффективности терапии. У пациентов с ингибиторной формой гемофилии нормальный уровень FVII в крови, в норме лишь 1 % циркулирующего FVII находится в активированной форме, количество же фактора, необходимого для шунтирующего действия, значительно больше [2], поэтому после введения rFVIIa содержание FVII значительно повышается, но это повышение не коррелирует с его гемостатическим эффектом. Оценка эффективности терапии по клиническим признакам, таким как уменьшение темпа кровопотери, проявлений геморрагического синдрома, потребления инфузионных сред и компонентов крови, отсутствие кровотечений при инвазивных вмешательствах, не может быть признана удовлетворительной, поскольку она неточна, производится отсрочено, не всегда достоверна, сложно подбирать дозы препарата. Стандартные клоттинговые тесты изменяются после введения rFVIIa. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) у больных с ингибиторной формой гемофилии укорачивается под действием rFVIIa, однако, как правило, не нормализуется, укорочение протромбинового времени (ПВ) отражает активацию внешнего пути свертывания, которая может не коррелировать с гемостатическим эффектом rFVIIa [3–7].

В этой связи для оценки эффективности препарата используются интегральные тесты, в частности тромбоэластография (ТЭГ), тромбоэластометрия

(РОТЭМ), тест генерации тромбина, которые позволяют даже титровать дозу rFVIIa во время оперативных вмешательств у больных с ингибиторной формой гемофилии [3, 5, 8, 9].

В то же время далеко не во всех медицинских учреждениях, в которых оказывается помощь больным с ингибиторной формой гемофилии, имеется возможность выполнить ТЭГ или РОТЭМ. Поскольку под действием rFVIIa клоттинговые тесты претерпевают изменения, нами было высказано предположение, что по их изменениям, даже выходящим за пределы референсных значений, можно оценить эффективность гемостатической терапии rFVIIa у больных с ингибиторной формой гемофилии.

Цель настоящей работы – изучить возможность использования стандартных клоттинговых тестов (АЧТВ, ПВ) для оценки эффективности гемостатической терапии rFVIIa у больных с ингибиторной формой гемофилии.

Материалы и методы

Характеристика больных

Исследование было одобрено Этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра гематологии. Больные включались в исследование после подписания информированного согласия, составленного в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации. В исследование были включены 20 взрослых мужчин, больных врожденной гемофилией А, течение которой осложнилось появлением ингибитора к фактору свертывания крови VIII в титре ≥ 5 БЕ/мл. На момент включения в исследование ни у одного из пациентов не было признаков кровотечения. Возраст больных колебался от 20 до 54 лет (медиана – 34 года). У всех пациентов плазменная активность FVIII была меньше 1 % и определялся ингибитор к FVIII в титре от 5 до 463 БЕ/мл (медиана – 14 БЕ/мл).

Каждый больной, включенный в исследование, получал однократно гFVIIa (Коагил-VII, АО «ГЕНЕРИУМ», Российская Федерация) в дозе 90 мкг/кг массы тела внутривенно. У больных до введения гFVIIa, а затем через 15, 30 и 60 мин, 2 и 24 ч исследовали АЧТВ, ПВ, выполняли тест генерации тромбина, ТЭГ.

Пробы крови получали путем пункции периферической вены иглами 21g и собирали в вакуумные пробирки VACUTAINER®, содержащие 3,2 % цитрат натрия. Пробирки с кровью, предназначенной для ТЭГ, сразу же направлялись для выполнения исследования.

Для выполнения коагуляционных тестов, измерения плазменной активности FVII, теста генерации тромбина получали бедную тромбоцитами плазму. Бедную тромбоцитами плазму приготавливали путем центрифугирования цитратной крови со скоростью 2500 g в течение 15 мин при температуре 15–25 °С. Полученные образцы плазмы хранились в замороженном состоянии при температуре –70 °С до последующего анализа. Образцы плазмы оттаивали при температуре 37 °С непосредственно перед началом выполнения анализа.

АЧТВ, ПВ в плазме определяли на автоматическом коагулометре Sysmex CA-1500 фирмы “Sysmex Corporation” (Япония) с использованием реагентов фирмы “Dade Behring” (Германия).

Тест генерации тромбина осуществляли с помощью специфического медленного флюорогенного субстрата Z Gly Gly Arg AMC, при расщеплении которого тромбином образуется сильно флюоресцирующий продукт. Регистрировали кинетику возникновения и последующего исчезновения тромбина в плазме крови после активации свертывания. Для выполнения теста в ячейки стандартного плоскодонного 96-луночного планшета помещали по 90 мкл образцов бедной тромбоцитами плазмы, к которым добавляли по 10 мкл 5 мМ раствора медленного флюорогенного субстрата. Планшет инкубировали 3–5 мин при температуре 37 °С. Затем в ячейки многоканальной пипеткой одновременно вносили по 25 мкл раствора активатора и быстро перемешивали. В качестве активатора использовали раствор тромбoplastина из теста для определения ПВ, разбавленный в 250 раз буфером (20 мМ HEPES (N-2 гидроксипиперазин-2-этаносульфоновой кислоты), 140 мМ NaCl, pH 7,5), содержащим дополнительно 100 мМ CaCl₂. Момент внесения активатора и перемешивания являлся началом отсчета времени реакции. Запись флюоресценции AMC, возникающего при гидролизе субстрата тромбином, образующимся в ходе свертывания, осуществляли при температуре 37 °С непрерывно на протяжении 90 мин с помощью флюориметрического ридера Appliskan (“Thermo Fisher Scientific”, Финляндия) (λ возбуждения = 355 нм, λ испускания = 460 нм). Результаты эксперимента представляли собой зависимо-

сти интенсивности флюоресценции в относительных единицах от времени. Чтобы перевести условные единицы флюоресценции в абсолютные концентрации AMC, для каждого опытного образца проводили калибровку сигнала. Площадь под кривой зависимости концентрации тромбина от времени, или эндогенный тромбиновый потенциал (ЭТП), использовали для количественного выражения генерации тромбина.

Для выполнения ТЭГ использовали стабилизированную цитратом кровь. Измерение параметров ТЭГ проводили согласно стандартной методике на TEG 5000 (“Haemoscope Corporation”, США). Рекальцификацию пробы 340 мкл цитратной крови осуществляли добавлением в ячейку 20 мкл раствора 0,2 М хлорида кальция. Оценивали следующие параметры: R – время реакции от начала теста до достижения амплитуды сигнала 2 мм, т. е. время от начала измерения до образования первых волокон фибрина, максимальную амплитуду (МА) – параметр, характеризующий конечный этап тромбообразования, – полимеризацию фибрина и плотность образовавшегося сгустка.

Статистика

Использовали методы описательной статистики, сравнения выборок, парный критерий Стьюдента, корреляционный анализ, метод ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic) [10, 11]. Уровень статистической значимости p был принят равным 0,05.

Результаты

До введения гFVIIa у всех больных определялось удлиненное АЧТВ, которое достоверно уменьшилось уже через 15 мин и сохранялось значимо меньше до 120 мин после введения фактора, но оставалось почти в 2 раза выше верхней границы референсного значения (норма до 35 с). На следующие сутки АЧТВ возвращалось к исходным значениям (табл. 1).

ПВ также значимо уменьшилось через 15 мин после введения гFVIIa, это уменьшение сохранялось в течение 2 ч (см. табл. 1).

При выполнении ТЭГ до введения фактора у всех больных сгусток не образовывался и на ТЭГ была прямая линия (рис. 1). Уже через 15 мин после инъекции гFVIIa параметры ТЭГ (показатели R, МА) приблизились к норме (см. табл. 1 и рис. 1). Гемостатический эффект по данным ТЭГ сохранялся в течение 2 ч и через 24 ч он не определялся.

ЭТП значимо повысился через 15 мин после введения гFVIIa, его повышение сохранялось в течение 60 мин, через 2 и 24 ч значения ЭТП у больных до и после введения гFVIIa практически не различались (см. табл. 1).

Для выявления связи между изменениями клоттинговых тестов и интегральными тестами оценки гемостаза в ответ на введение гFVIIa мы использова-

Таблица 1. Параметры гемостаза до и после введения rFVIIa у больных с ингибиторной формой гемофилии

Параметр	Время от введения rFVIIa					
	до введения rFVIIa	15 мин	30 мин	60 мин	2 ч	24 ч
АЧТВ, с	109,7 66,5–163,1	67,2* 58–86	68,8* 58,9–98,2	69,6* 62,2–105,6	73,4* 64,2–98,2	119,9 72–149,2
ПВ, с	11,3 9,9–12,4	7,4* 6,8–7,8	7,5* 7,1–8,2	7,5* 7–8,4	7,8* 7,1–8,6	11,4 9,7–12,5
R, мин	НС	27,2 12,2–86	24 7,6–85,3	27,4 11,7–89,2	28,8 16,6–90,2	НС
МА, мм	НС	56,1 28–69,9	58,8 29,6–75,3	57,6 40,3–68,3	55,6 10,9–74,9	НС
ЭТП, нМ/90 мин	691 332,7–912	818,3* 372,9–943,6	730,1* 383,2–1006,3	728,6* 633,2–966,9	716,6 435,8–843,4	757,1 452,9–827,2

Примечание. НС – нет свертывания; * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) по сравнению с данными до введения rFVIIa в парном критерии Стьюдента.

Table 1. The parameters of haemostasis before and after administration of rFVIIa in patients with inhibitory form of hemophilia

Parameter	Time after administration of rFVIIa					
	before administration of rFVIIa	15 min	30 min	60 min	2 h	24 h
APTT, s	109.7 66.5–163.1	67.2* 58–86	68.8* 58.9–98.2	69.6* 62.2–105.6	73.4* 64.2–98.2	119.9 72–149.2
PT, s	11.3 9.9–12.4	7.4* 6.8–7.8	7.5* 7.1–8.2	7.5* 7–8.4	7.8* 7.1–8.6	11.4 9.7–12.5
R, min	NC	27.2 12.2–86	24 7.6–85.3	27.4 11.7–89.2	28.8 16.6–90.2	NC
MA, mm	NC	56.1 28–69.9	58.8 29.6–75.3	57.6 40.3–68.3	55.6 10.9–74.9	NC
ETP, nM/90 min	691 332.7–912	818.3* 372.9–943.6	730.1* 383.2–1006.3	728.6* 633.2–966.9	716.6 435.8–843.4	757.1 452.9–827.2

Note. NC – no coagulation; * – differences were statistically significant ($p < 0.05$) compared with data before the administration of rFVIIa comparing the means of two samples with the Student's-t test.

ли корреляционный анализ и ROC-анализ. Имелась сильная корреляция между АЧТВ и параметрами ТЭГ: положительная корреляция между R и АЧТВ ($r = 0,74$; $p = 0,001$) и отрицательная корреляция между МА и АЧТВ ($r = -0,70$). Имелась также сильная положительная корреляция ПВ с R и отрицательная с МА (табл. 2). Не выявлено корреляции между ЭТП

и АЧТВ, ЭТП и R. Имелась слабая корреляция между ЭТП и МА (см. табл. 2).

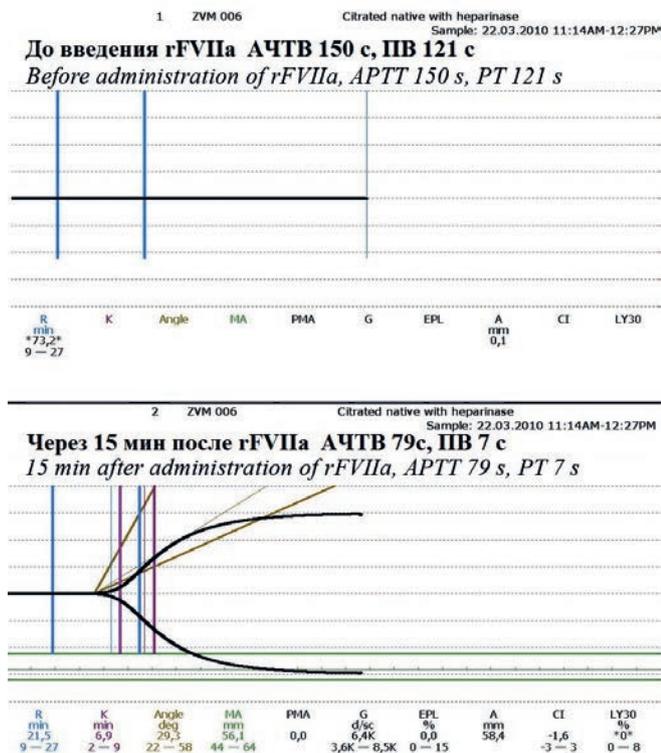
Поскольку исходно у всех больных удлинение АЧТВ было выражено в разной степени, после введения rFVIIa оно укорачивалось до разных значений, поэтому при проведении ROC-анализа мы оценивали не абсолютное значение АЧТВ, а его изменения на

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа между параметрами ТЭГ, клоттинговыми тестами и ЭТП

Параметр	АЧТВ	ПВ	ЭТП
R	$r = 0,74$; $p = 0,001$	$r = 0,79$; $p = 0,01$	$r = 0,2$; $p = 0,96$
МА	$r = -0,70$; $p = 0,001$	$r = -0,76$; $p = 0,01$	$r = 0,43$; $p = 0,01$

Table 2. The results of correlation analysis between parameters of TEG, clotting tests and ETP

Parameter	APTT	PT	ETP
R	$r = 0.74$; $p = 0.001$	$r = 0.79$; $p = 0.01$	$r = 0.2$; $p = 0.96$
MA	$r = -0.70$; $p = 0.001$	$r = -0.76$; $p = 0.01$	$r = 0.43$; $p = 0.01$



ТЭГ больного до и после введения rFVIIa. После введения rFVIIa через 15 мин ТЭГ нормализовалась, АЧТВ хотя и сократилось со 150 до 79 с, однако оставалось значительно выше нормы

TEG of the patient before and after administration of rFVIIa. After the administration of rFVIIa in 15 min TEG normalized, APTT although decreased from 150 to 79 s, but still remained significantly above the normal level

введение rFVIIa. Данные сравнивали с параметрами ТЭГ, при этом за допустимые уровни, при которых формируется сгусток по ТЭГ, считали значения R, равные 27 мин и менее, и значения MA, равные 44 мм и более.

Установлено, что после введения rFVIIa укорочение АЧТВ на 17 с и чувствительностью более 91 % и специфичностью более 62 % ассоциируется с нормальным периодом R (AUC (area under curve – площадь под фармакокинетической кривой) – 0,77; $p = 0,0003$) и нормальной MA (чувствительность – 81 % и специфичность – 76 %; AUC = 0,83; $p = 0,000015$). Или в процентном отношении уменьшение АЧТВ на 22 % и более от исходного значения с 91 % и 73 % специфичностью ассоциируется с нормальным периодом R (AUC – 0,85; $p = 0,00017$) и нормальной MA (чувствительность – 81 % и специфичность – 79 %; AUC = 0,83; $p = 0,000002$).

Значение ПВ значительно хуже позволяло дискриминировать нормальные значения ТЭГ: уменьшение ПВ после введения rFVIIa на 2 с соответствовало нормальным значениям R со 100 % чувствительностью, но всего с 46 % специфичностью (AUC – 0,67; $p = 0,019$).

Обсуждение

Мы сравнивали у больных с ингибиторной формой гемофилии изменения в ответ на введение rFVIIa, выявляемые в клоттинговых тестах, с результатами, регистрируемыми интегральными тестами (ТЭГ, тест генерации тромбина). Отношение к использованию этих интегральных тестов для мониторинга действия rFVIIa в литературе неоднозначное. При обследовании 7 больных с ингибиторной формой гемофилии, получавших шунтирующие препараты (rFVIIa, активированный протромбиновый комплекс), не выявлено связи между клиническим ответом на их введение и изменениями, регистрируемыми с помощью ТЭГ или теста генерации тромбина [12]. В то же время в многоцентровом исследовании введение rFVIIa в дозе 90 мкг/кг, т. е. в той же дозе, что и в нашем исследовании, проводило к нормализации параметров ТЭГ у больных с ингибиторной формой гемофилии [13]. Поэтому ТЭГ в настоящее время является одним из наиболее принятых методов мониторинга терапии rFVIIa у пациентов с ингибиторной формой гемофилии [9, 13, 14]. Использование ТЭГ позволяет не только мониторировать терапию шунтирующими препаратами, но и выявлять резистентность к одному из них, вовремя изменить тактику гемостатической терапии, индивидуализировать лечение [6, 15]. Наиболее информативной для этого является оценка таких параметров ТЭГ, как период R и интервал MA, они позволяют даже дифференцировать больных гемофилией с тяжелой формой, умеренной тяжести и легкого течения [5]. Добавление *in vitro* приводит к укорочению времени R. Тест генерации тромбина для мониторинга терапии применяется в клинической практике значительно реже.

В нашем исследовании до введения rFVIIa у больных с ингибиторной формой гемофилии выявлялась выраженная гипокоагуляция, проявлявшаяся более чем трехкратным увеличением АЧТВ, а на ТЭГ не было свертывания. Отсутствие свертывания на ТЭГ можно объяснить тем, что мы выполняли этот тест с нативной цитратной кровью, без добавления индукторов внутреннего пути свертывания, например каолина. В работе D. Viuff et al. [5], в которой исследовали параметры ТЭГ у больных гемофилией, во всех случаях получили кривые ТЭГ, т. е. образовывался сгусток крови, но при этом тест всегда выполняли с каолином. В тесте INTEM на приборе ROTEM исследование выполняется с эллаговой кислотой, которая также является стимулятором внутреннего пути свертывания. Результаты нашего исследования показали, что после введения rFVIIa в дозе 90 мкг/кг уже через 15 мин у большинства больных отмечается нормализация параметров ТЭГ (R и MA). Имелась сильная корреляция между этими параметрами ТЭГ и АЧТВ, а ROC-анализ показал, что уменьшение

АЧТВ на 17 с или на 22 % от исходных значений после введения rFVIIa больным с ингибиторной формой гемофилии с большой долей вероятности свидетельствует о нормализации параметров ТЭГ и, следовательно, о достижении гемостатического эффекта, при этом не достигается нормализация АЧТВ. ПВ, хотя также коррелировало с параметрами ТЭГ, однако оказалось значительно менее информативным показателем, поскольку его изменения оказались менее специфичными, и AUC ROC-анализа составила всего 0,67, что свидетельствует о среднем качестве теста [11].

Эти результаты совпадают с данными других исследователей, которые также отметили, что при мониторинге гемостатической терапии с помощью rFVIIa у больных с ингибиторной формой гемофилии более показательными являются тесты, основанные на АЧТВ, чем на ПВ [16]. В исследовании X. Qi et al. [17] rFVIIa вводился 6 больным с ингибиторной гемофилией. Авторы отметили хорошую корреляцию между клиническим ответом и значениями ТЭГ и теста генерации тромбина и не выявили связи с изменениями АЧТВ и ПВ и уровнем FVII. В то же время, если проанализировать представленные авторами данные по 2 из 6 пациентов, то после введения rFVIIa видно

укорочение АЧТВ со 108 и 102 с до 51 и 53 с соответственно, что было значимо больше нормы, причем у этих больных до введения фактора на ТЭГ сгусток не образовывался, а после введения rFVIIa при этих показателях АЧТВ параметры ТЭГ нормализовались, что соответствует выдвинутой нами гипотезе.

Таким образом, хотя введение rFVIIa больным с ингибиторной формой гемофилии в терапевтических дозах и не нормализует АЧТВ, его уменьшение на 17 с и более или 22 % и более от исходных значений позволяет с большой долей вероятности говорить о том, что у них достигнут гемостатический эффект. Этот алгоритм может быть использован для оценки эффективности гемостатической терапии rFVIIa в случаях, когда невозможно или недоступно выполнение ТЭГ.

Благодарности

Авторы выражают благодарность АО «ГЕНЕРИУМ» (Россия) за помощь в организации исследования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hender R.U., Lee C.A. First 20 years with recombinant FVIIa (NovoSeven). *Haemophilia* 2011;17(1):e172–82. doi: 10.1111/j.1365-2516.2010.02352.x.
- Андреев Ю.Н. Многоликая гемофилия. М.: Ньюдиамед, 2006. [Andreev Yu.N. Many-faced hemophilia. M.: Newdiamed, 2006. (In Russ.).]
- Turecek P.L., Váradi K., Keil B. et al. Factor VIII inhibitor-bypassing agents act by inducing thrombin generation and can be monitored by a thrombin generation assay. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33(1):16–22. doi: 10.1159/000071637.
- Schmidt M.L., Gamerman S., Smith H.E., Scott J.P., DiMichele D.M. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) therapy for intracranial hemorrhage in hemophilia a patients with inhibitors. *Am J Hematol* 1994;47(1):36–40. PMID: 8042614.
- Viuff D., Andersen S., Sørensen B.V., Leithagen S. Optimizing thrombelastography (TEG) assay conditions to monitor rFVIIa (NovoSeven) therapy in haemophilia a patients. *Thromb Res* 2010;126(2):144–9. doi: 10.1016/j.thromres.2010.05.008.
- Young G., Blain R., Nakagawa P., Nugent D.J. Individualization of bypassing agent treatment for haemophilic patients with inhibitors utilizing thrombelastography. *Haemophilia* 2006;12(6):598–604. doi: 10.1111/j.1365-2516.2006.01319.x.
- Sørensen B., Ingerslev J. Thrombelastography and recombinant factor VIIa-hemophilia and beyond. *Semin Hematol* 2004; 41(1 Suppl 1):140–4. PMID: 14872435.
- Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю., Галстян Г.М. и др. Опыт применения препарата Коагил-VII при ортопедических операциях у больных с ингибиторной формой гемофилии. *Вопросы гематологии/иммунологии и иммунопатологии в педиатрии* 2011;10(3):35–40. [Zorenko V.Yu., Polyanskaya T.Yu., Galstyan G.M. et al. Experience gained in the administration of Coagil-VM in orthopedic surgeries in patients with hemophilia A and inhibitors. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2011;10(3):35–40. (In Russ.).]
- Fisher C., Mo A., Warrillow S., Smith C., Jones D. Utility of thrombelastography in managing acquired Factor VIII inhibitor associated massive haemorrhage. *Anaesth Intensive Care* 2013;41(6):799–803. PMID: 24180723.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. [Glanc S. Medical and Biological Statistics. M.: Praktika, 1999. (In Russ.).]
- Hajian-Tilaki K. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for medical diagnostic test evaluation. *Casp J Intern Med* 2013;4(2):627–35. PMID: PMC3755824.
- Ay Y., Balkan C., Karapinar D.Y. et al. Feasibility of using thrombin generation assay (TGA) for monitoring bypassing agent therapy in patients with hemophilia having inhibitors. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013;19(4):389–94. doi: 10.1177/1076029612438611.
- Young G., Ebbesen L.S., Viuff D. et al. Evaluation of thrombelastography for monitoring recombinant activated factor VII *ex vivo* in haemophilia A and B patients with inhibitors: a multicentre trial. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008;19(4):276–82. doi: 10.1097/MBC.0b013e3283001cdc.
- Ganter M.T., Schmuck S., Hamiel C.R. et al. Monitoring recombinant factor VIIa treatment: efficacy depends on high levels of fibrinogen in a model of severe dilutional coagulopathy. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22(5):675–80. doi: 10.1053/j.jvca.2008.01.017.
- Hayashi T., Tanaka I., Shima M. et al. Unresponsiveness to factor VIII inhibitor bypassing agents during haemostatic treatment for life-threatening massive bleeding in a patient with haemophilia A and a high responding inhibitor. *Haemophilia* 2004;10(4):397–400. doi: 10.1111/j.1365-2516.2004.00924.x.
- Keeney M., Allan D.S., Lohmann R.C., Yee I.H.C. Effect of activated recombinant human factor 7 (Niasase) on laboratory testing of inhibitors of factors VIII and IX. *Lab Hematol* 2005;11(2):118–23. doi: 10.1532/LH96.04048.
- Qi X., Zhao Y., Li K., Fan L., Hua B. Evaluating and monitoring the efficacy of recombinant activated factor VIIa in patients with haemophilia and inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014;25(7):754–60. doi: 10.1097/MBC.000000000000137.

Нарушение слухо-моторной синхронизации у пациентов с опухолями мозжечка

В.Н. Касаткин¹, М.А. Шурупова^{1,2}, А.А. Рябова¹, В.Н. Анисимов^{1,2}, А.В. Ковалева^{1,3}, А.Г. Румянцев¹

¹Лечебно-реабилитационный научный центр «Русское поле» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 142321, Московская область, Чеховский район, СП Стрелиловское, д. Гришенки; ²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119234, Москва, ул. Ленинские Горы, 1, стр. 12; ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина»; Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8

Контактные данные: Владимир Николаевич Касаткин kasatkinv@bk.ru

Показатели восприятия и воспроизведения ритма могут быть высокоинформативными с точки зрения характеристики целого ряда моторных и когнитивных показателей, а также служить диагностическим инструментом в клинике нейроонкологических заболеваний у детей, для которых нарушения моторики являются высоко распространенным последствием перенесенных заболеваний и лечения.

Целью исследования было показать взаимосвязь патологических нарушений в мозге, вызванных опухолевым процессом и последующим лечением, с изменениями в показателях выполнения заданий на ритмический праксис. Также изучалась взаимосвязь тайминга с рабочей памятью и скоростью обработки информации. Дети с опухолями мозжечка и здоровые дети в качестве контрольной группы выполняли задания на слухо-моторную синхронизацию: удары под ритм метронома с частотой 40, 60 и 120 уд/мин. Оценивали точность и устойчивость воспроизведения ритма каждой частоты. Исполнительные функции оценивали при помощи батареи компьютеризированных нейропсихологических тестов CANTAB. Результаты показали, что как точность, так и устойчивость воспроизведения ритмов у детей с опухолями мозжечка достоверно ниже по сравнению с контрольной группой. В результате анализа взаимосвязи показателей успешности выполнения заданий на ритмический праксис оказалось, что чем выше точность, тем лучше и устойчивость воспроизведения ритма. Выявлена положительная взаимосвязь между успешностью выполнения заданий на ритмический праксис с пространственной рабочей памятью и скоростью процессинга, а также с объемом зрительной пространственной памяти.

Ключевые слова: ритм, ритмический праксис, тэппинг, исполнительные функции, тайминг, опухоли задней черепной ямки, мозжечок, дети

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-39-48

Disorders of audio-motor synchronization in patients with cerebellar tumors

V.N. Kasatkin¹, M.A. Shurupova^{1,2}, A.A. Ryabova¹, V.N. Anisimov^{1,2}, A.V. Kovaleva^{1,3}, A.G. Rumyantsev¹

¹TRSC "Russkoe Pole" at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; v. Grishenki, SP Stremilovskoe, Chekhov district, Moscow region, 142321, Russia; ²Lomonosov Moscow State University; 1, Bldg. 12 Leninskie Gory St., Moscow, 119234, Russia; ³P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology; 8 Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russia

Timing is extremely important for movement and speech, and understanding the neurobiological basis of rhythm perception and reproduction can be helpful in addressing motor and cognitive recovery after brain lesions.

The aim of the present study was to investigate temporal abilities in children treated for a malignant tumor in cerebellum. Children with a diagnosed medulloblastoma and astrocytoma and age-paired control children were given an audio-motor synchronization task: tapping according to the metronome sounds at 40, 60 and 120 beats per minute. Additionally correlations between timing accuracy and variability and working memory and processing speed were calculated (for executive functions assessment the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) was used). The performance in the audio-motor synchronization task (both accuracy and variability) was significantly poorer in children with cerebellum tumors than in controls. A linear correlation was revealed between timing accuracy and variability: the more accurately, the less variable the rhythm will be produced. Finally, it was shown that successful timing performance associated with fine spatial working memory, high processing speed and visual spatial span.

Key words: rhythm, rhythmical praxis, tapping, executive functions, timing, posterior fossa tumors, cerebellum, children

Введение

Ритм, в широком понимании этого термина, является сложно организованной структурой измерения

времени. Оценка временных интервалов между происходящими событиями является крайне важным адаптационным механизмом, позволяющим организовыв-

вать и структурировать собственную деятельность. Усвоение заданного ритма может являться простейшим примером тайминга (от англ. *timing*) — способности прогнозирования последующего события, тесно связанной с исполнительными функциями — рабочей памятью, ингибированием, планированием [1, 2]. Таким образом, становится очевидным участие ритмических процессов не только в музыкальном восприятии, чтении, но и в когнитивной деятельности [3–6].

Восприятие и воспроизведение ритмических паттернов является комплексным согласованным процессом одновременной работы слуховых, моторных и префронтальных областей коры больших полушарий [7–9]. Слухо-моторная синхронизация предполагает как тщательность слуховой обработки для более точного оценивания временных интервалов, так и строгий моторный контроль над совершаемым движением, а также тонкую координацию между ними [6].

Как известно, ведущей структурой в моторной координации является мозжечок. Однако помимо его участия в базовых моторных функциях было предположено участие мозжечка в системе измерения времени [10, 11].

Методами позитронно-эмиссионной и функциональной магнитно-резонансной томографии была показана активация различных областей мозжечка при выполнении ритмических серийных ударов (тэппинга) под ритм метронома [9, 10]. В 2009 г. в работе M.H. Thaut et al. была продемонстрирована активация различных областей мозжечка (червя, передней и задней долей), получающих определенные проекции от сенсомоторных областей коры (первичной сенсомоторной, вторичной — нижнетеменной и третичной — дорсолатеральной префронтальной), в зависимости от временной структуры ритма. Таким образом, наличие различных кортико-мозжечковых петель позволяет рассматривать мозжечок как систему репрезентаций временной информации, моторного тайминга и планирования движений, работающей в тесной взаимосвязи с другими центрами — базальными ганглиями, таламусом, фронто-париетальной системой [12, 13].

В качестве элементарной модели исследования функции тайминга мы предлагаем использовать такое понятие, как ритмический праксис — ритмичную слухо-моторную синхронизацию (или синхронизацию другой модальности), являющуюся способностью воспроизводить предъявленные на слух ритмические последовательности. Ритмический праксис в данном случае представляет собой тэппинг-тест в той форме, которая принята в зарубежной традиции, — осуществление ритмичных ударов под заданный темп метронома (в отличие от отечественной, где под тэппингом понимается максимально быстрое выполнение движений). Ритмические серийные последовательности,

выполняемые путем сгибания лучезапястного сустава, не требуют высокой пространственной точности и являются достаточно простыми в координационном отношении, так как выполняются не за счет тормозящей активности мышц-антагонистов, как это имеет место при движении к пространственной цели, а путем гашения скорости за счет столкновения с твердой неподвижной поверхностью [14]. Ряд авторов отмечают [15], что тэппинг является наиболее простым ритмическим моторным актом у человека, а его показатели могут свидетельствовать о степени развития ряда моторных навыков, в том числе того, который А.Н. Бернштейн называл ловкостью [16].

Необходимо отметить, что чувство ритма достаточно активно изучается, однако преимущественно у здоровых взрослых и детей без клинических расстройств или повреждений мозга. Например, широко известен факт того, что явление нарушения чувства ритма распространено среди детей, имеющих учебные затруднения [17, 18]. Дети с подобными затруднениями плохо справляются с запоминанием и выстраиванием последовательностей, им тяжело выполнять составные инструкции [19]. Было показано, что нарушения тэппинга наблюдаются у детей с нарушениями речи [6, 15, 20, 21], поскольку ключевым моментом обработки языковой информации является точное выделение ее ритмических характеристик — частотной амплитуды и длительности [5]. Нарушение темпо-ритмической стороны речи оказывает отрицательное воздействие на становление коммуникативной компетенции младших школьников, снижает эффективность общения [21].

Кроме того, нарушения ритмических навыков тесно коррелируют с показателями баланса и координации, а также крупной моторики (от англ. *gross motor skills*) и зачастую связаны с моторной патологией, такой как диспраксия [18].

Перспективной возможностью коррекции функции ритмического праксиса являются занятия по тренировке чувства ритма. Было показано, что такие тренировки улучшают у детей слухо-моторную координацию и мануальную моторику [22], пространственные и силовые параметры [23], была продемонстрирована связь с ними даже навыков чтения [24]. Также тренинг ритмического праксиса оказывается эффективным для групп, страдающих моторными нарушениями вследствие некоторых видов нейропатологии, например болезни Паркинсона [25].

Всего две большие работы из доступной нам литературы оказались посвящены исследованию восприятия и воспроизведения ритма у интересующей нас группы детей с опухолями мозга, а именно с медуллобластомой [26, 27]. S. Droit-Volet et al. (2013) показали, что дети с медуллобластомой производят короткие интервалы как более длинные и с большей

вариабельностью, чем здоровые ровесники из контрольной группы. Кроме того, в данном исследовании оценивали и некоторые когнитивные функции, было выявлено, что наиболее надежным предиктором вариабельности в воспроизведении ритма является достоверно более низкая скорость процессинга у детей с повреждениями мозжечка по сравнению с контролем. В исследовании J. Provasi et al. (2014) пациентам, перенесшим лечение медуллобластомы, и здоровым детям предлагались различные задания на выполнение ритмичных движений в комфортном темпе, дифференцирование ритмов и синхронизацию с заданными ритмами. Авторы показали, что даже дети с поражениями области мозжечка в результате патологического процесса и/или агрессивного лечения могут восстановить процессы восприятия и воспроизведения ритма в результате тренировок. Кроме того, авторы, как и предыдущие исследователи, отмечают тесную связь результатов в заданиях на воспроизведение ритмов с результатами некоторых нейропсихологических тестов [27].

Особый интерес представляет изучение взаимосвязи тайминга (и его элементарной модели – ритмического праксиса) с другими исполнительными функциями. Последние исследования, выполненные с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии, демонстрируют активацию мозжечка при выполнении задач на рабочую память [28, 29] и исполнительные функции [30]. Они показывают, что улучшение восприятия времени через тренировку ритмического чувства приводит к увеличению количества белого вещества и улучшению работы исполнительных функций [31]. Рабочая память так же принимает участие в восприятии времени, как некоторый конечный ресурс, который при увеличении трудности задачи или увеличении решаемых задач исчерпывается, что приводит к ошибкам, в том числе в восприятии временных интервалов [1]. Также было показано, что исполнительные функции могут оказывать влияние при повторении заданного ритма. Они участвуют в синхронизации движения (удара руки) с заданным ритмом и контроле над реализацией этой синхронности (что удар попадает в заданный ритм) [32]. Другая точка зрения говорит о том, что, несмотря на наблюдаемую связь между исполнительными функциями, рабочей памятью и восприятием или воспроизведением ритма, нельзя утверждать, что они оказывают непосредственное влияние друг на друга, так как существуют другие процессы, которые также оказывают влияние на ритмическое восприятие. И не только мозжечок, но и высшие мозговые структуры опосредованно могут влиять на ритм [33]. Таким образом, несмотря на то, что определенно существует связь исполнительных функций и рабочей памяти с ритмическим праксисом через общий мозговой суб-

страт-мозжечок, пока нет единого мнения о взаимном влиянии этих конструктов.

Итак, показатели ритмического праксиса потенциально оказываются высоко информативными с точки зрения характеристики целого ряда моторных и когнитивных характеристик и могут служить диагностическим инструментом, в том числе в клинике нейроонкологических заболеваний у детей, для которых нарушения слухо-моторной координации являются высоко распространенным последствием перенесенных заболеваний [4, 23]. Успехи в диагностике и лечении злокачественных новообразований у детей способствуют прогрессивному снижению смертности, однако практически у всех пациентов, находящихся в состоянии ремиссии, диагностируются отдаленные осложнения химиолучевой терапии и хирургического вмешательства. Онкологическое заболевание и его лечение негативно влияют не только на соматическое состояние ребенка, но и на его психику [34], в связи с этим актуальной задачей является реабилитация таких детей, восстановление их когнитивной и моторной сфер.

В нашей работе было проведено исследование, посвященное изучению ритмического праксиса у детей, перенесших опухоль мозжечка (у детей с опухолями задней черепной ямки (ЗЧЯ)). **Целью исследования** было выявить нарушения слухо-моторной синхронизации, связанной с патологическим характером функционирования мозжечка, возникшего в результате опухоли и ее лечения (хирургического вмешательства, химио- и лучевой терапии (ЛТ)). Кроме того, как было сказано ранее, в соответствии с принятием ритмического праксиса в качестве элементарной модели тайминга представилось возможным исследовать взаимосвязь между таймингом и другими исполнительными функциями, также страдающими у данной группы пациентов [27].

Материалы и методы

Участники исследования

В данном исследовании участвовали 40 детей в возрасте 9–16 лет. Двадцать детей имели опухоль ЗЧЯ, являлись пациентами ЛРНЦ «Русское Поле» и проходили курс реабилитации. Гистологически преобладали пациенты с медуллобластомой (70,00 %), у 6 больных была пилоидная астроцитома (30,00 %). Характеристики лечения и ремиссии пациентов представлены в табл. 1. Никто из пациентов не страдал сенсорной тугоухостью по данным неврологического осмотра.

Двадцать детей, уравненные по возрасту, являлись группой сравнения. Данная группа не имела неврологических или других заболеваний. Для их участия в исследовании было получено добровольное информированное согласие, заполнявшееся детьми (возраст старше 14 лет) или их родителями.

Таблица 1. Характеристика пациентов с опухолями ЗЧЯ и здоровых испытуемых

Показатель	Пациенты	Здоровые испытуемые	p
Число	20	20	n. s.
Пол мужской/женский	12:8	14:6	n. s.
Возраст, годы (среднее (SD))	12,5 (2,48)	12,5 (2,16)	n. s.
Возраст на момент заболевания, годы (медиана)	6,5 (4–12)		
Срок ремиссии, мес (медиана)	20,0 (3–123)		
Диагноз медуллобластома/астроцитомы	14:6		
Объем терапии О/О + ЛТ/О + ЛТ + ПХТ	4:2:14		

Примечание. О – только оперативное вмешательство, ПХТ – полихимиотерапия.

Процедура исследования

Ритмический праксис. Для исследования функции тайминга и ритмического праксиса была использована парадигма реализации серийных ритмических актов (тэппинга) в такт ударам метронома [14, 15].

Ребенок сидел в кресле и совершал удары кистью ведущей руки по поверхности тактильного перкуссионного модуля Roland Mesh Head™, опираясь локтем на подлокотник. Движения выполнялись главным образом за счет сгибания кисти в лучезапястном суставе. Ведущую руку определяли с помощью одного из заданий диагностического моторного теста Бруннка–Озерецкого. Исследование проходило в кабинете нейрофизиологических исследований в спокойной обстановке.

С целью изучить психофизиологические особенности тайминга различных временных интервалов были взяты следующие значения ритмов метронома: 40 уд/мин (интервал между ударами 1500 мс; 0,67 Гц), 60 уд/мин (1000 мс; 1 Гц), 120 уд/мин (500 мс; 2 Гц). Звук метронома представлял собой чистый тон 1000 Гц длительностью 100 мс, предъявлявшийся в беспроводных наушниках Sennheiser RS 160. Экспериментальная сессия состояла из следующей последовательности предъявления: 40 уд/мин, затем 60 уд/мин, затем 120 уд/мин, длительность предъявления каждого из значений ритма составляла 30 с. Экспериментальной сессии предшествовала короткая тренировочная сессия, в течение которой исследователь убеждался в том, что ребенок верно понял задание. Длительность исследования составляла около 5 мин.

Предъявление стимулов и обработка поступающих сигналов осуществлялись с помощью специального программного обеспечения «Сенсомоторный ритмограф» (Rhythm Graph v.0.7), разработанного на

Table 1. Characteristics of patients with tumors of posterior cranial fossa and healthy subjects

Variable	Patients	Healthy subjects	p
Number	20	20	n. s.
Sex male/female	12:8	14:6	n. s.
Age, years (average (SD))	12.5 (2.48)	12.5 (2.16)	n. s.
Age of the time at diagnosis, years (median)	6.5 (4–12)		
Term remission, month (median)	20.0 (3–123)		
Diagnosis of medulloblastoma/astrocytoma	14:6		
Treatment modalities S/S + RT/S + RT + PCT	4:2:14		

Note. S – only surgical intervention, PCT – polychemotherapy.

базе ЛРНЦ «Русское Поле». Сенсомоторный ритмограф имеет блок генерации стимулирующих сигналов метронома с интерфейсом настройки необходимых параметров, блок визуализации звуковых сигналов, блок вывода и анализа получаемой интервалограммы и блок вывода результатов по ряду оцениваемых параметров. В нашем исследовании использовались параметры «точность» (M) и «устойчивость» (D).

Параметр M оценивает среднюю величину отклонения воспроизведенных испытуемым интервалов от заданного (в мс):

$$M = \sum \frac{|t_{\text{воспр}} - t_{\text{зад}}|}{n},$$

где $t_{\text{воспр}}$ – воспроизведенный интервал, $t_{\text{зад}}$ – заданный интервал (т. е. 1500 мс для ритма 40 уд/мин и т. д.), n – число ударов.

Параметр D оценивает величину разброса воспроизведенных испытуемым интервалов без учета величины $t_{\text{зад}}$, т. е. аналогичен показателю дисперсии (в мс):

$$D = \sqrt{\frac{\sum (t_{\text{воспр}} - \bar{t})^2}{n}},$$

где \bar{t} – среднее значение воспроизведенных интервалов.

Для корректного сравнения выполнения тэппинга под разные ритмы метронома величины M и D нормировались на величину заданного интервала и становились безразмерными:

$$\bar{M} = \frac{M}{t_{\text{зад}}}, \quad \bar{D} = \frac{D}{t_{\text{зад}}}$$

Исследование методом SANTAB. Для исследования состояния исполнительных функций у детей с опухолями мозжечка была применена методика SANTAB. SANTAB представляет собой батарею компьютеризированных нейропсихологических тестов, созданную в университете Кембриджа.

SANTAB оценивает удержание внимания, непосредственную и рабочую память. Была показана его эффективность для диагностики детей с опухолями ЗЧЯ, а также возможность его использования для оценки эффективности реабилитационных мероприятий, направленных на тренинг рабочей памяти [4, 35, 36].

В нашем исследовании для оценки рабочей памяти были использованы тесты Spatial Working Memory (SWM) и Spatial Span (SSP), а для оценки направленного внимания — тест Rapid Visual Information Processing (RVP).

Тест SWM («Пространственная рабочая память»). Тест оценивает возможность испытуемого удерживать в памяти и использовать в работе информацию пространственного характера. Оцениваемый показатель SWM strategy — эффективность выбранной стратегии для решения задачи, чем выше этот показатель, тем хуже результат.

Тест SSP («Объем зрительно-пространственной памяти»). Тест оценивает объем зрительно-пространственной рабочей памяти. Оцениваемый показатель SSP sequence — длина последовательности правильно запомненных элементов, чем выше этот показатель, тем лучше результат.

Тест RVP («Быстрая обработка зрительной информации»). Тест направлен на оценку возможностей поддержания зрительного внимания. Оцениваемый показатель RVP mistakes — количество допущенных ошибок, чем выше этот показатель, тем хуже результат.

Для выполнения того или иного теста ребенок совершал нажатие на сенсорный экран или тачпад. Перед началом каждого теста психолог давал ему короткую инструкцию. Если в начале выполнения теста ребенок допускал ошибки, психолог повторял инструкцию. Если и после повторения инструкции он продолжал выполнять тест неправильно, исследование прекращалось. Длительность тестирования составляла около 40 мин.

Анализ данных

Для сравнения показателей выполнения ритмического праксиса (\bar{M} и \bar{D}) под разные ритмы метронома пациентами и здоровыми детьми использовался двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA с повторяющимися измерениями. При этом внутригрупповым фактором являлось значение ритма с уровнями 1, 2, 3, где 1 — 40 уд/мин, 2 — 60 уд/мин, 3 — 120 уд/мин; межгрупповым — фактор наличия заболевания с уровнями 1 и 2, где 1 — пациент с опухолью ЗЧЯ, 2 — здоровый

ребенок. Для парных сравнений между показателями ритмов использовался Post-hoc тест Бонферрони. Для исследования взаимосвязи между показателями ритмического праксиса и тестов SANTAB применяли корреляции Пирсона. Для каждой величины значения, превышающие $\pm 2\sigma$ (выбросы), были выброшены из статистических расчетов. Статистическая обработка производилась в Minitab® Statistical Software (v.17; Minitab Inc.).

Результаты

Для оценки выполнения задания на ритмический праксис были использованы 2 величины: нормированная точность (\bar{M}), отражающая способность попадать в заданный ритм, и нормированная устойчивость (\bar{D}), отражающая способность удерживать ритм. То есть, например, если ребенок воспроизводит временные интервалы, в среднем равные 60 уд/мин, но при этом их размах варьирует от 40 до 80 уд/мин, то показатель \bar{D} будет низким, а показатель \bar{M} высокий, что свидетельствует о точном, но неустойчивом воспроизведении. И наоборот, высокий показатель \bar{D} и низкий показатель \bar{M} будут свидетельствовать об устойчивом воспроизведении одинаковых временных интервалов, но не равных заданному.

Оценка точности попадания в заданный ритм

Методом двухфакторного дисперсионного анализа ANOVA было показано, что пациенты с опухолями ЗЧЯ попадают в ритм менее точно, чем здоровые дети, для всех значений ритмов (рис. 1; влияние межгруппового фактора $F_1 = 37,55; p < 0,0001$; влияние взаимодействия межгруппового и внутригруппового факторов $F_2 = 3,85; p = 0,026$).

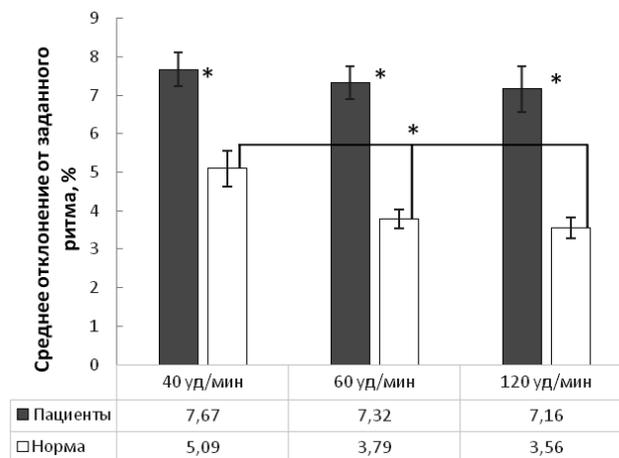


Рис. 1. Средняя величина отклонения воспроизведенного интервала от заданного в % (погрешность). Отмечаются высоко достоверные различия между пациентами и здоровыми детьми по всем значениям ритмов, а также у здоровых детей между ритмами 40, 60 и 120 (показаны звездочками)

Fig. 1. The average of the absolute deviations from a central point in % (error). There are highly reliable differences between patients and healthy children for all values of rhythms, as well as in healthy children between 40, 60 and 120 beats per minute (shown as asterisks)

Post-hoc тест Бонферрони показал значимые различия между точностью попаданий в ритм при значениях ритмов 40 и 60 уд/мин, и 40 и 120 уд/мин у здоровых детей (табл. 2, см. рис. 1; $p_{40,60} = 0,008$; $p_{40,120} = 0,008$), в то время как у пациентов различий не наблюдалось ($p > 0,05$). Таким образом, у больных погрешность выполнения тэппинга оказывается одинаковой на всех значениях ритмов, а здоровым детям точнее удастся выполнять тэппинг на ритмах 60 и 120 уд/мин.

Оценка устойчивости удержания ритма

Методом двухфакторного дисперсионного анализа ANOVA было показано, что пациенты с опухолями ЗЧЯ удерживают ритм хуже, чем здоровые дети, для всех значений ритмов (рис. 2; влияние межгруппового фактора $F_1 = 34,66$; $p < 0,0001$; влияние взаимодействия межгруппового и внутригруппового факторов $F_2 = 3,85$; $p = 0,026$).

Post-hoc тест Бонферрони показал значимые различия между вариативностью производимых интервалов при значениях ритмов 40 и 60 уд/мин, и 40 и 120 уд/мин у здоровых детей (табл. 3, см. рис. 2; $p_{40,60} = 0,008$; $p_{40,120} = 0,008$), в то время как у пациентов различий не наблюдалось ($p > 0,05$). Таким образом, у больных детей вариативность выполнения тэппинга оказывается одинаковой на всех значениях ритмов, а здоровым удается выполнять тэппинг более устойчиво на ритмах 60 и 120 уд/мин.

Взаимосвязь точности попадания и устойчивости удержания ритма

Для оценки взаимосвязи точности попадания в ритм и удержания ритма были взяты средние величины \bar{M} и \bar{D} по всем 3 ритмам для каждого пациента. Оказалось, что точность попадания в ритм и удержание ритма высоко достоверно связаны друг с другом как у пациентов (рис. 3; $r = 0,905$; $p < 0,00001$), так и у здоровых детей (см. рис. 3; $r = 0,867$; $p < 0,00001$).

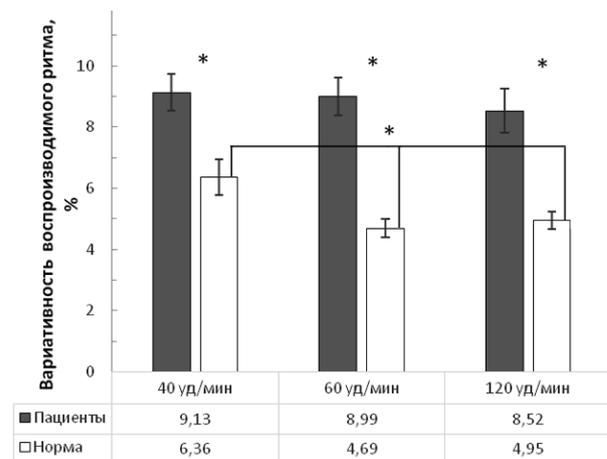


Рис. 2. Дисперсия воспроизводимых интервалов в % (вариативность). Отмечаются высоко достоверные различия между пациентами и здоровыми детьми по всем значениям ритмов, а также у здоровых детей между ритмами 40, 60 и 120 уд/мин (показаны звездочками)

Fig. 2. Dispersion of reproducible intervals in % (variability). There are highly reliable differences between patients and healthy children for all values of rhythms, as well as in healthy children between rhythms of 40, 60 and 120 beats per minute (shown as asterisks)

Таблица 2. Средние значения и стандартные отклонения показателей \bar{M} и \bar{M} у пациентов и здоровых детей по всем значениям ритмов

Показатель	Пациенты				Здоровые дети			
	40 уд/мин	60 уд/мин	120 уд/мин	p	40 уд/мин	60 уд/мин	120 уд/мин	p
$M \pm SD$ (мс)	103,2 ± 8,1	73,2 ± 4,3	39,0 ± 4,2	—	76,4 ± 6,9	39,9 ± 3,1	17,8 ± 1,3	—
$\bar{M} \pm SD$ (%)	7,67 ± 0,45	7,32 ± 0,43	7,16 ± 0,59	$p_{40,60} > 0,1$ $p_{60,120} > 0,1$ $p_{40,120} > 0,1$	5,09 ± 0,46	3,79 ± 0,25	3,56 ± 0,27	$p_{40,60} = 0,008$ $p_{60,120} > 0,1$ $p_{40,120} = 0,008$

Примечание. Красным цветом выделены достоверно различающиеся значения (при $p < 0,05$).

Table 2. Mean values and standard deviations of “accuracy” and “normalized accuracy” in patients and healthy children for all values of rhythms

Variable	Patients				Healthy children			
	40 bpm	60 bpm	120 bpm	p	40 bpm	60 bpm	120 bpm	p
$M \pm SD$ (ms)	103.2 ± 8.1	73.2 ± 4.3	39.0 ± 4.2	—	76.4 ± 6.9	39.9 ± 3.1	17.8 ± 1.3	—
$\bar{M} \pm SD$ (%)	7.67 ± 0.45	7.32 ± 0.43	7.16 ± 0.59	$p_{40,60} > 0.1$ $p_{60,120} > 0.1$ $p_{40,120} > 0.1$	5.09 ± 0.46	3.79 ± 0.25	3.56 ± 0.27	$p_{40,60} = 0.008$ $p_{60,120} > 0.1$ $p_{40,120} = 0.008$

Note. Red color indicates significantly different values (for $p < 0.05$).

Таблица 3. Средние значения и стандартные отклонения показателей D и \bar{D} у пациентов и здоровых детей по всем значениям ритмов

Показатель	Пациенты				Здоровые дети			
	40 уд/мин	60 уд/мин	120 уд/мин	p	40 уд/мин	60 уд/мин	120 уд/мин	p
D ± SD (мс)	131,7 ± 10,1	89,9 ± 6,1	42,6 ± 3,6	—	95,4 ± 8,6	49,4 ± 3,7	24,74 ± 1,5	—
\bar{D} ± SD (%)	9,13 ± 0,61	8,99 ± 0,62	8,52 ± 0,72	$\begin{matrix} 40,60 > 0,1 \\ 60,120 > 0,1 \\ 40,120 > 0,1 \end{matrix}$	6,36 ± 0,58	4,69 ± 0,31	4,95 ± 0,29	$\begin{matrix} 40,60 = 0,008 \\ 60,120 > 0,1 \\ 40,120 = 0,008 \end{matrix}$

Примечание. Красным цветом выделены достоверно различающиеся значения (при $p < 0,05$).

Table 3. Mean values and standard deviations of the “stability” indicators and “normalized stability” in patients and healthy children for all values of rhythms

Variable	Patients				Healthy children			
	40 bpm	60 bpm	120 bpm	p	40 bpm	60 bpm	120 bpm	p
D ± SD (ms)	131.7 ± 10.1	89.9 ± 6.1	42.6 ± 3.6	—	95.4 ± 8.6	49.4 ± 3.7	24.74 ± 1.5	—
\bar{D} ± SD (%)	9.13 ± 0.61	8.99 ± 0.62	8.52 ± 0.72	$\begin{matrix} 40,60 > 0.1 \\ 60,120 > 0.1 \\ 40,120 > 0.1 \end{matrix}$	6.36 ± 0.58	4.69 ± 0.31	4.95 ± 0.29	$\begin{matrix} 40,60 = 0.008 \\ 60,120 > 0.1 \\ 40,120 = 0.008 \end{matrix}$

Note. Red color indicates significantly different values (for $p < 0.05$).

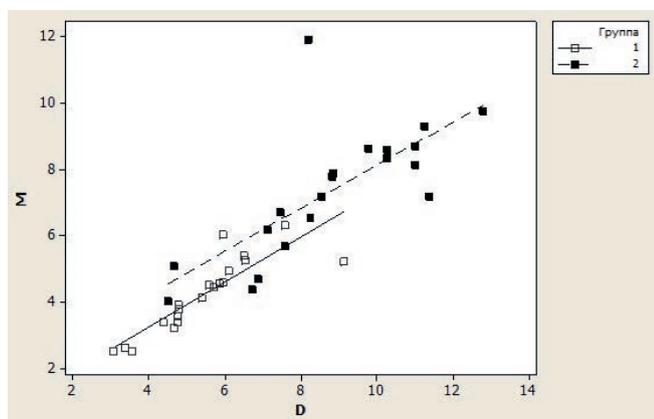


Рис. 3. Индивидуальная для каждого ребенка зависимость модуля ошибки произведенного им временного интервала (\bar{M}) от вариативности этих интервалов (\bar{D}). Черным цветом отмечена группа пациентов, белым — здоровых детей

Fig. 3. Individual dependence of the error module of the time interval produced by each child on the variability of these intervals. A group of patients was marked by black colour, a group of healthy children was marked by white colour

Взаимосвязь точности попадания и устойчивости с выполнением тестов SANTAB

Для оценки взаимосвязи точности попадания в ритм и удержания ритма с показателями теста SANTABeslipse (на рабочую память, непосредственную память и скорость реакции) у детей с опухолями ЗЧЯ были вычислены коэффициенты корреляций. Было показано, что параметры SWM strategy, SSP sequence достоверно коррелируют с показателями \bar{M}

и \bar{D} для ритма 120 уд/мин, а параметр RVP mistakes — на уровне тенденции (табл. 4). Достоверных корреляций для других значений ритмов обнаружено не было. Положительные корреляции параметров ритмического праксиса и SWM strategy и RVP mistakes свидетельствуют о том, что чем выше погрешность и вариабельность воспроизведения ритма, тем хуже дети выполняют эти тесты (хуже стратегия в SWM, больше ошибок в RVP), а отрицательная корреляция SSP sequence — чем выше погрешность и вариабельность, тем меньше элементов в рабочей памяти.

Обсуждение

В данной работе исследовали особенности воспроизведения различных ритмов у пациентов, перенесших опухоль ЗЧЯ, и здоровых детей в связи с некоторыми исполнительными функциями (рабочая память, процессинг).

Нами было выявлено, что как точность, так и устойчивость воспроизведения 3 ритмов (с частотой 40, 60 и 120 уд/мин) у детей с опухолями ЗЧЯ достоверно ниже по сравнению с контрольной группой. Полученные в работе результаты согласуются с результатами S. Droit-Volet et al. (2013) и J. Provasi et al. (2014), где также было отмечено ухудшение процессов, связанных с восприятием и воспроизведением ритмов (ритмического праксиса) у больных с медуллобластомой.

При анализе результативности выполнения заданий на удержание ритмов с частотой 40, 60 и 120 уд/мин

Таблица 4. Коэффициенты корреляций Пирсона и уровни достоверности для показателей выполнения заданий на ритмический праксис с показателями психологического тестирования CANTABeclipse у детей с опухолями ЗЧЯ

Параметр	Исследуемая функция	M			D		
		40 уд/мин	60 уд/мин	120 уд/мин	40 уд/мин	60 уд/мин	120 уд/мин
SWM strategy	Пространственная рабочая память	0,241	0,219	0,506	0,150	0,262	0,558
SSP sequence	Пространственная рабочая память	0,214	0,010	-0,532	0,276	0,074	-0,547
RVP mistakes	Процессинг: скорость и точность	0,184	0,403	0,439	0,193	0,394	0,432

Примечание. Красным цветом выделены достоверные r -коэффициенты корреляций при $p < 0,05$.

Table 4. Pearson correlation coefficients and confidence levels for indicators of rhythmic praxis tasks with indicators of psychological testing of CANTABeclipse in children with posterior fossa tumors

Parameter	Investigated function	Accuracy			Stability		
		40 bpm	60 bpm	120 bpm	40 bpm	60 bpm	120 bpm
SWM strategy	Spatial working memory	0.241	0.219	0.506	0.150	0.262	0.558
SSP sequence	Spatial working memory	0.214	0.010	-0.532	0.276	0.074	-0.547
RVP mistakes	Processing: speed and accuracy	0.184	0.403	0.439	0.193	0.394	0.432

Note. Red color indicates significant r correlation coefficients for $p < 0.05$.

выявилась следующая особенность: для пациентов с опухолями ЗЧЯ, по-видимому, эти 3 задания между собой не различались по сложности, поскольку и среднее отклонение от заданного ритма, отражающее точность попадания в ритм (см. рис. 1), и дисперсия воспроизводимого ритма, отражающая устойчивость удержания ритма (см. рис. 2), во всех 3 заданиях были у них одинаковыми. Что же касается группы контроля, то очевидно, что для этих детей удержание более быстрых ритмов (90 и 120 уд/мин) было легким заданием, так как стандартное отклонение от заданного ритма и дисперсия воспроизводимых интервалов при этом оказались ниже, чем при воспроизведении ритма в 60 уд/мин.

Известно, что мозжечок участвует не только в продуцировании ритмичных движений, но и в их восприятии (перцепции) [9, 12, 37]. По-видимому, дети с поражением области мозжечка вследствие опухоли ЗЧЯ хуже различают ритмы, что может объяснить одинаковую вариативность в воспроизведении ритмов с разными частотами этими детьми. В то же время у здоровых детей можно выделить предпочтительные ритмы, в воспроизведении которых они более успешны. Кроме того, неточное воспроизведение медленного ритма у здоровых детей (40 уд/мин) может быть связано с тем, что восприятие и воспроизведение временного межстимульного интервала, превышающего 1 с (супрасекундного), задействует разные структуры

головного мозга, в том числе отделы коры головного мозга [26]. В то время как при воспроизведении более быстрых субсекундных интервалов (менее 1 с) вырабатываются устойчивые автоматизмы, в которых главную роль играет мозжечок. Возможно, именно в связи с этим дети с опухолями ЗЧЯ одинаково плохо воспроизводят как супра-, так и субсекундные ритмы, поскольку у них нарушена корректная работа мозжечковых функций.

В исследовании также был проведен анализ зависимости ошибки воспроизведения временного интервала от вариативности (устойчивости) этих интервалов (см. рис. 3). Зависимость оказалась прямой линейной для обеих групп детей: чем больше ошибка, тем больше вариативность, другими словами, чем выше точность, тем лучше и устойчивость воспроизведения ритма. Можно отметить, что картина в группе детей с опухолью ЗЧЯ оказалась менее однозначной, наблюдается больший разброс индивидуальных зависимостей по сравнению с группой контроля.

Еще одной важной частью данной работы был поиск взаимосвязей между результатами выполнения заданий на ритмический праксис и некоторыми исполнительными функциями, по данным литературы, связанными с восприятием и воспроизведением ритма. Получены статистически значимые коэффициенты корреляции пространственной рабочей памяти, объема зрительной пространственной памяти и ско-

рости обработки информации (процессинга) с показателями точности и устойчивости удержания только одного ритма — с частотой 120 уд/мин. Вероятно, это связано с тем, что для всех детей эта частота оказалась самой легкой для воспроизведения. Итак, выявленные корреляционные связи позволяют заключить, что хорошие показатели точности и устойчивости в заданиях на ритмический праксис связаны с хорошей пространственной рабочей памятью, ее объемом и скоростью процессинга. Полученные результаты согласуются с имеющимися данными S. Droit-Volet et al. (2013) и J. Provasi et al. (2014) о связи успешности синхронизации с ритмом и рабочей памяти и процессинга. Кроме того, в работе А.Т. Tierney et al. [6] были также обнаружены сильные корреляции когнитивных функций с более быстрым значением ритма. По-видимому, быстрый тэппинг и описанные выше когнитивные процессы используют общие механизмы работы нейронных сетей головного мозга, связанные с быстрым восприятием и обработкой поступающей информации.

Таким образом, усвоение и воспроизведение ритмических временных интервалов, относящиеся к функции тайминга, имеют стойкую взаимосвязь с другими исполнительными функциями — рабочей памятью, вниманием, скоростью процессинга. Нарушение функции тайминга тесно связано с нарушениями исполнительных функций, и в нашем исследовании было показано, что важную роль в этом нарушении играет дисфункция мозжечка.

Заключение

Исследование на восприятие и воспроизведение ритмических звуковых последовательностей (ритмический праксис) позволяет выявить нарушения чувства ритма и тайминга у детей с поражением области ствола и мозжечка в результате перенесенной опухоли ЗЧЯ (медуллобластома, астроцитомы) и последующего агрессивного лечения (облучение и химиотерапия).

Дети с таким анамнезом отличаются от здоровых детей той же возрастной группы более низкой точностью воспроизведения ритмов разной частоты и большей вариабельностью воспроизводимых интервалов (устойчивостью воспроизведения ритмов). Причем, если для здоровых детей есть ритмы, с которыми они справляются более успешно, чем с другими (как правило, это более быстрые ритмы, в нашем исследовании с частотами 60 и 120 уд/мин), то для детей с опухолями ЗЧЯ нет разницы между ритмами разной частоты, со всеми они справляются примерно одинаково.

Ожидаемые результаты были получены при анализе взаимосвязей успешности выполнения заданий на ритмический праксис с исполнительными функциями: пространственной рабочей памятью и скоростью обработки зрительной информации (процессинг). Известно, что в результате корреляционного анализа невозможно выявить причинно-следственные отношения между переменными (в нашем случае между исполнительными функциями и таймингом), можно лишь констатировать наличие и направление связей. В связи с этим полученные в настоящей работе результаты подтверждают опубликованные в литературе данные о том, что процессы, связанные с восприятием и воспроизведением ритма, для своей успешной реализации, возможно, требуют определенного уровня рабочей памяти и процессинга.

Таким образом, проведенное исследование позволяет подойти к разработке реабилитационных программ для детей с опухолями головного мозга на основе простых, быстрых и несложных в исполнении и понятных заданий на ритмический праксис. Однако возможность улучшения исполнительных и других функций в результате тренировки на ритмографе требует проведения дополнительного исследования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ogden R.S., Salominaite E., Jones L.A., Fisk J.E., Montgomery C. The role of executive functions in human prospective interval timing. *Acta Psychol (Amst)* 2011;137(3):352–8. doi: 10.1016/j.actpsy.2011.04.004.
- Brown S.W. Timing and executive function: Bidirectional interference between concurrent temporal production and randomization tasks. *Mem Cognit* 2006;34(7):1464–71. doi: 10.3758/BF03195911.
- Цуканов Б.И. Время в психике человека. Одесса: Астропринт, 2000. Т. 13. [Tsukanov B.I. Time in the human psyche. Odessa: Astroprint, 2000. Vol. 13. (In Russ.)].
- Касаткин В.Н., Карачунский А.И., Малых С.Б. и др. Когнитивные характеристики и проблемы поведения у детей с острым лимфобластным лейкозом, завершивших лечение по протоколу МБ-2008: пилотное исследование. *Вопросы практической педиатрии* 2008;5:1–6. [Kasatkin V.N., Karachunskiy A.I., Malых S.B. et al. Cognitive characteristics and behavioral problems in children with acute lymphoblastic leukemia who completed treatment according to the MB-2008 protocol: a pilot study. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* = Questions of Practical Pediatrics 2008;5:1–6. (In Russ.)].
- Goswami U. A temporal sampling framework for developmental dyslexia. *Trends Cogn Sci* 2011;15(1):3–10. doi: 10.1016/j.tics.2010.10.001.
- Tierney A.T., Kraus N. The ability to tap to a beat relates to cognitive, linguistic, and perceptual skills. *Brain Lang* 2013;124(3):225–31. doi: 10.1016/j.bandl.2012.12.014.
- Chen J.L., Penhune V.B., Zatorre R.J. Listening to musical rhythms recruits motor regions of the brain. *Cereb Cortex* 2008;18(12):2844–54. doi: 10.1093/cercor/bhn042.

8. Pollok B., Gross J., Müller K., Aschersleben G., Schnitzler A. The cerebral oscillatory network associated with auditorily paced finger movements. *Neuroimage* 2005;24(3):646–55. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.10.009.
9. Konoike N., Kotozaki Y., Jeong H. et al. Temporal and Motor Representation of Rhythm in Fronto-Parietal Cortical Areas: An fMRI Study. *PLoS One* 2015;10(6):e0130120. doi: 10.1371/journal.pone.0130120.
10. Ivry R.B., Spencer R.M., Zelaznik H.N., Diedrichsen J. The cerebellum and event timing. *Ann N Y Acad Sci* 2002;978:302–17. PMID: 12582062.
11. Penhune V.B., Zattore R.J., Evans A.C. Cerebellar contributions to motor timing: a PET study of auditory and visual rhythm reproduction. *J Cogn Neurosci* 1998;10(6):752–65. PMID: 9831742.
12. Thaut M.H., Stephan K.M., Wunderlich G. et al. Distinct cortico-cerebellar activations in rhythmic auditory motor synchronization. *Cortex* 2009;45(1):44–53. doi: 10.1016/j.cortex.2007.09.009.
13. Buhusi C.V., Meck W.H. What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. *Nat Rev Neurosci* 2005;6(10):755–65. doi: 10.1038/nrn1764.
14. Курганский А.В. Зависимость максимального темпа выполнения последовательности простых периодических движений рук от структурной сложности. Возрастной аспект. Новые исследования 2011;1(28):18–24. [Kurganskiy A.V. Dependence of the chain of simple periodic movements performed at maximum speed from its structural complexity. Age aspect. *Novye issledovaniya = New Research* 2011;1(28):18–24. (In Russ.)].
15. Corriveau K.H., Goswami U. Rhythmic motor entrainment in children with speech and language impairments: tapping to the beat. *Cortex* 2009;45(1):119–30. doi: 10.1016/j.cortex.2007.09.008.
16. Бернштейн Н.А. Физиология движений и активность. М.: Наука, 1990. 494 с. [Bernshtejn N.A. *Physiology of movements and activity*. М.: Nauka, 1990. 494 p. (In Russ.)].
17. Ефимова В.Л. Перспективы использования методики Interactive Metronome® в школе. Инновации и инвестиции: научно-аналитический журнал ВАК 2014;4:145–7. [Efimova V.L. Prospects for using Interactive Metronome® in school. *Innovacii i investicii: nauchno-analiticheskij zhurnal VAK = Innovations and investments: scientific and analytical journal of VAK* 2014;4:145–7. (In Russ.)].
18. Hill E.L. Non-specific nature of specific language impairment: a review of the literature with regard to concomitant motor impairments. *Int J Lang Commun Disord* 2001;36(2):149–71. PMID: 11344592.
19. Nicolson R.I., Fawcett A.J. Procedural learning difficulties: reuniting the developmental disorders? *Trends Neurosci* 2007;30(4):135–41. doi: 10.1016/j.tins.2007.02.003.
20. Ларина Е.А. Анализ особенностей интонационной стороны речи у детей с различными нозологическими формами речевой патологии. Вектор науки Тольяттинского государственного университета. Серия: Педагогика, психология 2011;4:169–72. [Larina E.A. The analysis of features of the intonational party of speech at children with various nosological forms of the speech pathology. *Vektor nauki Tol'jattinskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Pedagogika, psihologiya* 2011;4:169–72. (In Russ.)].
21. Кижло И.В. Дифференцированный подход в формировании темпоритмической стороны речи у младших школьников с тяжелыми нарушениями речи на логоритмических занятиях. Специальное образование. Материалы XIII международной научно-практической конференции, 26–27 апреля 2017 г. Том II. СПб., 2017. С. 70–72. [Kizhlo I.V. A differentiated approach in the formation of the tempo-rhythmic aspect of speech in younger schoolchildren with severe speech disorders in logarithmic occupations. *Special education. Materials of the XIII International Scientific and Practical Conference, April 26–27, 2017. Volume II. SPb., 2017. Pp. 70–72. (In Russ.)].*
22. Shank T.M., Harron W. A retrospective outcomes study examining the effect of interactive metronome on hand function. *J Hand Ther* 2015;28(4):396–401; quiz 402. doi: 10.1016/j.jht.2015.06.003.
23. Thaut M.H. The discovery of human auditory-motor entrainment and its role in the development of neurologic music therapy. *Prog Brain Res* 2015;217:253–66. doi: 10.1016/bs.pbr.2014.11.030.
24. Ritter M., Colson K.A., Park J. Reading intervention using interactive metronome in children with language and reading impairment: a preliminary investigation. *Communication Disorders Quarterly* 2013;34(2):106–19. doi: 10.1177/1525740112456422.
25. Thaut M.H., Tian B., Azimi-Sadjadi M.R. Rhythmic finger tapping to cosine-wave modulated metronome sequences: Evidence of subliminal entrainment. *Human movement science* 1998;17(6):839–63. doi: 10.1016/S0167-9457(98)00031-1.
26. Droit-Volet S., Zélanti P.S., Dellatolas G. et al. Time perception in children treated for a cerebellar medulloblastoma. *Res Dev Disabil* 2013;34(1):480–94. doi: 10.1016/j.ridd.2012.09.006.
27. Provasi J., Doyère V., Zélanti P.S. et al. Disrupted sensorimotor synchronization, but intact rhythm discrimination, in children treated for a cerebellar medulloblastoma. *Res Dev Disabil* 2014;35(9):2053–68. doi: 10.1016/j.ridd.2014.04.024.
28. Küper M., Kaschani P., Thürling M. et al. Cerebellar fMRI activation increases with increasing working memory demands. *Cerebellum* 2016;15(3):322–35. doi: 10.1007/s12311-015-0703-7.
29. Koziol L.F., Budding D., Andreason N. et al. Consensus paper: the cerebellum's role in movement and cognition. *Cerebellum* 2014;13(1):151–77. doi: 10.1007/s12311-013-0511-x.
30. Kirschen M.P., Chen S.H., Schraedley-Desmond P., Desmond J.E. Load- and practice-dependent increases in cerebro-cerebellar activation in verbal working memory: an fMRI study. *Neuroimage* 2005;24(2):462–72. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.08.036.
31. Metzler-Baddeley C., Cantero J., Coulthard E. et al. Improved executive function and callosal white matter microstructure after rhythm exercise in Huntington's disease. *J Huntingtons Dis* 2014;3(3):273–83. doi: 10.3233/JHD-140113.
32. Holm L., Ullén F., Madison G. Motor and executive control in repetitive timing of brief intervals. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 2013;39(2):365–80. doi: 10.1037/a0029142.
33. Vicario C.M. Cognitively controlled timing and executive functions develop in parallel? A glimpse on childhood research. *Front Behav Neurosci* 2013;7:146. doi: 10.3389/fnbeh.2013.00146.
34. Цейтлин Г.Я., Володин Н.Н., Румянцев А.Г. Современные подходы и направления реабилитации детей с онкологическими заболеваниями. Вестник восстановительной медицины 2014;5(63):2–9. [Tseitlin G.Ya., Volodin N.N., Roumyantsev A.G. *Modern approaches and branches in rehabilitation in paediatric oncology. Vestnik vosstanovitelnoy mediciny = Journal of Restorative Medicine & Rehabilitation* 2014;5(63):2–9. (In Russ.)].
35. Skaali T., Fosså S.D., Andersson S. et al. A prospective study of neuropsychological functioning in testicular cancer patients. *Ann Oncol* 2011;22(5):1062–70. doi: 10.1093/annonc/mdq553.
36. Müller C., Krauth K.A., Gerß J., Rosenbaum D. Physical activity and health-related quality of life in pediatric cancer patients following a 4-week inpatient rehabilitation program. *Support Care Cancer* 2016;24(9):3793–802. doi: 10.1007/s00520-016-3198-y.
37. Grahn J.A., Brett M. Rhythm and beat perception in motor areas of the brain. *J Cogn Neurosci* 2007;19(5):893–906. doi: 10.1162/jocn.2007.19.5.893.

VEGF-блокада локализованных форм сарком Юинга при прогнозируемой на основании молекулярных маркеров ангиогенеза химиорезистентности новообразования

Л.П. Киселёв, Т.В. Савицкая, О.В. Алейникова

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»
Министерства здравоохранения Республики Беларусь; Республика Беларусь, 223053, Минская область, Минский район,
Боровлянский с/с, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43

Контактные данные: Леонид Петрович Киселёв leonslight@mail.ru

У трети пациентов с локализованными (неметастатическими) формами опухолей семейства саркомы Юинга (СЮ) имеет место резистентность к современным схемам системной терапии, что приводит к развитию рецидива заболевания. Прогнозирование таких случаев в целях своевременной интенсификации лечения возможно посредством изучения биологии опухолевого процесса и в частности ангиогенеза (АГ) — процесса формирования опухолью собственной сосудистой сети. Ранее мы установили, что уровень маркеров АГ (экспрессии мРНК гена *TFPI2* (ингибитор путей тканевого фактора) и соотношения изоформ фактора роста сосудистого эндотелия *VEGFA165/VEGFA189*) в ткани опухоли перед началом лечения позволяет дифференцировать пациентов с локализованной СЮ на группы благоприятного и неблагоприятного исходов заболевания.

Целью настоящего исследования была интенсификация лечения посредством блокады АГ для пациентов с прогнозируемым на основании уровня маркеров АГ неблагоприятным исходом. В исследование были включены 29 пациентов детского возраста с локализованными формами СЮ. Для больных, которым в проспективном режиме был спрогнозирован неблагоприятный исход заболевания на основании уровня маркеров АГ (51,7%), стандартный терапевтический план был интенсифицирован посредством использования препарата бевацизумаб. Пятилетняя бессобытийная выживаемость (БСВ) для них составила 66,7%. БСВ больных со спрогнозированным благоприятным исходом (48,3%) была 100%. БСВ объединенной когорты пациентов составила 82,8%. Показано, что антиангиогенная терапия может быть эффективна у пациентов с локализованными формами СЮ при прогнозируемом (на основании уровня маркеров АГ) неблагоприятном исходе заболевания.

Ключевые слова: ангиогенез, дети, саркома Юинга, диагностика и лечение, прогностические маркеры, фактор роста сосудистого эндотелия

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-49-55

VEGF-blockade of localized Ewing's sarcoma based on angiogenesis markers in pretreatment tumor tissue

L.P. Kisialeu, T.V. Savitskaia, O.V. Aleinikova

Republican Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology; 43 Frunzenskaya St., Borovlyany village, Minsk district, Minsk region, 223053, Republic of Belarus

A third of patients with localized (non-metastatic) forms of tumors of the Ewing sarcoma family (ES) have resistance to modern systemic therapy regimens, which leads to a relapse of the disease. Forecasting such cases for the purpose of timely intensification of treatment is possible by studying the biology of the tumor process and in particular angiogenesis (AG) — the process of formation of the tumor by the own vascular network. Earlier, we found that the level of AG markers (*TFPI2* mRNA expression (tissue factor inhibitor) and the ratio of *VEGFA165/VEGFA189* vascular endothelial growth factor isoforms) in the tumor tissue prior to treatment can differentiate patients. Previously we have established the ability to predict poor outcome based on mRNA expression levels of both *TFPI2* (tissue factor pathway inhibitor 2) and *VEGFA165/VEGFA189* (vascular endothelial growth factor isoforms) ratio in pretreatment tumor tissue, it makes it possible to differentiate patients from localized ES into groups of favorable and unfavorable outcome of the disease.

The aim of this study was to intensify treatment by blockade of AH for patients with an adverse outcome predicted by the level of AH markers. VEGF-blockade was used to enhance the therapeutic effects for patients with a predicted adverse outcome. 29 patients with localized forms ES included in the study. For patients with adverse prognosis (51.7%) standard chemotherapy has been strengthened through bevacizumab (VEGF inhibitor). 5-years Event-free survival (EFS) for patients with adverse prognosis was 66.7% for patients with good prognosis — 100%, for all patients EFS rate was 82.4%. EFS of the combined cohort of patients was 82.8%. It was shown that anti-angiogenic therapy can be effective in patients with localized forms of ES with a predictable (based on the level of AH markers) adverse outcome of the disease.

Key words: angiogenesis, children, Ewing's sarcoma, diagnosis and management, prognostic markers, vascular endothelial growth factor

Введение

К настоящему моменту термин «опухоль семейства саркомы Юинга» (СЮ) объединяет классическую костную СЮ, экстраскелетную СЮ, опухоль Аскина грудной стенки и периферическую примитивную нейроэктодермальную опухоль (ПНЭО). Все эти саркомы являются высоко агрессивными новообразованиями с высоким потенциалом развития и метастазирования [1–4]. Подавляющее большинство метастатических форм заболевания имеют неблагоприятный исход, а при локализованных (неметастатических) формах около трети пациентов развивают ранний рецидив заболевания; стандартный план системной химиотерапии (ХТ) является для них малоэффективным [5–6]. Пол, возраст, размер опухоли, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), центральная локализация характеризуются широким диапазоном параметров, и степень их влияния на клинический исход часто пересматривается. В современных базовых клинических протоколах все пациенты с локализованными формами СЮ получают индукционную ХТ по идентичным планам, независимо от перечисленных выше критериев [7–8]. Достижения в понимании биологии неопластического процесса рассматриваются в настоящий момент в качестве возможностей прогнозирования больных с неблагоприятным исходом заболевания перед началом системной терапии. Ангиогенез (АГ) – процесс формирования опухоли собственной сосудистой сети, является безусловным условием развития и распространения новообразования [9–10]. Ранее мы установили, что уровень маркеров АГ (экспрессии мРНК гена *TFPI2* (ингибитор путей тканевого фактора) и соотношения изоформ фактора роста сосудистого эндотелия VEGFA165/VEGFA189) в ткани опухоли перед началом лечения позволяет дифференцировать пациентов с локализованной СЮ на группы благоприятного и неблагоприятного исходов заболевания [11].

Целью настоящего исследования была интенсификация лечения посредством блокады АГ для пациентов с прогнозируемым на основании уровня его маркеров неблагоприятным исходом заболевания.

Материалы и методы

Пациенты

В исследование включены 29 пациентов с локализованными опухолями семейства СЮ, которые с 2011 по 2015 г. проходили диагностический комплекс и получали лечение в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (Республика Беларусь) [12]. Исследовался материал первичной опухоли, полученный в результате диагностического оперативного вмешательства (биопсии) до начала специального лечения. Пациенты, получавшие противоопухолевое лечение

до взятия образца ткани были исключены из исследования. Критерием включения пациентов в исследование было гистологическое, иммуногистохимическое и молекулярно-биологическое подтверждение диагноза. Больным проводилось программное системное лечение и осуществлялся локальный контроль (операция, операция + лучевая терапия (ЛТ), только ЛТ). Режим ХТ (режим А) включал четырехкомпонентные блоки индукции (винкристин, доксорубин, ифосфамид и этопозид) [13]; консолидирующая терапия была трехкомпонентной (винкристин, ифосфамид, актиномицин D). При постановке диагноза СЮ уровень экспрессии мРНК *TFPI2* и соотношения изоформ VEGFA165/VEGFA189 в ткани опухоли исследовались в проспективном режиме. В качестве молекулярной комбинации неблагоприятного прогноза (МКНП) нами ранее был определен уровень экспрессии мРНК гена *TFPI2* $\leq 0,8$ и соотношение изоформ VEGFA165/VEGFA189 $\leq 1,0$ в ткани опухоли перед началом терапии [11]. В случае наличия МКНП стандартная терапия была усилена посредством назначения препарата бевацизумаб в дозе 7,5 мг/кг в день 1 каждого блока ХТ ($n = 15$) (режим Б). Для больных с молекулярной комбинацией благоприятного прогноза терапия была стандартной (режим А). Клинико-патологические характеристики пациентов представлены в таблице.

Длительность бессобытийной выживаемости (БСВ), общей выживаемости (ОВ) и кумулятивной частоты рецидива (КЧР) исчислялась от времени постановки инициального диагноза.

Молекулярно-биологические методы

Образцы тканей были получены непосредственно во время операции, немедленно доставлены и заморожены в жидком азоте. Использовался гомогенизатор Retsch (XX, Германия). Для приготовления РНК и обратной транскриптаз-полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени тотальная РНК выделялась с использованием RNeasy Mini Kit (Qiagen, XX, Germany) согласно инструкции производителя. Количественные показатели концентрации РНК оценивались посредством спектрофотометрии. Тотальную РНК (1,5 мкг) из ткани конвертировали в первую цепь ДНК с использованием случайного праймера (0,3 мкг) и обратной транскриптазы 200 U мышиного вируса лейкемии (Moloney murine leukemia virus, M-MLV; Promega, XX, USA).

Три гена были исследованы в оригинальных образцах: VEGFA165, VEGFA189 и *TFPI2*. В качестве внутреннего контрольного гена использовалась глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа. Количественное определение генов осуществлялось посредством использования метода флуоресценции на основе реального времени (TaqMan).

Клинико-патологические характеристики общей когорты, пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом

Характеристика	Все пациенты, N = 29		Пациенты с благоприятным прогнозом, N = 15		Пациенты с неблагоприятным прогнозом, N = 14		p*
	N	%	N	%	N	%	
Пол							
мужской	16	55,2	7	50,0	9	60,0	0,5884
женский	13	44,8	7	50,0	6	40,0	
Возраст, годы (медиана)	13,0 (1,6–21,9)	–	13,3 (3,6–21,9)	–	11,8 (1,6–19,1)	–	0,2703
ЛДГ, Ед/мл (медиана)	456 (216–783)	–	462 (316–783)	–	408 (216–765)	–	0,2517
Локализация							
центральная	7	24,1	3	21,4	4	26,7	0,7418
аксиальная	22	75,9	11	78,6	11	73,3	
Гистология							
классическая СЮ	21	72,4	10	71,4	11	73,3	0,9086
ПНЭО	8	27,6	4	28,6	4	26,7	
Размер опухоли, см (медиана)	10,1 (1,3–20,1)	–	10,3 (3,4–20,1)	–	9,6 (1,3–16,1)	–	0,2517
Объем опухоли, мл (медиана)	128,0 (25,1–640,3)	–	133,5 (34,3–640,2)	–	114,1 (25,1–392,2)	–	0,3825
Операция							
широкая резекция	14	48,4	7	50,0	8	53,3	0,8575
частичная резекция	7	24,2	4	28,6	2	13,4	0,3114
не выполнялась	8	27,4	3	21,4	5	33,3	0,4735
Локальный контроль							
только операция	15	51,7	7	50,0	8**	53,3	0,8575
операция и облучение	6	20,7	4	28,6	2	13,4	0,3114
только облучение	8	27,6	3	21,4	5	33,3	0,4735
Гистологический ответ							
некроз ≥ 90 %***	16	80,0	9	81,6	7	77,8	0,8221
некроз < 90 %	4	20,0	2	18,2	2	22,2	
Режим ХТ							
режим А****	14	48,3	14	100,0	0	0,0	–
режим Б	15	51,7	0	0,0	15	100,0	

Примечание. * – значение p определено при сравнении данных пациентов групп благоприятного и неблагоприятного прогноза; ** – одной пациентке из группы неблагоприятного прогноза локальный контроль был проведен перед системной полихимиотерапией (образование было удалено в пределах здоровых тканей при биопсии, патоморфоз не оценивался), она погибла от сепсиса после 1-го курса лечения; 4 пациентам группы благоприятного прогноза и 2 пациентам группы неблагоприятного прогноза с неполным удалением опухоли после хирургического этапа была проведена локальная ЛТ; *** – по критериям протокола патоморфоз должен оцениваться только при полном удалении новообразования и исследования всего опухолевого материала. В настоящем исследовании дополнительно приведены данные о патоморфозе опухоли после неполного удаления: 4 случая для группы благоприятного прогноза и 2 наблюдения для группы неблагоприятного прогноза; **** – описание режимов ХТ представлено в разделе «Материалы и методы».

ПЦР в реальном времени для генов *VEGFA* и *TFPI2* проводилась с использованием коммерческих систем (TaqMan Gene Expression Assays; Applied Biosystems, Foster City, CA, ID Hs00900054 мл и Hs00197918 мл соответственно). Праймеры и зонды для количественной оценки VEGF-изоформ при ПЦР в реальном времени были использованы так, как описано в публикации Т. Gustafsson et al. [14]. Реакция проводилась в 20 мкл реакционной смеси с окончательным разведением 1× в (TaqMan PCR universalmaster mix, Applied Biosystems) в соответствии с протоколом

производителя и с помощью оборудования Icyler (Bio-Rad, Hercules, CA) в режиме реального времени. Относительные величины иРНК генов в образцах были рассчитаны по показателям стандартных кривых, полученных путем амплификации серийного разведения обратно транскрибированной тотальной РНК. Значения исследованных показателей были представлены в виде относительных величин.

Статистический анализ данных проводился с использованием программы R-statistics версия 3.2.0, R Foundation for Statistical Computing, лицензия GNU GPL.

Clinical and pathological characteristics of the general cohort, patients with favorable and unfavorable prognosis

Characteristics	All patients, N = 29		Patients with favourable prognosis, N = 15		Patients with unfavorable prognosis, N = 14		p*
	N	%	N	%	N	%	
Sex							
male	16	55.2	7	50.0	9	60.0	0.5884
female	13	44.8	7	50.0	6	40.0	
Age, years (median)	13.0 (1.6–21.9)	–	13.3 (3.6–21.9)	–	11.8 (1.6–19.1)	–	0.2703
Lactat dehydrogenase, U/ml (median)	456 (216–783)	–	462 (316–783)	–	408 (216–765)	–	0.2517
Localiation							
central	7	24.1	3	21.4	4	26.7	0.7418
axial	22	75.9	11	78.6	11	73.3	
Histology							
classical Ewing sarcoma	21	72.4	10	71.4	11	73.3	0.9086
primitive neuroectodermal tumor	8	27.6	4	28.6	4	26.7	
Tumor size, cm (median)	10.1 (1.3–20.1)	–	10.3 (3.4–20.1)	–	9.6 (1.3–16.1)	–	0.2517
Tumor volume, ml (median)	128.0 (25.1–640.3)	–	133.5 (34.3–640.2)	–	114.1 (25.1–392.2)	–	0.3825
Surgical procedure							
wide resection	14	48.4	7	50.0	8	53.3	0.8575
partial resection	7	24.2	4	28.6	2	13.4	0.3114
not performed	8	27.4	3	21.4	5	33.3	0.4735
Local control							
only surgery	15	51.7	7	50.0	8**	53.3	0.8575
surgery and radiation	6	20.7	4	28.6	2	13.4	0.3114
only radiation	8	27.6	3	21.4	5	33.3	0.4735
Histology report							
necrosis ≥ 90 %***	16	80.0	9	81.6	7	77.8	0.8221
necrosis < 90 %	4	20.0	2	18.2	2	22.2	
Chemotherapy regimen							
regimen A****	14	48.3	14	100.0	0	0.0	–
regimen B	15	51.7	0	0.0	15	100.0	

Note. * – the p-value, determined for the compared groups with favorable and unfavorable prognosis; ** – one patient from the unfavourable prognosis group had local control before system polychemotherapy for (the neoplasm was removed within the healthy tissue with biopsy, pathomorphosis was not evaluated), she died from sepsis after the first course of treatment; 4 patients with favorable prognosis and 2 patients with unfavorable prognosis with partial removal of the tumor after the surgical stage were subjected to a local RT; *** – according to the criteria of the protocol, pathomorphosis should be assessed only with complete removal of the neoplasm and examination of the entire tumor material. This study focuses on the following events: 4 events for the favorable prognosis group and 2 observations for the unfavorable prognosis group; **** – the description of CT regimens can be found in the section “Materials and Methods”.

Оценка статистической значимости различий между сравниваемыми количественными показателями проводилась с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнение в группах по индивидуальным параметрам проводилось с помощью χ^2 теста. Для оценки выживаемости пациентов применялся метод Каплана–Майера. Различия в выживаемости оценивали с использованием log-rank теста. Кумулятивная частота возникновения событий рассчитывалась методом конкурирующих рисков, различия кумулятивных частот оценивались с использованием теста Грея. Все различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Пациентам с локализованными формами СЮ при инициальной диагностике в проспективном режиме определялся уровень экспрессии мРНК гена *TFPI2* и соотношения VEGFA165/VEGFA189 в ткани опухоли.

Результаты экспрессии мРНК гена *TFPI2* и соотношения VEGFA165/VEGFA189 в ткани опухоли проспективной группы пациентов с локализованными формами СЮ представлены на рис. 1.

Как видно из рис. 1, 14/29 (48,2 %) больных были локализованы вне области МКНП; у них констатирован благоприятный исход заболевания после прове-

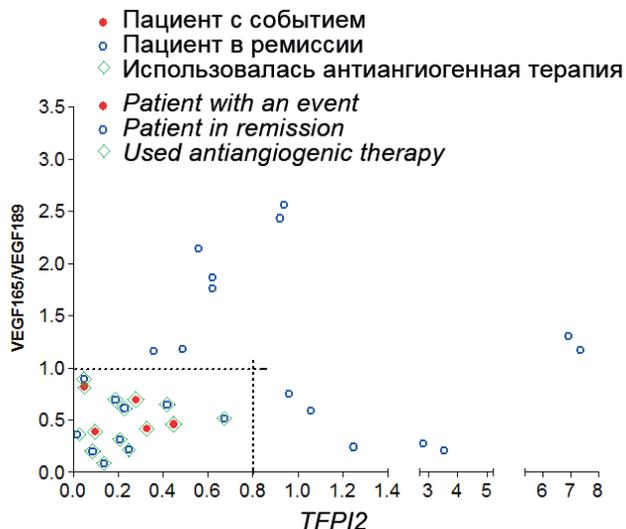


Рис. 1. Экспрессия мРНК гена TFPI2 и соотношения изоформ VEGFA165/VEGFA189 у пациентов с локализованными формами СЮ в зависимости от клинического исхода заболевания

Fig. 1. Expression of TFPI2 gene and the ratio of VEGFA165/VEGFA189 isoforms in patients with localized forms of Ewing sarcoma depending on the clinical outcome of the disease

дения стандартной системной терапии (все пациенты живы без событий). В область МКНП перед началом системного лечения были локализованы 15/29 (51,8 %) пациентов; для них оно было интенсифицировано посредством использования антиангиогенной терапии. Отрицательные события и неблагоприятный исход заболевания (4 рецидива, 1 токсическая смерть) констатированы только у больных, локализованных в область МКНП. На момент анализа 1 пациент с рецидивом жив и находится во 2-й ремиссии.

Все больные группы неблагоприятного прогноза получили бевацизумаб в дозе 7,5 мг/кг в день 1 каждого блока индукционной и консолидирующей терапии. Мы не отметили каких-либо выраженных дополнительных проявлений токсичности и констатируем возможность выполнимости данной схемы. Погибшей пациентке был 1 год 7 месяцев. Был проведен 1-й блок терапии, она вошла в нейтропению, случился молниеносный сепсис, приведший к смерти. У нее была опухоль мягких тканей в области таза (1,3 см), которую удалили при биопсии.

Характеристика неблагоприятных исходов:

- 1) смерть от сепсиса через 1 мес;
- 2) локальный рецидив через 1,5 года;
- 3) локальный рецидив через 5 мес;
- 4) локальный рецидив через 14 мес;
- 5) системный рецидив через 1,5 года — мультиочаговое поражение легких, (первичный очаг — большой палец правой стопы, состояние после удаления + облучения стопы, без признаков продолженного роста).

Мультиочаговое поражение легких, (первичный очаг — большой палец правой стопы, состояние после удаления + облучения стопы, без признаков продолженного роста).

Были оценены показатели БСВ, ОВ и КЧР у пациентов в зависимости от наличия МКНП.

Показатели 5-летней БСВ пациентов в зависимости от наличия МКНП представлены на рис. 2.

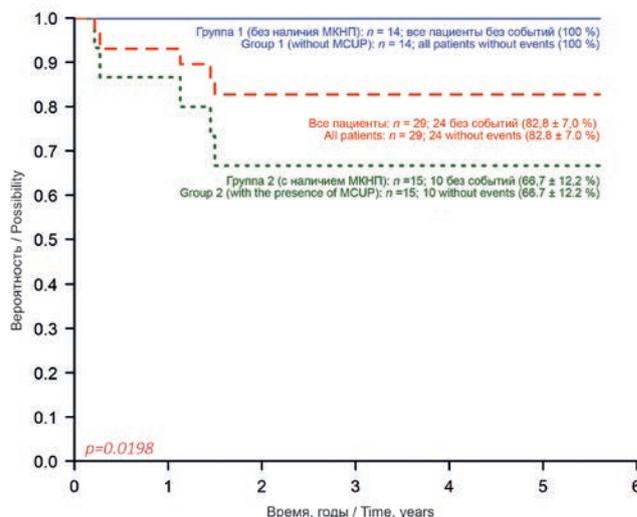


Рис. 2. БСВ пациентов (n = 29) в зависимости от наличия МКНП

Fig. 2. EFS depending on the presence of MCUP (molecular combination of unfavorable prognosis)

Как видно из рис. 2, показатель 5-летней БСВ пациентов без наличия МКНП (группа 1) составил 100 %. Показатель 5-летней БСВ пациентов с наличием МКНП (группа 2) был 66,7 %. Пятилетняя БСВ пациентов объединенной когорты составила 82,8 %.

Показатели 5-летней ОВ пациентов в зависимости от наличия МКНП представлены на рис. 3.

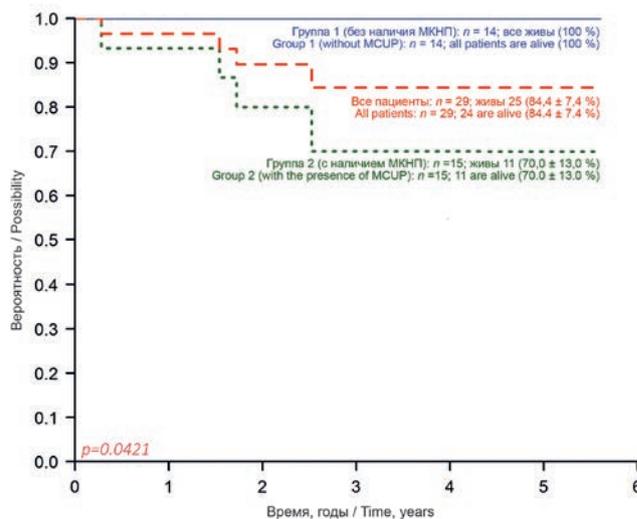


Рис. 4. ОВ пациентов (n = 29) в зависимости от наличия МКНП

Fig. 4. OS depending on the presence of MCUP

Как видно из рис. 3, показатель 5-летней ОВ пациентов без наличия МКНП (группа 1) составил 100 %.

Показатель 5-летней ОВ пациентов с наличием МКНП (группа 2) был 70,0 %. Показатель 5-летней ОВ пациентов объединенной когорты составил 84,4 %.

Показатели КЧР пациентов за 5-летний период наблюдения представлены на рис. 4.

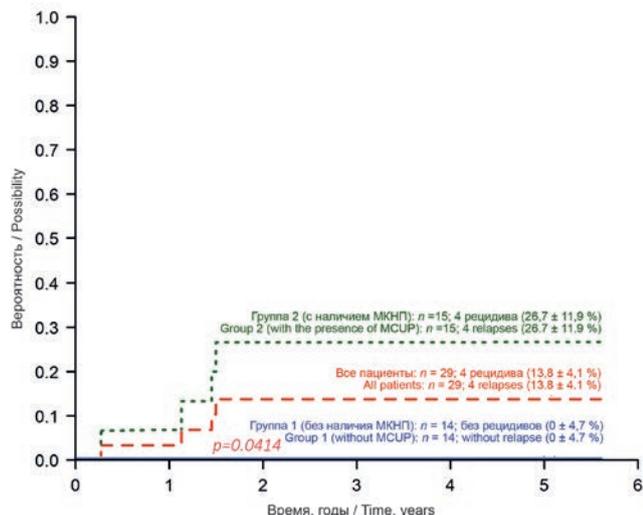


Рис. 4. КЧР пациентов (n = 29) в зависимости от наличия МКНП

Fig. 4. CIR depending on the presence of MCUP

Как видно из рис. 4, показатель КЧР за 5-летний период наблюдения пациентов без наличия МКНП (группа 1) составил 0 %. Показатель КЧР пациентов с наличием МКНП (группа 2) был 26,7 %. Показатель КЧР у всех пациентов объединенной когорты составил 13,8 %.

Обсуждение

Настоящее исследование сообщает о возможности персональной интенсификации терапии пациентам с локализованными формами СЮ. На сегодняшний день около трети подобных больных имеют химио-резистентность опухоли и развивают ранний рецидив заболевания. Ранее мы установили маркеры АГ, которые позволяют на этапе инициальной диагностики прогнозировать случаи с неблагоприятным ответом опухоли на системную терапию [11]. Для таких пациентов было интенсифицировано лечение посредством блокады АГ.

Оценивая клинико-патологические характеристики пациентов группы с благоприятным и неблагоприятным молекулярным прогнозом (см. таблицу), можно констатировать, что такие показатели, как инициальный уровень ЛДГ, возраст, объем и размер опухоли характеризовались широким диапазоном и отсутствием значимых отличий в медианных значениях. Локализация опухоли, степень посттерапевтического некроза, пол пациентов и вид локального контроля также значимо не отличались в сравнива-

емых группах. Оценивая неблагоприятные события, обращает на себя внимание тот факт, что большинство рецидивов заболевания (3 из 4) характеризовались как локализованные, но не системные. Все они произошли у пациентов, изначально определенных в группу с неблагоприятным прогнозом и получавших бевацизумаб. Можно предположить, что осуществленная своевременная дополнительная блокада АГ в определенной степени профилактировала системное распространение опухолевого процесса.

Современные таргетные препараты, направленные на подавление роста опухолевых сосудов, вызывают несомненный интерес в качестве варианта усиления антинеопластического воздействия [14, 15]. В качестве первого опыта для СЮ исследователи из Children's Oncology Group (COG) использовали метроную антиангиогенную терапию: винбластин и целекоксиб совместно с базовой схемой [16, 17]. В Европейском союзе и Соединенных Штатах Америки сейчас проводится несколько исследований эффективности блокады АГ при СЮ [17, 18]. В одном из них с 2007 г. американские исследователи предложили использовать бевацизумаб в режиме рандомизации вместе со стандартной химиотерапевтической схемой для пациентов, рефрактерных к индукционной полихимиотерапии (протокол № NCT00516295) [18]. Кооперативное мультицентровое исследование, стартовавшее в 2008 г. в странах Западной Европы (Франция, Нидерланды, Италия, Великобритания), также основной своей целью заявляет оценку эффективности применения ингибитора роста сосудов опухоли – бевацизумаба, но уже в первой линии лечения для детей от 2 до 17 лет, в том числе с первично-метастатическими формами рабдомиосарком, нерабдоидных опухолей и СЮ (протокол № NCT00643565) [18]. В нашем исследовании бевацизумаб дополнял стандартную цитостатическую терапию пациентам с локализованными формами СЮ, у которых был спрогнозирован высокий риск возврата заболевания на основании уровней маркеров АГ в опухолевой ткани перед началом лечения.

Для пациентов, которым в проспективном режиме был спрогнозирован неблагоприятный исход заболевания на основании уровня маркеров АГ (51,7 %), стандартный терапевтический план был интенсифицирован посредством блокады АГ препаратом бевацизумаб. Пятилетняя БСВ для них составила 66,7 %. БСВ пациентов, у которых был спрогнозирован благоприятный исход (48,3 %), – 100 %. БСВ объединенной когорты пациентов составила 82,8 %. Пятилетняя ОВ пациентов без наличия МКНП (с прогнозируемым благоприятным исходом) – 100 %. Показатель 5-летней ОВ пациентов с наличием МКНП и использованием антиангиогенной терапии составил 70,0 %. Пятилетняя ОВ всех пациентов объединенной когорты – 84,4 %.

Показатели КЧР за 5-летний период для пациентов без наличия МКНП (с прогнозируемым благоприятным исходом) составили 0 %. КЧР пациентов с наличием МКНП и использованием антиангиогенной терапии – 26,7 %. КЧР всех пациентов – 13,8 %.

Таким образом, продемонстрировано, что антиангиогенная терапия может быть эффективна при персональном назначении пациентам с прогнозируемым (на основании уровня маркеров АГ в ткани опухоли) неблагоприятным исходом заболевания.

Выводы

VEGF-блокада может быть эффективна для пациентов с локализованными формами СЮ при прогнозируемом (на основании уровня экспрессии маркеров АГ в ткани опухоли) неблагоприятном клиническом исходе заболевания.

Источник финансирования

Исследование осуществлено при финансовой поддержке Государственного научно-технического комитета Республики Беларусь. Государственная научно-техническая программа «Лечебные и диагностические технологии», подпрограмма «Онкология».

Конфликт интересов

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Признательность

Авторы выражают искреннюю признательность медицинскому статисту Олегу Ивановичу Быданову за помощь в подготовке статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алейникова О.В., Потапнев М.П., Сыцкевич О.Н. и др. Достижения детской онкологии и гематологии в Республике Беларусь. Актуальные вопросы детской онкологии и гематологии: Материалы VIII международного симпозиума. Минск, 2000. С. 3–8. [Aleynikova O.V., Potapnev M.P., Syckevich O.N. et al. Achievements of children's oncology and hematology in the Republic of Belarus. Actual questions of children's oncology and hematology: Proceedings of the VIII International Symposium. Minsk, 2000. Pp. 3–8. (In Russ.)].
2. Румянцев А.Г., Варфоломеева С.Р., Грачев Н.С., Карачунский А.И., Новичкова Г.А. Принципы и инструменты доказательной медицины в детской гематологии/онкологии. Доктор.ру 2015;10(111):6–13. [Rumyantsev A.G., Varfolomeeva S.R., Grachev N.S., Karachunskiy A.I., Novichkova G.A. Principles and tools of evidence-based medicine in pediatric hematology/oncology. Doctor.ru 2015;10(111):6–13. (In Russ.)].
3. Ries L.A., Smith M.A., Gurney J.G. et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975–1995. National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999.
4. Thway K. Pathology of soft tissue sarcomas. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2009;21(9):695–705. doi: 10.1016/j.clon.2009.07.016.
5. Padhye B., McCowage G. Chemotherapy regimens in newly diagnosed and recurrent Ewing sarcoma in children and young adults. CancerForum 2010;34(3):128–34.
6. Granowetter L., Womer R., Devidas M. et al. Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumours: a Children's Oncology Group study. J Clin Oncol 2009;27(15):2536–41. doi: 10.1200/JCO.2008.19.1478.
7. Padhye B., McCowage G. Chemotherapy regimens in newly diagnosed and recurrent Ewing sarcoma in children and young adults. CancerForum 2010;34(3):3.
8. Paulussen M., Craft A.W., Lewis I. et al; European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study-92. Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment-- cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. J Clin Oncol 2008;26(27):4385–93. doi: 10.1200/JCO.2008.16.5720.
9. Scotlandi K., Remondini D., Castellani G. et al. Overcoming resistance to conventional drugs in Ewing sarcoma and identification of molecular predictors of outcome. J Clin Oncol 2009;27(13):2209–16. doi: 10.1200/JCO.2008.19.2542.
10. Ordóñez J.L., Osuna D., Herrero D., de Alava E., Madoz-Gúrpide J. Advances in Ewing's sarcoma research: where are we now and what lies ahead? Cancer Res 2009;69(18):7140–50. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4041.
11. Киселёв Л.П., Савицкая Т.В., Липай Н.В., Алейникова О.В. TFPI2, VEGFA165 и VEGFA189 как независимые факторы прогноза локализованных форм саркомы Юинга. Онкологический журнал 2016;10(1):93–100. [Kisialeu L., Savitskaia T., Lipay N., Aleynikova O. TFPI2, VEGFA165 and VEGFA189 as independent prognostic factors for localized forms of Ewing's sarcoma. Onkologicheskii zhurnal = Oncological Journal 2016;10(1):93–100. (In Russ.)].
12. Петрович С.В., Алейникова О.В., Шумихина Т.П. и др. Эпидемиологические аспекты онкогематологических заболеваний в Республике Беларусь. Вопросы онкологии 2002;48(3):301–5. [Petrovich S., Aleinikova O., Shumikhina T. Epidemiological aspects of childhood oncohematological morbidity in the Republic of Belarus. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 2002;48(3):301–5. (In Russ.)].
13. Juergens C., Weston C., Lewis I. et al. Safety assessment of intensive induction with vincristine, ifosfamide, doxorubicin and etoposide (VIDE) in the treatment of Ewing tumours in the EURO-E.W.I.N.G. 99 clinical trial. Pediatr Blood Cancer 2006;47(1):22–9. doi: 10.1002/pbc.20820.
14. Gustafsson T., Ameln H., Fischer H. et al. VEGF-A splice variants and related receptor expression in human skeletal muscle following submaximal exercise. J Appl Physiol (1985) 2005;98(6):2137–46. doi: 10.1152/jappphysiol.01402.2004.
15. Schaefer K.L., Eisenacher M., Braun Y. et al. Microarray analysis of Ewing's sarcoma family of tumours reveals characteristic gene expression signatures associated with metastasis and resistance to chemotherapy. Eur J Cancer 2008;44(5):699–709. doi: 10.1016/j.ejca.2008.01.020.
16. Glade Bender J.L., Adamson P.C., Reid J.M. et al.; Children's Oncology Group Study. Phase I trial and pharmacokinetic study of bevacizumab in pediatric patients with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. J Clin Oncol 2008;26(3):399–405. doi: 10.1200/JCO.2007.11.9230.
17. Subbiah V., Anderson P., Lazar A.J. et al. Ewing's sarcoma: standard and experimental treatment options. Curr Treat Options Oncol 2009;10(1–2):126–40. doi: 10.1007/s11864-009-0104-6.
18. DuBois S.G., Marina N., Glade-Bender J. Angiogenesis and vascular targeting in Ewing sarcoma: a review of preclinical and clinical data. Cancer 2010;116(3):749–57. doi: 10.1002/cncr.24844.

Злокачественные рабдоидные опухоли мягких тканей у детей. Обзор литературы

М.В. Телешова

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Маргарита Викторовна Телешова teleshova_m@mail.ru

Актуальным вопросом детской онкологии является поиск новых методов терапии пациентов со злокачественными рабдоидными опухолями (ЗРО) — одним из видов редких злокачественных новообразований детского возраста. Недостаточная осведомленность, сложности в диагностике приводят к тому, что диагноз подтверждается на распространенных стадиях процесса и является в большинстве случаев фатальным. В обзоре литературы представлены современные представления о возникновении ЗРО, подходы к диагностике и терапии пациентов.

Ключевые слова: дети, злокачественная рабдоидная опухоль, терапия

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-56-66

Malignant rhabdoid tumors of soft tissues in children. Literature review

M. V. Teleshova

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

An urgent issue of pediatric oncology is the search for new methods of therapy for patients with malignant rhabdoid tumors (MRT), a type of rare malignant neoplasms of childhood. Insufficient knowledge, difficulties in diagnosis lead to the fact that the diagnosis is confirmed in the most common stages of the process and is in most cases fatal. The review of the literature presents modern ideas about the origin of MRT, approaches to diagnosis and therapy of patients.

Key words: children, malignant rhabdoid tumor, therapy

Введение

Злокачественные рабдоидные опухоли (ЗРО) относятся к редким высокоагрессивным новообразованиям преимущественно детского возраста, способным развиваться в любых органах и тканях. Частота встречаемости варьирует от 0,19 до 1,4 случая на 1 000 000 детей в год у пациентов до 15 лет с медианой возраста на момент постановки диагноза от 16 до 24 мес [1–4]. Соотношение мальчики:девочки 0,86–1,2:1 [2, 4]. В основе ЗРО, за исключением единичных случаев, лежит инактивирующая мутация гена-супрессора опухолевого роста *SMARCB1*. Сложности диагностики заключаются в отсутствии специфических лабораторных и рентгенологических характеристик, что требует гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) подтверждения диагноза. Цитогенетические и молекулярно-биологические методы необходимы для исключения синдрома предрасположенности к ЗРО (RTPS 1-го и 2-го типов) и в ряде случаев для подтверждения диагноза.

Заболевание без лечения является фатальным и требует проведения системной полихимиотерапии (ПХТ). Несмотря на агрессивные подходы к терапии

прогноз у таких пациентов остается крайне серьезным, выживаемость варьирует от 17 до 33 %. Неблагоприятными факторами являются ранний возраст и наличие отдаленного метастазирования на момент постановки диагноза [5–8].

Локальный контроль в объеме полного удаления опухоли и лучевой терапии (ЛТ) у части пациентов способствует достижению длительной бессобытийной выживаемости (БСВ) [5, 6, 9], тогда как роль высокодозной химиотерапии (ХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) остается дискуссионной [4]. Необходимо исследование новых методов лечения ЗРО [10] и анализ их результатов для улучшения выживаемости пациентов с данной нозологией.

Обзор литературы, включающий оценку клинических характеристик ЗРО мягких тканей, методы диагностики и лечения и историческую справку, представлен ниже.

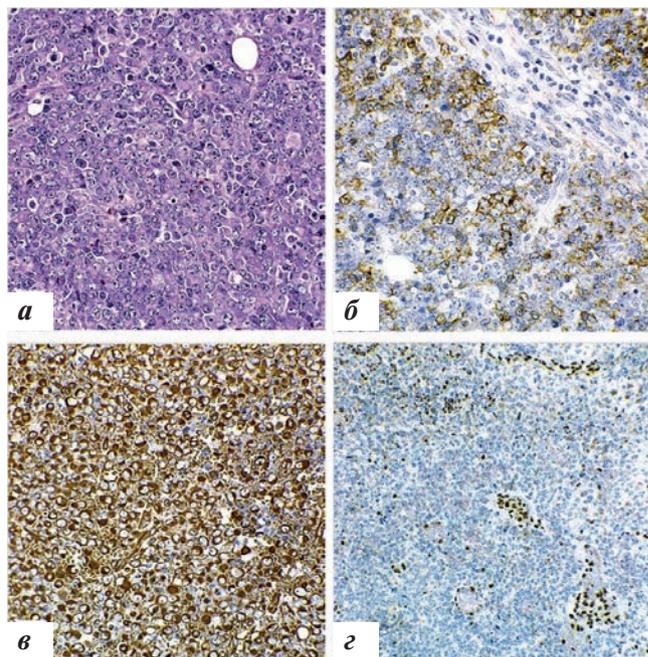
Диагностика злокачественных рабдоидных опухолей

Впервые информация о ЗРО появилась в статье, посвященной анализу результатов лечения пациентов

с нефробластомой в рамках первого Национального исследования опухоли Вильямса (NWTS). В 1978 г. J.V. Beckwith и N.F. Palmer описали гистологический «рабдомиосаркоматозный» вариант нефробластомы, выявленный у 24 из 427 пациентов, включенных в исследование. В когорте пациентов с данным гистологическим вариантом опухоли 1-ю стадию процесса (опухоль ограничена почкой, полностью хирургически удалена) не имел ни один больной, возраст на момент постановки диагноза был существенно младше по сравнению с пациентами, имеющими другие гистологические варианты нефробластомы, и 58 % (14/24) пациентов в этой группе погибли от прогрессирования заболевания [11]. В 1981 г. после статьи J.E. Haas et al., где описывались морфологические характеристики ЗРО, ей был присвоен термин «рабдоидный», т. е. «подобный», учитывая фенотипическое сходство клеток с рабдомиобластами, однако отсутствие их типичной ультраструктуры. Тогда же ЗРО стала рассматриваться как самостоятельное заболевание [12]. Это в дальнейшем подтвердил J.V. Beckwith, проанализировав клинические случаи и гистологические варианты нефробластом, выделяя ЗРО как отдельное заболевание почек [13].

После первоначального выявления ЗРО в почках стали появляться данные о разнообразной органной, экстраренальной принадлежности данного вида новообразований. В частности, ЗРО могут локализоваться в центральной нервной системе (ЦНС), печени, других внутренних органах, мягких тканях различной локализации, практически повсеместно [14–17]. Учитывая выявление ЗРО различных локализаций, исторически сохранилось разделение ЗРО на атипичную тератоидно-рабдоидную опухоль (АТРО) при поражении ЦНС, ЗРО почки и экстраренальную, экстракраниальную ЗРО мягких тканей.

Макроскопически ткань опухоли независимо от локализации хорошо васкуляризирована и имеет большое количество некрозов и кровоизлияний, что связано с ее высокой пролиферативной активностью. Типичная рабдоидная клетка имеет округлую или овальную форму, эксцентрично расположенное ядро с отчетливо различимым ядрышком. В цитоплазме обнаруживается большое количество эозинофильных гранул, которые могут образовывать глыбки, гиалиновые включения, являющиеся отличительной чертой ЗРО. Для ультраструктуры рабдоидной клетки характерно наличие большого количества промежуточных филаментов [12, 18, 19]. Клетки обычно располагаются отдельно и помимо популяции рабдоидных клеток с классическим фенотипом в опухоли могут встречаться эпителиальные, нейроэктодермальные, мезенхимальные и другие виды клеток, поэтому гистологическая картина в каждом конкретном случае может варьировать в зависимости от количества представленных типов полей (рис. а) [18, 20].



а – классические рабдоидные клетки округлой формы с эксцентрично расположенным ядром, большим количеством эозинофильных гранул в цитоплазме; *б* – ИГХ, клетки ЗРО диффузно позитивны к виментину; *в* – клетки ЗРО фокально позитивны к ЕМА; *г* – тотальная утрата гена *INI1* с наличием внутреннего позитивного контроля в эндотелии сосудов

а – classical rhabdoid cells of a rounded shape with an eccentrically located nucleus, a large number of eosinophilic granules in the cytoplasm; *б* – immunohistochemistry, MRT cells are diffusely positive to vimentin; *в* – MRT cells are focal positive to EMA; *г* – total loss of the *INI1* gene with the presence of internal positive control in the vascular endothelium

В ИГХ-картине ЗРО обращает на себя внимание экспрессия маркеров различных тканевых компонентов (мезенхимального, нейроэктодермального и эпителиального) ввиду гистологической неоднородности опухоли. Ткань опухоли обычно тотально позитивна к виментину (маркер мезенхимального происхождения ткани), а также отдельные кластеры позитивны к ЕМА (epithelial membrane antigen, маркер эпителиальной ткани) и цитокератину (pancytokeratin (ПСК), маркер ороговевающего эпителия). Окрашивание десмином (маркер мышечных клеток) и SMA (smooth muscle actin, маркер гладкомышечной ткани), а также другими маркерами более вариабельно (рис. б, в) [18–21]. Природа рабдоидных клеток до сих пор не установлена. В литературе существуют мнения об их гистиоцитарном, нейроэктодермальном, нейроэктодермальном, эпителиальном происхождении [15, 22, 23].

Несмотря на экстремальную агрессивность течения данного вида опухоли, выявлено, что в основе ее развития лежит небольшое число событий. В начале 1990-х годов была выявлена связь между развитием ЗРО и изменениями в 22-й хромосоме [24, 25]. J.A. Biegel et al. в своем исследовании показали, что у пациентов со ЗРО в ряде случаев обнаруживается моносомия по 22-й

хромосоме [26]. В дальнейшем была выявлена «горячая точка», потеря региона 22q11 [27, 28]. Работы в данном направлении продолжали вестись, и в 1998 г. группа ученых, возглавляемых I. Versteeg, опубликовала данные по изучению генетического профиля ЗРО и показала, что в основе развития опухоли лежит биаллельная инактивация гена *SMARCB1* (также известного как *SNF5*, *BAF47* и *INI1*). Данная работа показала, что ген *SMARCB1* может быть рассмотрен как ген-супрессор опухолевого роста, так как комбинация делеции одной копии гена с наличием мутации, приводящей к сдвигу рамки считывания или формированию стоп-кодона другой копии, вызывает развитие ЗРО (что полностью укладывается в двухударную теорию онкогенеза) [29–31]. Данный ген кодирует одну из центральных субъединиц комплекса SWI/SNF, который является высококонсервативным многокомпонентным комплексом, способным ремоделировать хроматин путем реорганизации и репозиции нуклеосом в аденозинтрифосфат-зависимой форме, делая его доступным для процессов рекомбинации и репарации ДНК. Комплекс взаимодействует с транскрипционными факторами на промоторах и энхансерах, тем самым влияя на экспрессию генов, процессы дифференцировки и созревания клеток [32, 33]. Несмотря на то, что прямая роль инактивации данного гена на работу хроматин-ремоделирующего комплекса и его непосредственное участие в онкогенезе при ЗРО до конца не изучена, выявлено, что по разным источникам от 75 до почти 100 % пациентов со ЗРО независимо от локализации имеют биаллельные изменения данного гена [34, 35].

Механизмы, приводящие к развитию ЗРО в остальном проценте случаев, оставались неизвестны, пока в 2006 г. группа ученых во главе с M. Fruhwald не предположила наличие еще одного локуса, изменения в котором могут приводить к формированию ЗРО, что подтвердилось уже в 2010 г., когда на примере одной семьи была выявлена инактивирующая мутация гена *SMARCA4*, кодирующего другую структурную субъединицу комплекса SWI/SNF [36, 37].

Выявление герминальных мутаций генов *SMARCB1* и *SMARCA4* у пациентов со ЗРО послужило основанием к выделению синдромов предрасположенности к развитию данного вида опухолей: 1-й тип (RTPS1, OMIM 609322) обусловлен наличием герминальных мутаций в гене *SMARCB1* [38]; 2-й тип, значительно более редкий (RTPS2, OMIM 613325), характеризуется мутациями в гене *SMARCA4* [37, 39]. Доля RTPS1 среди рабдоидных опухолей всех локализаций составляет до 30 %, при этом с высокой вероятностью *de novo* мутаций, однако не исключен и гонадный мозаицизм [40]. Около 70 % герминальных мутаций при RTPS1 представлено нонсенс-мутациями, мутациями сайтов сплайсинга и делециями/инсерциями в экзонах 2–7, остальные 30 % – делеции/дубликации экзонов, делеции всего гена [41, 42]. Больные с RTPS1 (наличием

герминальных мутаций гена *SMARCB1*) относительно пациентов со ЗРО, обусловленных только соматическими мутациями, характеризуются более ранней манифестацией заболевания, возможным первично-множественным поражением органов и тканей и худшим прогнозом для жизни [40, 43]. Помимо этого у пациентов со ЗРО почек существует риск развития 2-й ЗРО головного мозга (АТРО) [40, 44].

Стоит упомянуть, что мутации данного гена могут выявляться у пациентов с другими новообразованиями, такими как, например, шванноматоз, эпителиоидная саркома, медуллярная карцинома почки и крибриформная нейроэпителиальная опухоль [45–48]. Наиболее полно модель канцерогенеза в этих случаях изучена для шванноматоза и представлена, в отличие от ЗРО, 4-ударной моделью – герминальная мутация гена *SMARCB1* (1), делеция 22q или участка, включающего 2-й локус *SMARCB1* и ген *NF2* (2 и 3), и мутация 2-го локуса *NF2* (4) [45].

Открытие в 2004 г. моноклонального антитела к гену *SMARCB1* позволило существенно продвинуться в диагностике ЗРО, учитывая тотальную утрату ядерной экспрессии данного гена клетками новообразований при наличии внутреннего позитивного контроля [47] (рис. 2). Однако был выявлен целый ряд опухолей, имеющих фокальную утрату ядерной экспрессии *SMARCB1*. Они были вынесены в группу так называемых composite rhabdoid tumor (CRT), включающих в себя практически любой тип опухоли, в которой идентифицирован основной компонент (саркома, глиома, меланома и т. д.), однако присутствуют клетки с рабдоидным фенотипом [49–51]. Это послужило основанием для предположения, что рабдоидный фенотип – это конечная точка клональной эволюции опухолевых клеток различного гистологического происхождения [50, 51]. Однако генотип данной группы опухолей не коррелирует с фенотипом и мутации/делеции гена *SMARCB1* выявляются в редких случаях, хотя следует отметить агрессивность клинического проявления CRT [51, 52].

Таким образом, суммируя вышеперечисленное, необходимо еще раз подчеркнуть важность соотношения генотипа и фенотипа в диагностике ЗРО, а также отметить, что, несмотря на фокальную утрату экспрессии и клиническое агрессивное течение, CRT, возникающие у пациентов более старшего возраста, не являются истинными ЗРО.

Клиническая характеристика злокачественных рабдоидных опухолей

Локализация рабдоидных опухолей, как уже отмечалось выше, может быть любой и возраст на момент постановки диагноза, несмотря на пик заболеваемости до 2 лет, может варьировать [2, 3]. Однако следует учесть, что преимущественной локализацией ЗРО

Сводка клинических данных опубликованных исследований ЗРО мягких тканей

№	Автор, год	Число больных	Медиана возраста, мес	Общая выживаемость (ОВ)	Максимальная длительность наблюдения, мес
1	R. Kodet, 1991	26	9 (2,4–199)	5/26	156
2	J.C. Fanburg-Smith, 1998	18	156 (6–672)	4/11	66
3	F. Bourdeaut, 2008	26	28 (0–366)	3/26	84

Summary of clinical data from published soft tissue MRT studies

№	Author, year	Number of patients	Median age, months	Overall survival	Maximum duration of observation, months
1	R. Kodet, 1991	26	9 (2.4–199)	5/26	156
2	J.S. Fanburg-Smith, 1998	18	156 (6–672)	4/11	66
3	F. Bourdeaut, 2008	26	28 (0–366)	3/26	84

мягких тканей у детей является скелетно-мышечная система, тогда как топика поражения у взрослых может затрагивать такие органы, как матка, пищевод, яичники. В литературе описано поражение кожи и подкожно-жировой клетчатки, печени, сердца, тимуса, мягких тканей грудной клетки и туловища, мягких тканей головы и шеи, развитие ЗРО в брюшной полости и забрюшинном пространстве и т. д. [5, 53–73]. Учитывая редкость данной нозологии, в литературе описаны отдельные небольшие группы пациентов со ЗРО мягких тканей. Наиболее крупные из них представлены в таблице.

В одной из работ (F. Bourdeaut et al.) оценивались клинические характеристики пациентов, заболевших ЗРО экстракраниальной, экстракраниальной локализации в период с 1987 по 2005 г. В работе отражено разнообразие первичной локализации ЗРО, из 26 случаев наиболее часто было поражено забрюшинное пространство (4/26), средостение (3/26), брюшная полость (3/26), паравертебральные ткани (3/26) и печень (2/26). Медиана возраста на момент постановки диагноза составляла 28 (0–366) мес. При этом у 6 (22 %) больных было диагностировано поражение лимфатических узлов (ЛУ), 10 (39 %) имели отдаленные метастазы и 1 (4 %) пациент имел мультифокальное поражение. Несмотря на комплексный подход в терапии, лишь 3 больных остались живы, длительность наблюдения составила 84 мес [2].

В работе J.C. Fanburg-Smith et al. описаны характеристики 18 пациентов, страдающих ЗРО мягких тканей. Наиболее часто процесс локализовался в мягких тканях туловища (55 %), остальные случаи были представлены мягкими тканями нижних конечностей, шеи и верхних конечностей. Медиана возраста составляла 13 (6 мес – 56 лет) лет. Несмотря на комплексный подход к терапии из 11 пациентов выжили только 4 с длительностью наблюдения 66 мес [21].

R. Kodet et al. проанализировали 26 случаев ЗРО мягких тканей. Наиболее частой локализацией являлись конечности (8/26), мягкие ткани туловища (7/26), мягкие ткани головы и шеи (3/26), забрюшинно и в малом тазу опухоль располагалась в 4 (4/26) наблюдениях, остальные случаи были представлены внутренними органами (4/26). Медиана возраста составила 9 (2,4–199) мес. Отдаленные метастазы были выявлены в 6 (6/26) случаях. Пять пациентов живы без признаков заболевания с длительностью наблюдения 156 мес [3].

Печень является еще одним органом-мишенью среди рабдоидных экстракраниальных опухолей у детей раннего возраста. По литературным данным, первое описание данной локализации относится к 1982 г. [15]. A.D. Trobaugh-Lotrario et al. на основании литературного обзора проанализировали 34 случая ЗРО печени с 1970 по 2010 г. Медиана возраста на момент постановки диагноза составляла около 8 мес (от 0 до 15 лет), причем из 34 больных 32 пациента не достигли 2-летнего возраста на момент постановки диагноза. Мальчики заболевали чаще девочек с соотношением по полу 1,4:1. В 71 % (21/34) случаев опухолевый процесс уже имел метастатический характер поражения, причем у 16/21 с поражением легких. Спонтанный разрыв капсулы опухоли выявлен в 5/34 (15 %) случаев. Из 34 больных на фоне проводимого лечения выжили только 4. В первые 12 мес от момента постановки диагноза погибли 28 (93 %) из 30 пациентов [74].

Представленные работы отражают широкое разнообразие органов, первичное поражение которых может быть выявлено при ЗРО, а также высокую частоту встречаемости распространенных стадий процесса на момент постановки диагноза и показывают вероятность развития ЗРО не только у детей первых

лет жизни, но и у пациентов подросткового возраста и даже молодых взрослых, что необходимо учитывать при постановке диагноза.

В литературе также описаны случаи внутриутробного развития опухоли, при этом ЗРО могут инициально презентировать как локальный или диссеминированный процесс [75]. Наиболее часто опухоли, развивающиеся внутриутробно, имеют диссеминированный характер, области метастазирования могут включать наличие множественных подкожных узлов, так называемый “blueberry muffin” синдром, что требует дифференциальной диагностики между нейробластомой и рабдомиосаркомой в неонатальном периоде. Метастазы могут выявляться в коже и подкожной жировой клетчатке, головном мозге, легких, печени, костном мозге и костях, возможно поражение ЛУ. В литературе описаны случаи выявления имплантационных метастазов в плаценту, а также развитие тяжелой анемии плода ввиду разрыва капсулы опухоли из-за ее бурного роста [76–78].

В крупной работе Н. Issacs была проанализирована литература за 40-летний период, оценено 72 случая ЗРО, развившихся пренатально или выявленных в период новорожденности. Диссеминированный процесс выявлен в 57 % (41/72) случаев, выживаемость таких пациентов составила 2,3 %. ОВ составила 9,7 %. Стоит отметить, что наиболее часто выявлялись ЗРО мягких тканей (33/72), а также определялось наличие сопутствующей опухоли ЦНС (не АТРО) у 8/27 пациентов со ЗРО почек [79].

Независимым фактором, влияющим на прогноз, как было показано в ряде работ, является возраст на момент постановки диагноза. Больные первых 6 месяцев жизни имеют худший прогноз по сравнению с детьми старше 2 лет (8,8 % против 41,1 %) [7]. В другой работе авторы показали преимущество у пациентов старше 18 лет и младше 2 лет по сравнению с группой больных от 2 до 18 лет [5]. Наличие отдаленных метастазов на момент постановки диагноза также прогностически значимо ухудшало выживаемость [5, 8]. Основной областью отдаленного метастазирования являются легкие, однако в литературе описаны случаи вторичного поражения печени, костей, ЛУ [20, 27, 28].

Результаты лечения злокачественных рабдоидных опухолей

Единого подхода в терапии рабдоидных опухолей нет и проанализировать преимущества отдельных режимов ПХТ невозможно из-за малого числа пациентов, что также наглядно отражено в представленных клинических случаях [53–70]. Показано, что на выживаемость влияет использование высоких доз алкилирующих агентов, в том числе антрациклиновых антибиотиков и актиномицина D [9, 80]. Также отмечено влияние альтернирующих курсов терапии

в комбинации с такими препаратами, как винкристин, циклофосфамид, доксорубин (VDC) и ифосфамид, карбоплатин, этопозид (ICE) на метастатическую форму заболевания [81, 82]. На протяжении длительного времени в лечении ЗРО почек и мягких тканей использовались различные протоколы терапии (SIOP и NWTs/IRS III, UKW2), основанные на комбинации данных терапевтических агентов. Однако единого протокола, включающего в себя непосредственно данную нозологию независимо от локализации процесса, не было и несмотря на соблюдение рекомендаций выживаемость на фоне данной интенсивной терапии варьировала в пределах 25–35 %.

На текущий момент рекомендации по терапии рабдоидных опухолей в рамках Европейского регистра рабдоидных опухолей (European Rhabdoid Registry, EU-RHAB) включают в себя комбинации таких препаратов, как доксорубин, ифосфамид, карбоплатин, этопозид, винкристин, актиномицин D и циклофосфан. У части пациентов в рамках протокола рекомендовано использование высокодозной ХТ с последующей ауто-ТГСК в качестве консолидации эффекта алкилирующих агентов.

Данные о высокодозной ХТ носят противоречивый характер. Большинство работ посвящено роли ауто-ТГСК в лечении пациентов с АТРО, учитывая превалирование в структуре ЗРО данной локализации. В одной из них на когорте из 19 детей были показаны 2-летняя ОВ 50 ± 12 %, 2-летняя БСВ – 29 ± 11 %. Однако стоит отметить, что 11 пациентов после проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток погибли от прогрессирования процесса с медианой наблюдения 14 мес [4]. В другой работе, также посвященной пациентам с АТРО, показано отсутствие статистической разницы между группами больных, получавших стандартные курсы ХТ ($n = 11$) и HDCT ($n = 13$). Пятилетняя БСВ в этих группах составила 18,2 % и 15,4 % соответственно ($p = 0,61$), разницы была статистически недостоверна [83, 84]. Касательно применения высокодозной ХТ у пациентов со ЗРО других локализаций в литературе описаны отдельные клинические случаи, которые также показывают противоречивые результаты. Например, в работе С. R. Hong et al. ауто-ТГСК проведена 4 больным (ЗРО почки – 1; ЗРО мягких тканей – 3), из них 3 пациента живы без признаков заболевания, длительность наблюдения составила от 1,4 до 4,8 года [69]. Таким образом, оценка влияния ауто-ТГСК на долгосрочную ОВ и БСВ требует большего числа и длительности наблюдений.

Опциями локального контроля являются хирургическое вмешательство и ЛТ. Безусловно, проведение хирургического вмешательства, а также его радикальность положительно влияют на прогноз заболевания [8, 85]. В работе R. Horzadovsky et al. показано, что

частичное или полное удаление опухоли на примере 69 больных повышает выживаемость в когорте пациентов со ЗРО относительно пациентов, не получавших хирургического лечения, что также было отмечено в ряде других крупных работ [9]. В одной из них С. Madigan et al. показана длительная БСВ у 5 (5/14) больных, 4 из которых прошли полное удаление опухоли, тогда как пациенты, имеющие отдаленные метастазы и/или невозможность удаления первичного очага, погибли [85]. Встречаются публикации, метод локального контроля в которых включает использование гамма-ножа в случае невозможности радикального хирургического лечения [86]. Таким образом, хирургические опции терапии с максимально возможной радикальностью должны быть, безусловно, использованы в лечении пациентов со ЗРО. Однако не стоит забывать, что у части больных достижение полного ответа на терапию возможно и без тотального удаления опухоли с использованием высокоинтенсивной ХТ и опций ЛТ в рамках локального контроля [87].

Безусловно, опции локального контроля, тем более в ситуации с невозможностью тотального удаления образования, ввиду распространенных стадий процесса и наличия отдаленного метастазирования, должны включать в себя ЛТ. Авторы работы, включающей в себя большую пропорцию пациентов со ЗРО почек и мягких тканей (229 больных: 45 % – ЗРО мягких тканей, 20 % – ЗРО почки), отметили положительное влияние ЛТ на выживаемость детей в возрасте от 2 до 18 лет [5]. Также описаны отдельные клинические случаи, представленные в этой работе, демонстрирующие положительное влияние ЛТ на прогноз заболевания, при этом суммарная очаговая доза (СОД) колеблется в интервале от 36 до 50,4 Гр в зависимости от локализации ЗРО мягких тканей [14, 27, 28]. С другой стороны, Н. Reinhard et al. проанализировали 70 случаев ЗРО, из которых 28 пациентам была проведена локальная ЛТ (45 % ЗРО почек и 36 % ЗРО мягких тканей от каждой группы). Медиана СОД составляла 35 Гр. Было показано отсутствие преимущества от проведения ЛТ ($p = 0,50$). Однако на анализ влиял возраст – в исследование были включены пациенты до года, которым не проводилась ЛТ [8]. Также сам ранний возраст являлся прогностически неблагоприятным фактором [2].

К сожалению, пик заболеваемости ЗРО приходится на пациентов раннего возраста, с высокой частотой встречаемости на первом году жизни. Возможности проведения ЛТ в ряде случаев остаются ограниченными ввиду возраста и локализации процесса. В некоторых случаях возможно развитие тяжелых побочных эффектов, например нейроэндокринных нарушений, снижение когнитивных функций при проведении ЛТ на область головного мозга у пациентов с АТРО [88].

Несмотря на это, в 2014 г. А. Seeringer et al. опубликовали статью, где были проанализированы результаты терапии в рамках EU-RHAB. В анализ вошли 64 пациента в возрасте до года, из которых 20 получили ЛТ (ЗРО мягких тканей – 2, АТРО – 17, синхронные ЗРО, АТРО – 1). СОД у пациентов со ЗРО мягких тканей составили 45 и 36 Гр, у пациентов с АТРО – 20–54 Гр. Среди детей первого года жизни с АТРО 8/17 (47 %) живы в течение 3 лет по сравнению с 3/30 (10 %) больными, не получавшими ЛТ. При этом стоит отметить, что осложнения в виде лейкоэнцефалопатии развились только у 4 пациентов с АТРО (4/17; 23,5 %), получивших интратекальное введение метотрексата и ЛТ [89]. Однако, безусловно, оценка длительности выживаемости и развития отдаленных неблагоприятных эффектов от терапии требует дальнейшего наблюдения за пациентами. Вышеуказанные данные говорят о необходимости включения ЛТ в методы воздействия на опухоль. Однако оценка объема ЛТ, временных рамок ее проведения относительно системной ПХТ и хирургического вмешательства требуют дальнейших ретроспективных исследований. К сожалению, как уже отмечалось выше, несмотря на комбинацию системной ПХТ и методов локального контроля, прогноз при данном заболевании остается крайне неблагоприятным. Стало понятно, что дальнейшие попытки комбинаций уже существующих опций терапии улучшения в картину выживаемости ЗРО не принесут, и работа должна вестись в направлении таргетной терапии [10].

Отличительной чертой ЗРО, как уже отмечалось выше, является биаллельная инактивация гена-супрессора опухолевого роста *SMARCB1/INI1/hSNF5*. Единичные публикации о мутациях в других генах, кодирующих субъединицы хроматин-ремоделирующего комплекса, присутствуют в литературе, однако фактически это почти все события, которые могут быть найдены в генетическом материале. Злокачественные новообразования (ЗНО) считаются генетически обусловленными заболеваниями, развитию которых способствует большое количество мутаций. Геном ЗРО стабилен, за исключением вышеописанных изменений, что демонстрирует безусловную важность хроматин-ремоделирующего комплекса, чья поломка ведет к нарушению регулирования хроматина и возможному появлению эпигенетических механизмов, формирующих ЗРО [90]. К этому стоит добавить, что данный комплекс участвует в дифференцировке многих тканей в организме и мутации других его субъединиц могут быть найдены во многих формах взрослого рака, например яичников и почки, при этом каждая субъединица имеет четкую ассоциацию с определенными онкологическими заболеваниями [91, 92].

Одной из мишеней для таргетной терапии является циклин D1, протеин, контролирующий фазу G1

клеточного цикла, обеспечивающий переход клетки в фазу синтеза (S-фазу). В клетках ЗРО обнаружена гиперэкспрессия данного белка, вызванная инактивацией *SMARCB1*, что приводит к ускорению прохождения клеточного цикла и деления клеток, тогда как повторное включение гена *SMARCB1* приводит к задержанию клетки в G1-фазе и снижению транскрипции данного белка [93, 94]. На текущий момент препараты, направленные на подавление гиперэкспрессии циклина D1, ингибиторы циклин-зависимых киназ, находятся в I фазе клинических исследований, как при ряде опухолей взрослого типа (Rb-положительные солидные опухоли, в частности меланома, липосаркома), неходжкинских лимфомах, так и при ЗРО [95–97].

Другой причиной развития ЗРО может являться гиперактивация пути sonic hedgehog (SHH), имеющего критическую роль в регуляции клеточной дифференцировки в процессе развития [97–99]. *SMARCB1* на белковом уровне взаимодействует с белками сигнального пути и потеря данного гена приводит к гиперэкспрессии *GLII*, одного из звеньев SHH-пути, что описано в ряде новообразований, помимо ЗРО, например при глиоме и медуллобластоме [100, 101]. Повторное включение гена *SMARCB1* приводит к снижению уровня экспрессии *GLII* в образцах тканей, что указывает на участие данного пути в формировании ЗРО. SHH-ингибиторы (такие, как висмодегид) находятся в I–II фазах клинических исследований при медуллобластоме, триоксид мышьяка вошел в клиническую практику как средство борьбы с острым промиелоцитарным лейкозом [102–104].

Исследование влияния EZH2-ингибиторов (Enhancer of Zester Homolog 2) на ЗРО также изучается. Белки группы Polycomb (Polycomb-group proteins, PcG) представляют собой семейство эпигенетических регуляторов, которые могут ремоделировать хроматин, модифицируя гистоны и таким образом влиять на процессы клеточной дифференцировки [105]. Экспрессия EZH2-субъединицы комплекса Polycomb-2 ярко выражена в различных опухолях, например при раке груди ее снижение ведет к подавлению роста опухоли, что также было показано на примерах других ЗНО [106–108]. Исследования в этом направлении могут быть полезны в оценке воздействия данной группы агентов на ЗРО различной локализации.

Поиск препаратов, направленных на эпигенетические механизмы туморогенеза, в частности в области модификации гистонов, включает в себя HDAC-ингибиторы, позволяющие запускать процессы аутофагии в клеточных линиях рабдоидных опухолей [109]. Аутофагия – внутриклеточный процесс гибели, при котором компоненты цитоплазмы секвестрируются в аутофагосомах и впоследствии, после слияния с лизосомами, уничтожаются [110]. Описана индукция

аутофагии химиотерапевтическими агентами, такими, как темозоломид, mTOR-ингибитор рапамицин, доказавшими свою эффективность в терапии злокачественных глиом [111, 112]. HDAC-ингибиторы, находящиеся на этапе клинических испытаний, такие как вориностат и депсипептид, в комбинациях с другими химиотерапевтическими агентами доказали свою эффективность у пациентов с острым миелобластным лейкозом и злокачественными глиомами [113, 114]. Вориностат в сочетании с бортезомибом, селективным ингибитором убиквитин-протеасомного пути (необходимого для уничтожения ненужных внутриклеточных белков) находится в I фазе клинического исследования у детей с рефрактерным течением ЗНО, в том числе и у пациентов со ЗРО [115]. В одной из работ комбинация HDAC-ингибитора вориноста-та (SAHA) с фенретинидом (ингибитор циклин D1), тамоксифеном и доксорубицином показала сильный синергический эффект на подавление роста опухолевых клеток ЗРО, и представляет собой потенциальную комбинацию таргетной терапии и конвенциональной ХТ для лечения пациентов со ЗРО [116].

Ингибиторы тирозинкиназ, в частности иматиниб, доказали свою эффективность в лечении пациентов со ЗНО различной этиологии. Тирозинкиназы являются одним из важнейших звеньев передачи сигналов в клетке. Auroga kinaza A является важнейшим регулятором процессов митоза и мейоза фазы G2-M и экспрессируется в ЗРО различных локализаций. При этом показано снижение ее экспрессии в случае реактивации гена *SMARCB1*, что позволяет рассматривать данную молекулу как мишень для таргетной терапии [117, 118]. Выявлено, что использование ингибитора Auroga A тирозинкиназы повышает радиочувствительность ЗРО, что может являться перспективным в использовании данного ингибитора в составе комбинированной или комплексной терапии [119]. Препараты данной группы находятся в I–II фазах клинических испытаний у взрослых и детей с различными нозологическими формами заболеваний, включая ЗРО [120–122].

Выводы

Выделение ЗРО в отдельную группу ЗНО повысило онкологическую настороженность в отношении данного вида опухолей. Однако ввиду их редкости морфологические и ИГХ-особенности продолжают быть вызовом для специалистов патологической анатомии. Все вышперечисленное, а также агрессивное течение заболевания приводят к тому, что опухоль диагностируется на распространенных стадиях процесса и опции локального контроля, в ряде случаев доказавшие свою эффективность, становятся неприменимы к этим пациентам.

Современные молекулярно-генетические методы диагностики должны быть использованы для под-

тверждения диагноза и обнаружения у части больных синдромов предрасположенности к развитию ЗРО. Выявление герминальных мутаций у этих пациентов имеет важное прогностическое значение, учитывая риск развития метакронных опухолей, и необходимо для медико-генетического консультирования членов семьи.

Исследования должны вестись в сторону таргетной терапии с использованием современных методов диагностики для выявления дополнительных мишеней, воздействие на которые позволит улучшить прогноз у пациентов со ЗРО. Появился ряд работ, посвященных выделению молекулярных подгрупп среди ЗРО (например, молекулярные подгруппы у пациентов с АТРО – АТРТ-TYR, АТРТ-SHN и АТРТ-MYC) на основании профиля экспрессии генов, показывающих отличия в локализации, в возрасте и выживаемо-

сти в зависимости от подгруппы. Эти исследования являются высокоперспективными для поиска терапевтических агентов и более индивидуального подхода к терапии в будущем [123, 124].

На сегодняшний день ЗРО остается заболеванием с серьезным прогнозом для жизни и несмотря на достижения современной медицины выживаемость продолжает варьировать в пределах 15–30 %. Однако в настоящее время проводится большое количество исследований, неизбежно положительно повлияющих на лечение данной группы заболеваний, имеющих один из самых драматических прогнозов в детской онкологии.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Heck J.E., Lombardi C.A., Cockburn M. et al. Epidemiology of rhabdoid tumors of early childhood. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(1):77–81. doi: 10.1002/pbc.24141.
2. Bourdeaut F., Fréneaux P., Thuille B. et al. Extra-renal non-cerebral rhabdoid tumours. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(3):363–8. doi: 10.1002/pbc.21632.
3. Kodet R., Newton W.A., Sachs N. et al. Rhabdoid tumors of soft tissues: a clinicopathologic study of 26 cases enrolled on the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Hum Pathol* 1991;22(7):67–84. PMID: 1712749.
4. Benesch M., Bartelheim K., Fleischhack G. et al. High-dose chemotherapy (HDCT) with auto-SCT in children with atypical teratoid/rhabdoid tumors (AT/RT): a report from the European Rhabdoid Registry (EU-RHAB). *Bone Marrow Transplant* 2014;49(3):370–5. doi: 10.1038/bmt.2013.208.
5. Sultan I., Qaddoumi I., Rodriguez-Galindo C. et al. Age, stage, and radiotherapy, but not primary tumor site, affects the outcome of patients with malignant rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54(1):35–40. doi: 10.1002/pbc.22285.
6. Van den Heuvel-Eibrink M.M., van Tinteren H., Rehorst H. et al. Malignant rhabdoid tumours of the kidney (MRTKs), registered on recent SIOP protocols from 1993 to 2005: A report of the SIOP renal tumour study group. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(5):733–7. doi: 10.1002/pbc.22922.
7. Tomlinson G.E., Breslow N.E., Dome J. et al. Rhabdoid tumor of the kidney in the National Wilms' Tumor Study: age at diagnosis as a prognostic factor. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7641–5. DOI: 10.1200/JCO.2004.00.8110.
8. Reinhard H., Reinert J., Beier R. et al. Rhabdoid tumors in children: prognostic factors in 70 patients diagnosed in Germany. *Oncol Rep* 2008;19(3):819–23. PMID: 18288421.
9. Horazdovsky R., Manivel J.C., Cheng E.Y. Surgery and actinomycin improve survival in malignant rhabdoid tumor. *Sarcoma* 2013;2013:315170. doi: 10.1155/2013/315170.
10. Kerl K., Holsten T., Frühwald M.C. Rhabdoid tumors: clinical approaches and molecular targets for innovative therapy. *Pediatr Hematol Oncol* 2013;30(7):587–604. doi: 10.3109/08880018.2013.791737.
11. Beckwith J.B., Palmer N.F. Histopathology and prognosis of Wilms tumors: results from the First National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1978;41(5):1937–48. PMID: 206343.
12. Haas J.E., Palmer N.F., Weinberg A.G., Beckwith J.B. Ultrastructure of malignant rhabdoid tumor of the kidney. A distinctive renal tumor of children. *Hum Pathol* 1981;12(7):646–57. PMID: 7275104.
13. Beckwith J.B. Wilms' tumor and other renal tumors of childhood: a selective review from the National Wilms' Tumor Study Pathology Center. *Hum Pathol* 1983;14(6):481–92. PMID: 6303938.
14. Briner J., Bannwart F., Kleihues P. et al. Malignant small cell tumor of the brain with intermediate filaments - a case of a primary cerebral rhabdoid tumor (abstract). *Pediatr Pathol* 1985;3:117–8.
15. Gonzalez-Crussi F., Goldschmidt R.A., Hsueh W., Trujillo Y.P. Infantile sarcoma with intracytoplasmic filamentous inclusions: distinctive tumor of possible histiocytic origin. *Cancer* 1982;49(11):2365–75. PMID: 7200394.
16. Kent A.L., Mahoney D.H., Gresik M.V., Steuber C.P., Fernbach D.J. Malignant rhabdoid tumor of the extremity. *Cancer* 1987;60(5):1056–9. PMID: 3607724.
17. Small EJ, Gordon GJ, Dahms BB. Malignant rhabdoid tumor of the heart in an infant. *Cancer* 1985;55(12):2850–3. PMID: 3995491.
18. Tsokos M., Kouraklis G., Chandra R.S., Bhagavan B.S., Triche T.J. Malignant rhabdoid tumor of the kidney and soft tissues. Evidence for a diverse morphological and immunocytochemical phenotype. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113(2):115–20. PMID: 2916902.
19. Biggs P.J., Garen P.D., Powers J.M., Garvin A.J. Malignant rhabdoid tumor of the central nervous system. *Hum Pathol* 1987;18(4):332–7. PMID: 3030922.
20. Weeks D.A., Beckwith J.B., Mierau G.W., Luckey D.W. Rhabdoid tumor of kidney. A report of 111 cases from the National Wilms' Tumor Study Pathology Center. *Am J Surg Pathol* 1989;13(6):439–58. PMID: 2543225.
21. Fanburg-Smith J.C., Hengge M., Hengge U.R., Smith J.S., Miettinen M. Extrarenal rhabdoid tumors of soft tissue: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 18 cases. *Ann Diagn Pathol* 1998;2(6):351–62. PMID: 9930572.
22. Ota S., Crabbe D.C., Tran T.N., Triche T.J., Shimada H. Malignant rhabdoid tumor. A study with two established cell lines. *Cancer* 1993;71(9):2862–72. PMID: 8385567.
23. Parham D.M., Peiper S.C., Robicheaux G., Ribeiro R.C., Douglass E.C. Malignant rhabdoid tumor of the liver: evidence for epithelial differentiation. *Arch Pathol Lab Med* 1988;112(1):61–4. PMID: 2447852.

24. Douglass E.C., Valentine M., Rowe S.T. et al. Malignant rhabdoid tumor: a highly malignant childhood tumor with minimal karyotypic changes. *Genes Chromosomes Cancer* 1990;2(3):210–6. PMID: 1964081.
25. Karnes P.S., Tran T.N., Cui M.Y. et al. Establishment of a rhabdoid tumor cell line with a specific chromosomal abnormality, 46,XY,t(11;22)(p15.5;q11.23). *Cancer Genet Cytogenet* 1991;56(1):31–8. PMID: 1747867.
26. Biegel J.A., Rorke L.B., Packer R.J., Emanuel B.S. Monosomy 22 in rhabdoid or atypical tumors of the brain. *J Neurosurg* 1990;73(5):710–4. doi: 10.3171/jns.1990.73.5.0710.
27. Shashi V., Lovell M.A., von Kap-herr C., Waldron P., Golden W.L. Malignant rhabdoid tumor of the kidney: involvement of chromosome 22. *Genes Chromosomes Cancer* 1994;10(1):49–54. PMID: 7519873.
28. Schofield D.E., Beckwith J.B., Sklar J. Loss of heterozygosity at chromosome regions 22q11–12 and 1p15.5 in renal rhabdoid tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 1996;15(1):10–7. doi: 10.1002/(SICI)1098-2264(199601)15:1<10::AID-GCC2>3.0.CO;2-7.
29. Rousseau-Merck M.F., Versteeg I., Legrand I. et al. hSNF5/INI1 inactivation is mainly associated with homozygous deletions and mitotic recombinations in rhabdoid tumors. *Cancer Res* 1999;59(13):3152–6. PMID: 10397258.
30. Bruch L.A., Hill D.A., Cai D.X. et al. A role for fluorescence in situ hybridization detection of chromosome 22q dosage in distinguishing atypical teratoid/rhabdoid tumors from medulloblastoma/central primitive neuroectodermal tumors. *Hum Pathol* 2001;32(2):156–62. doi: 10.1053/hupa.2001.21572.
31. Versteeg I., Sévenet N., Lange J. et al. Truncating mutation of hSNF5/INI1 in aggressive pediatric cancer. *Nature* 1998;394(6689):203–6. doi: 10.1038/28212.
32. Peterson C.L. Multiple SWItches to turn on chromatin? *Curr Opin Genet Dev* 1996;6(2):171–5. PMID: 8722173.
33. Biegel J.A., Kalpana G., Knudsen E.S. et al. The role of INI1 and the SWI/SNF complex in the development of rhabdoid tumors: meeting summary from the workshop on childhood atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Cancer Res* 2002;62(1):323–8. PMID: 11782395.
34. Biegel J.A., Tan L., Zhang F. et al. Alterations of the hSNF5/INI1 gene in central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors and renal and extrarenal rhabdoid tumors. *Clin Cancer Res* 2002;8(11):3461–7. PMID: 12429635.
35. Jackson E.M., Sievert A.J., Gai X. et al. Genomic analysis using high-density single nucleotide polymorphism-based oligonucleotide arrays and multiplex ligation-dependent probe amplification provides a comprehensive analysis of INI1/SMARCB1 in malignant rhabdoid tumors. *Clin Cancer Res* 2009;15(6):1923–30. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2091.
36. Frühwald M.C., Hasselblatt M., Wirth S. et al. Non-linkage of familial rhabdoid tumors to SMARCB1 implies a second locus for the rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(3):273–8. doi: 10.1002/pcb.20526.
37. Schneppenheim R., Frühwald M.C., Gesk S. et al. Germline nonsense mutation and somatic inactivation of SMARCA4/BRG1 in a family with rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Am J Hum Genet* 2010;86(2):279–84. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.01.013.
38. Eaton K.W., Tooke L.S., Wainwright L.M., Judkins A.R., Biegel J.A. Spectrum of SMARCB1/INI1 mutations in familial and sporadic rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(1):7–15. doi: 10.1002/pcb.22831.
39. Witkowski L., Lalonde E., Zhang J. et al. Familial rhabdoid tumour 'avant la lettre' - from pathology review to exome sequencing and back again. *J Pathol* 2013;231(1):35–43. doi: 10.1002/path.4225.
40. Bourdeaut F., Lequin D., Brugières L. et al. Frequent SNF5/INI1 germline mutations in patients with rhabdoid tumor. *Clin Cancer Res* 2011;17(1):31–8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1795.
41. Teplack A., Kowalski M., Biegel J.A., Nichols K.E. Screening in cancer predisposition syndromes: guidelines for the general pediatrician. *Eur J Pediatr* 2011;170(3):285–94. doi: 10.1007/s00431-010-1377-2.
42. Gigante L., Paganini I., Frontali M. et al. Rhabdoid tumor predisposition syndrome caused by SMARCB1 constitutional deletion: prenatal detection of new case of recurrence in siblings due to gonadal mosaicism. *Fam Cancer* 2016;15(1):123–6. doi: 10.1007/s10689-015-9836-6.
43. Bruggers C.S., Bleyl S.B., Pysner T. et al. Clinicopathologic comparison of familial versus sporadic atypical teratoid/rhabdoid tumors (AT/RT) of the central nervous system. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(7):1026–31. doi: 10.1002/pcb.22757.
44. Bonnini J.M., Rubinstein L.J., Palmer N.F., Beckwith J.B. The association of embryonal tumors originating in the kidney and in the brain. A report of seven cases. *Cancer* 1984;54(10):2137–46. PMID: 6091860.
45. Hulsebos T.J., Plomp A.S., Wolterman R.A. et al. Germline mutation of INI1/SMARCB1 in familial schwannomatosis. *Am J Hum Genet* 2007;80(4):805–10. doi: 10.1086/513207.
46. Hasselblatt M., Oyen F., Gesk S. et al. Cribriform neuroepithelial tumor (CRINET): a non rhabdoid ventricular tumor with INI1 loss and relatively favorable prognosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009;68(12):1249–55. doi: 10.1097/NEN.0b013e3181c06a51.
47. Hoot A.C., Russo P., Judkins A.R., Perlman E.J., Biegel J.A. Immunohistochemical analysis of hSNF5/INI1 distinguishes renal and extra-renal malignant rhabdoid tumors from other pediatric soft tissue tumors. *Am J Surg Pathol* 2004;28(11):1485–91. PMID: 15489652.
48. Cheng J.X., Tretiakova M., Gong C. et al. Renal medullary carcinoma: rhabdoid features and the absence of INI1 expression as markers of aggressive behavior. *Mod Pathol* 2008;21(6):647–52. doi: 10.1038/modpathol.2008.44.
49. Ogino S., Ro JY, Redline RW. Malignant rhabdoid tumor: a phenotype? An entity? A controversy revisited. *Adv Anat Pathol* 2000;7(3):181–90. PMID: 10809224.
50. Wick MR, Ritter JH, Dehner LP. Malignant rhabdoid tumors: a clinicopathologic review and conceptual discussion. *Semin Diagn Pathol* 1995;12(3):233–48. PMID: 8545590.
51. Fuller C.E. All things rhabdoid and SMARCB1: An enigmatic exploration with Dr. Louis P. Dehner. *Semin Diagn Pathol* 2016;33(6):427–40. doi: 10.1053/j.sem-dp.2016.08.003.
52. Buccoliero A.M., Castiglione F., Rossi Degl'Innocenti D. et al. Pediatric rhabdoid meningioma: a morphological, immunohistochemical, ultrastructural and molecular case study. *Neuropathology* 2011;31(1):59–65. doi: 10.1111/j.1440-1789.2010.01113.x.
53. Ginat D.T., Cipriani N.A., Purakal A. et al. Disseminated Malignant Rhabdoid Tumor of the Head and Neck. *Head Neck Pathol* 2017;11(2):224–7. doi: 10.1007/s12105-016-0754-1.
54. Chung C.T., Liu Y.L., Cheng C.J. et al. Extrarenal rhabdoid tumor presented with an immobile arm in a one-year-old boy. *Brain Dev* 2017;39(8):717–21. doi: 10.1016/j.braindev.2017.04.001.
55. Stolten M., Betrand K., Lotterman C., Warrier R. Neonate With Paraplegia. *Clin Pediatr (Phila)* 2016;55(2):199–201. doi: 10.1177/0009922815595063.
56. Yasui N., Yoshida A., Kobayashi E., Nakatani F., Kawamoto H. Successful Treatment of Extra-Renal Noncerebral Rhabdoid Tumors with VIDE. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(2):352–4. doi: 10.1002/pcb.25777.
57. Nguyen H., Stelling A., Kuramoto A., Patel C., Keller J. Malignant rhabdoid tumor of the liver: Findings at US, CT, and MRI, with histopathologic correlation. *Radiol Case Rep* 2015;9(1):e00031. doi: 10.2484/rcr.v9i1.854.
58. Hernández-Marqués C., Lassaletta A., Cormenzana M., García-Esparza E., Madero-López L. All children with malignant rhabdoid tumors should be treated initially with intensive chemotherapy. *Pediatr Hematol Oncol* 2015;32(3):193–8. doi: 10.3109/08880018.2014.914112.
59. Oita S., Terui K., Komatsu S. et al. Malignant rhabdoid tumor of the liver: a case report and literature review. *Pediatr Rep* 2015;7(1):5578. doi: 10.4081/pr.2015.5578.
60. Kerl K., Oyen F., Leuschner I. et al. Deletion of SMARCB1 loss in ascites cells in the diagnosis of an abdominal rhabdoid tu-

- mor. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(5):897–900. doi: 10.1002/psc.25412.
61. Gupta R.K., Batra V.V., Das M.C., Sharma A., Narang P. Malignant extra-renal rhabdoid tumor with unusual presentation: A report of two cases. *J Cancer Res Ther* 2015;11(4):963–6. doi: 10.4103/0973-1482.163668.
62. Sterling M.E., Long C.J., Bosse K.R., Bagatell R., Shukla A.R. A rapid progression of disease after surgical excision of a malignant rhabdoid tumor of the bladder. *Urology* 2015;85(3):664–6. doi: 10.1016/j.urology.2014.11.011.
63. Asada N., Kato I., Daifu T. et al. Good response to chemotherapy spares irradiation for extrarenal rhabdoid tumor conferring better activities of daily living. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015;37(1):e57–9. doi: 10.1097/MPH.0000000000000150.
64. Chakrapani A.L., White C.R., Korcheva V. et al. Congenital extrarenal malignant rhabdoid tumor in an infant with distal 22q11.2 deletion syndrome: the importance of SMARCB1. *Am J Dermatopathol* 2012;34(6):e77–80. doi: 10.1097/DAD.0b013e31825793c3.
65. Muly K., Honavar S.G. Primary, orbital, malignant extra-renal, non-cerebral rhabdoid tumour. *Orbit* 2014;33(4):292–4. doi: 10.3109/01676830.2014.900088.
66. Kachanov D., Teleshova M., Kim E. et al. Malignant rhabdoid tumor of the liver presented with initial tumor rupture. *Cancer Genet* 2014;207(9):412–4. doi: 10.1016/j.cancergen.2014.04.006.
67. Bartelheim K., Sumerauer D., Behrends U. et al. Clinical and genetic features of rhabdoid tumors of the heart registered with the European Rhabdoid Registry (EU-RHAB). *Cancer Genet* 2014;207(9):379–83. doi: 10.1016/j.cancergen.2014.04.005.
68. Tam H.K.Y., Li A., Lee P.S.F. et al. Infantile Intravesical Malignant Rhabdoid Tumour. *Hong Kong J Radiol* 2013;16:e21–5.
69. Hong C.R., Kang H.J., Ju H.Y. et al. Extra-cranial Malignant Rhabdoid Tumor in Children: A Single Institute Experience. *Cancer Res Treat* 2015;47(4):889–96. doi: 10.4143/crt.2013.176.
70. Uwineza A., Gill H., Buckley P. et al. Rhabdoid tumor: the Irish experience 1986–2013. *Cancer Genet* 2014;207(9):398–402. doi: 10.1016/j.cancergen.2014.05.015.
71. Parham D.M., Weeks D.A., Beckwith J.B. The clinicopathologic spectrum of putative extrarenal rhabdoid tumors. An analysis of 42 cases studied with immunohistochemistry or electron microscopy. *Am J Surg Pathol* 1994;18(10):1010–29. PMID: 8092393.
72. Gururangan S., Bowman L.C., Parham D.M. et al. Primary extracranial rhabdoid tumors. Clinicopathologic features and response to ifosfamide. *Cancer* 1993;71(8):2653–9. PMID: 8453588.
73. Gündüz K., Shields J.A., Eagle R.C. et al. Malignant rhabdoid tumor of the orbit. *Arch Ophthalmol* 1998;116(2):243–6. PMID: 9488282.
74. Trobaugh-Lotrario A.D., Finegold M.J., Feusner J.H. Rhabdoid Tumors of the Liver: Rare, Aggressive, and Poorly Responsive to Standard Cytotoxic Chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(3):423–8. doi: 10.1002/psc.22857.
75. Kwon J.Y., Park K.I., Lee K.S., Yang W.I., Kim Y.H. Prenatal detection of congenital malignant extrarenal rhabdoid tumor primarily involving the right upper extremity that ruptured in utero. *Prenat Diagn* 2009;29(8):819–21. doi: 10.1002/pd.2286.
76. Yurdakul Z., Berrak S.G., Bilgen H. et al. Congenital disseminated malignant rhabdoid tumor of the soft tissue. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49(3):364–5. doi: 10.1002/psc.20960.
77. de Tar M., Sanford Biggerstaff J. Congenital renal rhabdoid tumor with placental metastases: immunohistochemistry, cytogenetic, and ultrastructural findings. *Pediatr Dev Pathol* 2006;9(2):161–7. doi: 10.2350/08-05-0090.1.
78. Hsueh C., Kuo T.T. Congenital malignant rhabdoid tumor presenting as a cutaneous nodule: report of 2 cases with review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122(12):1099–102. PMID: 9870859.
79. Issacs H. Fetal and neonatal rhabdoid tumor. *J Pediatr Surg* 2010;45(3):619–26. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2009.12.011.
80. Kato M., Koh K., Oshima K. et al. Long-term survivor of relapsed stage IV malignant rhabdoid tumor of the kidney. *Pediatr Int* 2013;55(2):245–8. doi: 10.1111/j.1442-200X.2012.03663.x.
81. Wagner L., Hill D.A., Fuller C. et al. Treatment of metastatic rhabdoid tumor of the kidney. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24(5):385–8. PMID: 12142788.
82. Yamamoto M., Suzuki N., Hatakeyama N. et al. Treatment of stage IV malignant rhabdoid tumor of the kidney (MRTK) with ICE and VDCy: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28(5):286–9. doi: 10.1097/01.mph.0000212901.84146.5a.
83. Dallorso S., Dini G., Ladenstein R. et al. Evolving role of myeloablative chemotherapy in the treatment of childhood brain tumours. *Bone Marrow Transplant* 2005;35 Suppl 1:S31–4. doi: 10.1038/sj.bmt.1704841.
84. Garrè M.L., Dallorso S., Massimino M. et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumour of the central nervous system (CNS): Final results of the first Italian Cooperative Study for the very young children. *Haematol Rep* 2006;2:6.
85. Madigan C.E., Armenian S.H., Malogolowkin M.H., Mascarenhas L. Extracranial malignant rhabdoid tumors in childhood: the Childrens Hospital Los Angeles experience. *Cancer* 2007;110(9):2061–6. doi: 10.1002/cncr.23020.
86. Watanabe H., Watanabe T., Kaneko M. et al. Treatment of unresectable malignant rhabdoid tumor of the orbit with tandem high-dose chemotherapy and gamma-knife radiosurgery. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(6):846–50. doi: 10.1002/psc.20699.
87. Gardner S.L., Asgharzadeh S., Green A. et al. Intensive induction chemotherapy followed by high dose chemotherapy with autologous hematopoietic progenitor cell rescue in young children newly diagnosed with central nervous system atypical teratoid rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(2):235–40. doi: 10.1002/psc.21578.
88. Squire S.E., Chan M.D., Marcus K.J. et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumor: the controversy behind radiation therapy. *J Neurooncol* 2007;81(1):97–111. doi: 10.1007/s11060-006-9196-z.
89. Seeringer A., Bartelheim K., Kerl K. et al. Feasibility of intensive multimodal therapy in infants affected by rhabdoid tumors - experience of the EU-RHAB registry. *Klin Padiatr* 2014;226(3):143–8. doi: 10.1055/s-0034-1368719.
90. Lee R.S., Stewart C., Carter S.L. et al. A remarkably simple genome underlies highly malignant pediatric rhabdoid cancers. *J Clin Invest* 2012;122(8):2983–8. doi: 10.1172/JCI64400.
91. Jones S., Wang T.L., Shih Ie.M. et al. Frequent mutations of chromatin remodeling gene ARID1A in ovarian clear cell carcinoma. *Science* 2010;330(6001):228–31. doi: 10.1126/science.1196333.
92. Varela I., Tarpey P., Raine K. et al. Exome sequencing identifies frequent mutation of the SWI/SNF complex gene PBRM1 in renal carcinoma. *Nature* 2011;469(7331):539–42. doi: 10.1038/nature09639.
93. Zhang Z.K., Davies K.P., Allen J. et al. Cell cycle arrest and repression of cyclin D1 transcription by INI1/hSNF5. *Mol Cell Biol* 2002;22(16):5975–88. PMID: PMC133966.
94. Fujisawa H., Misaki K., Takabatake Y., Hasegawa M., Yamashita J. Cyclin D1 is overexpressed in atypical teratoid/rhabdoid tumor with hSNF5/INI1 gene inactivation. *J Neurooncol* 2005;73(2):117–24. doi: 10.1007/s11060-004-4276-4.
95. Das B.C., Smith M.E., Kalpana G.V. Design, synthesis of novel peptidomimetic derivatives of 4-HPR for rhabdoid tumors. *Bioorg Med Chem Lett* 2008;18(14):4177–80. doi: 10.1016/j.bmcl.2008.05.097.
96. Moreno N., Kerl K. Preclinical Evaluation of Combined Targeted Approaches in Malignant Rhabdoid Tumors. *Anticancer Res* 2016;36(8):3883–7. PMID: 27466490.
97. Flaherty K.T., Lorusso P.M., Demichele A. et al. Phase I, dose-escalation trial of the oral cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor PD 0332991, administered using a 21-day schedule in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18(2):568–76. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0509.
98. Jiang J., Hui C.C. Hedgehog signaling in development and cancer. *Dev Cell* 2008;15(6):801–12. doi: 10.1016/j.devcel.2008.11.010.

99. Jagani Z., Mora-Blanco E.L., Sansam C.G. et al. Loss of the tumor suppressor Snf5 leads to aberrant activation of the Hedgehog-Gli pathway. *Nat Med* 2010;16(12):1429–33. doi: 10.1038/nm.2251.
100. Kinzler K.W., Bigner S.H., Bigner D.D. et al. Identification of an amplified, highly expressed gene in a human glioma. *Science* 1987;236(4797):70–3. PMID: 3563490.
101. Northcott P.A., Nakahara Y., Wu X. et al. Multiple recurrent genetic events converge on control of histone lysine methylation in medulloblastoma. *Nat Genet* 2009;41(4):465–72. doi: 10.1038/ng.336.
102. LoRusso P.M., Rudin C.M., Reddy J.C. et al. Phase I trial of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with refractory, locally advanced or metastatic solid tumors. *Clin Cancer Res* 2011;17(8):2502–11. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2745.
103. Rodon J., Tawbi H.A., Thomas A.L. et al. A phase I, multicenter, open-label, first-in-human, dose-escalation study of the oral smoothened inhibitor sonidegib (LDE225) in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2014;20(7):1900–9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1710.
104. Ghavamzadeh A., Alimoghaddam K., Rostami S. et al. Phase II study of single-agent arsenic trioxide for the front-line therapy of acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29(20):2753–7. doi: 10.1200/JCO.2010.32.2107.
105. Huang C., Xu M., Zhu B. Epigenetic inheritance mediated by histone lysine methylation: maintaining transcriptional states without the precise restoration of marks? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2013;368(1609):20110332. doi: 10.1098/rstb.2011.0332.
106. Yoo K.H., Hennighausen L. EZH2 methyltransferase and H3K27 methylation in breast cancer. *Int J Biol Sci* 2012;8(1):59–65. PMID: PMC3226033.
107. Kikuchi J., Takashina T., Kinoshita I. et al. Epigenetic therapy with 3-deazaneplanocin A, an inhibitor of the histone methyltransferase EZH2, inhibits growth of non-small cell lung cancer cells. *Lung Cancer* 2012;78(2):138–43. doi: 10.1016/j.lungcan.2012.08.003.
108. Knutson S.K., Warholc N.M., Wigle T.J. et al. Durable tumor regression in genetically altered malignant rhabdoid tumors by inhibition of methyltransferase EZH2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(19):7922–7. doi: 10.1073/pnas.1303800110.
109. Watanabe M., Adachi S., Matsubara H. et al. Induction of autophagy in malignant rhabdoid tumor cells by the histone deacetylase inhibitor FK228 through AIF translocation. *Int J Cancer* 2009;124(1):55–67. doi: 10.1002/ijc.23897.
110. Mizushima N., Ohsumi Y., Yoshimori T. Autophagosome formation in mammalian cells. *Cell Struct Funct* 2002;27(6):421–9. PMID: 12576635.
111. Kanzawa T., Germano I.M., Komata T. et al. Role of autophagy in temozolomide-induced cytotoxicity for malignant glioma cells. *Cell Death Differ* 2004;11(4):448–57. doi: 10.1038/sj.cdd.4401359.
112. Takeuchi H., Kondo Y., Fujiwara K. et al. Synergistic augmentation of rapamycin-induced autophagy in malignant glioma cells by phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B inhibitors. *Cancer Res* 2005;65(8):3336–46. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3640.
113. Garcia-Manero G., Tambaro F.P., Bekele N.B. et al. Phase II trial of vorinostat with idarubicin and cytarabine for patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2012;30(18):2204–10. doi: 10.1200/JCO.2011.38.3265.
114. Lee E.Q., Pudukallu V.K., Reid J.M. et al. Phase I study of vorinostat in combination with temozolomide in patients with high-grade gliomas: North American Brain Tumor Consortium Study 04–03. *Clin Cancer Res* 2012;18(21):6032–9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1841.
115. Muscal J.A., Thompson P.A., Horton T.M. et al. A phase I trial of vorinostat and bortezomib in children with refractory or recurrent solid tumors: a Children's Oncology Group phase I consortium study (ADVL0916). *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(3):390–5. doi: 10.1002/pbc.24271.
116. Kerl K., Ries D., Unland R. et al. The histone deacetylase inhibitor SAHA acts in synergism with fenretinide and doxorubicin to control growth of rhabdoid tumor cells. *BMC Cancer* 2013;13:286. doi: 10.1186/1471-2407-13-286.
117. Hannak E., Kirkham M., Hyman A.A., Oegema K. Aurora-A kinase is required for centrosome maturation in *Caenorhabditis elegans*. *J Cell Biol* 2001;155(7):1109–16. doi: 10.1083/jcb.200108051.
118. Lee S., Cimica V., Ramachandra N., Zagzag D., Kalpana G.V. Aurora A is a repressed effector target of the chromatin remodeling protein INI1/hSNF5 required for rhabdoid tumor cell survival. *Cancer Res* 2011;71(9):3225–35. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2167.
119. Venkataraman S., Alimova I., Tello T. et al. Targeting Aurora kinase A enhances radiation sensitivity of atypical teratoid rhabdoid tumor cells. *J Neurooncol* 2012;107(3):517–26. doi: 10.1007/s11060-011-0795-y.
120. Melichar B., Adenis A., Lockhart A.C. et al. Safety and activity of alisertib, an investigational aurora kinase A inhibitor, in patients with breast cancer, small-cell lung cancer, non-small-cell lung cancer, head and neck squamous-cell carcinoma, and gastro-oesophageal adenocarcinoma: a five-arm phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16(4):395–405. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70051-3.
121. Barr P.M., Li H., Spier C. et al. Phase II Intergroup Trial of Alisertib in Relapsed and Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma and Transformed Mycosis Fungoides: SWOG 1108. *J Clin Oncol* 2015;33(21):2399–404. doi: 10.1200/JCO.2014.60.6327.
122. DuBois S.G., Marachelian A., Fox E. et al. Phase I Study of the Aurora A Kinase Inhibitor Alisertib in Combination With Irinotecan and Temozolomide for Patients With Relapsed or Refractory Neuroblastoma: A NANT (New Approaches to Neuroblastoma Therapy) Trial. *J Clin Oncol* 2016;34(12):1368–75. doi: 10.1200/JCO.2015.65.4889.
123. Johann P.D., Erkek S., Zapatka M. et al. Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors Are Comprised of Three Epigenetic Subgroups with Distinct Enhancer Landscapes. *Cancer Cell* 2016;29(3):379–93. doi: 10.1016/j.ccell.2016.02.001.
124. Birks D.K., Donson A.M., Patel P.R. et al. High expression of BMP pathway genes distinguishes a subset of atypical teratoid/rhabdoid tumors associated with shorter survival. *Neuro Oncol* 2011;13(12):1296–307. doi: 10.1093/neuonc/nor140.

NUT midline carcinoma – первый доказанный случай заболевания у ребенка в Республике Беларусь

И.В. Пролесковская, Т.М. Михалевская, О.В. Алейникова

ГУ «РНПЦ ДОГи» Министерства здравоохранения Республики Беларусь; Республика Беларусь, 223053, Минская область, Минский район, Боровлянский с/с, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43

Контактные данные: Инна Витальевна Пролесковская proleskai@mail.ru

NUT midline carcinoma (NMC) – это очень редкое, высоко злокачественное заболевание с определенной цитогенетической аномалией t(15;19)(q14;p13.1). Эта опухоль может встречаться в течение всей жизни, к сожалению, большинство случаев характеризуется наличием метастазов на момент постановки диагноза. Имеются четкие цитогенетические и молекулярно-биологические критерии диагноза. В мире не существует определенных стандартов терапии, обеспечивающих эффективное лечение данной патологии. Однако наличие химерного онкогена, характеризующего опухоль, перспективно в плане поиска таргетных препаратов в рамках международного сотрудничества. Также необходим сбор информации об этом редком заболевании для ее анализа и выявления наиболее эффективного метода терапии. В данной статье представлен разбор клинического случая NMC, впервые диагностированной у ребенка 9 лет в Республике Беларусь.

Ключевые слова: NUT midline carcinoma, клиника, диагностика, дети, подходы к терапии

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-67-73

NUT midline carcinoma – the first proven case of a child in the Republic of Belarus

I.V. Proleskovskaya, T.M. Mikhalevskaya, O.V. Aleinikova

Republican Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology; 43 Frunzenskaya St., Borovlyany village, Minsk district, Minsk region, 223053, Republic of Belarus

NUT midline carcinoma (NMC) is a very rare, highly malignant disease with a specific cytogenetic abnormality t(15;19)(q14;p13.1). This tumor can occur throughout life, unfortunately, most cases are characterized by the presence of metastases at the time of diagnosis. There are clear cytogenetic and molecular-biological criterias for diagnosis. There are no specific standards of therapy that provide effective treatment of this pathology in the world. However, the presence of a chimeric oncogene characterizing the tumor is promising in terms of targeting drug research in the framework of international cooperation. It is also necessary to collect information about this rare disease to analyze it and to identify the most effective therapy method. This article presents an analysis of the clinical case of NMC, first diagnosed in a child of 9-years-old in the Republic of Belarus.

Key words: NUT midline carcinoma, clinic, diagnosis, children, approaches to therapy

Введение

NUT midline carcinoma (NMC) – это очень редкое, агрессивное, генетически определенное заболевание [1]. Считается, что оно является особым подтипом плоскоклеточной карциномы, для которой определена хромосомная перегруппировка ядерного белка в гене яичек (*NUT*, также известный как *NUTM1*). Наиболее частый ген слияния для бромодоменсодержащего белка 3 (*BRD3*) или 4 (*BRD4*), члены бромодоменов и экстрагерминальных (*BET*) семейств считывателей хроматина. В большинстве случаев ген *NUT* на 15-й хромосоме сливается с геном *BRD4* на 19-й хромосоме [2], образуя реципрокную транслокацию t(15;19)(q14;p13.1) [3]. Примерно в трети случаев партнер транслокации не относится к семейству *BET*.

Большинство эпителиальных злокачественных опухолей характеризуются множественными последовательными мутациями, которые приводят к многоступенчатому пути канцерогенеза. Напротив, некоторые мезенхимальные и гемопоэтические онкологические заболевания связаны с транслокациями, онкогенами и химерными белками, вызывающими блок дифференцировки [4]. NMC – один из примеров эпителиального рака, обусловленного химерным онкогеном [4].

Первые 2 случая NMC были описаны в 1991 г. [5, 6]. Имело место поражение грудной клетки и средостения, они считались имеющими тимическое происхождение. Оба пациента имели транслокацию t(15;19). С тех пор в литературе появились сообщения примерно о 100 случаях NMC [3]. NMC морфологиче-

ски может варьировать от карциномы с выраженной плоскоклеточной дифференцировкой до совершенно недифференцированной карциномы, состоящей из участков недифференцированных клеток [7]. Она считается «орфанным заболеванием», потому что не только редкое, но и не имеет четкого органного или тканевого происхождения [2]. Она может встречаться где угодно — на туловище или голове, но характерно расположение по средней линии, причем наиболее типичными участками являются верхние части воздушных и пищеварительных путей (в 50 % случаев) и средостение (41 %) [8]. Тем не менее были описаны случаи NMC и в мочевом пузыре [9], поджелудочной железе [10], слюнных железах [11, 12], орбите [13], легких [14], подвздошных костях [15] и гинекологических органах [16], бросая вызов концепции, что это новообразование строго средней линии.

Недавнее исследование [17], в котором было описано 38 опубликованных случаев первичного внутригрудного NMC, показало, что только 14 из них были локализованы в средостении, в то время как 19 наблюдений имели легочное происхождение, еще 2 случая были получены из тимуса и 3, как сообщалось, внутригрудные. Эти наблюдения показывают, что NMC может возникнуть из ранних эпителиальных стволовых клеток, число которых увеличивается в течение первых десятилетий жизни.

Тот факт, что NMC экспрессирует CD34 — маркер кроветворных стволовых клеток, некоторых предшественников эпителиальных клеток, сосудистого эндотелия и опухолей мягких тканей — может также подтверждать эту гипотезу [9]. Другая гипотеза, которая еще не подтверждена, заключается в том, что NMC возникает из примитивных клеток, полученных из нервного гребня [18, 19].

NMC является недавно описанным заболеванием; оно часто не додиагностируется, потому что слишком мало патологов знают о нем. Иногда NMC может быть ошибочно классифицирована как саркома Юинга, синоназальная недифференцированная карцинома (SNUC) или плоскоклеточный рак, чаще всего возникающий в аэродигестивном тракте [1, 2].

Синоназальный тракт считается благоприятным местом локализации для NMC, но до 2012 г. было всего 10 зарегистрированных случаев синоназальных NMC [20]. Тем не менее ранние исследования с использованием флуоресценции обнаружили, что 20 % патологических образцов недифференцированных карцином верхнего аэродигестивного тракта, не связанных с инфекцией вируса Эпштейна–Барр и имевших перегруппировку *NUT*, были переквалифицированы в NMC [21]. Таким образом, истинная заболеваемость NMC в настоящее время неизвестна.

Первоначально предполагалось, что имеющие *NUT*-перегруппировку срединные карциномы по-

ражают только молодых пациентов (дети и молодые люди в возрасте до 30 лет), что было основано на повышенной вероятности того, что опухоли у более молодых пациентов анализируются на цитогенетические аномалии. Исследование 2012 г. [22], в котором присутствовала наибольшая когорта пациентов с NMC ($n = 63$), показало, что NMC могут возникать в любом возрасте от рождения до восьмого десятилетия (диапазон — 0,1–78 лет) с медианой возраста 16 лет и поражают как мужчин, так и женщин [3, 22]. Другое исследование не ограничивалось только детьми и подростками и показало, что средний возраст пациентов с NMC был 47 лет [21]. Однако в работе 2014 г. оценили клинико-патологические изменения у 40 пациентов с NMC головы и шеи, медиана возраста возникновения составила 21,9 года (диапазон — 0,1–81,7 года), соотношение мужчин и женщин 45:55 [23]. Среднее время жизни с диагнозом NMC составляет 6,7 мес (от 0,7 до 19 лет) [3, 22], несмотря на проводимую агрессивную химиотерапию и лучевую терапию (ЛТ). Таким образом, NMC считается более агрессивной, чем типичная плоскоклеточная карцинома или мелкоклеточная карцинома легкого (продолжительность жизни при которой составляет 14–20 мес).

Описание клинического случая

Ребенок Б., 9 лет. Ребенок от первой беременности, первых родов. Из перенесенных заболеваний — ОРВИ, на диспансерном учете не состоял. Заболел со слов матери в мае 2017 г., когда начал субфебрильно лихорадить, появились кашель, потеря аппетита и нарастающая слабость. Обратился в поликлинику по месту жительства, где был взят общий анализ крови (ОАК) и выполнена рентгенограмма грудной клетки. На рентгенограмме была выявлена внегоспитальная острая полисегментарная пневмония слева, осложненная экссудативным левосторонним плевритом. Получал антибактериальную и симптоматическую терапию. На фоне проводимого лечения состояние не улучшалось. Дважды выполнялись плевральные пункции, полученная жидкость представляла собой трансудат. Бактериологическое исследование жидкости роста микроорганизмов не выявило. В ОАК отмечалось ускоренная скорость оседания эритроцитов (СОЭ), в биохимическом анализе крови (БАК) — повышенный уровень С-реактивного белка и лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

При выполнении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) выявлен ателектаз нижней доли левого легкого на фоне пневмонии и массивного левостороннего плеврита. Ребенок был переведен из городской детской больницы в пульмонологическое отделение областной больницы, где продолжил антибактериальную и симптоматическую терапию. На фоне проводимого лечения состояние не улучшалось, прогрессировала дыхательная недостаточность, нарастал

плеврит. Ребенок был переведен в отделение гнойной хирургии Республиканского научно-практического центра детской хирургии, где был наложен плевральный дренаж. По дренажу получено 250 мл светло-соломенной жидкости. При выполнении ультразвукового исследования брюшной полости в области правого надпочечника было выявлено дополнительное образование размером 13–15 мм; 13.07.2017 пациент был направлен в Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии.

При поступлении состояние тяжелое, компенсированное. Субфебрильно лихорадит. В левой плевральной полости установлен активный дренаж. По дренажу прозрачное отделяемое около 30–40 мл в течение 3 сут. В нижних отделах левого легкого дыхание ослаблено. Перкуторно притупленный звук. Гемодинамика стабильная. Живот пальпации доступен, безболезненный. Перистальтика выслушивается, диурез адекватен. В ОАК отмечалась анемия легкой степени и ускоренное СОЭ, до 42 мм/ч. В БАК отмечалось увеличение ЛДГ до 947 МЕ/л. Кровь на онкомаркеры: повышенный уровень нейронспецифической енолазы – 75,24 нг/мл. Цитология плевральной жидкости – клеточный состав представлен преимущественно лимфоцитами (около 80 %), около 19 % составляют нейтрофилы, встречаются единичные моноциты и макрофаги и небольшое количество, предположительно, мезотелиальных клеток.

КТ ОГК от 14.07.2017: в дорсальных отделах левого гемоторакса с распространением превертебрально в бифуркационную зону визуализируется несколько негетогенное мягкотканное образование, с выпуклыми контурами, размерами ~ 80 × 85 × 110 мм. Пищевод и трахея несколько смещены по контуру образования влево. Свободный плевральный выпот слева. Левый корень легкого деформирован, дислоцирован кпереди. Отмечается обрыв (культя) нижнедолевого бронха в толще вышеописанного образования. Перибронхиальная инфильтрация в языковых сегментах верхней доли. В средостении патологически увеличенных лимфатических узлов (ЛУ) не определяется. Мягкие и костные ткани грудной клетки без структурных изменений. В области правого надпочечника дополнительное образование размерами 22 × 12 мм.

Заключение: КТ-картина дополнительного объемного образования в дорсальных отделах левого гемоторакса (с культей нижнедолевого бронха в структуре) с распространением в заднее средостение + объемное образование правого надпочечника (рис. 1, 2).

14.07.2017 выполнена торакотомия с открытой биопсией новообразования нижней доли левого легкого. Описание операции: переднебоковая торакотомия в IV межреберье слева. При ревизии выявлена опухоль, исходящая из заднего средостения, прорастающая в нижнюю долю левого легкого и полностью поражающая ее. Нижняя доля спавшаяся, в акте дыхания не участвует. Выполнена открытая биопсия опухоли заднего



Рис. 1. КТ ОГК, аксиальный срез на момент диагностики

Fig. 1. CT of thoracic organs, axial section at the time of diagnosis



Рис. 2. КТ ОГК, коронарный срез на момент диагностики

Fig. 2. CT of thoracic organs, coronary section at the time of diagnosis

средостения и левого легкого. Рану нижней доли ушить не представляется возможным. Рана укрыта пластиной Тахокомб. Контроль на гемостаз, аэрозтаз и инородные тела. Послойный шов раны. Асептическая повязка.

При исследовании миелограммы из 2 точек (правая и левая подвздошные кости) были выявлены атипичные клетки справа, что подтверждено и данными трепанобиопсии костного мозга. При гистологическом исследовании ткани опухоли было выявлено, что паренхима легкого была очагово замещена солидными опухолевыми пластами, среди которых местами сохранились клетки альвеолярной выстилки. Опухоль состояла из пластов преимущественно недифференцированных клеток. Опухолевые клетки были примитивными с тонким ободком амфотропной цитоплазмы. Ядра опухолевых клеток крупные с нерегулярным контуром с нежным или везикулярным хроматином и выраженным ядрышком, без выраженного ядерного плеоморфизма. Очагово определяется плоскоклеточная дифференцировка, характерная ориентация клеток в пласте и накопление внеклеточ-

ного кератина с формированием «роговых жемчужин». В участках с подобной дифференцировкой наблюдается резкий переход между незрелыми недифференцированными клетками и клетками со сквамозной дифференцировкой. Митотическая активность высокая, часто встречаются апоптотические тельца. Строма опухоли десмопластическая, имеются очаги коагуляционного некроза. При иммуногистохимическом окрашивании клетки экспрессировали *PanCK*, *CK7*, *vimentin*, *EMA*, *CD99*, *INI1*, *TTF1*, *p63*, *synaptophysin*, очагово *antitrypsin* не экспрессировали.

Заключение: морфологическая картина низкодифференцированной опухоли с эпителиальной дифференцировкой. Наиболее вероятна срединная карцинома, менее вероятны низкодифференцированный плоскоклеточный рак, низкодифференцированная панкреатобластома. Для уточнения диагноза необходимо провести определение транслокации *BRD4-NUT*.

Учитывая все вышеизложенное, гистологический материал был передан в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева на дополнительную диагностику. Через 14 дней при исследовании в патологоанатомическом отделении ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (д.м.н. Д.М. Коновалов) и патологоанатомическом отделении *Brigham and Womens Hospital, Boston, Massachusetts (Jason L. Hornik, MD, PhD)* было получено подтверждение данного диагноза. Также для верификации диагноза гистологические препараты были направлены профессору *Gianni Bisogno (Padova, Italy)* в детскую онкогематологическую клинику, где диагноз был тоже подтвержден.

В ткани опухоли выявлено диффузное ядерное окрашивание на *NUT*-антиген, что подтверждает диагноз срединной карциномы. На рис. 3–7 представлены морфологическая и иммуногистохимическая характеристики опухоли.

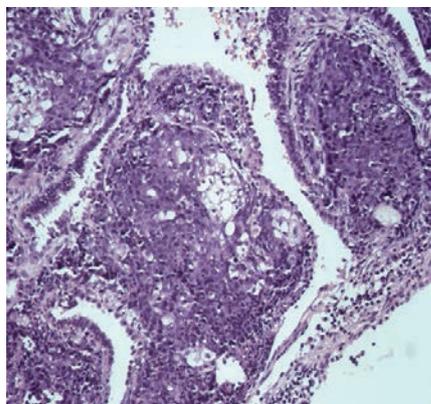


Рис. 3. Участки ткани паренхимы легкого с наличием недифференцированных опухолевых клеток в межальвеолярной перегородке и признаками плоскоклеточной дифференцировки. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 3. Sections of the lung parenchyma tissue with the presence of undifferentiated tumor cells in the interalveolar septum and signs of squamous cell differentiation. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 200$

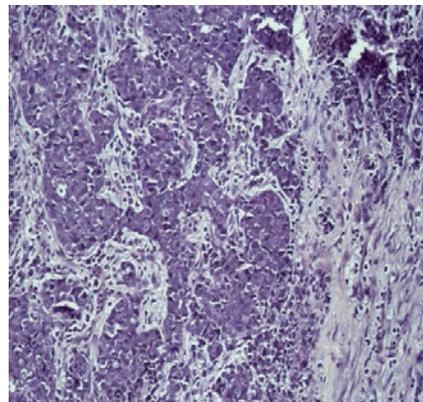


Рис. 4. Участок ткани опухоли: низкодифференцированные клетки формируют тяжи и пласты в десмопластической строме. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 4. Tissue site: low-grade cells form strands and strata in the desmoplastic stroma. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 100$

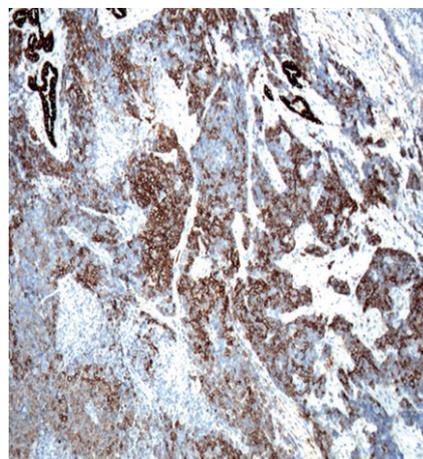


Рис. 5. Окрашивание на анти-CK7. Контр-окрашивание гематоксилином, $\times 100$

Fig. 5. Staining for anti-CK7. Counter-staining with hematoxylin, $\times 100$

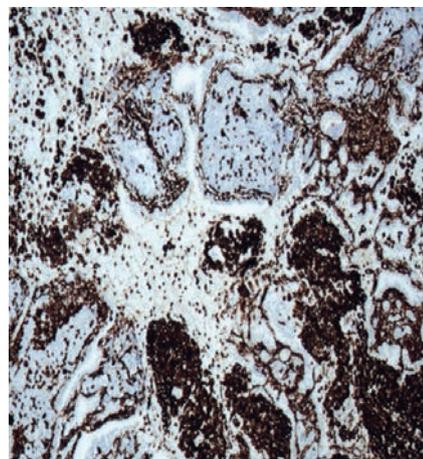


Рис. 6. Окрашивание на анти-vimentin. Контр-окрашивание гематоксилином, $\times 100$

Fig. 6. Staining for anti-vimentin. Counter-staining with hematoxylin, $\times 100$

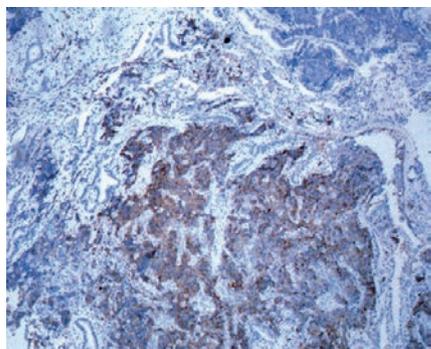


Рис. 7. Окрашивание на анти-synaptophysin. Контр-окрашивание гематоксилином, $\times 100$

Fig. 7. Staining for anti-synaptophysin. Counter-staining with hematoxylin, $\times 100$

Было продолжено дополнительное обследование пациента. Выполнена позитронно-эмиссионная томография-КТ, на которой обнаружены признаки патологического метаболически активного поражения: структур левого гемоторакса и средостения, внутригрудных ЛУ (нижние паратрахеальные справа, нижние паратрахеальные слева, бифуркационные, ЛУ корня левого легкого), правого надпочечника, костного мозга, средней трети левой плечевой кости и средней нижней трети правой бедренной кости, 10-го ребра слева. Левосторонний гидроторакс. Гидроперикард.

В послеоперационном периоде отмечалось ухудшение состояния пациента за счет нарастания дыхательной недостаточности и фебрильной лихорадки. 26.07.2017 выполнено КТ-исследование грудной и брюшной полостей, где выявлено бурное прогрессирование процесса. Проведен консилиум, где было принято решение о проведении системной полихимиотерапии (ПХТ), блок CMV (цисплатин, метотрексат, винбластин), до полной верификации диагноза.

После получения результатов всех обследований был поставлен диагноз: NMC левого гемоторакса с переходом на левое легкое с поражением паратрахеальных ЛУ слева и справа, бифуркационных ЛУ, ЛУ корня левого легкого, правого надпочечника, средней трети левой плечевой и нижнесредней трети правой бедренной кости, 10-го ребра слева, костного мозга, 4-я стадия T4N1M1.

Через 2 нед после проведения блока ПХТ отмечались признаки активности болезни (лихорадка, боли в костях, рост С-реактивного белка на фоне низкого уровня прокальцитонина, без признаков инфекционного процесса). Было принято решение об использовании другого режима ПХТ (доцетаксел, цисплатин). В качестве ингибитора гистондеацетилазы была использована вальпровая кислота. После чего в течение недели состояние больного клинически стабилизировалось, и он был выписан домой для перерыва в лечении. Однако через 3 нед после ПХТ имелась выраженная отрицательная клини-

ческая и рентгенологическая динамика. Возобновились лихорадка, боли в костях, усилилась дыхательная недостаточность до II–III степени, появился мягкотканый компонент в левой боковой поверхности груди в области послеоперационного шва после биопсии легкого. На КТ ОГК отмечено, что левый гемоторакс выполнен негетерогенной опухолью (+ коллабировавшее левое легкое и плевральный выпот), с распространением процесса через срединную линию ретрокардиально в правый гемоторакс и через межреберные промежутки – в мягкие ткани грудной клетки. Примерные размеры опухоли – $145 \times 140 \times 230$ мм (26.07.2017 размер был $\sim 80 \times 110 \times 140$ мм). Органы средостения выражено смещены вправо. В полости перикарда отмечается выпот толщиной до 12 мм. В левом легком без очаговых и инфильтративных изменений. В области правого надпочечника дополнительное образование размерами 28×12 мм (рис. 8).

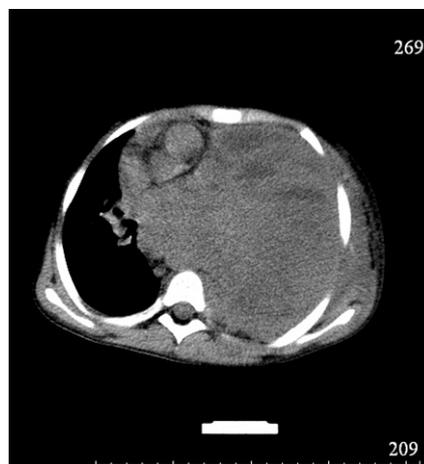


Рис. 8. КТ ОГК, аксиальный срез (прогрессия заболевания)

Fig. 8. CT of thoracic organs, axial section (disease progression)

Пациент был обсужден на клинической конференции, учитывая прогрессию заболевания, неоперабельность опухоли и наличие множества метастазов принято решение о проведении еще одного цикла ПХТ (доцетаксел и цисплатин) с последующим проведением ЛТ с паллиативной целью. Для ЛТ был использован режим гиперфракционирования (суммарная очаговая доза – 42 Гр). На фоне проведенного лечения больной клинически стабилизировался, исчезла лихорадка, дыхательная недостаточность уменьшилась до I–II степени. Это позволило выписать пациента на перерыв.

Обсуждение

До настоящего времени эффективного лечения для NMC в мире нет. Большинство случаев заболевания неоперабельны и в качестве терапии пациенты получают сочетание ЛТ и ПХТ. У многих больных, по данным литературы, имелся инициальный ответ на схемы химиотерапии, используемые для лечения

герминоклеточных опухолей, плоскоклеточных карцином головы и шеи, мелкоклеточного рака легкого и сарком, но конечный исход для этих пациентов остается очень неблагоприятным [22]. Бауэр и его коллеги кратко изложили долгосрочное наблюдение за 54 случаями NMC [22] — клинический ответ на терапию не зависел от пола, локализации опухоли, типа транслокации и гистологических характеристик или поражения ЛУ. Однако хороший ответ ассоциировался с отсутствием отдаленных метастазов [3, 22].

Хотя NMC обычно не реагирует на стандартные терапевтические протоколы, существует публикация об 1 пациенте, которого лечили по протоколу ПХТ, предназначенному для саркомы Юинга. Это 10-летний больной с *BRD4-NUT*-положительной NMC подвздошной кости, которая была первоначально диагностирована как саркома Юинга, лишенная особенностей карциномы. Он получил комбинированную ПХТ по скандинавскому протоколу Sarcoma Group (SSG) IX для неоперабельной саркомы Юинга, на данный момент он находится в полной ремиссии около 13 лет [15]. Вторым длительно живущим пациентом является 16-летний мальчик, который получил полную хирургическую резекцию средостенной NMC, затем адъювантную терапию цисплатином и доцетакселом с последующей ЛТ; он находится в ремиссии уже 34 мес после постановки диагноза [23]. В литературе были описаны еще 2 случая средостенной NMC, показавшие обнадеживающие первоначальные ответы на доцетаксел [24] и карбоплатин с паклитакселом [25]. Предполагается, что использование этих химиотерапевтических режимов с хирургической резекцией и ЛТ могут быть рассмотрены при лечении локально распространенной NMC средостения.

Низкая эффективность обычных режимов химиотерапии означает, что существует настоятельная необходимость в развитии таргетной терапии. Суще-

ствие хромосомной транслокации $t(15;19)$ и белков слияния *BRD-NUT* может быть целью для биологических терапевтических агентов. Протеин, полученный при трансляции данной транслокации, приводит к aberrантному гипoaцетилированию гистонов, активации MYC, которые увеличивают пролиферацию клеток и вызывают блок клеточной дифференцировки [26]. Данный механизм канцерогенеза подтверждается и в экспериментальных работах. В культуре клеток с данной транслокацией прием ингибиторов деацетилазы гистонов приводил к восстановлению дифференцировки клеток [27].

В современных клинических трайлах проходят клинические испытания следующие таргетные препараты: ингибиторы гистондеацетилазы — вориностат и ромидеписин [26, 27]. Дифференцирующую терапию изучают в исследовании II фазы: препарат с двойной активностью PI3/HDAC — CUDC-907 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02307240). Еще одно направление — это дифференцирующая терапия с использованием малых молекул BET-ингибиторов (BETi) и ингибиторов бромодоменов (исследования I фазы) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01587703 and NCT01987362) [27–29].

Заключение

Учитывая отсутствие эффективных методов терапии NMC, особенно актуальными становятся вопросы понимания патогенеза заболевания и потенциальной генетической уязвимости NMC. Следует надеяться, что проводимые клинические испытания помогут ответить на эти вопросы, а также разработать общие рекомендации по лечению этой опухоли.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. French C.A. NUT midline carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2010;203(1):16–20. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2010.06.007.
2. French C. NUT midline carcinoma. *Nat Rev Cancer* 2014;14(3):149–50. doi: 10.1038/nrc3659.
3. Travis W.D., Brambilla E., Burke A.P. et al. WHO Classification of Tumours of Lung, Pleura, Thymus and Heart (4th edition). IARC: Lyon, 2015.
4. French C.A., Rahman S., Walsh E.M. et al. NSD3-NUT fusion oncoprotein in NUT midline carcinoma: implications for a novel oncogenic mechanism. *Cancer Discov* 2014;4(8):928–41. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0014.
5. Kees U.R., Mulcahy M.T., Willoughby M.L. Intrathoracic carcinoma in an 11-year-old girl showing a translocation t(15;19). *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991;13(4):459–64. PMID: 1785673.
6. Kubonishi I., Takehara N., Iwata J. et al. Novel t(15;19)(q15;p13) chromosome abnormality in a thymic carcinoma. *Cancer Res* 1991;51(12):3327–8. PMID: 2040007.
7. Stelow E.B. A review of NUT midline carcinoma. *Head Neck Pathol* 2011;5(1):31–5. doi: 10.1007/s12105-010-0235-x.
8. Shaikh F., Pagedar N., Awan O., McNeely P. Sinonasal NUT-Midline Carcinoma - A Multimodality Approach to Diagnosis, Staging and Post-Surgical Restaging. *Cureus* 2015;7(7):e288. doi: 10.7759/cureus.288.
9. French C.A., Kutok J.L., Faquin W.C. et al. Midline carcinoma of children and young adults with NUT rearrangement. *J Clin Oncol* 2004;22(20):4135–9. doi: 10.1200/JCO.2004.02.107.
10. Shehata B.M., Steelman C.K., Abramowsky C.R. et al. NUT midline carcinoma in a newborn with multiorgan disseminated tumor and a 2-year-old with a pancreatic/hepatic primary. *Pediatr Dev Pathol* 2010;13(6):481–5. doi: 10.2350/09-10-0727-CR.1.
11. Ziai J., French C.A., Zambrano E. NUT gene rearrangement in a poorly-differentiated carcinoma of the submandibular gland. *Head Neck Pathol* 2010;4(2):163–8. doi: 10.1007/s12105-010-0174-6.
12. den Bakker M.A., Beverloo B.H., van den Heuvel-Eibrink M.M. et al. NUT midline carcinoma of the parotid gland with mesenchymal differentiation. *Am J Surg Pathol* 2009;33(8):1253–8. doi: 10.1097/PAS.0b013e318181abe120.
13. D'Souza J.N., Notz G., Bogdasarian R.N. et al. Orbital Involvement by NUT Midline Carcinoma. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2015;31(6):e147–50. doi: 10.1097/IOP.0000000000000179.
14. Tanaka M., Kato K., Gomi K. et al. NUT midline carcinoma: report of 2 cases suggestive of pulmonary origin. *Am J Surg Pathol* 2012;36(3):381–8. doi: 10.1097/PAS.0b013e31824230a8.
15. Mertens F., Wiebe T., Adlercreutz C., Mandahl N., French C.A. Successful treatment of a child with t(15;19)-positive tumor. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49(7):1015–7. doi: 10.1002/pbc.20755.
16. Ball A., Bromley A., Glaze S. et al. A rare case of NUT midline carcinoma. *Gynecol Oncol Case Rep* 2012;3:1–3. doi: 10.1016/j.gynor.2012.09.004.
17. Harms A., Herpel E., Pfarr N. et al. NUT carcinoma of the thorax: Case report and review of the literature. *Lung Cancer* 2015;90(3):484–91. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.10.001.
18. French C.A. Demystified molecular pathology of NUT midline carcinomas. *J Clin Pathol* 2010;63(6):492–6. doi: 10.1136/jcp.2007.052902.
19. French C.A., Miyoshi I., Kubonishi I. et al. BRD4-NUT fusion oncogene: a novel mechanism in aggressive carcinoma. *Cancer Res* 2003;63(2):304–7. PMID: 12543779.
20. Bishop J.A., Westra W.H. NUT midline carcinomas of the sinonasal tract. *Am J Surg Pathol* 2012;36(8):1216–21. doi: 10.1097/PAS.0b013e318254ce54.
21. Stelow E.B., Bellizzi A.M., Taneja K. et al. NUT rearrangement in undifferentiated carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg Pathol* 2008;32(6):828–34. doi: 10.1097/PAS.0b013e31815a3900.
22. Bauer D.E., Mitchell C.M., Strait K.M. et al. Clinicopathologic features and longterm outcomes of NUT midline carcinoma. *Clin Cancer Res* 2012;18(20):5773–9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1153.
23. Fujioka N., French C.A., Cameron M.J., Kratzke R.A. Long-term survival of a patient with squamous cell carcinoma harboring NUT gene rearrangement. *J Thorac Oncol* 2010;5(10):1704–5. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181ebaa20.
24. Engleson J., Soller M., Panagopoulos I. et al. Midline carcinoma with t(15;19) and BRD4-NUT fusion oncogene in a 30-year-old female with response to docetaxel and radiotherapy. *BMC Cancer* 2006;6:69. doi: 10.1186/1471-2407-6-69.
25. Santis G, Landau D, Harrison-Phipps K., Neat M., Moonim M.T. Successful radical treatment of midline carcinoma with t(15;19) diagnosed by endobronchial ultrasound-derived transbronchial needle aspiration. *J Clin Oncol* 2011;29(12):e327–9. doi: 10.1200/JCO.2010.32.7973.
26. French C.A. Pathogenesis of NUT midline carcinoma. *Annu Rev Pathol* 2012;7:247–65. doi: 10.1146/annurev-pathol-011811-132438.
27. Schwartz B.E., Hofer M.D., Lemieux M.E. et al. Differentiation of NUT midline carcinoma by epigenomic reprogramming. *Cancer Res* 2011;71(7):2686–96. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3513.
28. Filippakopoulos P., Qi J., Picaud S. et al. Selective inhibition of BET bromodomains. *Nature* 2010;468(7327):1067–73. doi: 10.1038/nature09504.
29. Abazid N., Friemann J., Alfke H., Büttner R., Friedrichs N. NUT midline carcinoma: Two case reports and review of the literature. *Adv Rare Dis* 2016;3:1–10. doi:10.12715/ard.2014.3.1.

Случай успешного лечения пациента с комбинированным рецидивом опухоли Вильмса

Л.И. Шац¹, В.Б. Силков¹, А.М. Митрофанова², М.Б. Белогурова¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194353, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; ²ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Людмила Игоревна Шац mila.shats@gmail.com

Результаты лечения впервые выявленной опухоли Вильмса (ОВ) значительно улучшились с внедрением мультимодального лечения. Большинство рецидивов случается в течение первых 18 мес наблюдения, чаще — в ложе опухоли и/или легких. Мы представляем свой опыт лечения пациента с поздним комбинированным рецидивом. Первичное лечение ОВ слева у нашего пациента включало: экстренное оперативное вмешательство (нефрэктомия), лучевую терапию (ЛТ) локально на парааортальные лимфатические узлы и левую половину брюшной полости (29–33 Гр), химиотерапию (винкристин, актиномицин D и доксорубицин) согласно рекомендациям SIOP WT 2001 для стадии III. Возраст пациента на момент постановки диагноза составил 5 лет. Через 18 мес после первого оперативного вмешательства был диагностирован комбинированный рецидив нефробластомы — локальный (в зоне первичного облучения) с метастазом в правую долю печени. После 3 курсов ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид) было выполнено оперативное вмешательство: комбинированная лапаротомия, удаление опухоли забрюшинного пространства слева, резекция правой доли печени (V, VI, VII) с опухолью, удаление культи левого мочеточника. Затем проведено еще 2 курса ICE. В связи с ЛТ в анамнезе было решено воздержаться от повторного облучения. Общая продолжительность лечения составила 5 мес. Пациент находится под наблюдением. Продолжительность 2-й ремиссии составляет 18 мес.

Ключевые слова: опухоль Вильмса, нефробластома, рецидив, ICE

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-74-77

A case of Wilms tumour recurrence successfully treatment

L.I. Shats¹, V.B. Silkov¹, A.M. Mitrofanova², M.B. Belogurova¹

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia; ²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Patients' survival with nephroblastoma improved dramatically with a multimodal treatment. Wilms tumour (WT) relapses occur during 18 months of follow up in a tumour bed or/and in lungs in most cases. Herein we present a case of patient with a late nephroblastoma recurrence locally, in irradiated field, and with metastasis in a right liver lobe. Primary treatment included: urgent surgery (nephrectomy), irradiation of a tumour bed, paraaortic lymph nodes, a left abdominal flank (29–33 Gr); and chemotherapy (vincristine, actinomycin D and adriamycin) according to the protocol SIOP WT 2001 recommendations for stage III. A boy was 5 years old when WT was diagnosed. The patient developed relapse 18 months later a primary surgery. A tumour's volume has been decreased dramatically after 3 courses (ICE – ifosfamide, carboplatin, etoposide) of neoadjuvant chemotherapy. A left retroabdominal mass, a left ureteral stump and a right liver lobe (V, VI, VII) were removed during a surgery followed by 2 courses of adjuvant chemotherapy (ICE). The radiotherapy was avoided because of a primary irradiation. After 18 months of follow up the patient is in a second remission.

Key words: Wilms tumour, nephroblastoma, relapse, ICE

Введение

Результаты лечения впервые выявленной опухоли Вильмса (ОВ) значительно улучшились с внедрением мультимодального лечения. Выживаемость пациентов с первичной нефробластомой превысила 90 %, а частота рецидивов заметно снизилась [1]. Большинство рецидивов случаются в течение первых 18 мес наблюдения, чаще — в ложе опухоли и/или легких; общая выживаемость детей после рецидива неф-

робластомы не превышает 50 % [2–4]. Число этих больных сравнительно невелико, развитие и определение лечебной стратегии для них является непростым выбором, на который влияют характеристики первичной опухоли и ее лечения, продолжительность 1-й ремиссии и особенности рецидива болезни [1–4]. К локальным рецидивам относят повторное появление опухоли в первичной зоне, а также при забрюшинной, абдоминальной или тазовой ее локализации [5].

R. Shamberger et al. проанализировали данные 100 пациентов с локальным рецидивом ОВ после первичной нефроуретерэктомии. Основными факторами неблагоприятного прогноза признаны II и III стадия опухоли, неблагоприятный гистологический вариант (особенно диффузная анаплазия), разрывы опухоли во время оперативного вмешательства, отсутствие биопсии лимфатических узлов (ЛУ). Выживаемость в течение 2 лет составила 43 %. На этот показатель влиял и объем первичного лечения: чем интенсивнее была первичная терапия, тем хуже был прогноз в рецидиве. Международное общество детских онкологов (SIOP) определило для пациентов с рецидивом ОВ следующие неблагоприятные факторы: IV стадия, ранний рецидив (менее 6 мес), наличие нескольких очагов в разных органах или рецидив в облученной зоне [6]. Немецкая исследовательская группа, проанализировав когорту из 170 больных с рецидивом, отнесла к прогностическим факторам стадии III и IV, группу высокого гистологического риска согласно классификации SIOP [7], ранний или комбинированный рецидив [8]. Ниже мы приводим наш опыт лечения пациента с рецидивом нефробластомы.

Описание случая

Пациент, 6 лет, был экстренно госпитализирован в детскую многопрофильную больницу в связи с болями в животе и субфебрилитетом. При компьютерной томографии (КТ) выявлены 2 объемных образования: в левой подвздошной области (рис. 1а, б) и в правой доле печени (рис. 1в). Мальчик был переведен в отделение детской онкологии ГКБ № 31. Из анамнеза ребенка стало известно, что за 10 мес до описанного эпизода была завершена химиотерапия (ХТ) по поводу ОВ. В возрасте 5 лет пациенту была выполнена нефрэктомия слева в экстренном порядке в одной из клиник Казахстана, куда семья об-

ратилась во время отдыха в связи с резким ухудшением самочувствия, нарастающей слабостью, болями в животе. Клиническая картина трактовалась как симптомы острой хирургической патологии органов брюшной полости. У нас нет данных о ходе оперативного вмешательства, первичного описания макро- и микропрепаратов удаленной левой почки из стационара, где была проведена операция. Дальнейшее лечение проводилось в Санкт-Петербурге, где после гистологического исследования блоков в специализированном онкологическом стационаре (НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова) была диагностирована нефробластома, смешанный вариант, гистологическая группа промежуточного риска. Первичное лечение проводилось согласно рекомендациям SIOP WT 2001 для III стадии. Таким образом, первичное лечение ОВ слева у нашего пациента включало: экстренное оперативное вмешательство (нефрэктомия), лучевую терапию (ЛТ) на парааортальные ЛУ и левую половину брюшной полости (29–33 Гр), ХТ (винкристин, актиномицин D и доксорубин).

Учитывая анамнез заболевания и данные КТ, нами был диагностирован комбинированный рецидив нефробластомы – локальный (в зоне первичного облучения) с метастазом в правую долю печени, который развился на 18-м месяце наблюдения. Пациенту было проведено 3 курса неoadъювантной ХТ (ифосфамид, карбоплатин, эпозид, ICE) (таблица) и выполнена повторная КТ. Следует отметить, что данные курсы ХТ были проведены за 2,5 мес с соблюдением оптимальных интервалов между ними. При повторной КТ был выявлен хороший ответ на ХТ, объем каждого из очагов значительно уменьшился (на 70 % и 66 % соответственно). После 3-го курса ХТ был выполнен оперативный этап лечения – комбинированная лапаротомия, удаление опухоли забрюшинного пространства слева, резекция правой доли печени (V, VI, VII) с опухолью, удаление культи левого мочеточника.

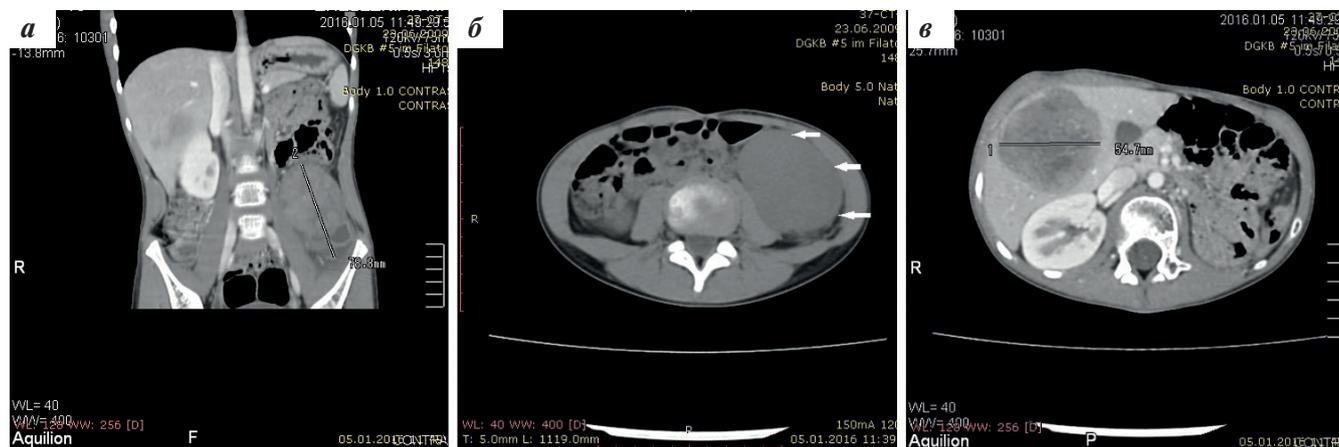


Рис. 1. КТ брюшной полости и забрюшинного пространства: а – объемное образование в левой подвздошной области, размерами 5,0 × 7,9 × 5,7 см; б – объемное образование в левой подвздошной области (границы обозначены белыми стрелками); в – объемное образование в правой доле печени, размерами 5,5 × 5,1 × 5,0 см

Fig. 1. CT of abdominal cavity and retroperitoneal space: а – volumetric formation in the left ileal region measuring 5.0 × 7.9 × 5.7 cm; б – volumetric formation in the left ileal region (borders are indicated by white arrows); в – volume formation in the right lobe of the liver with dimensions 5.5 × 5.1 × 5.0 cm

Курс ICE

Препарат	Доза	Продолжительность
Этопозид	100 мг/м ² /сут	День 1–5
Карбоплатин	400 мг/м ² /сут	День 1–2
Ифосфамид	1800 мг/м ² /сут	День 1–5

Course ICE

Drug	Dose	Duration
Etoposide	100 mg/m ² /day	Day 1–5
Carboplatin	400 mg/m ² /day	Day 1–2
Ifosfamide	1800 mg/m ² /day	Day 1–5

Далее мы приводим данные из протокола операции. При ревизии в забрюшинном пространстве левой подвздошной области определяется овальной формы опухоль, плотной консистенции, белесоватого цвета, размерами 8,0 × 5,0 см. Брыжейка сигмовидной кишки спаяна с передней поверхностью опухоли. Тупо и остро опухоль отделена от сигмовидной кишки, выделена и удалена. При дальнейшей ревизии обнаружен левый мочеточник в диаметре до 0,5 см, резецированный в верхней трети, удален. В V и VI сегментах печени определяется опухоль округлой формы, плотной консистенции до 6,0 см в диаметре (рис. 2). Произведена резекция правой доли печени (V, VI, VII) с опухолью: капсула печени рассечена электрокоагуляцией; паренхима печени разделена с помощью аргоноплазменной коагуляции; внутрипеченочные структуры прошиты.

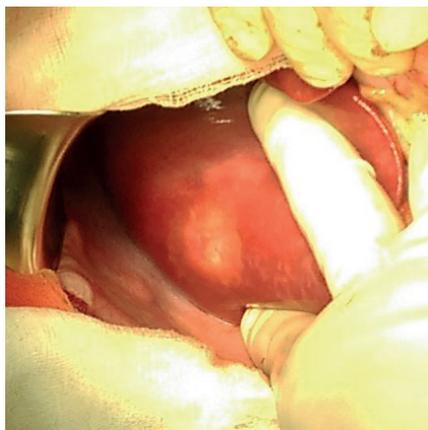


Рис. 2. Интраоперационная фотография. Правая доля печени с опухолью (метастаз)

Fig. 2. Intraoperative photo. The right lobe of the liver with a tumor (metastasis)

Для гистологического исследования в ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева отправлен следующий материал: блоки и стекла после первичного оперативного вмеша-

тельства, а также фиксированный материал (мочеточник, фрагмент печени 10,0 × 6,0 × 5,0 см, образование 6,0 × 5,0 × 4,0 см в капсуле с небольшим количеством прилежащей жировой ткани).

Результаты морфологического исследования: первичная опухоль — нефробластома, эпителиальный тип, гистологически группа промежуточного риска (рис. 3). Локальная стадия не определена по причине отсутствия ЛУ и маркировки краев резекции. В материале от 2-й операции — витальный метастаз нефробластомы в печень (рис. 4) и витальная опухоль забрюшинного пространства, сформированные стромальным компонентом (рис. 5). Стенка мочеточника без признаков поражения.

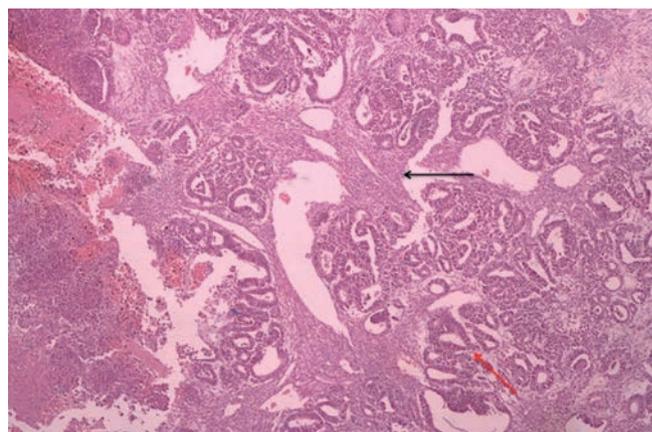


Рис. 3. Первичная опухоль с очагами кровоизлияний и некрозами. Витальный компонент — эпителиальные тубулярные и гломерулоидные структуры (красная стрелка) и небольшое количество волокнистой стромы (черная стрелка). Окрашивание гематоксилином и эозином, × 100

Fig. 3. Primary tumor with foci of hemorrhage and necrosis. The vital component is epithelial tubular and glomeruloid structures (red arrow) and a small amount of fibrous stroma (black arrow). Staining with hematoxylin and eosin, × 100

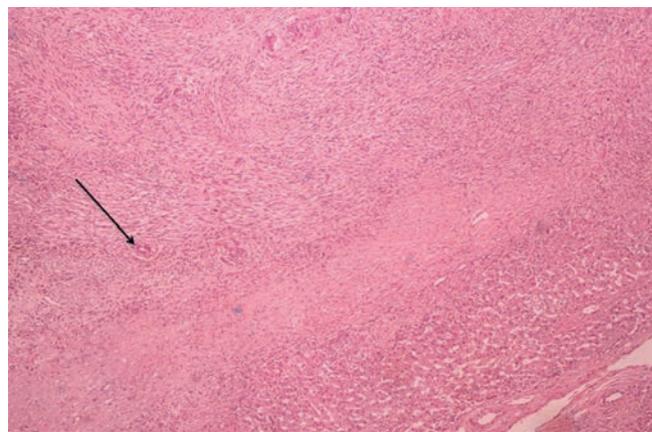


Рис. 4. Ткань печени с метастазом нефробластомы, сформированным ее стромальным компонентом. Видны единичные мелкие тубулярные структуры (стрелка). Окрашивание гематоксилином и эозином, × 100

Fig. 4. Liver tissue with metastasis of the nephroblastoma formed by its stromal component. Single small tubular structures (arrow) are seen. Staining with hematoxylin and eosin, × 100

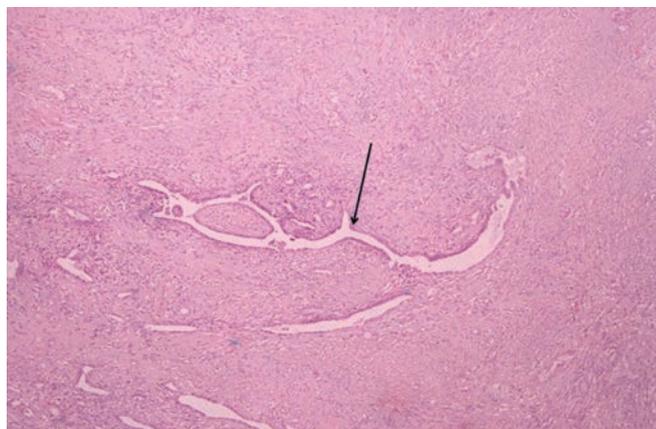


Рис. 5. Опухоль забрюшинного пространства. Стромальный веретено-клеточный компонент со щелевидными комплексами эпителиального паттерна (стрелка). Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 5. Tumor of retroperitoneal space. Stromal spindle cell component with slit-like epithelial pattern (arrow). Staining with hematoxylin and eosin, $\times 100$

После 4-го курса ХТ выполнена позитронно-эмиссионная томография/КТ всего тела с ^{18}F -дезоксиглюкозой, данных за остаточную опухоль не получено. За оператив-

ным вмешательством следовало 2 курса ICE, всего было проведено 5 противорецидивных курсов ХТ. В связи с ЛТ в анамнезе было решено воздержаться от повторного облучения. Общая продолжительность лечения составила 5 мес. Пациент находится под наблюдением. Продолжительность 2-й ремиссии составляет 18 мес.

Обсуждение

Представленный случай демонстрирует важность хирургического этапа лечения первично и в случае рецидива ОВ как компонента мультимодальной терапии. Дальнейшая химиолучевая терапия не обеспечила долговременную 1-ю ремиссию при неадекватном хирургическом лечении (неполное удаление мочеточника). Мы не можем утверждать, что имело место нарушение целостности (разрыв) опухоли до или во время первой операции. Но трудно переоценить значение неoadъювантной ХТ при лечении ОВ.

Конфликт интересов

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brok J., Treger T.D., Gooskens S.L., van den Heuvel-Eibrink M.M., Pritchard-Jones K. Biology and treatment of renal tumours in childhood. *Eur J Cancer* 2016;68:179–95. doi: 10.1016/j.ejca.2016.09.005.
2. Kieran K., Ehrlich P.F. Current surgical standards of care in Wilms tumor. *Urol Oncol* 2016;34(1):13–23. doi: 10.1016/j.urolonc.2015.05.029.
3. Malogolowkin M., Cotton C.A., Green D.M. et al.; National Wilms Tumor Study Group. Treatment of Wilms tumor relapsing after initial treatment with vincristine, actinomycin D, and doxorubicin. A report from the National Wilms Tumor Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(2):236–41. doi: 10.1002/pbc.21267.
4. Spreafico F., Pritchard Jones K., Malogolowkin M.H. et al. Treatment of relapsed Wilms tumors: lessons learned. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9(12):1807–15. doi: 10.1586/era.09.159.
5. Shamberger R.C., Guthrie K.A., Ritchey M.L. et al. Surgery-related factors and local recurrence of Wilms tumor in National Wilms Tumor Study 4. *Ann Surg* 1999;229(2):292–7. PMID: PMC1191644.
6. Pein F., Rey A., de Kraker J. et al. Multivariate analysis of adverse prognostic factors (APF) in children with recurrent (Rec) Wilms' tumor (WT) after initial treatment according to SIOP-6 or SIOP-9 strategies. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:170; abstr. 11.
7. Vujančić G.M., Sandstedt B., Harms D. et al.; SIOP Nephroblastoma Scientific Committee. Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood. *Med Pediatr Oncol* 2002;38(2):79–82. PMID: 11813170.
8. Reinhard H., Schmidt A., Furtwängler R. et al. Outcome of relapses of nephroblastoma in patients registered in the SIOP/GPOH trials and studies. *Oncol Rep* 2008;20(2):463–7. PMID: 18636212.

Актуальные вопросы производства и применения иммунологических препаратов из плазмы крови человека в современной медицине (по материалам Первой интерконтинентальной академии по иммунологии и врожденному ангионевротическому отеку)

К.И. Киргизов

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Кирилл Игоревич Киргизов kirill.kirgizov@fnkc.ru

Одной из основ высокотехнологичной терапии в иммунологии, неврологии, гематологии-онкологии и ряде других разделов медицины является применение иммунологических препаратов, выделенных из плазмы крови здоровых доноров. Известно, что показания и режимы введения таких препаратов (в частности, иммуноглобулинов) основываются на многочисленных исследованиях их эффективности при различных нозологиях, традиционно именно на этом и сфокусировано внимание врачей при их назначении. Однако в XXI веке не меньшую роль играют также безопасность и удобство для пациента и медицинского персонала. В статье показано современное предприятие по производству препаратов из плазмы крови и представлены новые данные по их применению в области иммунологии, гематологии-онкологии и неврологии, по данным Первой интерконтинентальной академии по иммунологии и врожденному ангионевротическому отеку.

Ключевые слова: иммуноглобулины, ингибитор С1-эстеразы, заместительная терапия, дети, гематология-онкология, первичные иммунодефициты, наследственный ангионевротический отек, производство

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-78-84

Actual issues of production and use of immunological drugs from human blood plasma in modern medicine (based on the materials of the First Intercontinental Academy on Immunology and Congenital Angioedema)

K.I. Kirgizov

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

One of the fundamentals of high-tech therapy in immunology, neurology, hematology-oncology and other areas of medicine is the use of immunological drugs isolated from the blood plasma of healthy donors. It is known that the indications and the routes of drug administration (in particular, immunoglobulins) are based on numerous studies of its efficiency in various diseases, traditionally the attention of physicians is precisely focused on it. However, in the 21st century, the safety and convenience for the patient and medical personnel are no less important. The article presents a modern manufacturing enterprise of blood plasma preparations and data on its application in the field of immunology, hematology-oncology and neurology according to the First Intercontinental Academy on Immunology and Congenital Angioedema.

Key words: immunoglobulins, C1-esterase inhibitor, substitution therapy, children, hematology-oncology, primary immunodeficiencies, hereditary angioedema, production

Актуальность

На сегодняшний день высокотехнологичная терапия у детей и взрослых с гематологическими и онкологическими заболеваниями, первичными иммунодефицитными состояниями (ПИДС) и при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) невозможна без применения современных качественных препаратов, произведенных из плазмы крови, особое место среди которых занимают имму-

ноглобулины (ИГ) [1, 2] – внутривенные (ВВИГ), для подкожного введения (ПКИГ), а также специализированные продукты для лечения редких наследственных заболеваний, таких как наследственный ангионевротический отек (НАО).

Применение препаратов, произведенных из плазмы крови человека, за последние десятилетия постепенно получило свое заслуженное признание и в настоящее время является уже рутинным мето-

дом в заместительной, базисной и профилактической терапии для широкого спектра заболеваний в целом ряде разделов медицины: гематологии, онкологии, иммунологии, неврологии и др.

Вместе с тем все более широкое использование данной группы лекарственных средств врачами различных специальностей одновременно вызывает ряд новых вопросов, наиболее актуальными среди которых можно признать: уверенность в качестве доступных препаратов, знание врачами показаний к их применению, а также умения и навыки практического использования. Этим темам и была посвящена Первая интерконтинентальная академия по иммунологии и наследственному ангионевротическому отеку, которая состоялась в г. Берне (Швейцария) 8–9 марта 2017 г. Около 70 специалистов из стран Европы, Латинской Америки, Ближнего Востока и России приняли участие в данном научно-образовательном мероприятии.

Работа в рамках Академии включала 3 основные части – научную, практическую и знакомство с современным производством ИГ на заводе компании CSL Behring в г. Берне.

Новые научно-практические данные по применению внутривенных и подкожных иммуноглобулинов

В научной программе Академии были представлены последние данные по применению препаратов ВВИГ и ПККИГ при ПИДС, полинейропатиях и других заболеваниях, а также по использованию препаратов ингибитора С1-эстеразы (С1-ИНГ) при НАО.

В докладе С. Джоллза (S. Jolles, Великобритания) были представлены данные пилотного исследования по внедрению метода ранней диагностики ПИДС путем подсчета количества глобулинов, которые имеют прямую зависимость с уровнем IgG в периферической крови. Было показано, что это более доступный метод для ранней диагностики дефицита ИГ и своевременного начала соответствующей терапии. При этом докладчик указал, что применение данного метода в сочетании со скринингом и дополнительным образованием врачей может значимо улучшить исходы у больных с ПИДС.

Доклад Дж. Семинарио (G. Seminario, Аргентина) был посвящен применению ИГ у взрослых пациентов. Доктор Семинарио напомнила о 3 основных функциях ИГ – прямой нейтрализации вирусов и токсинов, активации макрофагов Fc-фрагментом и регуляции выработки провоспалительных цитокинов. Акцент в сообщении был сделан на важности адекватной дозы заместительной терапии ИГ (ВВИГ 400–500 мг/кг/мес или ПККИГ 100–200 мг/кг еженедельно) и необходимости решения вопроса о путях введения препарата для удобства взрослого пациента. Также были представлены данные по длительному наблюдению взрослых с ПИДС, которые показали необходимость

в постоянном контроле инфекций, поддержке концентрации IgG в периферической крови выше 800 мг/дл и скрининге на аутоиммунные осложнения терапии.

Ф. Ван (V. Wahn, Германия) в сообщении об особенностях применения ИГ у детей отметил важность своевременной заместительной терапии у маленьких пациентов с ПИДС. Примером послужило исследование, в котором было показано увеличение числа госпитализаций более чем в 3 раза при низком уровне IgG в периферической крови. Драматически в исследовании различалось и число дней госпитализации – от 0,7 дня при IgG = 500–800 мг/дл до 24,6 дня при IgG = 0–150 мг/дл. Отдельно Ф. Ван повторил о главном терапевтическом принципе терапии ИГ – соблюдении правильных режимов дозирования. При заместительной терапии: 0,4–1 г/кг/мес, а при необходимости иммуномодуляции – 1–2 г/кг за 1–2 дня. Были приведены интересные данные по лечению васкулитов в Германии, где было показано, что быстрое введение ВВИГ в дозе 2 г/кг является эффективной мерой терапии, а ИГ входят в стандарт лечения с 2013 г. Также Ф. Ван рассказал о немецком исследовании, где была показана высокая безопасность как ВВИГ, так и ПККИГ.

Высокий интерес и дискуссию вызвал доклад П. Яндуса (P. Jandus, Швейцария) по заместительной терапии при вторичных иммунодефицитных состояниях (ВИДС), вызванных последствиями химиотерапии, вируса иммунодефицита человека, тяжелых ожогов и др. Указанные выше состояния требуют постоянного мониторинга уровня сывороточного IgG, поскольку в ряде работ была прослежена определенная связь между его низким уровнем и частотой развития инфекционных (респираторных, аспергиллезных, цитомегаловирусных) и грибковых осложнений. Назначение ВВИГ пациентам с иммуносупрессией, в том числе после пересадки органов, может быть признано достаточно безопасным, не повышающим риск развития нежелательных явлений, методом лечения. Однако при выборе препаратов следует избегать гиперосмолярных растворов вследствие возможного развития нефропатии и почечной недостаточности. Примерами других препаратов наряду с ВВИГ/ПККИГ, также значимо влияющих на ИГ, является ритуксимаб, применение которого требует контроля и замещения IgG. Кроме того, были приведены примеры, когда ВВИГ использовались при лечении инфекционных осложнений при указанных выше состояниях (например, лечение парвовируса V_{19}). Вместе с тем было подчеркнуто, что одни лишь данные лабораторных исследований не могут считаться достаточным основанием для начала терапии, корректирующей уровень ИГ; клиническая симптоматика и состояние пациента также обязательно должны приниматься во внимание. Это требует от врача индивидуального, персонализированного подхода к каждому больному при назначении препаратов, восстанавливающих уровень ИГ.

Проф. Ж.-М. Лежер (J.-M. Leger, Франция) представил опыт применения ИГ при лечении периферических полинейропатий. Были приведены клинические рекомендации по лечению синдрома Гийена–Барре с использованием ВВИГ в дозе 2 г/кг и эффективности данного режима. Интересным явилось представление исследования, в котором изучались пациенты, не ответившие на введение ВВИГ в дозе 2 г/кг. Было показано, что эффективной мерой явилось повторение инфузии ВВИГ. Также была представлена эффективность при хронической демиелинизирующей полинейропатии (ХВДП) и поднят вопрос о возможности применения ПККИГ при периферических полинейропатиях. Особо была подчеркнута сравнимая эффективность кортикостероидов и ВВИГ для лечения ХВДП при гораздо меньшем риске развития нежелательных явлений на терапии ИГ.

Неврологическая тематика была продолжена в докладе М. Бергера (M. Berger, США), который начал с тезиса о том, что, согласно накопленным в клинической практике данным, препараты, содержащие IgG, могут быть эффективны не только при полинейропатиях, но и при других неврологических нозологиях, если их симптоматика оказывается чувствительной к назначениям плазмафереза, кортикостероидов, а в их патогенезе присутствует выработка аутоантител к нервной ткани или же задействована система комплемента. Упомянув о преимуществах ПККИГ (в частности, более плавная фармакокинетическая кривая по сравнению с ВВИГ) и все большем опыте применения этой лекарственной формы в неврологии, он подчеркнул, что во многих случаях (например, миастенический криз, синдром Гийена–Барре) все-таки именно ВВИГ являются «золотым стандартом», так как при подкожном пути введения концентрация препарата может накапливаться достаточно длительное время, что неприемлемо для таких острых состояний.

В этом же сообщении прозвучали основные различия между подкожным и внутривенным способами введения ИГ, которые следует учитывать на практике:

- при использовании ПККИГ вводятся меньшие дозы препарата, но чаще;
- внутривенный путь обычно связан с более высокими пиковыми концентрациями препарата, во время которых могут быть зафиксированы нежелательные явления;
- системные побочные реакции менее выражены при использовании ПККИГ;
- в случае ПККИГ не требуется венозного доступа и специально подготовленного персонала;
- при использовании ПККИГ возможна организация процесса приема препарата в домашних условиях.

А. Седива (A. Sediva, Чехия) представила результаты 3-летнего неинтервенционного наблюдательного исследования по изучению применения ПККИГ

20 % концентрации у 50 пациентов с ПИДС. В данном исследовании больные, ранее получавшие ПККИГ, вводимый при использовании помпы, или ВВИГ переводились на 20 % ПККИГ, при этом препарат вводился уже только болюсно. Была показана высокая эффективность и безопасность этого метода у пациентов с ПИДС, в частности частота инфекционных осложнений уменьшилась почти вдвое, и, несмотря на более высокую интенсивность введения, только у 2 больных развились местные нежелательные реакции. При этом согласно использованному в исследовании опроснику TSQM (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication) в течение года наблюдений показатели по шкалам «Эффективность», «Удобство» и «Общая удовлетворенность» обнаруживали неуклонный рост, что может свидетельствовать в пользу необходимости индивидуального подхода к выбору не только лекарственной формы ИГ, но и других деталей метода введения.

Тему персонифицированного подхода при назначении ПККИГ продолжил в своем докладе Г. Филипп (G. Philipp, Швейцария), который указал на важность принятия во внимание размера игл и особенностей телосложения пациентов перед выбором подкожного способа введения препаратов ИГ. Последний фактор становится особенно актуальным у лиц с атлетическим типом строения тела, при котором подкожная клетчатка может быть недостаточно развита для введения больших объемов жидкости.

Большое внимание в ходе работы Академии было уделено диагностике и лечению НАО. В лекции М. Цикарди (M. Cicardi, Италия) были озвучены сведения по распространенности этой патологии. Согласно представленным данным, на территории Италии за период с 1973 по 2013 г. диагноз НАО был выставлен 983 пациентам, что, исходя из общего числа жителей страны, составляет соотношение как минимум 1:65 000. Такие цифры существенно повышают актуальность вопросов диагностики НАО и особенно его дифференциальной диагностики с другими видами отеков, в частности гистаминовой природы, а также с неотложными хирургическими состояниями, когда боль, например от отека в брюшной полости, может быть ошибочно принята за симптомы острого живота, что приводит пациента на операционный стол. Проживание на момент доклада в Италии 917 человек с подтвержденным диагнозом НАО ставит в ранг приоритетных также и вопросы лечения. Согласно действующим рекомендациям в целях купирования острых приступов пациенты с НАО должны быть обеспечены препаратами для немедленного введения, в том числе и иметь их дома. В случае если допускается самостоятельное введение, больные должны быть обязательно обучены этому. Особое значение придается профилактике и она в настоящее время

рассматривается в качестве главенствующей цели при ведении пациентов с НАО, поскольку помогает избежать смертности и снизить показатели заболеваемости (частоту госпитализаций). М. Цикарди напомнил, что в качестве медикаментозной поддержки в режиме профилактики «по требованию» рекомендовано назначение препаратов С1-ИНГ, икатибанта и экалантита (не зарегистрирован в РФ), а при долгосрочной профилактике — аттенуированных андрогенов, С1-ИНГ и транексамовой кислоты.

Преимущества и недостатки каждого из указанных препаратов были рассмотрены в докладе У. Штайнера (U. Steiner, Швейцария). Было показано, что, несмотря на давние традиции (с 1970-х годов) в назначении андрогенов в целях профилактики приступов НАО, данный подход не может быть признан идеальным. Ввиду большого числа нежелательных побочных эффектов (особенно метаболических: прибавка в весе, изменения гормонального фона, гепатопатии) в некоторых странах эти препараты уже не доступны для практического использования. Кроме того, длительное их применение требует регулярного мониторинга состояния пациентов. Данные по транексамовой кислоте при НАО, несмотря на немалый клинический опыт (с 1960—70-х годов), достаточно неоднозначны: в частности, эта группа препаратов не может использоваться при острых приступах, и в литературе отсутствуют данные доказательного уровня по использованию их при долгосрочной профилактике. Кроме того, ряд противопоказаний (повышенный риск тромбообразования и склонность к тромбозам в анамнезе, сочетанное назначение пероральных контрацептивов

на основе эстрогенов) существенно ограничивает их назначение широкой когорте пациентов. В этом плане особый интерес вызывает все более широкое использование С1-ИНГ: восполняя недостаток собственного С1-ИНГ, эти препараты действуют на иммунный каскад развития наследственной ангиоотека именно патогенетически, а не симптоматически. Длительный (с 1979 г.) опыт их клинического использования показал, что препараты С1-ИНГ, произведенные из плазмы крови человека, обладают очень высоким благоприятным профилем эффективности/безопасности, и в настоящее время доказано являются надежным и достаточно универсальным методом лечения НАО как в отношении купирования острых приступов, так и в режиме их профилактики.

Практическая часть работы Академии явилась логичным продолжением теоретических сессий. В ходе проведенных мастер-классов была еще раз подчеркнута важность правильного обучения пациентов с иммунодефицитными состояниями и НАО самостоятельному введению препаратов, продемонстрированы современные устройства для облегчения введения (Mix-2Vial™ 20/20, катетеры и помпы) и детально проработан алгоритм действий для использования каждого типа оборудования (рис. 1).

Актуальность и необходимость поддержки большей вовлеченности в лечение самих пациентов нашла широкий отклик в аудитории Академии. Помимо очевидных преимуществ для больных от самостоятельного введения препаратов в виде автономности, мобильности, удобства, данное направление имеет и целый ряд положительных медицинских аспектов: своевременность

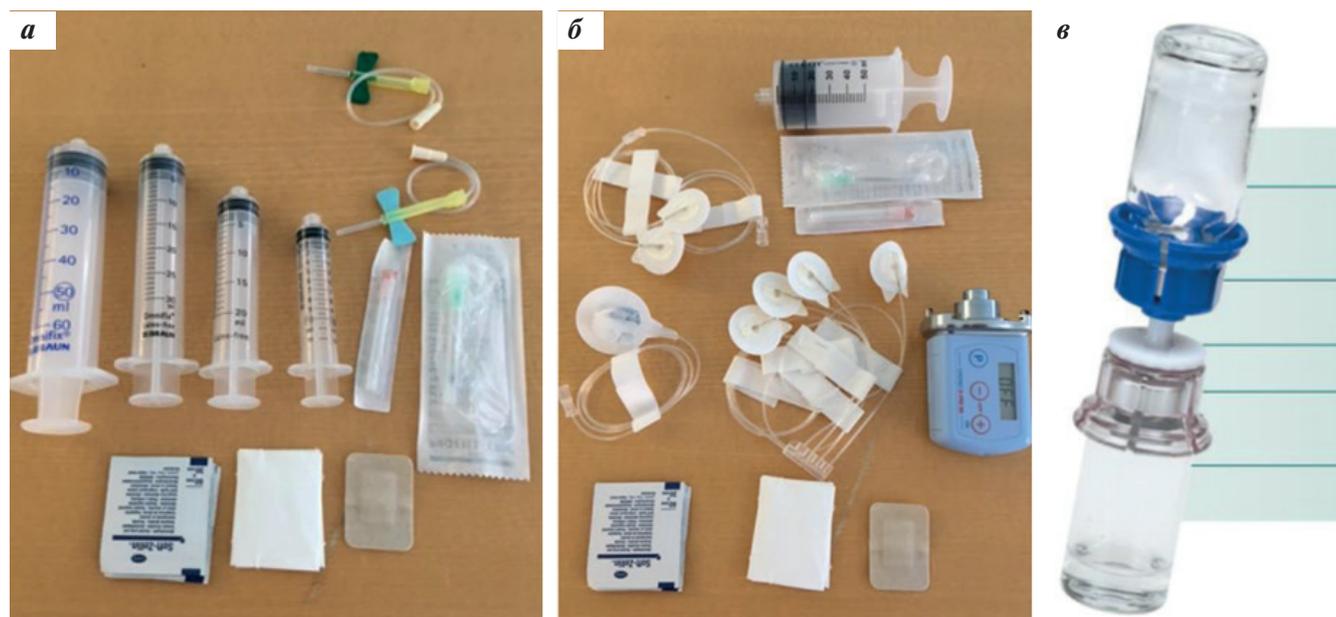


Рис. 1. Необходимое оборудование для болюсного (а) и помпового (б) введения ПКИГ. Устройство для добавления растворителя со встроенным фильтром 15 мкм (Mix-2Vial™ 20/20) (в)

Fig. 1. The necessary equipment for the bolus (a) and pump (б) injection of subcutaneous immunoglobulins. Device for adding a solvent with a built-in 15 µm filter (Mix-2Vial™ 20/20) (в)

назначения (что крайне важно при острых состояниях, например при приступах НАО), высокое качество жизни (комплаентность, а значит, и эффективность) и в конечном счете снижение общих затрат на лечение. Последнее может стать особенно важным для государств с лимитированным бюджетом на здравоохранение.

Особенности современного производства препаратов из плазмы крови человека

В основе производства продуктов из плазмы крови лежит процесс ее фракционирования, и в зависимости от его глубины удается производить различные продукты. Плазму крови получают либо путем плазмафереза, либо из цельной крови после отделения клеток крови.

На заводе в Берне из плазмы производится 2 вида конечных продуктов – ИГ и альбумин. При производстве ИГ объединенную плазму сначала подвергают этапу осаждения холодным этанолом, что позволяет выделить IgG и обогатить фракцию IgG путем удаления альбумина и α - и β -глобулинов. Последующее фракционирование октановой кислотой с дальнейшей фильтрацией предназначено для удаления липидов и большинства остальных белков плазмы (кроме IgG). Оно является также высокоэффективным этапом удаления патогенов. Обработка при низком уровне pH проводится для инактивации вирусов, тогда как последующая глубинная фильтрация позволяет удалить некоторые нежелательные белки (например, IgM), агрегаты белков и вирусов, которые потенциально еще могут присутствовать. Анионообменная хроматография является этапом «тонкой обработки», при котором удаляются практически все IgA, оставшиеся IgM и другие белковые примеси, что приводит к очистке IgG до содержания $\geq 98\%$. Фильтрация вирусов (нанофильтрация), при которой удаляются частицы размером 20 нм, завершает производственный цикл. Диафильтрация и ультрафильтрация используются для удаления остаточных веществ при производстве и для концентрации препарата. После добавления L-пролина в качестве стабилизатора IgG готовый раствор ИГ разливают в стерильные стеклянные флаконы.

Безопасность производимых на заводе продуктов основана на внедренной интегральной системе безопасности (Integrated Safety System, ISS), включающей множество разных этапов: от отбора и картирования доноров на пунктах забора, первичного контроля забранной плазмы и до многоэтапной системы очистки с последующим выходным контролем (рис. 2, 3). Было подчеркнуто, что только многоэтапность и вместе с тем целостность и преемственность процессов могут обеспечить высокое качество и безопасность продуктов, соответствующие всем известным национальным и отраслевым нормам, предъявляемым к такого рода индустрии.



Рис. 2. Процесс транспортировки замороженной плазмы из хранилища на производство

Fig. 2. Process of transporting frozen plasma from storage to production



Рис. 3. Фракционирование и фильтрация

Fig. 3. Fractionation and filtration

Уместно также иметь в виду, что существуют особые требования для педиатрии и в особенности детской гематологии-онкологии: высокая концентрация раствора (10%), наибольшее содержание IgG с физиологическим соотношением подклассов IgG, минимальное содержание IgA, низкое содержание натрия, осмоляльность, близкая к физиологической, оптимальный стабилизатор и уровень pH, а также высокий уровень вирусной безопасности [3]. Особо хотелось бы отметить, что высокая концентрация раствора не только снижает нагрузку объемом на организм пациента, что крайне важно для определенных групп больных, но и способствует экономии времени медицинского персонала за счет более быстрого введения препарата при относительно невысоком риске развития нежелательных явлений [4]. В сочетании с высокой эффективностью широкое внедрение в практику отечественного здравоохранения современных препаратов 10% ВВИГ в конечном счете определенно будет содействовать и снижению экономического бремени от ведения данного контингента.

Требования Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Европейской фармакопей к внутривенным иммуноглобулинам

В 2007 г. ВВИГ были включены ВОЗ в формуляр жизненно-необходимых лекарственных препаратов для детей. При этом ВОЗ было особенно отмечено то, что ВВИГ различных производителей не могут считаться эквивалентными. Кроме различий в составе действующего и вспомогательных веществ, ВВИГ отличаются технологией производства и очистки, наличием агрегатов и димеров IgG, рН, степенью вирусной безопасности и т. д.

ВОЗ и Европейской фармакопеей определены следующие требования к препаратам ВВИГ:

- метод производства содержит стадии удаления и/или инактивации известных возбудителей инфекций в целях обеспечения безопасности препарата в отношении передачи инфекции;
- ВВИГ должен изготавливаться из плазмы более 1000 доноров;
- ВВИГ должен содержать минимум 2 типа АТ (1 вирусное и 1 бактериальное), для которых имеются международные эталоны, концентрация АТ должна быть в 3 раза выше, чем в исходном пуле плазмы;
- АТ к HBs-Ag не менее 0,5 МЕ на 1 г ИГ;
- ВВИГ должен иметь функционально неповрежденный Fc-фрагмент;
- распределение подклассов IgG ВВИГ должно быть определено;
- содержание димеров и мономеров IgG должно быть не менее 90 % общего содержания IgG;
- содержание полимеров и агрегатов должно быть не более 3 % общего содержания IgG;
- ВВИГ должен обладать хорошей переносимостью;
- ни на этапе фракционирования, ни на финальной стадии раствора в процесс производства ВВИГ не должны добавляться антимикробные консерванты;
- стабильность ВВИГ должна быть доказана соответствующими исследованиями во время разработки препарата;
- содержание IgA должно быть указано и быть не больше заявленного;
- препарат не должен проявлять тромбогенную (прокоагулянтную) активность;
- антикомплементарная активность: связывание комплемента не более 50 % (1 CH50 на 1 мг ИГ);
- активатор прекаликрина не более 35 МЕ/мл;
- титр анти-А/В-изогемагглютининов менее 1:64;
- осмоляльность не менее 240 мОсмоль/кг;
- рН 4,0–7,4.

Мнение эксперта



**Д.м.н., заведующая
отделением
трансплантации
костного мозга РДНБ
Е.В. Скоробогатова:**

«При ТГСК у детей крайне важна сопроводительная и заместительная терапия наиболее качественными из доступных препаратов. Зачастую именно это и становится решающим фактором в улучшении результатов лечения. Мое мнение заключается в том, что мы должны использовать только передовые лекарственные средства, именно поэтому уже в течение 7 лет в отделении мы применяем 10 % растворы ВВИГ, которые за это время не привели к клинически значимым побочным реакциям и показали свою эффективность».

Заключение

Современный подход к лечению ряда иммунологических, неврологических и гематологических заболеваний предполагает использование качественных препаратов, полученных из плазмы крови человека. К таким препаратам относятся современные 10 % ВВИГ, произведенные с учетом мирового опыта и вследствие этого соответствующие всем международным нормам по качеству и безопасности. В последние годы такие препараты стали доступны врачам и пациентам в России.

Вместе с тем, отражая мировую тенденцию в медицине, направленную не только на повышение эффективности препаратов ИГ, но и на обеспечение высокого качества жизни пациентов, их полноценное вхождение в жизнь общества, а также в целях индивидуализации лечебных подходов в нашей стране уже сейчас начинает ощущаться потребность и в современных препаратах группы ПКИГ. Не последнюю роль в этом процессе может сыграть все большая вовлеченность в лечебный процесс и самих больных, требующих регулярного поддерживающего лечения препаратами ИГ и С1-ИНГ. Правильная организация обучения самостоятельному введению, активная позиция в этом пациентских и врачебных сообществ, определенно будут способствовать всему вышесказанному и позволят вывести оказание медицинской помощи этой когорте больных на уровень мировых стандартов и в нашей стране.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Киргизов К.И., Скоробогатова Е.В. Внутривенные иммуноглобулины: применение современных физиологичных растворов способно улучшить результаты терапии. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2015;2(2):77–83. [Kirgizov K.I., Skorobogatova E.V. Intravenous immunoglobulins: application of modern physiological solution is able to improve results of the therapy. Rossiyskiy zhurnal detskoy gema-

tologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2015;2(2):77–83. (In Russ.)].
2. Durandy A., Kaveri S.V., Kuijpers T.W. et al. Intravenous immunoglobulins--understanding properties and mechanisms. Clin Exp Immunol 2009;158 Suppl 1:2–13. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.04022.x.
3. Dantal J. Intravenous immunoglobulins: in-depth review of excipients and acute kid-

ney injury risk. Am J Nephrol 2013;38(4):275–84. doi: 10.1159/000354893.
4. Lozano-Blasco J., Martín-Mateos M.A., Alsina L. et al. A 10 % liquid immunoglobulin preparation for intravenous use (Privigen®) in paediatric patients with primary immunodeficiencies and hypersensitivity to IVIG. Allergol Immunopathol (Madr) 2014;42(2):136–41. doi: 10.1016/j.aller.2012.10.006.

«ВОПРОС–ОТВЕТ: МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА»

Сегодня на вопрос коллег из регионов отвечают исполнительный директор Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО) д.м.н., профессор **С.Р. Варфоломеева**, руководитель группы по лечению детей с нейробластомой д.м.н. **Д.Ю. Качанов** и ответственный секретарь НОДГО к.м.н. **К.И. Киргизов**.

Вопрос

В НОДГО приходят регулярные запросы из регионов Российской Федерации касательно обоснованности назначения в поддерживающей терапии препарата 13-цис-Ретиноевой кислоты пациентам после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Для обеспечения больных данным препаратом необходимо обосновать, почему он назначается при отсутствии показания «нейробластома» в инструкции к применению, а также при наличии ограничения применения с 12-летнего возраста (для пациентов младшего детского возраста).

Ответ

На запрос об обосновании применения препарата 13-цис-Ретиноевой кислоты у пациентов с нейробластомой необходимо пояснить, что данное лекарственное средство назначается согласно протоколу “NB”, рекомендованному к применению НОДГО, Национальным медицинским исследовательским центром детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева и научной группой по лечению нейробластомы у детей. Данный протокол и рекомендации обосновывают назначение препарата в режиме “off-label”. В случае наличия вышеуказанных рекомендаций и обоснования назначения препарата в выписном эпикризе ребенка (в особенности, если он выдан федеральным учреждением), оснований для отказа в обеспечении препаратом быть не может.



Уважаемые коллеги!

В нашей постоянной рубрике мы рассказываем о различных аспектах работы медицинской сестры в детской гематологии-онкологии. Ведущая рубрики – **Ольга Владимировна Пименова**, главная медицинская сестра НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В этом номере Ольга Владимировна завершает рассказ о типичных ошибках в работе медицинской сестры и о том, как их избежать.

Приглашаем вас задавать вопросы Ольге Владимировне и делиться своим мнением с читателями РЖДГиО.

Технические ошибки и нарушения в этике и деонтологии в работе медицинской сестры

О.В. Пименова

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Ольга Владимировна Пименова olga.pimenova@fnkc.ru

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-85-87

Technical mistakes and violations in ethics and deontology in the work of a nurse

O. V. Pimenova

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

В предыдущих номерах журнала в данной рубрике нами были разобраны типичные ошибки в работе медицинской сестры, к которым относятся ошибки при идентификации пациента, в лекарственной терапии, технические ошибки и нарушение этики и деонтологии. В данном материале будут рассмотрены ошибки в технике работы и погрешности этики общения и деонтологии.

Технические ошибки

Благодаря постоянному прогрессу в области медицинского оборудования, развитию производства расходных материалов, медицинской одежды, средств для ухода и гигиены, в медицинских учреждениях все время появляются новинки представленных выше средств. Перед применением нового медицинского оборудования и расходного материала необходимо пройти инструктаж. Если этого не произошло, а вам необходимо приступить к работе с вновь закупленным оборудованием и/или расходным материалом, внимательно прочтите инструкцию, задайте необходимые

вопросы более опытному напарнику и сообщите об этом лечащему либо дежурному врачу. В противном случае имеется риск навредить пациенту.



Рис. 1. Примеры нового оборудования и расходных материалов, с которыми может столкнуться медицинская сестра

Fig. 1. Examples of new equipment and supplies that a nurse may encounter

Крайне важна корректность проводимых измерений, что напрямую может отразиться на состоянии здоровья пациента. Ежегодно в медицинских учреждениях проводится метрологический контроль медицинского оборудования, который включает в себя организацию и проведение поверки (калибровки) средств измерений медицинского назначения. Поверка обеспечивает единство работы всей измерительной техники. Если при измерении артериального давления, частоты сердечных сокращений (ЧСС), температуры и массы тела пациента у вас возникают сомнения в правильности показаний (например, несоответствие ЧСС возрасту ребенка), необходимо убедиться в исправности аппаратуры и/или провести измерение другим прибором. Если показания не совпадают, сообщить об этом врачу.

Автоматизированная волуметрическая инфузионная система инфузомат предназначена для осуществления инфузионной терапии у взрослых, детей и новорожденных (т. е. периодического или непрерывного парентерального или энтерального введения растворов через клинически обусловленные доступы). Инфузомат позволяет задавать нужную программу, устанавливать и регулировать дозировку и скорость введения препарата. При работе с ним необходимо соблюдать следующие правила безопасности:

- убедитесь, что прибор надежно установлен и закреплен, установите зажим на вертикальной стойке и надежно закрутите винтовой фиксатор;
- не размещайте насос над пациентом и исключите возможность причинения вреда пациенту при возможном падении насоса;
- перед применением осмотрите насос для исключения повреждений, некомплекта или загрязнений, проверьте аудиовизуальные сигналы самотестирования;
- подключите систему к пациенту только после правильной ее установки в насос и заполнения раствором;
- перекрывайте соединение во время смены системы для предупреждения неправильного дозирования лекарства;
- выберите инфузионную систему/катетер соответственно предстоящему применению;
- перед запуском системы данные экрана должны всегда проверяться;
- перед транспортировкой закрепите инфузионные флаконы на подвесах стойки.

При сборе аппарата искусственной вентиляции легких (ИВЛ), «кислородной банки», аппарата для санации, грелки и других приспособлений необходимо проверить герметичность и проходимость соединений.

Особое внимание следует обратить на то, что принимающая дежурство медицинская сестра должна убедиться в исправности технических средств,



Рис. 2. Пять типичных ошибок в организации инфузионной терапии
Fig. 2. Five typical errors in the organization of infusion therapy

необходимых для проведения реанимационных мероприятий, особенно дефибриллятора, мониторов электрокардиографических устройств и оксигенации, медицинского аспиратора. Практика показывает, что в ряде случаев при реанимационном пособии эти технические средства оказывались неисправными, и сердечно-легочная реанимация была неэффективной.

Чтобы избежать негативных последствий, в том числе причинения пациенту вреда по неосторожности, при его транспортировке необходимо соблюдать правила безопасности – транспортировка головой вперед, строго двумя людьми. При этом больной должен быть размещен на середине каталки, края простыни не должны свисать.

Нарушение этики и деонтологии

Федеральный закон (ФЗ) от 21.11.2011 № 323-ФЗ (редакция от 29.07.2017) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» в статье 6 диктует приоритет интересов пациента при оказании медицинской помощи, в том числе соблюдение этических и моральных норм, а также уважительного и гуманного отношения со стороны медицинских работников и иных работников медицинской организации.



Рис. 3. Типичные ошибки при транспортировке пациентов

Fig. 3. Typical errors in transporting patients

Во исполнение данного ФЗ и согласно принципам этики и деонтологии, медицинская сестра обязана быть выдержанной и приветливой в общении с пациентом. Запрещено в присутствии больных обсуждать поставленный диагноз, план лечения, говорить о заболеваниях других пациентов, находящихся и не находящихся рядом. Запрещается подвергать сомнению правильность проводимого лечения в присутствии больных.

Перед тяжелыми и болезненными процедурами медицинская сестра должна разъяснить в доступной форме значение, смысл и их необходимость для успешного лечения и снять психоэмоциональное напряжение, на вопросы отвечать уверенно, спокойно, неторопливо.

Медицинская сестра обязана оказать помощь пациентам в отделении или вне него, если это потребуется, организовать вызов врача. Нельзя отвечать на просьбу пациента: «Мы не врачи!», «Я не знаю, что делать!», «Дежурного врача нет!», «Я из другого отделения!», «Вы не мой пациент!» и т. д.

Заключение

Таким образом, в этой серии материалов мы кратко обсудили возможные ошибки, которые в своей работе может совершать медицинская сестра. Предлагаем вам делиться своим опытом и задавать вопросы. А в следующем номере мы поговорим о других аспектах в деятельности медицинской сестры.

Оказание специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи детям и подросткам по профилю «Детская онкология и гематология» в Челябинской области

И.И. Спичак¹, Е.В. Теплых¹, М.Я. Берлинсон¹, Е.В. Башарова¹, Е.В. Жуковская²

¹ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница»; Россия, 454076, Челябинск, ул. Блюхера, 42а;
²ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Ирина Ильинична Спичак irina_spichak@mail.ru

В материале авторы представляют анализ становления региональной специализированной службы детской гематологии-онкологии в Челябинской области (ЧО), которая за последние 55 лет прошла общие для страны и региона тенденции: создание отделений и центров на базе многопрофильных детских больниц, формирование коллектива врачей, прошедших обучение, стажировки на базе федеральных клиник, тесная кооперация специалистов с отечественными и зарубежными учеными. Результаты работы Областного онкогематологического центра для детей и подростков им. проф. В.И. Герайна ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница» сравнимы с лучшими клиниками страны, детская смертность от I и II классов заболеваний в ЧО составила 2,88 на 100 тыс. детского населения. В ЧО в структуре детской смертности онкологическая причина к 2016 г. ушла на 7-е место, тогда как в других регионах она занимает 2-е и 3-и места. Научно-практическая деятельность врачебного коллектива Центра в содружестве с кафедрой педиатрии Южно-Уральского государственного медицинского университета, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева под руководством академика РАН А.Г. Румянцев обеспечила завершение более 16 диссертационных исследований. Полученные результаты лечения пациентов в ЧО подтверждают стабильно высокий уровень доступности и качества оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи детям с онкологическими и гематологическими заболеваниями.

Ключевые слова: онкология, гематология, дети, заболеваемость, смертность, Челябинская область

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-88-94

Providing specialized and high-tech medical assistance to children and adolescents in the field of “Pediatric Oncology and Hematology” in the Chelyabinsk region

I.I. Spichak¹, Ye. V. Teplykh¹, M. Ya. Berlinson¹, Ye. V. Basharova¹, Ye. V. Zhukovskaya²

¹Chelyabinsk Regional Children’s Clinical Hospital; 42a Blyukher St., Chelyabinsk, 454076, Russia;

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

The authors present the analysis of the development of the regional specialized pediatric hematology and oncology health-care in the Chelyabinsk region (CHR), which has common pathway both for the country and the region over the past 55 years: the establishment of clinical departments and centers on the basis of multi-specialty children’s hospitals, the creation of a team of well-trained physicians, who had internships in the federal clinics, close cooperation with Russian and foreign researchers. The results of the Regional Oncohematological Center for Children and Adolescents named by prof. Heryne of the Chelyabinsk Regional Children’s Clinical Hospital are comparable with the best clinics in the country, infant mortality rates among the I and II categories of diseases in the CHR were 2.88 per 100,000 children. The cancer cause by the year of 2016 went to the 7th place in the structure of the causes of death among infants and children in the CHR, while in other regions it occupies the 2nd and 3rd places. Research and clinical activities of the medical team of the Center in cooperation with the Department of Pediatrics of the South Ural State Medical University, Dmitry Rogachev National Medical Research Center under the leadership of General Director Alexander G. Rumyantsev, MD, PhD ensured the completion of more than 16 dissertations. The results of the treatment of patients in CHR confirm the consistently high level of availability and quality of specialized and high-tech medical care for children with oncological and hematological diseases.

Key words: oncology, hematology, children, morbidity, mortality, Chelyabinsk region

Актуальность

Развитие специализированных, в том числе высокотехнологичных, направлений медицины на терри-

тории Российской Федерации (РФ) характеризуется чрезвычайной неравномерностью [1]. Решающим фактором этого процесса часто является удаленность от

ведущих научных центров. К числу других факторов относятся региональные особенности экономических условий и кадрового потенциала. Так, например Южный Урал начал свое интенсивное научное развитие лишь после Великой Отечественной войны, во время которой большое число производственных и научных предприятий были эвакуированы на его территорию. Эти события стали предпосылкой к развитию в Челябинской области (ЧО) промышленного производства, науки, образования и медицины. Становление педиатрии вообще и узких медицинских направлений, таких как детская гематология и онкология, происходило путем преодоления типичных в такой ситуации сложностей [2].

Результаты и обсуждение

Создание детской гематологической службы в ЧО относится к середине 60-х годов прошлого столетия – с 1962 г. в областной клинической больнице работали 2 подготовленных по гематологии педиатра. Эту новую и серьезную работу выполняли достойные ученицы И.А. Кассирского и А.Ф. Тура. Н.Л. Меньшикова защитила кандидатскую диссертацию на тему «Инфекционный лимфоцитоз у детей» под руководством академика И.А. Кассирского в 1969 г., в 1973 г. она перешла на работу в Челябинский государственный медицинский институт на кафедру педиатрии. М.Я. Берлинсон защитила кандидатскую диссертацию по теме «Влияние хлорофиллина натрия на периферическую кровь у детей» под руководством академика А.Ф. Тура в 1972 г. Уже став ассистентом кафедры Челябинского медицинского института, М.Я. Берлинсон продолжала научную и клиническую работу по лейкомоидным реакциям, нейролейкозу, эпидемиологии острых лейкозов (ОЛ) у детей, HLA-типированию детей с разной гематологической патологией и другим разделам гематологии детского возраста [3, 4].



Рис. 1. Ассистент кафедры к.м.н. М.Я. Берлинсон и начинающий врач педиатр-гематолог Е.В. Жуковская (1982 г.)

Fig. 1. Assistant of the chair Ph.D. M.Ya. Berlinson and the beginning doctor pediatrician-hematologist E.V. Zhukovskaya (1982)

Все последующие поколения врачей, студентов области имели возможность воспринимать передовой опыт отечественной гематологии (рис. 1).

Несмотря на большие трудности в лечении детей с ОЛ, еще в 1980-е годы удалось добиться практического выздоровления (более чем 5-летней безрецидивной ремиссии) у 33 детей, которые теперь уже повзрослели, создали свои семьи, у них появились дети. Однако имевшиеся тогда схемы химиотерапии (ХТ) позволяли добиться выздоровления лишь у 20 % пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). В 1991–1992 г. при участии благотворительной организации КЕР-Германия и содействии НИИ детской гематологии врачи-гематологи ЧО получили возможность выполнять у себя в регионе международные протоколы лечения детей с онкологическими болезнями и заболеваниями крови. Первыми из таких протоколов были VFM-ALL-90(M) и VFM-AML. Их внедрение дало совершенно ошеломительные по тем временам результаты – выживаемость при ОЛ увеличилась до 70 % [5]. Кроме того, освоив технологию интенсивных протоколов полихимиотерапии (ПХТ), врачи гематологи смогли начать интенсивную ПХТ и других злокачественных новообразований (ЗНО) [6, 7].

В 1994 г. по мере расширения перечня онкологических заболеваний и болезней крови, по поводу которых пациентам оказывалась помощь в Центре детской онкологии и гематологии, потребовалось увеличение коечного фонда до 35 коек. С 1999 г. в штате отделения появился анестезиолог-реаниматолог, что позволило обеспечить анестезиологическое сопровождение болезненных манипуляций, расширить показания к применению центрального венозного доступа, обеспечить интенсивную терапию при развитии осложнений, связанных с лечением заболеваний и наладить проведение дополнительного энтерального и парентерального питания пациентам, находящимся в критических состояниях [8–10].

Одновременно совершенствовались формы психолого-педагогического сопровождения лечебного процесса: дети были обеспечены игровой комнатой и воспитателем, не прерывали обучение в общеобразовательной школе. В 1997 г. был открыт консультативный прием детского онколога. В 2000 г. в стационаре также появился клинический психолог, осуществляющий работу с маленькими пациентами и их родителями. В эти же годы начинается работа по реабилитации пациентов-реконвалесцентов ЗНО в санатории «Русское поле», на «Сталинских дачах», групповая реабилитация пациентов за рубежом (Италия, Австралия, Германия) и в ЧО [11, 12].

В 2008 г. было завершено строительство нового здания и детская онкогематология переехала в новое помещение, расширившись до 50 коек. В связи с тем, что больница взяла на себя все объемы специализирован-

ной и высокотехнологичной гематологической и онкологической помощи детям в возрасте от 0 до 18 лет в ЧО, увеличилась выживаемость и продолжительность жизни пациентов, численность накопленного контингента постоянно растет, растет и число впервые выявленных пациентов (рис. 2). Регистрация впервые диагностированных пациентов осуществляется с 1974 г. Появление компьютерной техники обеспечило учет накопленного контингента в региональном детском канцер-регистре, данные из которого в последние годы фиксируются Европейским канцер-регистром как полноценные и качественные [13, 14].

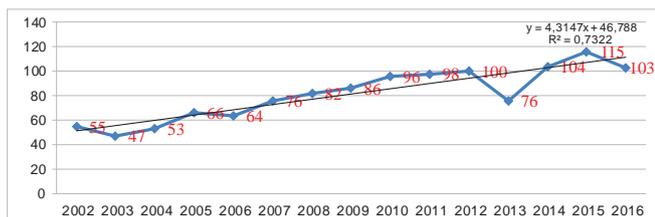


Рис. 2. Абсолютное число впервые выявленных в году случаев онкозаболеваний у детей и подростков в ЧО (по данным канцер-регистра Детского областного гематологического центра ЧОДКБ), 2002–2016 гг.

Fig. 2. The absolute number of newly diagnosed cases of oncological diseases in children and adolescents in the Chelyabinsk region (according to the data of the registry of the Children's Regional Hematology Center of the Chelyabinsk Regional Children's Hospital), 2002–2016

За период с 01.01.2002 по 31.12.2016 показатель онкозаболеваемости по годам колебался от 7,8 до 16,3, и в среднем составил 12,5 случая на 100 тыс. детей и подростков, что почти не отличается от среднего показателя по РФ (12,6). За 2016 г. онкологическая заболеваемость в детской популяции ЧО составила 14,1 случая на 100 тыс. детского населения [15].

В 2010 г. гематологический центр был преобразован в Областную онкогематологический центр для детей и подростков им. проф. В.И. Герайна ГБУЗ ЧОДКБ (главный врач больницы – Г.Н. Киреева) (ДОГЦ ЧОДКБ). Центр под руководством д.м.н. И.И. Спичак объединил консультативные и диспансерные кабинеты дет-

ского онколога и гематолога, круглосуточные койки и дневной стационар, специализированную реанимацию и трансфузиологию. Особым прогрессивным административным решением региона была организация 6 специализированных реанимационных коек.

Специализированное отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) полностью обеспечивает потребности пациентов в анестезиологической помощи и центральном венозном доступе, на его койках организовано совместное пребывание больных с мамами. Трудно шли высокотратные монтажные работы по оснащению стерильных помещений и укомплектованию команды этого особого отделения, но результат не замедлил себя ждать – значительно снизилась общая профильная летальность, а летальность от осложнений ХТ стала минимальной (рис. 3).

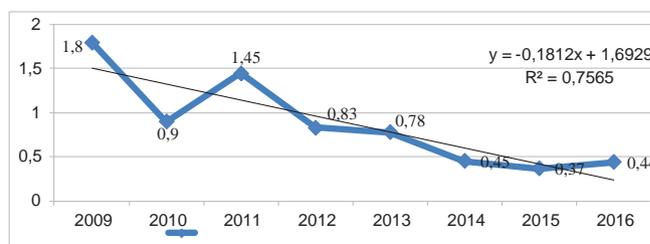


Рис. 3. Динамика показателя больничной летальности у детей с онкологическими заболеваниями за 2009–2016 гг. (ДОГЦ ЧОДКБ)

Fig. 3. Dynamics of the index of hospital mortality in children with oncological diseases in 2009–2016 (Children's Regional Hematology Center of the Chelyabinsk Regional Children's Hospital)

ЧО с детским населением около 730 тыс. человек теперь имеет 73 профильные стационарные койки (64 койки детской онкологии и гематологии и 6 – в специализированном ОРИТ в ДОГЦ ЧОДКБ, а также 3 койки в ДКБ № 3 г. Магнитогорска), что составляет 1:100 детского населения. Рост коечного фонда продиктован объективной потребностью оказания специализированной и высокотехнологичной помощи пациентам с онкологической и гематологической патологией (табл. 1).

Работа в условиях постоянного финансового

Таблица 1. Статистические показатели работы стационара (ДОГЦ ЧОДКБ, 2012–2016 гг.)

Table 1. Statistical indicators of work of the hospital (Children's Regional Hematology Center of the Chelyabinsk Regional Children's Hospital, 2012–2016)

№	Показатель работы	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.
1	Количество коек, всего (гематологические/онкологические)	53 (10/46)	56 (12/46)	58 (12/46)	58 (10/48)	58 (10/48)	64 (10/54)
2	Количество госпитализаций	1115	1257	1311	1372	1560	1436
3	Количество койко-дней	19 060	21 040	21 867	24 228	22 626	22 599
4	Среднее пребывание	15,4	16,7	16,6	17,65	14,55	15,79
5	Среднее количество дней работы койки в год	352	372	374	417	400	330

дефицита потребовала разработать и новые подходы к оптимальному использованию источников финансирования [16, 17]. Учитывая аксиому, что «Ни в одной стране мира нет достаточных средств на онкологию», сегодня Центр использует все возможные финансовые источники:

- оказание высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) (за счет ФФОМС, ЧО ФОМС, федеральный и региональный бюджет);
- оказание специализированной медицинской помощи (ЧО ФОМС);
- оказание паллиативной медицинской помощи (региональный бюджет);
- реабилитация в региональных и федеральных учреждениях (ЧО ФОМС);
- программа «7 нозологий»;
- программа лечения орфанных заболеваний;
- дополнительные целевые средства бюджета региона;
- благотворительные средства.

Так, объемы оказания ВМП по профилям «гематология» и «детская онкология» с 2011 г., когда была получена лицензия на оказание профильной ВМП, постепенно наращивались по всем источникам финансирования, и на 2017 г. полностью обеспечили потребности региона (рис. 4).

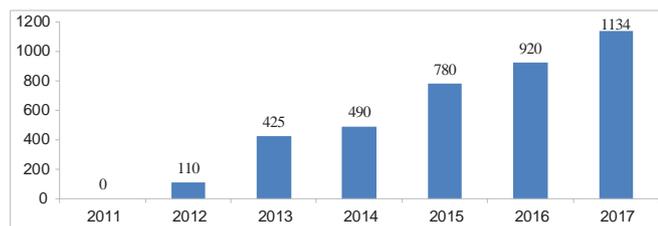


Рис. 4. Динамика объемов оказания ВМП детям с онкологическими заболеваниями в ЧО (ДОГЦ ЧОДКБ, 2011–2017 гг.)

Fig. 4. Dynamics of the volume of high-tech medical care for children with cancer in the Chelyabinsk region (Children's Regional Hematology Center of the Chelyabinsk Regional Children's Hospital, 2011–2017)

За последние 15 лет (2002–2016 гг.) был зарегистрирован 1371 впервые выявленный случай заболеваний классов II и III («Новообразования» и «Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм») [2].

Анализ показал, что смертность от заболеваний II и III классов по МКБ-10 в детском и подростковом возрасте за последние 15 лет в ЧО стабильно ниже, чем средняя по РФ. Так, в среднем по России она в 2015 г. составила 4,5, а в ЧО в 2016 г. – 2,88 на 100 тыс. детского населения. Для сравнения в Великобритании этот показатель в 2015 г. составил 2,6, а в Германии в 2016 г. – 3,3. В ЧО в структуре детской смертности онкологическая причина к 2016 г. ушла на 7-е место, тогда как в других регионах она находится и на 2-м, и на 3-м месте, сразу после отдельных состояний,

возникающих в перинатальном периоде и врожденных аномалий (рис. 5).

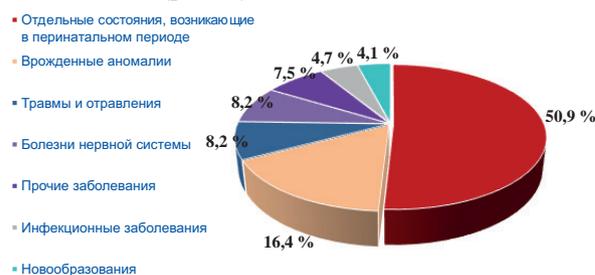


Рис. 5. Структура детской смертности в ЧО в 2016 г.

Fig. 5. Structure of child mortality in the Chelyabinsk region in 2016

Командный стиль работы коллектива и междисциплинарный подход многопрофильной клиники, поддержка административного ресурса, кооперация с федеральными центрами и клиниками Москвы, Санкт-Петербурга и Екатеринбурга позволяют Центру получать достойные результаты [18]. Анализ доли выживших пациентов из числа впервые выявленных заболеваний за 1993–2016 гг. по разным нозологическим единицам показал, что при имеющейся фактической численности выборки медицинская результативность работы Центра может быть сравнима с клиниками значительно более высокого материального и научного статуса (табл. 2).

При этом доля выживших пациентов, бессобытийная и общая выживаемости, как и длительность дожития без излечения, стали значительно лучше в последнее десятилетие, когда работе Центра помогают реабилитационная, паллиативная и психолого-педагогическая службы, общеобразовательная школа, социальные работники, волонтерские и общественные организации. Больным детям и ухаживающим за ними создается максимально комфортная среда пребывания в клинике.

Центр является базой для подготовки по гематологии и онкологии детского возраста студентов, интернов, клинических ординаторов педиатрических кафедр, практических врачей Челябинска и ЧО. Многолетний руководитель Центра Е.В. Башарова удостоена звания «За верность профессии», которую ей вручило Национальное общество детских гематологов и онкологов в 2016 г.

Быстрое развитие нового направления медицинской помощи и плодотворное сотрудничество с федеральными учреждениями обеспечили активную научную работу сотрудников Центра. Основными научными направлениями являются эпидемиология гемобластозов и детских опухолей, исследование качества жизни пациентов, трансфузионная безопасность, фармакоэкономические исследования, осложнения терапии, метаболические нарушения и др. Начиная с 1962 г. челябинские специалисты на местном материале и ко-

Таблица 2. Доля выживших детей с онкологическими заболеваниями по основным нозологическим группам (ЧО, 1993–2016 гг.)

Table 2. The share of surviving children with oncological diseases according to the main nosological groups (Chelyabinsk region, 1993–2016)

№	Нозологическая группа	Число заболевших	Число выживших	Доля выживших, %
1	ОЛЛ	496	402	81,05
2	Острые нелимфобластные лейкозы	106	60	56,6
3	Лимфома Ходжкина	140	134	95,7
4	Неходжкинские лимфомы	151	127	84,11
5	Опухоли центральной нервной системы	387	314	81,14
6	Нейробластома	90	60	66,67
7	Ретинобластома	51	47	92,16
8	Нефробластома	104	86	81,13
9	Остеогенные саркомы	53	41	77,36
10	Опухоли семейства Юинга (примитивные нейроэктодермальные опухоли)	29	24	82,75
11	Мягкотканые саркомы	84	68	80,95
12	Назофарингеальная карцинома	7	7	100

операции с НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева под руководством академика РАН А.Г. Румянцева защитили 14 кандидатских и 2 докторских диссертации (табл. 3).

Научно-образовательная деятельность сотрудников центра ведется в нескольких направлениях:

- ДОГЦ ЧОДКБ многие годы является клинической базой Южно-Уральского государственного медицинского университета для подготовки педиатров, гематологов и детских онкологов (подготовлено 8 клинических ординаторов, проводятся сертификационные циклы, циклы по программе непрерывного медицинского образования);

- систематически проводятся образовательные мероприятия для врачей и медицинских сестер региональных клиник;

- решением Министерства здравоохранения РФ ДОГЦ ЧОДКБ стал одним из центров постмаркетинговых клинических исследований;

- силами сотрудников ЧОДКБ с 2014 г. издается периодический научно-практический журнал «Педиатрический вестник Южного Урала», который стано-

вится все более популярным в педиатрической среде, в том числе и за пределами региона.

Заключение

ДОГЦ ЧОДКБ в настоящее время имеет уже 55-летнюю историю. Объективные условия региона и кадровый состав специалистов службы обусловили особенности формирования и развития специализированной службы детской онкологии и гематологии в ЧО. Сегодня Центр живет интересной и многогранной жизнью, гордится результатами, сравнимыми с лучшими клиниками страны, и своим замечательным коллективом. ДОГЦ ЧОДКБ как региональный Центр стал одним из надежных подразделений, значимой частью общегосударственной системы специализированной и ВМП детям и подросткам по профилям «Детская онкология» и «Гематология» в РФ [19].

Коллектив ДОГЦ ЧОДКБ считает залогом своего успеха принцип мультидисциплинарного командного подхода, наличие современной диагностической базы, кооперацию с национальными научными центрами и гордится своими коллегами, многие из которых удостоены различных наград. Так, Е.В. Башарова получила Благодарность Президента РФ в 2016 г., премию НОДГО «За верность профессии» в 2016 г., Почетную грамоту Минздрава России в 2014 г., звание «Лучший по профессии» в 2009 г., звание «Женщина года» в 1999 г., и др. Но главная награда коллектива — это маленькие пациенты, которых мы смогли вылечить и вернуть к полноценной жизни.

С каждым годом их число растет, и вот уже региональный этап Всемирных детских Игр Победителей не может вместить всех реконвалесцентов, желающих принять участие в состязаниях, и только лучшие из них потом едут на Игры Победителей в Москву и привозят в регион свои заслуженные награды (рис. 6).



Рис. 6. Региональный этап «Игры Победителей», Челябинск, 2015 г.

Fig. 6. Regional stage “Winners’ Games”, Chelyabinsk, 2015

Дети азартно стараются побеждать в спортивных соревнованиях, им нравится получать награды, и в силу возраста им невдомек, что главная победа в их жизни уже состоялась — они победили рак!

Таблица 3. Перечень диссертационных работ, выполненных на региональных материалах сотрудниками Челябинской детской онкогематологической службы (1962–2016 гг.)

Table 3. The list of dissertational works executed on regional materials by employees of the Chelyabinsk Children's Oncohematological Service (1962–2016)

№	Тема диссертации	Ученая степень	Специальность	Год защиты	Автор
1	Инфекционный лимфоцитоз у детей	к.м.н.	Гематология и переливание крови	1962	Н.Л. Меньшикова
2	Влияние хлорофиллина натрия на периферическую кровь у детей	к.м.н.	Гематология и переливание крови	1971	М.Я. Берлинсон
3	Распространение лейкоза и других заболеваний крови у детей в ЧО за 20-летний период	к.м.н.	Педиатрия Гематология и переливание крови	1994	Е.В. Жуковская
4	Роль регионального регистра ЗНО в изучении качества специализированной помощи детскому населению	к.м.н.	Педиатрия	2002	С.Г. Коваленко
5	Трансфузионное обеспечение в сопроводительной терапии детей с онкогематологическими заболеваниями	к.м.н.	Гематология и переливание крови	2004	И.И. Спичак
6	Иммунопрофилактика гепатита В у детей со ЗНО на фоне ПХТ	к.м.н.	Педиатрия	2004	Н.С. Предеина
7	Оценка показателей здоровья и качества жизни детей с ОЛЛ в длительной клинико-гематологической ремиссии	к.м.н.	Педиатрия	2004	А.В. Сабирова
8	Клинико-иммунологические особенности инфекционных осложнений у детей с ОЛЛ и не-В-клеточными неходжкинскими лимфомами, получающих ХТ по протоколу BFM-ALL-90(M)	к.м.н.	Педиатрия Аллергология и иммунология	2004	М.В. Пешикова
9	Клиническое, эпидемиологическое, экономическое обоснование региональных программ лечения социально-значимых болезней крови у детей	д.м.н.	Педиатрия Гематология и переливание крови	2005	Е.В. Жуковская
10	Неходжкинские лимфомы у детей ЧО за 1992–2003 гг.	к.м.н.	Педиатрия Гематология и переливание крови	2007	Е.В. Башарова
11	Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура у детей ЧО за 1976–2005 гг.	к.м.н.	Педиатрия Гематология и переливание крови	2007	К.Б. Волкова
12	Эпидемиологические особенности смертности от ОЛ у детей ЧО за 20-летний период с 1982–2002 гг.	к.м.н.	Педиатрия Общественное здоровье и здравоохранение	2007	Е.Ю. Шаталова
13	Оптимизация инновационных технологий трансфузионного пособия пациентам регионального детского онкогематологического центра	д.м.н.	Педиатрия Гематология и переливание крови	2009	И.И. Спичак
14	Болезнь Гоше: распространенность, семиотика, качество жизни и клинико-экономическое обоснование ферментозаместительной терапии	к.м.н.	Педиатрия Гематология и переливание крови	2010	Н.В. Зуб
15	Клинико-экономическая эффективность программного лечения пациентов с рабдомиосаркомами	к.м.н.	Педиатрия Онкология	2010	Е.В. Теплых
16	Эффективность и токсичность L-аспарагиназы при лечении ОЛЛ у детей и подростков стандартной группы риска по протоколу ALL-MB-2002	к.м.н.	Педиатрия Гематология и переливание крови	2012	Р.Э. Денисов

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Медицина в разных странах. Электронный источник: <http://www.best-country.org/medicine-in-different-countries> (дата обращения 25.11.2017).
2. Электронный источник: <http://chelreg-lib.ru/ru/pages/kray/chelregion/history/> (дата обращения 25.11.2017).
3. Электронный источник: <https://www.med74.ru/articlesitem1411.html> (дата обращения 25.11.2017).
4. Тюрина Н.С., Меньшикова Н.Л. Инфекционный лимфоцитоз у детей. Челябинск: Южно-Уральское книжное издательство, 1973. 144 с. [Tyurina N.S., Menshikova N.L. Infectious lymphocytosis in children. Chelyabinsk: South Ural Book Publishing House, 1973. 144 p. (In Russ.)].
5. Берлинсон М.Я. О влиянии хлорофиллина натрия на периферическую кровь у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1971. 22 с. [Berlinson M.Ya. Dissert. Ph.D. L., 1971. 22 p. (In Russ.)].
6. Жуковская Е.В., Спичак И.И., Башарова Е.В. Качество оказания медицинской помощи детям с онкогематологической патологией в рамках региональных программ. Детская онкология 2005;2:4–10. [Zhukovskaya E.V., Spichak I.I., Basharova E.V. The quality of medical aid for children with oncohematology diseases within the conditions of regional programs. Detskaya onkologiya = Pediatric Oncology 2005;2:4–10. (In Russ.)].
7. Румянцев А.Г., Самочатова Е.В., Хамдан Т. Терапия острого лимфобластного лейкоза у детей по программе ВФМ. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 1991;70(11):58–63. [Rumyantsev A.G., Samochatova E.V., Khamdan T. Therapy of acute lymphoblastic leukemia in children according to the BFM program. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky 1991;70(11):58–63. (In Russ.)].
8. Румянцев А.Г., Чернов В.М. Специализированная помощь детям и подросткам с гематологическими и онкологическими заболеваниями в Российской Федерации: организация, эффективность. Гематология и трансфузиология 2001;46(3):42–7. [Rumyantsev A.G., Chernov V.M. Specialized care for children and adolescents with hematological and oncological diseases in the Russian Federation: organization, efficiency. Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology 2001;46(3):42–7. (In Russ.)].
9. Agulnik A., Méndez Aceituno A., Mora Robles L.N. et al. Validation of a pediatric early warning system for hospitalized pediatric oncology patients in a resource-limited setting. Cancer 2017;123(24):4903–13. doi: 10.1002/cncr.30951.
10. Предеина Н.С., Наумов П.В., Жуковская Е.В. Применение аланил-глутамин при критических состояниях в детской онкогематологии. Вестник интенсивной терапии 2007;2:84–6. [Predenina N.S., Naumov P.V., Zhukovskaya E.V. The use of alanyl-glutamine in critical conditions in pediatric oncohematology. Vestnik intensivnoy terapii = Bulletin of Intensive Care 2007;2:84–6. (In Russ.)].
11. Огошков П.А., Спичак И.И. Оптимизация организации региональной специализированной службы на модели детской онкологической службы в Челябинской области. Педиатрический вестник Южного Урала 2015;2:5–13. [Ogoshkov P.A., Spichak I.I. Optimization of the organization of the regional specialized service on the model of children's oncology service in the Chelyabinsk region. Pediatricheskii vestnik Yujnogo Urала = Pediatric Bulletin of the South Ural 2015;2:5–13. (In Russ.)].
12. Мирошкин Р.Б., Фисун Е.В., Касаткин В.Н., Карелин А.Ф. Клинико-психологическая реабилитация детей, имеющих онкологический диагноз. Педиатрия және бала хирургиясы 2016;3(85):45–8. [Miroshkin R.B., Fisun E.V., Kasatkin V.N., Karelin A.F. Clinical and psychological rehabilitation of children with cancer diagnosis. Pediatriya jane bala hirurgiyası = Pediatrics and Pediatric Surgery 2016;3(85):45–8. (In Russ.)].
13. Жуковская Е.В., Коваленко С.Г. Детский канцер-регистр Челябинской области. Российский онкологический журнал 2002;6:40–2. [Zhukovskaya E.V., Kovalenko S.G. Children's Cancer Registry of the Chelyabinsk Region. Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = Russian Cancer Journal 2002;6:40–2. (In Russ.)].
14. Steliarova-Foucher E., Colombet M., Ries L.A.G. et al. ICCC-3 contributors. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. Lancet Oncol 2017;18(6):719–31. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30186-9.
15. Коваленко С.Г., Жуковская Е.В., Спичак И.И. и др. Роль регистра злокачественных новообразований у детей Челябинской области в оказании специализированной помощи. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2014;1(2):42. [Kovalenko S.G., Zhukovskaya E.V., Spichak I.I. et al. The role of the register of malignant neoplasms in children of the Chelyabinsk region in providing specialized care. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2014;1(2):42. (In Russ.)].
16. Карачунский А.И., Мякова Н.В., Румянцова Ю.В. и др. Результаты мультицентрового исследования лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по программам ALL-MB-91/ALL-BFM-90m: анализ эффективности и токсичности. Терапевтический архив 2007;79(7):19–26. [Karachunskiy A.I., Myakova N.V., Rumyantseva Yu.V. et al. The results of a multicenter trial of acute lymphoblastic leukemia treatment on ALL-MB91/ALL-BFM90m in children: analysis of efficacy and toxicity. Terapevticheskiy arhiv = Therapeutic archive 2007;79(7):19–26. (In Russ.)].
17. Спичак И.И., Жуковская Е.В., Башарова Е.В. и др. Использование фармакоэкономических методов для совершенствования медицинской помощи в детской онкогематологии в Челябинской области. Медицинские технологии. Оценка и выбор 2012;2(8):123–31. [Spichak I.I., Zhukovskaya E.V., Basharova E.V. et al. The use of pharmacoeconomic methods for improving medical care in pediatric oncohematology in the Chelyabinsk region. Meditsinskiye tekhnologii. Otsenka i vybor = Medical Technologies. Evaluation and Selection 2012;2(8):123–31. (In Russ.)].
18. Карачунский А.И., Румянцова Ю.В., Румянцев А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: критическое использование мирового опыта в России. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2011;10(2):15–31. [Karachunskiy A.I., Rumyantseva Yu.V., Rumyantsev A.G. Evolution of therapy for acute lymphoblastic leukemia in children: Critical use of experience, gained in the World, in Russia. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2011;10(2):15–31. (In Russ.)].
19. Киреева Г.Н., Осипов А.М., Заравнятных Е.А. и др. Основные достижения ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница» за 2016 г. Педиатрический вестник Южного Урала 2017;1:4–21. [Kireeva G.N., Osipov A.M., Zaravnyatnykh Ye.A. et al. The main achievements of the “Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital” for 2016. Pediatricheskii vestnik Yujnogo Urала = Pediatric Bulletin of the South Ural 2017;1:4–21. (In Russ.)].

Как региональные программы детской гематологии-онкологии и иммунологии могут помочь детям

Т.Г. Серик

*Региональная общественная организация «Национальное общество детских гематологов и онкологов»;
Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1*

Контактные данные: Татьяна Григорьевна Серик info@nodgo.org

How regional programs of pediatric hematology-oncology and immunology can help children

T.G. Serik

National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

В нашем журнале мы регулярно рассказываем о семинарах по программе «Дальние регионы», которые проходят в различных городах России. На этих мероприятиях ведущие специалисты в области детской гематологии-онкологии, иммунологии, хирургии делятся с врачами из регионов опытом, проводят консультации сложных случаев. Однако в ряде регионов страны главные специалисты осуществляют программы и по непрерывному образованию врачей-педиатров. Одной из первых программ, организованных в стране, является проект образовательных семинаров для Московской области. Об этом наш сегодняшний рассказ.



Лизе К. из г. Раменского Московской области 2 года и 7 месяцев. Ее мама, Ксения, работает врачом, а папа, Сергей, — программистом. Ксения и Сергей вместе уже 4 года. Дочь Лиза — любимый и долгожданный ребенок этой замечательной пары.

Когда Лизе исполнился 1 год, при плановом обследовании врачи обнаружили снижение лейкоцитов до 2,5 тыс/мкл. В дальнейшем ребенок был неоднократно обследован в различных лечебных учреждениях, однако диагноз установлен не был. Малышка еще не ходит в детский сад, но при этом часто болеет простудными заболеваниями. Она очень любит рисовать и разукрашивать. Девочка очень музыкальный ребенок — поет песенки и танцует.

4 августа 2017 г. в ГБУЗ МО «Раменская ЦРБ» в рамках региональной образовательной программы для врачей-педиатров и для консультации паци-

ентов приезжала исполнительный директор НОДГО профессор С.Р. Варфоломеева. Как только мама Лизы узнала об этом, она решила прийти на прием к Светлане Рафаэлевне.

С.Р. Варфоломеева провела осмотр ребенка, заподозрила иммунодефицит и дала направление на прием к А.Ю. Щербине, руководителю службы клинической иммунологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. По результатам обследования было принято решение о плановой госпитализации Лизы в дневной стационар Центра. По результатам обследования был поставлен диагноз «Первичный иммунодефицит: идиопатическая нейтропения. Код МКБ D70». В дальнейшем ребенок будет наблюдаться в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. При своевременном начале терапии прогноз будет достаточно благоприятным.

История Лизы — лишь одна из многих, которые происходят благодаря таким семинарам и консультациям пациентов. За годы работы были диагностированы десятки детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями, иммунодефицитами и другими недугами. Мы рады видеть, что после таких встреч в работу включаются не только врачи-педиатры, но и хирурги, специалисты в области организации здравоохранения.

Мы призываем всех главных детских специалистов гематологов и онкологов из регионов Российской Федерации рассмотреть возможность организации подобных программ. Опыт Московской области показывает, что для реализации требуются желание специалиста и приказ Министерства здравоохранения. И такие доступные меры помогают спасать жизни детей.

Искренне благодарим родителей Лизы за согласие рассказать о своей истории и желаем девочке крепкого здоровья!



Уважаемые читатели!

Во исполнение требований научной сети SCOPUS мы сокращаем блок новостей о деятельности сообщества в журнале и приглашаем вас получать подробную информацию на сайте Национального общества детских гематологов и онкологов www.nodgo.org.

В журнале по-прежнему будут публиковаться материалы о наиболее значимых событиях в области детской гематологии-онкологии России, стран СНГ и мира.

На Конгрессе SIOP – 2017 состоялась сессия, которая была организована совместными усилиями НОДГО и SIOP

В рамках Конгресса Международного общества детской онкологии (SIOP) – 2017, который состоялся в Вашингтоне (США) 12–15 октября 2017 г., была организована сессия, посвященная дискуссии между НОДГО и комитетом по развитию SIOP, где обсуждались различные подходы в создании и внедрении протоколов лечения детских гематологических и онкологических заболеваний в странах с ограниченными ресурсами. Председателями сессии стали Дж. Чаллино (Нидерланды), С.Р. Варфоломеева (Россия), Т. Кутлук (Турция) и А. Дэвидсон (ЮАР), модератором был К. Родригез-Галиндо (США). Состоялись выступления А.Г. Румянцева (Россия), С. Говарда (США), П. Алькасабас (Филиппины), Л. Фу (Гондурас), К. Лам (Канада), В. Паинтсил (Гана) и К.И. Киргизова (Россия).

Основными постулатами, которые были предложены НОДГО, явились необходимость принятия протоколов лечения на государственном уровне (с соответствующей финансовой и организационной поддержкой), использование наиболее продвинутых

версий собственных или международных протоколов терапии (а не адаптация путем снижения интенсивности полихимиотерапии) и внедрение новых технологий лечения. В дискуссии по завершению сессии участники согласились с предложениями НОДГО и приняли решение поддержать подобный подход для реализации – он будет обсужден во время встречи представителей детских гематологов и онкологов стран СНГ в Москве в апреле 2018 г. Участники отметили решающую роль НОДГО в организации данной сессии и успех, который был достигнут по ее результатам.

В рамках научной программы SIOP были представлены доклады, авторами которых стали детские гематологи-онкологи из России. В этом году сразу в нескольких докладах международных мультицентровых групп были представлены данные, полученные в ведущих центрах нашей страны (в частности, от группы по изучению нейробластомы и опухолей, связанных с синдромом *DICER1*). Это свидетельствует о том, что Россия стала одной из стран лидеров, которые имеют лучшие результаты в лечении детского рака.



Участники сессии на Конгрессе SIOP – 2017

Participants of the session at the SIOP Congress – 2017

25-летний юбилей Центра детской онкологии и гематологии г. Ростова-на-Дону

6 октября 2017 г. состоялась Межрегиональная научно-практическая конференция «Избранные вопросы детской онкологии, гематологии и иммунологии», посвященная 80-летию Ростовской области и 25-летию Центра детской онкологии и гематологии (ЦДОГ) Областной детской клинической больницы (ОДКБ) г. Ростова-на-Дону.

В конференции приняли участие общественные лица – Меркурий (Митрополит Ростовский и Новочеркасский), Ю.В. Кобзев (депутат Государственной думы ФС РФ), Т.Ю. Быковская (министр здравоохра-

нения Ростовской области), С.В. Шлык (ректор Ростовского государственного медицинского университета), С.Г. Пискунова (главный врач ОДКБ).

Лекторами и участниками стали лидеры детской гематологии-онкологии и педиатрии России: А.Г. Румянцев, С.А. Румянцев, А.Ю. Щербина, Е.В. Полевиченко, В.Ю. Петров, К.С. Асланян, В.В. Лебедев, А.В. Рогов и др.

В торжественной обстановке прошло вручение ведомственных и общественных наград сотрудникам ОДКБ г. Ростова-на-Дону.

В Москве состоялась II Школа по диагностике и лечению эмбриональных опухолей

24–25 ноября 2017 г. в Москве состоялась II Школа по диагностике и лечению эмбриональных опухолей, в которой приняли участие 4 зарубежных участника, ведущие специалисты в области лечения нейробластомы и опухолей почек в Европе: профессор Йорг Фукс (Германия), медицинский директор университетской клиники Тюбингена; профессор Питер Ланг (Германия), заместитель медицинского директора, руководитель отдела трансплантации гемопоэтических стволовых клеток университетской клиники в Тюбингене; профессор Норберт Граф (Германия), директор отдела детской онкологии и гематологии медицинского центра Университета Саарланда; профессор Торстен Симон (Германия), руководитель отделения детской и подростковой медицины, детской онкологии и гематологии Университетской клиники Кельна.

Двухдневная программа Школы была посвящена нейробластоме и опухолям почек у детей.

Уникальным аспектом мероприятия стал разбор клинических случаев, которые представили не только специалисты НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, но и других центров детской гематологии-онкологии.

Большой интерес к Школе проявили детские гематологи-онкологи. В зале присутствовали участники из Новосибирска, Минска, Санкт-Петербурга, Владивостока, Екатеринбурга, Перми, Ростова-на-Дону, Тамбова, Томска, Вологды, Воронежа, Рязани, Махачкалы и Чебоксар.

Школа была аккредитована в системе непрерывного медицинского образования, 76 участников получили Сертификат НМО. Велась прямая трансляция на сайте 1med.tv.

Конгресс Европейского общества по изучению иммунодефицитов (ESID) состоялся 11–14 сентября 2017 г. в Эдинбурге (Великобритания)

Конгресс ESID является мероприятием, где специалисты нашего Центра делятся опытом работы в области диагностики и терапии детей с иммунодефицитами. Одним из важных аспектов лечения маленьких пациентов с иммунодефицитами в России является проведение терапии с учетом предшествующих инфекционных осложнений, в том числе и генерализованной БЦЖ-инфекции, как осложнения проведения вакцинации. Этому был посвящен

доклад на мастер-классе представителей рабочей группы по врожденным заболеваниям Европейской группы по трансплантации крови и костного мозга (IEWP EBMT) «Воспалительный синдром, связанный с БЦЖ, у пациентов с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с применением TCR α -/ β -/CD19-деплеции – опыт одного центра», который представила А.Л. Лаберко.

XI международный симпозиум «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия», посвященный памяти Р.М. Горбачевой, состоялся 14–16 сентября 2017 г. в Санкт-Петербурге

В программе Симпозиума состоялись лекции иностранных коллег – президента Европейской группы по трансплантации крови и костного мозга (EBMT) Н. Крегера (Германия), А. Бачигалупо (Италия), Р. Гейла (США), А. Цандера (Германия), В. Фиббе (Нидерланды), А. Наглера (Израиль) и др. Состоялась сессия по детской гематологии-онкологии, где выступили Ю.Е. Марейко, Г.Л. Менткевич, А.А. Масчан, М.А. Масчан, П.В. Кожокар, И.В. Казанцева, О.В. Паина и А.Г. Волкова. 15 сентября состоялось выступление К.И. Киргизова. В рамках сессии о роли медицинской сестры выступили детские медицинские психологи А.Е. Хаин и Р.Б. Мирошкин.

Рассказывает врач-детский онколог М.М. Бургол: «14 сентября состоялась сессия по редактированию генома в гематологии-онкологии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Г. Вагемакер (Нидерланды) прочитал лекцию о но-

вых методах воздействия на гемопоэтические стволовые клетки в эпоху развития генной терапии; Б. Фезе (Гамбург, Германия) показал, какими инструментами мы можем редактировать геном; И. Джонстон (Германия) рассказал, что уже сегодня можно использовать данные технологии с помощью простых решений. Доклад М.А. Масчана был посвящен будущему клеточной терапии у детей (пилотные исследования в России и мире), а лекция В. Касима (Великобритания) была посвящена первым результатам практического применения CAR-клеток у детей. В рамках сессии был организован телемост с Ф.Д. Урновым (США), который ввел термин «редактирование генома». Он рассказал о возможностях, которые открываются перед современными учеными, занимающимися разработкой новых инструментов генной терапии. Сессия показала, что мы стоим на пороге совершенно новой эпохи – точной и безопасной терапии».

24–25 сентября 2017 г. состоялся XII Ежегодный конгресс специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество»

Конгресс был организован Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины (РАСПМ). В 2017 г. особое внимание было уделено новым технологиям в перинатологии. Так, на пленарной сессии был заслушан доклад по неонатальной онкологии, который представила профессор С.Р. Варфоломеева. В выступлении были затронуты важнейшие аспекты – от биологических основ и особенностей опухолей у детей раннего возраста до работы мультидисциплинарной команды и реабилитации выздоровевших пациентов. Особое внимание было уделено предикторам развития злокачественных новообразований (ЗНО), когда генетические предрасполагающие синдромы значимо повышали риск их развития. Большое внимание уделено возможностям деэскалации терапии у детей раннего возраста, страдающих ЗНО. Особое место в лечении маленьких пациентов занимает хирургическая помощь не только на начальных этапах терапии, но и в последующей коррекции функций ор-

ганов и систем. Была обозначена большая роль реабилитации таких детей на госпитальном этапе и в ЛРНЦ «Русское поле». Данная работа проводится в рамках отдела неонатальной гематологии-онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (заведующий отделом – академик РАН Н.Н. Володин).

По завершению пленарного заседания состоялось торжественное заседание РАСПМ, где президент НОДГО академик РАН А.Г. Румянцев был избран почетным членом РАСПМ.

25 сентября состоялись 3 специализированных симпозиума по перинатальной онкологии (председатели – С.Р. Варфоломеева, Т.В. Шаманская), гематологии (председатель – Н.С. Сметанина) и иммунологии (председатели – Н.Б. Кузьменко, А.Ю. Щербина). На симпозиумах состоялись выступления ведущих специалистов в данном вопросе – Т.В. Ушаковой, Г.М. Муфтаховой, Ю.А. Родиной, П.В. Свирина и др.

А.Г. Румянцев стал победителем премии Национальной медицинской палаты «Мой наставник»

30 октября – 1 ноября 2017 г. на ВДНХ состоялся Конгресс Национальной медицинской палаты (НМП), который собрал 3000 участников. Делегаты мероприятия имели возможность оформить подписку на Российский журнал детской гематологии и онкологии. Во 2-й день состоялась лекция прези-

дента НОДГО А.Г. Румянцева, также Александр Григорьевич провел симпозиум по вопросам НМО.

Самым волнительным событием стало вручение А.Г. Румянцеву премии НМП «Мой наставник». Вот уже 3-й год подряд НОДГО становится лауреатом этой премии.

Детские гематологи-онкологи России посетили Вьетнам

14–17 ноября 2017 г. состоялся визит детских гематологов-онкологов во Вьетнам (г. Хошимин). В рамках визита состоялось подписание меморандума о сотрудничестве с Университетом медицины и фармации Хошимина (УМФ). Также прошли встречи с представителями детской гематологии-онкологии юга Вьетнама, по результатам которых были достигнуты договоренности о развитии совместной работы. Координатором визита со стороны Вьетнама стал доктор Буй Чи Бао, который был участником Конгресса SIOP Asia – 2016.

Были определены группы нозологий – острый лимфобластный лейкоз, солидные опухоли (нейро-

бластома, гепатобластома), клеточные технологии и иммунотерапия, опухоли у детей первого года жизни, незлокачественная гематология и иммунология – в области изучения которых может проводиться совместная научная работа (представляют очень большую популяцию в стране). Предложена российская модель организации специальной помощи детям с онкологическими заболеваниями с определением национальных центров и лидирующей роли профессиональных сообществ. Стороны предложили создать объединенную российско-вьетнамскую группу по детской гематологии-онкологии.

Образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Нижнем Новгороде

26–27 сентября 2017 г. в Нижнем Новгороде на базах Нижегородской областной детской клинической больницы (НОДКБ) и Нижегородской государственной медицинской академии (НиЖГМА) состоялся семинар по программе «Дальние регионы» для специалистов Приволжского федерального округа (ПФО). Мероприятие было организовано совместными усилиями Министерства здравоохранения Нижегородской области, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, администрации НОДКБ, Национального общества детских гематологов и онкологов, благотворительных фондов «Подари жизнь» и Константина Хабенского. В мероприятии приняли участие более 80 специалистов из Нижнего Новгорода и регионов ПФО.

Помощь детям с гематологическими, онкологическими и иммунологическими заболеваниями в Нижегородской области оказывается на базе НОДКБ (главный врач – О.Ю. Кадников), главные специалисты: главный внештатный детский специалист гематолог – А.В. Шамардина, главный внештатный детский специалист онколог – Л.П. Привалова.

В рамках мероприятия состоялись лекции лидеров детской гематологии-онкологии России – А.Г. Румянцева, Г.А. Новичковой, А.И. Карачунского, С.Р. Варфоломеевой, Н.С. Сметаниной, А.Ю. Щербины, Г.Г. Солоповой, И.В. Киргизова, Н.В. Мяковой, Д.Ю. Качанова, Н.В. Жукова, Н.С. Грачёва, А.В. Нечеснюка, А.В. Пшонкина, К.И. Киргизова, П.А. Жаркова. Отдельно необходимо отметить выступление О.М. Целусовой о результатах работы детского отделения НИИ гематологии и переливания крови (Киров).

В НиЖГМА состоялась встреча с и.о. ректора Н.Н. Карякиным и заведующим кафедрой онкологии И.Г. Терентьевым, были прочитаны лекции для студентов и специалистов Нижегородского областного клинического онкологического диспансера.

Благодарим локальный организационный комитет в Нижнем Новгороде и компании-партнеры, оказавшие помощь в организации семинара, – Пфайзер, MSD, Байер, Астеллас, Новартис, Генериум, Р-Фарм, СиЭсЭль Беринг и Нутриция.



Отзыв о семинаре в Нижнем Новгороде заведующего отделением лучевой терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России к.м.н. Алексея Владимировича Нечеснюка:

«Одной из принимающих сторон семинара выступила НиЖГМА – alma mater основоположников советской взрослой онкологии Н.Н. Блохина и Н.Н. Трапезникова. Архитектура и убранство зда-

ния академии располагали к восприятию ответственной роли врача и получению настоящего академического образования.

Неподдельный интерес вызвали лекции академика А.Г. Румянцева, посвященная достижениям и перспективам развития детской онкологии-гематологии, и профессора С.Р. Варфоломеевой о неонатальной онкологии. «Взрослую часть» семинара представили д.м.н. Н.В. Жуков и А.В. Нечеснюк, которые рассказали о современных тенденциях в онкологии и радиотерапии.

Плодотворным был визит в Нижегородский областной клинический онкологический диспансер, где его руководство поделилось аспектами организации радиотерапевтической помощи пациентам региона, достигнуты устные договоренности о более тесном сотрудничестве в области лучевой терапии пациентам детского возраста».

Образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Челябинске

3–4 октября 2017 г. в Челябинске состоялся семинар на базе Южно-Уральского государственного медицинского университета (ЮУГМУ), который был организован совместными усилиями Министерства здравоохранения Челябинской области, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, администрации Челябинской областной детской клинической больницы (ЧОДКБ), Национального общества детских гематологов и онкологов, благотворительных фондов «Подари жизнь» и Константина Хабенского. В мероприятии приняли участие более 80 специалистов из Челябинска и области.

На базе ЧОДКБ (главный врач – Г.Н. Киреева) функционирует Областной онкогематологический центр для детей и подростков им. проф. В.И. Герайна (руководитель – И.И. Спичак), где на 70 койках оказывают помощь детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями. Главными детскими специалистами являются: гематолог – Е.В. Башарова, онколог – С.Г. Коваленко. Необходимо отметить, что в рамках Челябинского детского онкогематологического центра функционирует специализированное реанимационное отделение (заведующая – Е.В. Копытова). Центр принимает самое активное участие

в мультицентровых исследованиях. Это позволило добиться общей выживаемости пациентов для ряда нозологий до 80–90 %. Работу по лечению детей на базе ЧОДКБ курирует Министерство здравоохранения Челябинской области (курирующий заместитель министра – В.В. Сахарова, начальник Управления организации медицинской помощи детям и матерям при социально значимых заболеваниях и профилактики – Л.В. Подлубная).

В рамках семинара состоялась насыщенная лекционная программа. С докладами выступили Г.А. Новичкова, А.И. Карачунский, С.Р. Варфоломеева, А.Ю. Шербина, Н.С. Сметанина, Д.Ю. Качанов, Е.В. Жуковская, Г.Г. Солопова, Н.С. Грачёв, Е.Ю. Шиллер, К.И. Киргизов и А.В. Пшонкин. Доклад об организации службы детской гематологии-онкологии в Челябинской области сделала И.И. Спичак. Не менее важной частью работы в рамках мероприятия стало совместное обсуждение путей развития службы детской гематологии-онкологии в регионе. С этой целью делегация встретила с ректором ЮУГМУ И.А. Волчегорским и заместителем председателя Законодательного собрания области, руководителем комитета по социальной политике А.Л. Журавлевым.



**Отзыв о семинаре
руководителя Областного
онкогематологического
центра для детей
и подростков
им. проф. В.И. Герайна
ГБУЗ «Челябинская
областная детская
клиническая больница»,
заместителя главного
врача, доцента кафедры**

**госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава
России, редактора журнала «Педиатрический вестник
Южного Урала д.м.н. Ирины Ильичины Спичак:**

«3 и 4 октября 2017 г. в рамках образовательного проекта НОДГО и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева «Дальние регионы» в Челябинске состоялся выездной семинар «Актуальные вопросы оказания медицинской помощи детям с гематологическими, онкологическими заболеваниями и иммунодефицит-

ными состояниями». В команде лекторов семинара были одни из самых авторитетных специалистов в области детской гематологии, онкологии и иммунопатологии.

Среди более чем 100 слушателей семинара в основном были не детские онкологи и гематологи, а педиатры из Челябинска, городов и сел Челябинской, Свердловской и Курганской областей. Присутствующие на мероприятии получили полное удовлетворение от предоставленных им самых новых и актуальных знаний по профильным проблемам, с которыми, несмотря на свою неимоверную занятость, их познакомили ведущие специалисты одной из самых современных и передовых детских клиник страны.

Региональная служба детской онкологии и гематологии Челябинской области имеет свою давнюю историю, достаточную материальную базу и высококвалифицированную команду специалистов, что позволяет получать замечательные результаты работы. Однако успех региона невозможен без постоянного сотрудничества с федеральными клиниками. Это сотрудничество имеет более чем 35-летнюю историю,

оно многогранно и уже имеет сложившиеся традиции. Одной из граней этого сотрудничества является образовательная деятельность. Прошедший семинар позволил в значительной мере дополнить, актуализировать, систематизировать знания педиатрической общественности в области гематологии, онкологии, иммунопатологии, реабилитации реконвалесцентов детского рака, заботы о паллиативных пациентах. Онкоинформированность и онконастороженность первичного звена, педиатров и других узких специалистов, занимающихся здоровьем детей, помогает своевременно заподозрить и выявить злокачественные заболевания, максимально сократить число пациентов с запущенными стадиями. Надеемся, что слушатели семинара смогут воспользоваться полученными знаниями на благо наших маленьких пациентов.

Особый интерес у слушателей вызвали рассказ об успехах и опыте НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в области инфекционного контроля и мастер-класс по обмену опытом работы с центральными венозными катетерами. Медицинские сестры уже на следующий день стали активно использовать

полученные знания и внедрять «полезные мелочи».

Отдельную благодарность от пациентов и сотрудников ЧОДКБ хочется выразить за консультативную помощь, оказанную лекторами семинара: были проконсультированы, осмотрены и обсуждены все сложные для диагностики и лечебной тактики пациенты, осуществлены этапные консилиумы «общих» больных, которым стало доступно самое современное высокотехнологическое лечение в рамках кооперации с НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Мы благодарны А.Г. Румянцеву, всему федеральному центру, которым он руководит, и НОДГО за такую замечательную и очень необходимую образовательную инициативу, как «Дальние регионы». Выражаем благодарность и признательность команде семинара за демократичность, отзывчивость и исчерпывающее понимание проблем регионов.

Мы очень надеемся, что «Дальние регионы» будут всегда шагать по нашей бескрайней стране!

И пусть все, кто борется за здоровье пациентов, — детей и взрослых, будут здоровы и благополучны! Успехов вам и новых побед, дорогие коллеги!».

Образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Курске

28–29 ноября 2017 г. в Курске состоялся семинар по программе «Дальние регионы» на базе Курской областной детской клинической больницы (КОДКБ). Он был организован совместными усилиями Комитета здравоохранения Курской области, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, администрации КОДКБ, Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО), благотворительных фондов «Подари жизнь» и Константина Хабенского. В мероприятии приняли участие более 100 специалистов из Курска и области.

На базе КОДКБ (главный врач – И.В. Зоря) функционирует отделение педиатрии для пациентов нефрологического и гематологического профилей (заведующая – Г.М. Сычева), где работает главный детский специалист гематолог Н.В. Чаплыгина. Главный детский специалист онколог – Г.В. Куденцова (работает на базе Курского областного клинического онкологического диспансера).

В начале работы семинара состоялся крайне продуктивный круглый стол под председательством главы комитета здравоохранения Курской области О.В. Новиковой. В рамках мероприятия обсуждались вопросы развития педиатрии в Курской области, в частности строительство нового здания КОДКБ.

Сам семинар был аккредитован в системе НМО.

Помимо лекций состоялось очень плодотворное обсуждение возможностей совместной работы с хирургами (Н.С. Грачёв) и специалистами по паллиативной медицине (А.В. Пшонкин) Курской области – намечены возможности совместной работы на базе НОДГО и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. А.И. Карачунский совершил рабочую поездку в Курский областной клинический онкологический диспансер (КОКОД).

Большой интерес к семинару проявили представители средств массовой информации Курска. Интересный и содержательный разговор состоялся на радио «Маяк-Курск».



**Отзыв о семинаре в Курске
ответственного секретаря
НОДГО к.м.н. Кирилла
Игоревича Киргизова:**

В рамках организации семинаров «Дальние регионы» всегда важно участие руководства области. И в Курске состоялся круглый стол с главой Комитета здравоохранения Курской области

О.В. Новиковой, на котором присутствовали главный специалист педиатр Комитета здравоохранения Курской области Л.П. Зайцева, представители администрации ОДКБ: И.В. Зоря, Н.В. Чаплыгина, Г.М. Сычева, Г.В. Куденцова, Е.А. Дубонос и делегация НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева/НОДГО (С.Р. Варфоломеева, А.И. Карачунский, Н.С. Грачёв, К.И. Киргизов, А.В. Пшонкин. В рамках круглого стола была обсуждена необходимость объединения службы на базе ОДКБ и строительства нового здания больницы, возможность развития лучевой терапии на базе КОКОД и новых совместных возможностей в свете национальных функций НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Очень надеемся, что все запланированное сбудется!».

Памяти Л.И. Соколовой

Национальное общество детских гематологов и онкологов с глубокой скорбью сообщает, что ушла из жизни главный врач Детской городской больницы г. Йошкар-Олы Лелия Ивановна Соколова.

Лелия Ивановна не просто хороший врач, грамотный руководитель и специалист, почетный гражданин Йошкар-Олы и заслуженный врач Российской Федерации и Республики Марий Эл (РМЭ), но и человек с большой буквы.

Л.И. Соколова провела 55 лет в профессии и 36 из них — в должности главного врача. Это огромный вклад в развитие здравоохранения РМЭ и тысячи спасенных жизней.

Многие йошкарولينцы с благодарностью вспоминают Лелию Ивановну, ведь кто-то лечился у нее еще будучи ребенком, а потом приводил к ней уже своих детей, а позже и внуков. Она всегда считала себя последователем Фаддея Контского, основателя педиатрической службы в РМЭ. Его слова о том, что любовь — одно из главных лекарств в руках врача, Лелия Ивановна считала формулой успеха в деле излечения маленьких пациентов. И всей своей жизнью Лелия Ивановна доказала, что она не только достойный последователь Контского, но и человек, который явил собой образец истинной преданности избранному делу, яркий пример для подражания молодому поколению медиков.

Благодаря ее неугомонному характеру, напористости, умению общаться с руководителями любого



ранга, а главное способности убеждать, в столице РМЭ были возведены новый стационар, 3 молочные кухни, отделения восстановительного лечения, 5 детских поликлиник... Лелия Ивановна стала одной из основательниц службы детской гематологии-онкологии в республике, и не побоялась такой ответственности.

Лелия Ивановна всегда была устремлена в будущее, она говорила, что ей так хотелось бы увидеть, каким же будет наше здравоохранение через 10—15 лет. А еще она искренне хотела, чтобы у нас было больше счастливых семей, ведь по ее твердому убеждению

именно в счастливых семьях рождаются здоровые дети.

Уход такого врача и такого человека невосполнимая утрата не только для коллектива больницы и для медицинского сообщества РМЭ, но и для всех горожан. Светлая память о Лелии Ивановне надолго останется в сердцах тех, кому посчастливилось работать и общаться с этим удивительным доктором, мудрым наставником, внимательным коллегой, красивой женщиной, верным другом, отзывчивым, неравнодушным человеком.

Мы глубоко скорбим о преждевременной кончине Лелии Ивановны Соколовой и выражаем искренние соболезнования родным и близким.

В № 4 за 2014 г. РЖДГиО в рубрике «Наша история» вы можете прочесть об участии Л.И. Соколовой и З.С. Гордеевой в становлении службы детской гематологии-онкологии в РМЭ.

KEDRION

БИОФАРМА

Keep Life Flowing

И.Г.Вена

ИММУНОГЛОБУЛИН ЧЕЛОВЕКА НОРМАЛЬНЫЙ
РАСТВОР ДЛЯ ИНФУЗИЙ

ВЫСОКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

ВЫСОКАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ

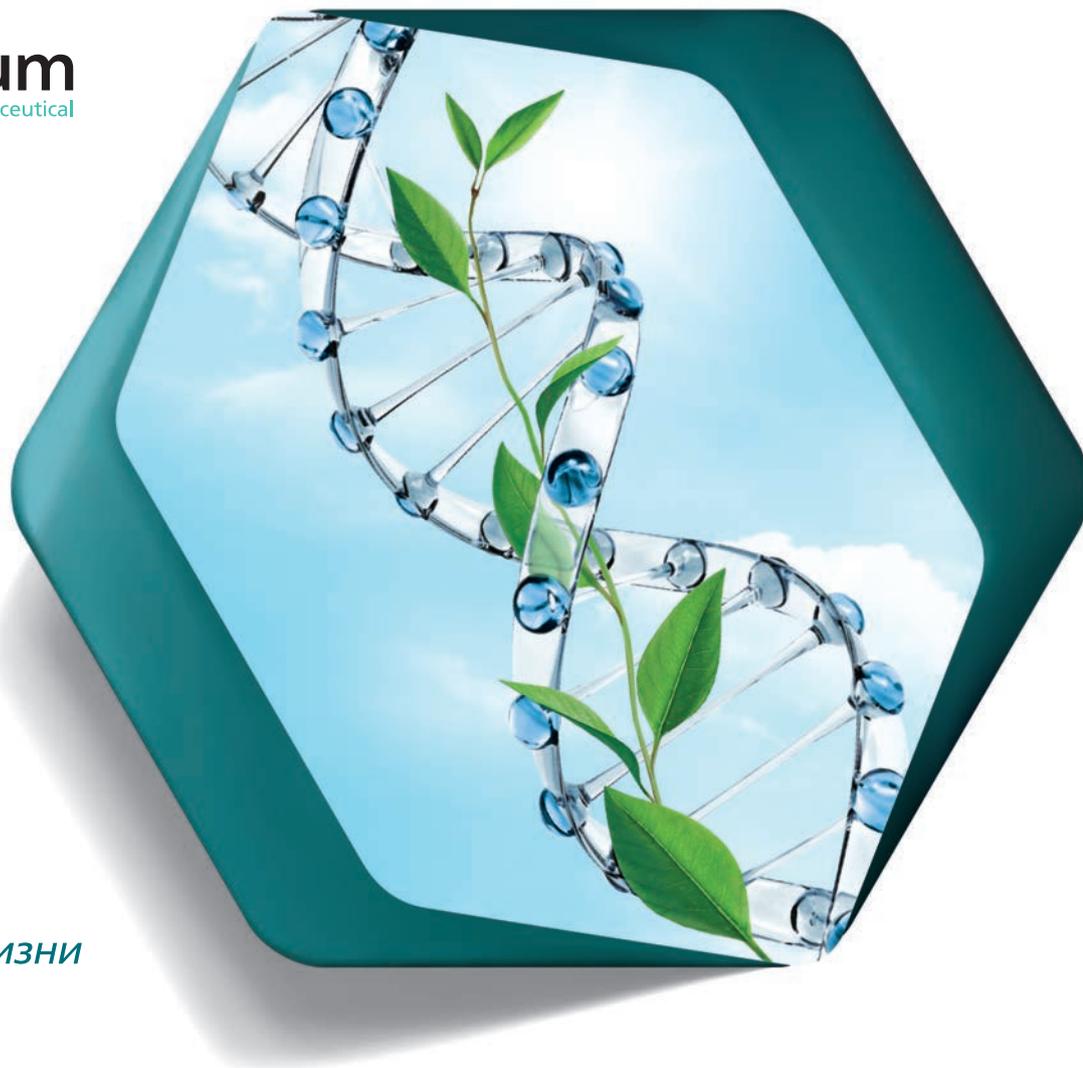
АНТИТЕЛА, КОТОРЫЕ ВСЕМ НУЖНЫ



www.kedrion.com

ООО МЕДИПАЛ-ОНКО - официальный дистрибьютор
компании KEDRION S.p.A (Кедрион)
на территории Российской Федерации

www.medipal-onko.ru



*Рекомбинантные
технологии
для полноценной жизни*

Иннонафактор

(нонаког альфа)

Регистрационный номер _____

Торговое наименование: Иннонафактор. МНН: фактор свертывания крови IX (нонаког альфа). Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения. Фармакотерапевтическая группа: гемостатическое средство. Код АТХ: B02BD09.

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ:

Активное вещество: нонаког альфа (rFIX)	250 ME	500 ME	1000 ME
Вспомогательные Вещества, мг:			
гистидин (Eur. Ph.)	3,88	7,76	15,52
сахароза (Eur. Ph.)	25,00	50,00	100,00
глицин (Eur. Ph.)	48,80	97,60	195,20
натрия хлорид (Eur. Ph.)	5,85	11,70	23,40
полисорбат-80 (Eur. Ph.)	0,14	0,28	0,56

250 ME эквивалентны 1 мг rFIX.

Растворитель — вода для инъекций по Р №001670/01-170708, Изменения №№1-3 (ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия). Описание: аморфная масса белого цвета.

Показания к применению

Лечение и профилактика кровотечений у пациентов с гемофилией В (врожденной недостаточностью фактора свертывания крови IX) в возрасте 18 лет и старше.

Противопоказания к применению

Повышенная чувствительность к белкам хомячков или непереносимость любого из компонентов, входящих в состав препарата. Возраст моложе 18 лет (опыт применения отсутствует).

ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА. МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.