

Российский
Журнал

ежеквартальный
научно-практический
рецензируемый



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

2018

Том 5
№

1

Издается с 2014 года

ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ И ОНКОЛОГИИ

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

В НОМЕРЕ:

Редкие заболевания в детской
гематологии-онкологии

Клинические наблюдения
и случай из практики

Наблюдение детей,
перенесших
онкологическое заболевание

Новости нашего сообщества



Фото к материалу из рубрики
«Наша история»

НОДГО

НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕТСКИХ ГЕМАТОЛОГОВ И ОНКОЛОГОВ



ИРВИН 2

- РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
- ДИСТРИБУЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
- ДИСТРИБУЦИЯ ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ

Ключевые направления:

- Кардиология
- Онкология и онкогематология
- Диабет и эндокринология
- Офтальмология
- Нефрология
- Неврология и психиатрия



www.irwin2.ru



+7 (495) 800-77-87

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.



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 ядерной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

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. Клоковкин

E-mail: vak@nodgo.org

Заведующая редакцией Т.В. Клоковкина

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, 2018

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
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.
2018. Том 5. № 1. 1—108.

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 93505

Отпечатано в типографии
ООО «Графика»
Тираж 2500 экз.

1
ТОМ 5
'18

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)

Белокурова 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)

Тутельин 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 Янелевич, д.м.н., профессор, заведующий отделом социально-психологической реабилитации и разработки коррекционных образовательных программ ЛРНИЦ «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» (Нижний Новгород, 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)

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

The Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology is member of Scientific Electronic Library and Russian Science Citation Index (RSCI) since 2014, have Impact-Factor.

Journal is registered in Cross Ref from 2015, all manuscripts will be indexed with the help of digital DOI identification.

Electronic version of Journal is represented in the leading Russian and World e-libraries including EBSCO since 2015.

Journal includes to the list of leading peer-reviewed scientific journals, which publish the main scientific results of dissertations on competition the degree of doctor and candidate of Sciences since 2017.



OF PEDIATRIC HEMATOLOGY and ONCOLOGY

National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists
Associated member of the Russian National Medical House and Russian Union of Pediatricians

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)

FOUNDED IN 2014

Publisher:

JSC "Graphica",
5 Novolensnaya Str., Moscow, Russia, 127055
<http://journal.nodgo.org/jour>

Project Head V.A. Klyukovkin

E-mail: vak@nodgo.org

Managing Editor T.V. Klyukovkina

E-mail: tvk@nodgo.org

Corrector V.D. Morozova

Journal subscription

E-mail: podpiska@nodgo.org

Journal registered in the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communication, Information Technology and Mass Communications (Roskomnadzor)
ПИ № ФС 77-57084 from 03 March 2014
© NSPHO, 2018

Manuscripts should be presented to:

1 Samory Mashela Str., Moscow, Russia,
117997, with remark "For NODGO"
Tel.: +7 964-584-62-41
www.nodgo.org, nodgo.pdf
E-mail: info@nodgo.org

In case of or partial reprint, reference to the "Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology" is mandatory.

Editorial board are not responsible for the contents of published promotional material.

The articles present a point of view of the authors and may not coincide the opinion of the publisher.

ISSN 2311-1267 (Print)

ISSN 2413-5496 (Online)

The Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology
2018. Vol. 5. № 1. 1—108.

Subscription index in the "Russian Press" catalogue — 93505

Printed in JSC "Graphica"

Circulation: 2,500 copies

1 Vol. 5
'18

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)**

ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ В ОБЛАСТИ ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ-ОНКОЛОГИИ НА 2018 г.

ФЕВРАЛЬ	16–18 февраля – XX Конгресс педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», Москва, Россия 27–28 февраля – Семинар по программе «Дальние регионы» для специалистов Уральского федерального округа, Екатеринбург, Россия
МАРТ	18–21 марта – Конгресс Европейской группы по трансплантации крови и костного мозга (EBMT – 2018), Лиссабон, Португалия 27–28 марта – Семинар по программе «Дальние регионы», Липецк, Россия
АПРЕЛЬ	14–16 апреля – Съезд гематологов России, Москва, Россия 23–25 апреля – X Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, Сочи, Россия 26–28 апреля – IX Межрегиональное совещание НОДГО, Санкт-Петербург, Россия
МАЙ	Семинар по программе «Дальние регионы», Элиста, Республика Калмыкия, Россия 9–12 мая – Конференция Ассоциации по изучению нейробластомы (ANR – 2018), Сан-Франциско, США 20–24 мая – Конгресс Всемирной федерации гемофилии (WFH – 2018), Глазго, Шотландия
ИЮНЬ	1–5 июня – Конгресс Американской ассоциации клинической онкологии (ASCO – 2018), Чикаго, США Семинар по программе «Дальние регионы», Архангельск, Россия
ИЮЛЬ	5–8 июля – IV Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи», Санкт-Петербург, Россия
СЕНТЯБРЬ	Семинар по программе «Дальние регионы» для специалистов Дальневосточного федерального округа, Хабаровск, Россия
ОКТАБРЬ	1–4 октября – Всемирный противораковый конгресс (World Cancer Congress), Куала-Лумпур, Малайзия Семинар по программе «Дальние регионы», Казань, Россия 24–27 октября – Конгресс Европейского общества иммунодефицитов (ESID – 2018), Лиссабон, Португалия 25–27 октября – VII Съезд детских онкологов России, Москва, Россия
НОЯБРЬ	Семинар по программе «Дальние регионы», Чебоксары, Республика Чувашия, Россия 13–15 ноября – XXII Российский онкологический конгресс, Москва, Россия 16–19 ноября – 50-й Конгресс Международного общества детской онкологии (SIOP – 2017), Киото, Япония
ДЕКАБРЬ	1–4 декабря – Конгресс Американской ассоциации гематологов (ASH – 2018), Сан-Диего, США Семинар по программе «Дальние регионы», Великий Новгород, Россия

ОТ РЕДАКЦИИ

IX Межрегиональное совещание НОДГО	10
--	----

ПРОБЛЕМЫ XXI ВЕКА

Ф.М. Балис, Р.Б. Вомер, С. Берг, Н. Виник, П.С. Адамсон, Э. Фокс Дозировка противоопухолевых препаратов у детей первого года жизни: современный подход и рекомендации рабочей группы по стандартизации химиотерапии Детской онкологической группы	11
--	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Е.В. Копытова, И.И. Спичак, А. Агульник, Е.А. Пристанкова, К.И. Киргизов, Е.В. Жуковская, В.В. Лазарев Стандартизация подходов к раннему выявлению рисков у пациентов для эскалации терапии в детской гематологии-онкологии: сообщение рабочей группы по внедрению шкалы «РОСПРИСК». Результаты анкетирования клиник России и модель организации помощи.	17
Г.А. Цаур, А.Е. Друй, А.Г. Солодовников, А.М. Попов, А.П. Шапочник, Л.В. Вахонина, А.А. Власова, О.Р. Аракаев, Т.О. Ригер, Т.Ю. Вержбицкая, Ю.В. Ольшанская, Е.В. Шориков, С.В. Цвиренко, Л.И. Савельев, Л.Г. Фечина Использование комбинации цитогенетических факторов риска и молекулярно-генетических показателей, выявляемых методом множественной лигазно-зависимой амплификации зондов, для прогнозирования исходов лечения острого лимфобластного лейкоза из В-линейных предшественников у детей не дает существенных преимуществ по сравнению с изолированной оценкой делеций в гене <i>IKZF1</i>	34
А.Е. Буря, К.И. Киргизов, З.А. Кондрашова, Е.А. Пристанкова, С.В. Михайлова, Е.В. Скоробогатова Генерализованный остеопетроз: показания, эффективность и особенности трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (собственный опыт)	44
От редакции	55

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Д.А. Евстратов, А.В. Пшонкин, Н.В. Мякова Современные представления о лечении лимфомы Ходжкина у детей и подростков. Обзор литературы.	56
---	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Д.А. Гобадзе, П.А. Жарков Сложности диагностики вторичной витамин К-зависимой коагулопатии у детей на примере клинического случая.	64
П.С. Толкунова, И.В. Казанцев, А.Г. Геворгян, Т.В. Юхта, А.В. Козлов, Е.В. Морозова, В.И. Амосов, А.П. Литвинов, С.В. Лапекин, А.А. Пушкарёв, В.А. Карташов, С.А. Сафонова, Ю.А. Пунанов, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев Длительная стабилизация заболевания после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациента с рецидивом нейробластомы. Клиническое наблюдение и обзор литературы	68

ВОПРОСЫ ПРАКТИЧЕСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ-ОНКОЛОГИИ

К.И. Киргизов

Работа Национального общества детских гематологов и онкологов
в системе непрерывного медицинского образования 73

ДИСКУССИОННЫЙ КЛУБ

К. Томасетти, Л. Ли, Б. Вогельштейн

Деление стволовой клетки, соматические мутации, этиология и профилактика рака 79

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

*М.М. Бургол, Д.Ю. Качанов, В.Ю. Роцин, А.М. Сулейманова, Н.Н. Меркулов,
А.Н. Казакова, А.П. Щербаков, Г.В. Терещенко, Т.В. Шаманская, С.Р. Варфоломеева*

Ангиоматозная фиброзная гистиоцитома у детей:
описание клинического случая и обзор литературы 87

ТЕ, КТО СИЛЬНЕЕ НАС

Вторые опухоли 95

НАША ИСТОРИЯ

X Всероссийское рабочее совещание для руководителей детских онкогематологических
центров и отделений субъектов Российской Федерации
«Актуальные проблемы детской гематологии и онкологии» 102

Т.Ш. Моргошия, Н.Ю. Коханенко

Вклад легендарного хирурга и онколога Макса Вильмса (1867–1918)
в клиническую медицину (к 150-летию со дня рождения) 103

НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НОДГО

Детские гематологи-онкологи приняли участие в конференции
«Медицина и качество – 2017» 106

Конгресс ASH – 2017 106

На Первом медицинском канале завершилась Школа непрерывного
медицинского образования по неонатальной онкологии 107

Детские гематологи-онкологи стали победителями премии
«Мы будем жить!» 107

Семинар по программе «Дальние регионы» в Вологде 107

FROM EDITION

9 th Interregional Meeting of NSPHO.	10
--	----

PROBLEMS OF THE XXI CENTURY

<i>F.M. Balis, R.B. Womer, S. Berg, N. Winick, P.C. Adamson, E. Fox</i> Dosing anticancer drugs in infants: current approach and recommendations from Children's Oncology Group's Chemotherapy Standardization Task Force	11
---	----

ORIGINAL STUDIES

<i>E.V. Kopytova, I.I. Spichak, A. Agulnik, E.A. Pristanskova, K.I. Kirgizov, E.V. Zhukovskaya, V.V. Lazarev</i> Standardization of approaches to early detection of risk patients for escalation of treatment in department of pediatric hematology and oncology: a report of the working group on the implementation of the scale "ROSRISK". The results of the survey of the hospitals of Russia and the model of organization of care	17
<i>G.A. Tsaur, A.E. Druy, A.G. Solodnikov, A.M. Popov, A.P. Shapochnik, L.V. Vakhonina, A.A. Vlasova, O.R. Arakaev, T.O. Riger, T.Yu. Verzhbitskaya, Yu.V. Olshanskaya, E.V. Shorikov, S.V. Tsvirenko, L.I. Saveliev, L.G. Fechina</i> Application of cytogenetic risk factors and molecular markers, assessed by multiplex ligation-dependent probe amplification for prognosis of outcome in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia do not bring any advantage over detection of isolated <i>IKZF1</i> deletion.	34
<i>A.E. Burya, K.I. Kirgizov, Z.A. Kondrashova, E.A. Pristanskova, S.V. Mikhailova, E.V. Skorobogatova</i> Generalized osteopetrosis: indications, efficacy and peculiarities of hematopoietic stem cell transplantation (own experience).	44
From edition	55

LITERATURE REVIEWS

<i>D.A. Evstratov, A.V. Pshonkin, N.V. Myakova</i> Contemporary representations about the treatment of Hodgkin's lymphoma in children and adolescents. Review	56
---	----

CLINICAL CASES

<i>D.A. Gobadze, P.A. Zharkov</i> Difficulties in diagnosing secondary vitamin K-dependent coagulopathy in children as an example of a clinical case	64
<i>P.S. Tolkunova, I.V. Kazantsev, A.G. Gevorgyan, T.V. Youkhta, A.V. Kozlov, E.V. Morozova, V.I. Amosov, A.P. Litvinov, S.V. Lapekin, A.A. Pushkarev, V.A. Kartashov, S.A. Safonova, Yu.A. Punanov, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasyev</i> Long-term disease stabilization in a patient with relapsed neuroblastoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Clinical case and literature review	68

QUESTIONS OF PRACTICAL HEMATOLOGY/ONCOLOGY

K.I. Kirgizov

The work of the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists
in the System of Continuing Medical Education 73

DISCUSSION CLUB

C. Tomasetti, L. Li, B. Vogelstein

Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention 79

CASE STUDY

*M.M. Burgol, D.Yu. Kachanov, V.Yu. Roshchin, A.M. Suleymanova, N.N. Merkulov,
A.N. Kazakova, A.P. Shcherbakov, G.V. Tereshchenko, T.V. Shamanskaya, S.R. Varfolomeeva*

Angiomatoid fibrous histiocytoma in children: case report and the review of literature 87

THOSE WHO ARE STRONGER THAN US

Subsequent Neoplasms 95

OUR HISTORY

10th All-Russian Meeting for Heads of Children's Oncohematological Centers and Divisions
of Subjects of the Russian Federation "Actual problems of pediatric hematology and oncology" 102

T.Sh. Morgoshia, N.Yu. Kokhanenko

The contribution of the legendary surgeon and oncologist Max Wilms (1867–1918)
to clinical medicine (on the 150th anniversary of his birth). 103

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

Children's hematologists-oncologists participated in the conference
"Medicine and Quality – 2017" 106

ASH Congress – 2017 106

On the First Medical Channel was completed the School of Continuing Medical Education
on Neonatal Oncology 107

Children's hematologists-oncologists became winners of the prize "We will live!" 107

Seminar on the program "Remote regions" in Vologda 107

#НОДГО2018СПб

Уважаемые коллеги!

26–28 апреля 2018 г. состоится самое интересное и, по нашему мнению, главное событие в области детской гематологии-онкологии 2018 г. — **IX Межрегиональное совещание НОДГО «Перспективы детской гематологии-онкологии: мультидисциплинарный подход — 2018. Совещание главных детских специалистов гематологов и онкологов субъектов Российской Федерации»**. Совещание состоится в Санкт-Петербурге в гостинице «Холидей Инн Московские Ворота». Подробная информация размещена на сайте www.nodgo.org/meeting2018.

Нам бы хотелось рассказать о подготовке этого мероприятия, которое уже стало нашим общим. В 2018 г. по предложению членов НОДГО, которое было озвучено на закрытии Совещания в 2017 г. и позже — в рамках собраний научно-организационного комитета, оно пройдет в Санкт-Петербурге в формате обсуждения мультицентровых проектов, клинических рекомендаций, порядков оказания помощи детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями. Кроме того, предметом обсуждения станут профессиональные стандарты, вопросы обязательного медицинского страхования, реабилитации пациентов и многое другое.

Надеемся на ваше активное участие в процессе подготовки и проведения Совещания. Следите за информацией по хештегам #НОДГО2018 и #НОДГО2018СПб.



Дозировка противоопухолевых препаратов у детей первого года жизни: современный подход и рекомендации рабочей группы по стандартизации химиотерапии Детской онкологической группы*

Ф.М. Балис¹, Р.Б. Вомер¹, С. Берг², Н. Виник³, П.С. Адамсон¹, Э. Фокс¹

¹Детская больница Филадельфии, Филадельфия, Пенсильвания; ²Техасский детский онкологический центр, Хьюстон, Техас;

³Юго-Западный Медицинский центр Техасского университета, Даллас, Техас

Контактные данные: Фрэнк Балис balisf@email.chop.edu

Автор перевода: Я.А. Янгутова

Анализ методов модификации доз химиопрепаратов у детей первого года жизни, используемых в 29 протоколах Детской онкологической группы (Children's Oncology Group, COG) по 10 типам опухолей, выявил 11 групп параметров для оценки детей первого года жизни, таких как возраст, вес, площадь поверхности тела (ППТ) или комбинации этих параметров, и 8 разных методов модификации доз. Новый метод дозирования противоопухолевых препаратов был разработан на основании того, что проанализированные методы модификации доз были созданы в целях снижения токсичности, которая не зависит от типа опухоли. Новый метод предлагает применять таблицы доз, сгруппированных на основании ППТ, для детей первого года жизни и детей с ППТ < 0,6 м² с постепенным переходом с доз, основанных на массе тела, на дозы, основанные на ППТ.

Ключевые слова: противоопухолевые препараты, площадь поверхности тела, доза, дети первого года жизни

Dosing anticancer drugs in infants: current approach and recommendations from Children's Oncology Group's Chemotherapy Standardization Task Force

F.M. Balis¹, R.B. Womer¹, S. Berg², N. Winick³, P.C. Adamson¹, E. Fox¹;
Children's Oncology Group Chemotherapy Standardization Task Force

¹Department of Pediatrics, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania; ²Department of Pediatrics, Texas Children's Cancer Center, Houston, Texas; ³Department of Pediatrics, University of Texas Southwestern, Dallas, Texas

An analysis of dose modifications for infants in 29 Children's Oncology Group protocols across 10 cancer types revealed 11 sets of criteria defining the infant population using age, weight, body surface area (BSA), or a combination of these parameters and eight dose modification methods. A new method of dosing anticancer drugs in infants was developed based on the rationale that prior modifications were implemented to reduce toxicity, which is not cancer-specific. The new method uses BSA dose banding in dosing tables for infants and children with a BSA < 0.6 m² and gradually transitions from body weight based to BSA-based dosing.

Key words: anticancer drugs, body surface area, dose, infants

Введение

Рабочая группа по стандартизации химиотерапии Детской онкологической группы (Children's Oncology Group, COG) была сформирована для объединения и упрощения таблиц доз и кратности введения противоопухолевых препаратов, которые в настоящее время используются в исследовательских протоколах COG. Современные таблицы доз и кратности приема совершенствовались и разделялись в зависимости от вида опухоли благодаря оптимизации режимов лечения в течение последовательных клинических иссле-

дований. Конечная цель рабочей группы — выбрать ограниченное количество вариантов доз и кратностей введения для каждого препарата, который используется в ведущихся в настоящее время и ожидаемых клинических исследованиях COG.

Дозы и кратности введения всех противоопухолевых препаратов, которые проходят или недавно завершили клинические исследования, были сведены в таблицу на основании данных из протоколов COG. Помимо различий в дозировках противоопухолевых препаратов между разными протоколами данных

* Данное руководство было представлено в виде постера на ежегодном Конгрессе Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) в июне 2016 г. Оригинальная статья "Dosing anticancer drugs in infants: current approach and recommendations from Children's Oncology Group's Chemotherapy Standardization Task Force" (Pediatr Blood Cancer 2017;64(11):e26636; doi: 10.1002/pbc.26636) переведена и публикуется с особого разрешения издательства.

обзор также освещает различия в модификациях доз у детей первого года жизни. Данные схемы модификации были разработаны в связи с увеличенной токсичностью, которая наблюдалась у маленьких пациентов, получавших лечение в дозах, которые хорошо переносятся более старшими детьми и были специально скорректированы с учетом разницы в размерах тела. Рабочая группа разработала универсальный метод дозирования противоопухолевых препаратов у детей первого года жизни для использования во всех протоколах COG. Рациональность внедрения предложенного метода обоснована тем, что существующие методы дозирования в первую очередь были разработаны для снижения чрезмерной токсичности, которая вероятнее всего не зависит от типа опухоли.

Дозы большинства противоопухолевых препаратов у детей и взрослых рассчитываются на основании данных о переносимости, а не на терапевтическом эффекте. Оптимальные лечебные дозы противоопухолевых препаратов не определены для отдельных типов детских опухолей. Следовательно, сложно выявить влияние нового метода дозирования на противоопухолевый эффект препарата. При этом дозы, назначенные в соответствии с разработанной таблицей, попадают в диапазон доз, полученных с использованием существующих методов дозирования для детей первого года жизни.

Актуальность исследования

У детей дозы большинства противоопухолевых препаратов рассчитываются с коррекцией на площади поверхности тела (ППТ), которая вычисляется с помощью различных формул, зависящих от массы тела и роста (все дополнительные материалы доступны к загрузке на <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.26636/supinfo>). Метод дозирования противоопухолевых препаратов, основанный на ППТ, изначально использовался для расчета доз у животных, чтобы в последующем определить безопасную стартовую дозу для пациентов I фазы клинических исследований, основываясь на данных о токсичности у животных [1, 2]. Позже данный метод, основанный на ППТ, стал использоваться как основной метод расчета модифицированных доз большинства противоопухолевых препаратов, в первую очередь это было связано с необходимостью учесть индивидуальные различия ответа на препарат, особенно при перерасчете взрослых доз на детские [3].

Цель модификации дозирования — достичь идентичного распределения препарата (т. е. устранить индивидуальные различия в распределении препарата) у пациентов в гетерогенной популяции, и тем самым свести к минимуму риск токсичности и усилить противоопухолевый эффект препарата у всех больных. Площадь под кривой «концентрация действующего

вещества — время» (area under the concentration–time curve, AUC) — это фармакокинетический параметр, используемый для расчета распределения препарата в организме. Данный параметр зависит от дозы, клиренса препарата и биодоступности в случае его перорального введения:

$$AUC = \Phi \times \text{Доза} / \text{Кл},$$

где Φ — фракция дозы, усвоенной при пероральном приеме, и Кл — клиренс. Вариабельность распределения препарата связана с различиями в клиренсе и биодоступности препарата, в связи с этим для снижения вариабельности метод модифицированного дозирования должен учитывать индивидуальные различия в биодоступности и клиренсе. Противоопухолевые препараты в первую очередь элиминируются метаболически и в меньшей степени почками. Для того чтобы стать эффективным базовым параметром, ППТ должна достоверно коррелировать с уровнем метаболизма препарата и почечной функцией.

Полезность дозирования противоопухолевых препаратов, основанного на ППТ, у взрослых была оспорена, поскольку для более чем 80 % из 33 изучаемых пероральных и внутривенных противоопухолевых препаратов нормализация клиренса по ППТ у взрослых не уменьшила различия в клиренсе препарата [1, 4–6]. Следовательно, модифицированное дозирование этих препаратов, основанное на ППТ, не снижает вариабельность в распределении препарата (AUC) у взрослых. Дозирование с постоянным значением (все пациенты получают одинаковую дозу) и дозировка по группам (дозы распределены по группам в зависимости от ППТ: $< 1,7 \text{ м}^2$; $1,7\text{--}1,9 \text{ м}^2$; $> 1,9 \text{ м}^2$) были предложены как альтернатива дозированию, основанному на ППТ у взрослых [7, 8]. При этом многие новые противоопухолевые препараты, которые доступны в ограниченном числе в виде таблеток или капсул, вводятся взрослым пациентам при помощи дозирования с постоянным значением.

Ограничения дозирования, основанного на ППТ, и использование альтернативных методов, описанных выше у взрослых больных, не могут быть экстраполированы на детей в связи с более широким разбросом в размерах тела, а также размерах и функции экскреторного органа. Масса тела ребенка возрастает более чем в 10 раз с рождения до 12 лет и менее чем в 2 раза после 12 лет, размеры почек и печени увеличиваются пропорционально росту длины тела [9]. При нормализации клиренса препарата по ППТ обычно формируется более равномерное распределение препарата среди пациентов детского возраста, чем при нормализации по массе тела, эти данные указывают на то, что распределение препарата более равномерно при дозировании, основанном на ППТ, в отличие от основанного на массе тела [10–12]. Клиренс, нормализованный по массе тела, как правило, выше у детей

младшего возраста и, следовательно, ниже распределение препарата (AUC) по сравнению с остальными детьми, получающими препараты в дозах в расчете на килограмм массы тела.

Тем не менее стандартные дозы противоопухолевых препаратов в расчете на ППТ, которые хорошо переносятся детьми и подростками, оказались чрезвычайно токсичными у детей первого года жизни [13, 14]. В связи с нехваткой фармакокинетических данных у детей первого года жизни сложно установить, является ли это результатом повышенного распределения препарата при сниженном клиренсе или большей чувствительности ткани к токсическому воздействию препаратов. Данное наблюдение повышенной токсичности противоопухолевых препаратов у детей первого года жизни при использовании доз, рассчитанных на ППТ, привело к эмпирическим модификациям способов дозирования. В большинстве случаев у детей младше года используется доза в расчете на массу тела, которая равна дозе, рассчитанной на ППТ и разделенной на 30 (правило 30). Средний вес ребенка с ППТ = 1 м² составляет 30 кг. Связь между весом и ППТ — нелинейная (рис. а). Таким образом, при применении правила 30 для преобразования дозы доношенные новорожденные получают около половины дозы, которую бы они получили при использовании расчета по ППТ (рис. б). К 12-месячному возрасту доза, полученная при расчете с использованием правила 30, составляет 74 % от эквивалентной дозы, основанной на ППТ.

Мы изучили связь между возрастом и массой почек и печени, нормализованной по массе тела и ППТ (см. дополнительные материалы). Масса печени, нормализованная по ППТ, меньше в первые месяцы жизни в сравнении с 10-летними детьми или взрослыми, но масса печени, нормализованная по массе тела, больше у новорожденных и детей первого года жизни, чем у взрослых. Аналогично масса почек, нормализованная по массе тела, значительно больше у детей первого года, чем у взрослых, а масса почек на 1 м² ППТ меньше у детей первого года жизни в сравнении с более старшими детьми и взрослыми. При этом может отсутствовать корреляция массы органа с функцией, особенно во время первых месяцев жизни. Данный анализ подтверждает значимость применения у детей первого года метода дозирования, основанного на массе тела, вместо метода, основанного на ППТ, поскольку при нормализации по массе тела относительный размер экскреторного органа у детей первого года больше соответствует ожидаемому данным при сравнении с детьми и взрослыми.

В период младенчества функцию экскреторного органа в первую очередь определяет онтогенез. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составляет 10–15 мл/мин/м² у доношенных новорожденных, затем в течение первой недели жизни СКФ удваива-

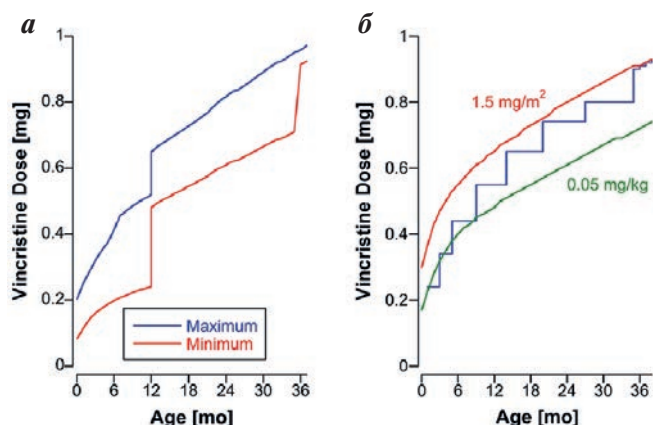
ется в результате ускоренного увеличения почечного кровотока. СКФ, нормализованная по ППТ, достигает значения взрослых к 6–12 месяцам жизни [15, 16]. Также необходимо отметить процесс развития, затрагивающий активность цитохрома Р450 группы печеночных ферментов, метаболизирующих лекарства [17–19]. Графики достижения взрослого уровня экспрессии изоформами цитохрома Р450, которые участвуют в метаболизме препаратов, различаются друг от друга [17, 18] и не зависят напрямую от размера тела или массы органа. Дозирование, основанное на ППТ или массе тела, не учитывает роль онтогенеза в формировании способности метаболизировать и экскретировать противоопухолевые препараты. Разные варианты модификации доз не могут быть валидированы в достаточной мере без наличия биомаркеров для количественной оценки метаболизма препаратов различными ферментами цитохрома у детей. Метод модифицированного дозирования, основанный на нескольких измерениях параметров размеров тела, является единственным доступным в клинической практике вариантом для детской популяции.

Существующие методы модификации дозы у детей первого года жизни

Большинство протоколов СОГ для детей первого года содержат информацию о модификации доз для всех основных противоопухолевых препаратов. Данные методы дозирования применяются у популяции, которая соответствует определенному возрасту, весу, ППТ или комбинации этих параметров, и основаны на различных формулах, таких как правило 30. При достижении определенного параметра, например, возраста 12 месяцев, пациенты переходят на стандартные дозы. Обычно больные переводятся с доз, рассчитанных на массу тела, на дозы, рассчитанные на ППТ, что в результате приводит к их значительному увеличению.

Мы рассмотрели методы дозирования у детей первого года, представленные в 29 текущих и недавно завершенных протоколах СОГ II и III фаз, которые охватывают широко распространенные детские опухоли (см. дополнительные материалы). Далее мы определили 11 различных наборов контрольных точек, определяющих популяцию детей первого года жизни, и 8 различных методов модификации дозы (см. дополнительные материалы). Также были отмечены вариации внутри протоколов. В протоколе AALL0631 контрольные точки и методы модификации дозы различаются между всеми тремя фазами протокола, а в исследованиях опухоли Вильмса, нейробластомы и рабдомиосаркомы метод подбора дозы винкристина у детей первого года жизни отличается от метода, используемого для других противоопухолевых препаратов. Данный протокол-ориентированный подход в подборе дозы противоопухолевых препаратов у детей

первого года излишне разнообразен и сложен, особенно учитывая тот факт, что данные методы были внедрены с целью снизить токсичность, которая предположительно аналогична во всех типах опухолей. Рис. а иллюстрирует диапазон доз, которые будут назначены ребенку первого года жизни среднестатистических размеров с использованием различных схем модификации дозы, упомянутых в дополнительных материалах. Дозы являются приемлемыми для винкристина [20], но при этом в определенных возрастных группах разница между максимальной и минимальной дозой может составлять до 2,5 раза.



а — минимальные и максимальные дозы винкристина у детей первого года жизни среднестатистических размеров и детей младшего возраста. Дозы были рассчитаны с использованием различных методов дозировки винкристина у детей первого года жизни, представленных в дополнительных материалах к статье. Для каждого возраста были определены и самые низкие, и самые высокие дозы. Соотношение максимальной дозы к минимальной дозе колеблется от 1,05 до 2,5, а среднее отношение составляет 1,6 (т. е. максимальная доза в среднем в 1,6 раза выше минимальной дозы); б — доза винкристина в дозировке 1,5 мг/м² для грудных детей среднестатистических размеров и детей младшего возраста на основе таблицы младенческих дозировок. Для сравнения представлены линии для дозы, рассчитанной с использованием 1,5 мг/м² и 0,05 мг/кг (правило 30)

Возраст 12 месяцев — наиболее часто используемый контрольный параметр для перехода с модифицированной дозировки у детей первого года на стандартную дозировку, рассчитанную по ППТ. В некоторых протоколах используют контрольную точку в 36 месяцев. Контрольная точка для массы тела находится на уровне 10 кг (~ 12 месяцев) или 12 кг (~ 24 месяца). Для модификации дозы у младенцев чаще всего применяют правило 30.

Влияние данных различных методов дозирования у детей первого года на токсичность и эффективность каждого из противоопухолевых препаратов не было достаточно изучено, а различные методы не были напрямую сравнены между собой. Несмотря на недостаток данных, эмпирические модификации доз у младенцев стали стандартной практикой в связи с отмеченным повышением безопасности и переносимости препаратов.

Помимо избыточности количества методов подбора дозы у детей первого года основные минусы некоторых подходов включают в себя сложность подбора, например модификации дозы даунорубина в протоколе AALL0631 и винкристина в протоколе ANDL0532 (см. дополнительные материалы), а также значимую степень увеличения дозы при достижении конкретной точки. Последний аспект также становится проблемой в случае, когда контрольные точки связаны с ППТ или массой тела, поскольку при приближении к контрольной точке любой набор массы и последующая ее потеря способны привести к значительным колебаниям дозы.

Стандартизация подбора дозы противоопухолевых препаратов у детей первого года жизни

Единый метод подбора дозы у детей первого года, разработанный рабочей группой, предлагает использовать таблицу, состоящую из групп интервалов доз, рассчитанных по ППТ. Данные таблицы включают в себя дозы для детей первого года и детей с ППТ < 0,6 м², которая в среднем достигается в возрасте 36 месяцев, и постепенный переход от доз, рассчитанных на массу тела, на дозы, рассчитанные на ППТ с применением правила 30. Были внесены незначительные корректировки в дозы с учетом объема введения препарата. Отдельные таблицы были разработаны для противоопухолевых препаратов, которые назначаются в нескольких дозировках (например, винкристина в дозах 1,5 и 2 мг/м²). В таблице представлены дозировки для стандартной дозы винкристина в 1,5 мг/м² у детей первого года. Таблицы доз для других основных противоопухолевых препаратов можно найти в дополнительных материалах онлайн. Рис. б иллюстрирует график дозировок винкристина, рассчитанных в соответствии с таблицей доз у детей среднего возраста, а также для сравнения приведены графики доз, рассчитанных на массу тела (0,05 мг/кг) и на ППТ (1,5 мг/м²). При составлении таблицы доз у детей первого года жизни используется ППТ с целью обеспечить более плавный переход с дозировок из таблицы на дозы, рассчитанные по ППТ, у детей, достигших ППТ = 0,6 м².

Таблицы для каждого препарата и уровни доз создавались с использованием данных о росте (см) и массе тела (кг) у 1178 детей младше 37 месяцев, которые проходили лечение в рамках клинических исследований COG. ППТ была рассчитана с использованием метода Мостеллера (см. дополнительные материалы). Дозы были рассчитаны с использованием данных о ППТ и массе тела каждого из 1178 детей в перерасчете на каждый 1 мг/м² и 1 мг/кг в соответствии с правилом 30. Полученные дозы были использованы для построения графика функции дозы от ППТ, связь между дозой и ППТ была смоделирована с использованием линейной регрессии для доз в мг/м² и мг/кг внутри всей популяции. Далее доза для каждо-

Прогностическая роль изолированных делеций генов
Prognostic significance of isolated gene deletions

ППТ, м ²	Доза
0,25–0,29	0,24 мг
0,3–0,34	0,34 мг
0,35–0,39	0,44 мг
0,4–0,44	0,55 мг
0,45–0,49	0,65 мг
0,5–0,54	0,74 мг
0,55–0,59	0,8 мг
≥ 0,6	1,5 мг/м ²

Примечание. Максимальная доза составляет 2 мг.

го ребенка была рассчитана с использованием наклона и пересечения линии между дозой в мг/кг у детей с ППТ = 0,2 м² и дозой в мг/м² у детей с ППТ = 0,6 м². Дозы были сгруппированы на основании интервалов ППТ и с учетом концентрации и объема вводимого препарата.

Преимущества перехода на предложенный метод подбора дозы противоопухолевых препаратов, используемых во всех протоколах COG у детей первого года жизни, включают в себя: 1) улучшенный профиль безопасности в связи с применением единого метода, который не требует постоянного перерасчета дозы; 2) исключение резкого увеличения дозы при переходе с дозы для детей первого года жизни на стандартные дозы, основанные на ППТ; 3) дозы в соответствии с разработанной таблицей попадают в широкий диапазон доз, полученных с использованием существующих методов дозирования у детей первого года жизни (см. дополнительные материалы), кото-

рые уже подтвердили свою переносимость; 4) онкологический модуль Epic Hyperspace® System's Beacon® поддерживает дозировки согласно таблице, начиная с релиза версии 2014 г. Следует стимулировать и других производителей электронных медицинских карт внедрить данный подход. Несмотря на то, что единый метод подбора дозы был разработан для клинических исследований COG, данный вариант может быть применим и в других клинических исследованиях различных групп, проводящих исследования на детях первого года жизни и старше.

Рабочая группа рассматривает созданные таблицы доз как эмпирическое и временное решение до тех пор, пока не будет разработан более рациональный, модифицированный метод дозирования, который будет учитывать онтогенез способности метаболизировать препараты и почечной функции благодаря внедрению биомаркеров функции экскреторных органов. Далее необходимо будет определить, обеспечивает ли этот метод более равномерное распределение препарата у пациентов всех возрастных категорий: от рождения до 36 месяцев. Данное исследование должно быть основано на систематическом изучении фармакокинетики противоопухолевых препаратов у детей первого года жизни и старше с применением популяционного фармакокинетического подхода.

Благодарность

Данное исследование было поддержано грантом U10CA180886 и фондом Святого Балдрика.

Конфликт интересов

Авторы не заявляют конфликта интересов.

Вспомогательная информация

Дополнительную информацию по данной статье можно найти онлайн.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gurney H. Dose calculation of anticancer drugs: a review of the current practice and introduction of an alternative. *J Clin Oncol* 1996;14(9):2590–11.
2. Goldsmith M.A., Slavik M., Carter S.K. Quantitative prediction of drug toxicity in humans from toxicology in small and large animals. *Cancer Res* 1975;35(5):1354–64.
3. Pinkel D. The use of body surface area as a criterion of drug dosage in cancer chemotherapy. *Cancer Res* 1958;18(7):853–6.
4. Baker S.D., Verweij J., Rowinsky E.K. et al. Role of body surface area in dosing of investigational anticancer agents in adults, 1991–2001. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(24):1883–8.
5. Ratain M.J. Body-surface area as a basis for dosing of anticancer agents: science, myth, or habit? *J Clin Oncol* 1998;16(7):2297–8.
6. Felici A., Verweij J., Sparreboom A. Dosing strategies for anticancer drugs: the good, the bad and body-surface area. *Eur J Cancer* 2002;38(13):1677–84.
7. Chatelut E., Puisse F. The scientific basis of body surface area-based dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2014;95(4):359–61.
8. Chatelut E., White-Koning M.L., Mathijssen R.H. et al. Dose banding as an alternative to body surface area-based dosing of chemotherapeutic agents. *Br J Cancer* 2012;107(7):1100–6.
9. Coppoletta J.M., Wölbach S.B. Body length and organ weights of infants and children. *Am J Pathol* 1932;9:55–70.
10. Bagatell R., Herzog C.E., Trippett T.M. et al. Pharmacokinetically guided phase 1 trial of the IGF-1 receptor antagonist RG1507 in children with recurrent or refractory solid tumors. *Clin Cancer Res* 2011;17(3):611–9.
11. Fox E., Maris J.M., Cohn S.L. et al. Pharmacokinetics of orally administered ABT-751 in children with neuroblastoma and other solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;66(4):737–43.
12. Kanamori M., Takahashi H., Echizen H. Developmental changes in the liver weight- and body weight-normalized clearance of theophylline, phenytoin and cyclosporine in children. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002;40(11):485–92.
13. Morgan E., Baum E., Breslow N., Takashima J., D'Angio G. Chemotherapy related toxicity in infants treated according to the Second National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* 1988;6(1):51–5.
14. Woods W.G., O'Leary M., Nesbit M.E. Life-threatening neuropathy and hepatotoxicity in infants during induction therapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1981;98(4):642–5.
15. Aperia A., Broberger O., Thodenius K., Zetterstrom R. Development of renal control of salt and fluid homeostasis during the first year of life. *Acta Paediatr* 1975;64(3):393–8.
16. Guignard J.P., Torrado A., Da Cunha O., Gautier E. Glomerular filtration rate in the first three weeks of life. *J Pediatr* 1975;87(2):268–72.
17. Kearns G.L. Pharmacogenetics and development: are infants and children at increased risk for adverse outcomes? *Curr Opin Pediatr* 1995;7(2):220–33.
18. Cresteil T. Onset of xenobiotic metabolism in children: toxicological implications. *Food Addit Contam* 1998;15(Suppl):45–51.
19. Upreti V.V., Wahlstrom J.L. Meta-analysis of hepatic cytochrome P450 ontogeny to underwrite the prediction of pediatric pharmacokinetics using physiologically based pharmacokinetic modeling. *J Clin Pharmacol* 2016;56:266–83.
20. Langholz B., Skolnik J.M., Barrett J.S. et al. Dactinomycin and vincristine toxicity in the treatment of childhood cancer: a retrospective study from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(2):252–7.

Статья поступила в редакцию: 15.10.2017. Принята в печать: 02.12.2017.

Article was received by the editorial staff: 15.10.2017. Accepted for publication: 02.12.2017.

Стандартизация подходов к раннему выявлению рисков у пациентов для эскалации терапии в детской гематологии-онкологии: сообщение рабочей группы по внедрению шкалы «РОСРИСК». Результаты анкетирования клиник России и модель организации помощи

Е.В. Копытова¹, И.И. Спичак^{1,2}, А. Агульник³, Е.А. Пристанскова⁴,
К.И. Киргизов^{4,5}, Е.В. Жуковская⁵, В.В. Лазарев⁶

¹ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница»; Россия, 454076, Челябинск, ул. Блюхера, 42а; ²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64; ³Детский исследовательский госпиталь Святого Иуды; США, 38105-2794, Теннесси, Мемфис, ул. Дэнни Томаса, 262; ⁴ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Ленинский просп., 117; ⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1; ⁶ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контактные данные: Ирина Ильинична Спичак irina_spichak@mail.ru

Дети с гематологическими и онкологическими заболеваниями находятся в группе риска по развитию внезапного ухудшения состояния. Необходимы четкие критерии и алгоритм действий персонала, позволяющие своевременно оказывать необходимую помощь этим пациентам, что имеет особое значение в условиях стационаров с ограниченными материальными и кадровыми ресурсами. В статье представлено обоснование необходимости внедрения унифицированного подхода к диагностике ситуаций, сопровождающихся ухудшением состояния больных в целях инициации соответствующих лечебных мероприятий (эскалация терапии, перевод в отделение интенсивной терапии и др.). Авторы представляют опыт организации наблюдения за пациентами согласно унифицированной шкале по определению ранних признаков опасности (Pediatric Early Warning Systems, PEWS), используемый американскими коллегами из Детского исследовательского госпиталя Святого Иуды (Мемфис, США). В целях внедрения подобной шкалы, учитывающей особенности организации помощи детям в России и странах СНГ, была создана междисциплинарная рабочая группа «РОСРИСК» (Распознавание опасных ситуаций для ранней инициации соответствующих клинических решений), которая провела анкетирование клиник России по вопросам инициации эскалации терапии и доступности специализированной помощи в рамках отделений интенсивной терапии. Результатом проведенного исследования стал вывод о необходимости внедрения системы «РОСРИСК» на уровне федеральных клинических рекомендаций, подготовленных от лица профессионального сообщества детских гематологов-онкологов и анестезиологов-реаниматологов.

Ключевые слова: дети, гематология-онкология, ранние признаки ухудшения состояния, анестезиология-реанимация

DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-1-17-33

**Standardization of approaches to early detection of risk patients for escalation of treatment in department of pediatric hematology and oncology: a report of the working group on the implementation of the scale "ROSRIK".
The results of the survey of the hospitals of Russia and the model of organization of care**

E.V. Kopytova¹, I.I. Spichak^{1,2}, A. Agulnik³, E.A. Pristanskova⁴,
K.I. Kirgizov^{4,5}, E.V. Zhukovskaya⁵, V.V. Lazarev⁶

¹Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital; 42a Blyukher St., Chelyabinsk, 454076, Russia; ²South-Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 64 Vorkovskogo St., Chelyabinsk, 454092, Russia; ³St. Jude Children's Research Hospital; 262 Danny Thomas Place, Memphis, Tennessee, 38105-2794, USA; ⁴Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Pros., Moscow, 117997, Russia; ⁵Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ⁶N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Children with hematological and oncological diseases are at risk for developing sudden deterioration of the clinical condition. Clear criteria and the algorithm for the actions of the staff are needed, allowing to provide necessary care to these patients in a timely manner, that has particular importance in hospitals with limited material and human resources. The article shows the need of introducing the unified approach

to the diagnosis of clinical deterioration of patients with the goal of initiating appropriate medical actions (escalation of therapy, transfer to the intensive care unit, etc.). The authors present experience in organizing patient follow-up according to the Pediatric Unified Early Warning (PEWS) scale used by American colleagues at the St. Jude Children's Research Hospital (Memphis, USA). With the aim of introducing such scale, taking into account the peculiarities of organization of children care in Russia and the CIS countries, interdisciplinary working group "ROSRIISK" (Recognition of dangerous situations for early initiation of appropriate clinical decisions was created), which conducted a survey of clinics in Russia on the issues of initiation, escalation of therapy, and availability of specialized care within intensive care units. The results of the conducted research was the conclusion about the necessity of introduction of system of "ROSRIISK" at the level of the Federal clinical recommendations, prepared by the professional community of children's hematologists-oncologists and anaesthesiologists.

Key words: children, hematology-oncology, early signs of deterioration, anesthesiology-resuscitation

Актуальность

Развитие детской гематологии-онкологии в России, как и в других странах, привело к значительному повышению доступности и качества специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями [1]. В России подавляющее большинство отделений детской гематологии и онкологии располагается на базе крупных многопрофильных клиник, что обеспечивает участие врачей различных специальностей в оказании диагностической и лечебной помощи [2]. Благодаря этому за последние десятилетия гематологические и онкологические заболевания перестали быть фатальными и перешли в разряд курабельных недугов. На сегодняшний день 8 из 10 детей, больных злокачественными заболеваниями, продолжают жить и выздоравливают [3, 4]. Современное лечение злокачественных новообразований у детей стало результатом создания междисциплинарной команды, в которой совместно с детскими гематологами и онкологами трудятся специалисты инфекционного контроля, анестезиологи-реаниматологи, трансфузиологи, педиатры, лучевые терапевты, детские хирурги, нейрохирурги, сосудистые хирурги, неврологи, гинекологи, эндокринологи и другие специалисты, необходимые больным на разных этапах пути к выздоровлению [5].

Пациенты с гематологическими и онкологическими заболеваниями при лечении находятся в группе высокого риска по развитию различных угрожающих жизни осложнений, таких как сепсис, дыхательная и сердечная недостаточность и др.

При лечении могут возникать неотложные состояния, связанные как с клиническими проявлениями заболевания, так и с отдельными осложнениями противоопухолевого лечения [6]. Ухудшение состояния ребенка может развиваться на любом из этапов программной терапии, что требует создания в медицинском учреждении оптимальных условий для своевременного распознавания данной ситуации и оказания квалифицированной и эффективной медицинской помощи. Эти состояния требуют немедленной эскалации лечения, так как несвоевременное начало тера-

пии может приводить к значимому ухудшению прогноза и удорожанию терапии.

Раннее выявление и купирование симптомов клинического ухудшения у пациентов детского возраста, находящихся на лечении в отделениях детской гематологии-онкологии, позволяет начинать проведение интенсивной терапии и реанимационных мероприятий своевременно, что в свою очередь может привести к сокращению сроков пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и снижению тяжести осложнений и общей летальности [7].

В целях улучшения и ускорения распознавания неотложных критических состояний сегодня все активнее используется балльная шкала, которая формализует процесс и способствует четкому определению показаний к той или иной эскалации терапии (интенсификация лечения в отделении детской гематологии-онкологии, перевод в отделение интенсивной терапии и др.) [8]. Необходимыми условиями внедрения для такой шкалы являются простота использования в стационарах любого уровня и возможность анализа результатов применения. Одна из систем по определению ранних признаков опасности (Pediatric Early Warning Systems, PEWS), разработанных для детей в Детском исследовательском госпитале Святого Иуды (Мемфис, США), зарекомендовала себя как эффективный инструмент улучшения конечных результатов лечения у детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями. Общей целью внедрения PEWS было своевременное определение признаков ухудшения состояния, являющихся сигналом для эскалации терапии и перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Система PEWS состоит из 2 основных компонентов — шкалы по оценке тяжести состояния пациента и алгоритма действий при выявлении разных критериев ухудшения самочувствия. При внедрении PEWS в практику онкогематологических стационаров в разных странах мира шкала была неизменна, а алгоритм адаптировался в соответствии с потребностями и возможностями конкретного учреждения. В настоящее время в России не существует подобных шкал и алгоритмов в многопрофильных детских больницах, что зачастую определяет своевременность и качество оценки

тяжести состояния ребенка на основе учета признаков ухудшения состояния. Это затягивает время для принятия решения об эскалации терапии и переводе в ОРИТ. С этой проблемой сталкиваются не только отделения детской гематологии и онкологии, но и все другие подразделения многопрофильных детских стационаров. Больные дети могут быстро развивать критические состояния, особенно в период нейтропении, разворачивают клинику угрожающих жизни осложнений исподволь, внезапно и быстро декомпенсируют. Зачастую правильная и своевременная оценка состояния, выявление пациентов, нуждающихся в экстренной синдромальной медицинской помощи, определяют исход заболевания в целом, поэтому вопросы диагностики и трактовки состояния больных в нестабильном и критическом состоянии являются крайне актуальными [9–14].

Существуют разные шкалы и алгоритмы по определению тяжести состояния пациента. Названная ранее система PEWS была внедрена в нескольких странах — США, Канаде, странах Латинской Америки и др. для диагностики ранних угрожающих состояний в детской гематологии и онкологии [10]. Несомненным плюсом данной системы является возможность изменения алгоритма в соответствии с объективными условиями клиники. Благодаря этому шкала и алгоритм, которые были успешно внедрены для онкологических и гематологических пациентов в Детском исследовательском госпитале Святого Иуды, стали активно и не менее успешно использоваться в многопрофильных клиниках.

В рамках сотрудничества между Национальным обществом детских гематологов и онкологов и Детским исследовательским госпиталем Святого Иуды была сформирована рабочая группа по внедрению шкалы «РОСРИСК» (Распознавание опасных ситуаций для ранней инициации соответствующих клинических решений) и алгоритма действий медицинского персонала при ухудшении состояния ребенка. В задачу группы входит анализ текущей ситуации, формирование перечня основных проблем, пробное внедрение доступных шкал и алгоритмов, анализ эффективности их внедрения и формирование национальных клинических рекомендаций. В состав рабочей группы вошли врачи-анестезиологи-реаниматологи и детские гематологи и онкологи.

Главной целью рабочей группы является улучшение общих результатов терапии детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями благодаря уменьшению летальности и других негативных последствий осложнений лечения основного заболевания.

Рабочая группа выполнила точный перевод шкалы, сопутствующих таблиц и примера алгоритма для опубликования и широкого обсуждения заинтересованными сторонами. Одним из следующих этапов претворения в жизнь плана действий рабочей группы

стало проведенное анкетирование центров и отделений детской гематологии-онкологии. Результаты исследования представлены в данной статье.

Материалы и методы

Для формирования информации об основных особенностях наблюдения пациентов и необходимости внедрения проекта «РОСРИСК» на территории России выполнено анкетирование центров и отделений детской гематологии-онкологии. Предложение об участии в опросе было разослано 86 центрам и отделениям, оказывающим специализированную медицинскую помощь детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями. Анкеты рассылались в адрес руководителей подразделений и главных специалистов детских гематологов и онкологов. Ответ был получен из 30 (35 %) клиник (рис. 1).

Рабочей группой была переведена и адаптирована шкала «РОСРИСК», которая является объективным инструментом, позволяющим оценить статус больного, идентифицировать пациентов, подверженных риску по ухудшению состояния, и по результатам объективного анализа позволяет принять решение о том или ином действии согласно принятому в клинике алгоритму (табл. 1).

Шкала представляет собой балльную систему оценки неврологического статуса, состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем с учетом возраста с последующим изменением тактики ведения пациента. Учитывается также беспокойность родственников и медицинского персонала изменением состояния ребенка. Данная шкала применима ко всем многопрофильным детским учреждениям.

Шкалы PEWS и предлагаемая «РОСРИСК» состоят из 2 основных частей — самой шкалы, представленной выше, и алгоритма эскалации терапии, который может различаться в зависимости от клиники. Необходимо отметить, что данная шкала и алгоритм разработаны для госпитализированных пациентов. В зависимости от принятого в клинике порядка оценки по данной шкале может проводить как врач, так и медицинская сестра. Состояние пациента оценивается по следующему алгоритму.

1. Задается частота оценки состояния пациента, как правило, больной в стабильном состоянии оценивается 1 раз в 4 ч. Обычно это выполняет медицинская сестра.

2. Оценка витальных показателей проводится по шкале из табл. 1, причем показатели ЧСС и ЧДД оцениваются в зависимости от возрастных показателей (табл. 2 и 3).

3. Оценка цвета кожных покровов, дыхательных усилий, неврологического статуса, потребности в кислороде и сердечного ритма пациента.

4. Можно добавить 1 балл к общей оценке при беспокойстве родственников и/или со стороны меди-

Опросник по проекту

«Распознавание опасных ситуаций для ранней инициации соответствующих клинических решений («РОСПРИСК»)»

Благодарим Вас за участие!

1. Регион (город):
2. Медицинское учреждение:
3. Отделение:
4. Специальность врача, заполнившего анкету:
5. Укажите общее количество коек в вашей медицинской организации:
6. Укажите число поступивших пациентов (первичных и повторных) в 2016 г.: _____
7. Данные о реанимационных койках в учреждении для детей:
 - койки в составе специализированного отделения детской реанимации и интенсивной терапии
 - в составе общей реанимации (для центров детской гематологии-онкологии, работающих в структуре онкодиспансеров/научно-исследовательских институтов, где отделение реанимации и интенсивной терапии обслуживает весь контингент больных)
 - в составе отделения детской гематологии-онкологии
 - палата интенсивной терапии (ПИТ) в составе отделения детской гематологии-онкологии
 - иное, укажите: _____
8. Укажите количество обозначенных выше коек:
9. Имеются ли в учреждении специализированные реанимационные койки для детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями: да / нет
10. Если есть, укажите их количество: _____
11. Укажите число пациентов, переведенных в ОРИТ (на реанимационные койки) в 2016 г.: _____
12. Детские гематологические койки в учреждении:
 - количество гематологических коек
 - в составе отделения гематологии-онкологии
 - в составе иного отделения (какого?)
 - нет
13. Детские онкологические койки в учреждении:
 - количество онкологических коек
 - в составе отделения гематологии-онкологии
 - в составе иного отделения (какого?)
 - нет
14. Кто оказывает помощь детям в ПИТ:
 - врачи-гематологи
 - врачи-детские онкологи
 - реаниматологи-анестезиологи
15. Укажите сколько пациентов приходится на одну медицинскую сестру в отделении детской гематологии-онкологии: _____
16. Врачи каких специальностей наблюдают пациентов в отделении детской гематологии-онкологии (на гематологических и/или онкологических койках) «по дежурству»:
 - педиатр
 - гематолог
 - детский онколог
 - иное, укажите: _____

17. В каких отделениях вашего стационара проводится вазопрессорная терапия:
 - только в отделении реанимации/ПИТ
 - в других отделениях, включая отделение детской гематологии-онкологии
 - в отделениях (на койках) трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (при наличии таковых)
18. Наличие в отделении гематологии-онкологии нижеперечисленного оборудования (указать количество):
 - прикроватный монитор:
 - пульсоксиметр:
 - инфузоматы, инъектоматы
19. Проводится ли мониторинг (оценка общего состояния ребенка, измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД), сатурации O_2 , температуры тела) пациентов медицинскими сестрами:
 - да / нет
 - только пациентов в тяжелом состоянии
20. Возможно ли наблюдение за пациентом врачом-реаниматологом в отделении, до перевода в реанимацию: да / нет
21. Кратко перечислите показания для перевода в отделение реанимации:
 - нарушение сознания, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)
 - отек головного мозга
 - острая дыхательная недостаточность
 - острая сердечная недостаточность, недостаточность кровообращения
 - острая почечная недостаточность
 - острая печеночная недостаточность
 - острые нарушения сердечного ритма
 - диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВСК)
 - анафилактический шок, анафилактоидные реакции
 - синдром гиперлейкоцитоза
 - синдром компрессии спинного мозга
 - синдром сдавления верхней полой вены / синдром новообразования средостения
 - сепсис, септический шок
 - агранулоцитоз, фебрильная нейтропения
 - тяжелые электролитные нарушения
 - осложнения анестезии и/или постановки центрального венозного катетера (ЦВК)
 - послеоперационный период
 - коррекция нутритивной недостаточности, злокачественная кахексия
 - острый панкреатит, панкреатопатия
 - иммуносупрессивная терапия антитимоцитарным глобулином (АТГ)
 - прогрессирующее ухудшение состояния ребенка
 - другое (укажите) _____

Рис. 1. Опросник по проекту РОСПИСК

**Questionnaire on the project
«Recognition of dangerous situations for early initiation of appropriate clinical decisions (ROSRIK)»**

Thank you for participating!

1. Region (city):
2. Healthcare organization:
3. Department:
4. The specialty of the physician who completed the questionnaire:
5. Specify the total number of beds in your healthcare organization:
6. Specify the number of patients (primary and recurrent) in 2016: _____
7. Data on intensive care beds in the organization for children:
 - bed in specialized pediatric intensive care unit
 - as part of the overall intensive care (for centers of pediatric hematology and oncology, working in the structure of dispensaries/research institutes, where intensive care unit (ICU) serves all patients)
 - as part of the department of pediatric hematology and oncology
 - intensive treatment ward as part of the department of pediatric hematology and oncology
 - other, point: _____
8. Specify the number of beds marked above:
9. Availability of specialized intensive care beds for children with hematological and oncological diseases: Yes / No
10. If yes, specify the number:
11. Specify the number of patients transferred to the intensive care beds in 2016: _____
12. Children's hematology bed at the institution:
 - the number of hematology beds
 - as part of the department of pediatric hematology and oncology
 - as part of another department (which one?)
 - no
13. Pediatric oncology beds in the institution:
 - the number of oncology beds
 - as part of the department of pediatric hematology and oncology
 - as part of another department (which one?)
 - no
14. Who assists children in ICU:
 - hematologists
 - pediatric oncologists
 - anesthesiologists
15. Specify how many patients per nurse in the department of pediatric hematology and oncology: _____
16. Doctors of what specialties see patients in the department of pediatric hematology and oncology (hematology and/or oncology beds) «on duty»:
 - pediatrician
 - hematologist
 - pediatric oncologist
 - other, point: _____

17. In what departments of your institution vasopressor therapy is administered:
 - only in ICU
 - in other departments, including department of pediatric hematology and oncology
 - in departments of hematopoietic stem cell transplantation (if any)
18. The presence in the department of hematology and oncology the following equipment (specify the number):
 - bedside monitor:
 - pulse oximeter:
 - infusion pumps, injector pumps
19. Is there monitoring (evaluation of the general condition of the child, measurement of heart rate (HR), blood pressure (BP), O2 saturation, body temperature) of patients carried out by nurses:
 - yes / no
 - only for patients in a serious condition
20. Is it possible to monitor the patient by resuscitator-specialist in the department, before transfer to the intensive care unit: yes / no
21. Briefly list the indications for transfer to intensive care unit:
 - disturbance of consciousness, acute cerebrovascular accident (CVA)
 - brain edema
 - acute respiratory failure
 - acute heart failure, circulatory failure
 - acute renal failure
 - acute hepatic failure
 - acute heart rhythm disorders
 - disseminated intravascular coagulation (DIC)
 - anaphylactic shock, anaphylactoid reactions
 - syndrome of hyperleukocytosis
 - syndrome of spinal cord compression
 - syndrome of compression of superior Vena cava / of syndrome neoplasms of the mediastinum
 - sepsis, septic shock
 - agranulocytosis, febrile neutropenia
 - severe electrolyte disorders
 - complications of anesthesia and/or placing Central venous catheters (cvc)
 - postoperative period
 - correction of malnutrition, malignant cachexia
 - acute pancreatitis, pancreatopathy
 - immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin (ATG)
 - progressive deterioration of the child
 - other (point) _____

Fig. 1. Questionnaire for the project ROSRISK

Таблица 1. Шкала «РОСПРИСК»

Характеристика \ Балл	0	1	2	3	Балл
Поведение/неврологические симптомы	- Игра/сон не нарушены - Уровень тревожности, характерный для пациента	Сонный, когда его не беспокоят (ориентирован, если побеспокоить, но когда снова засыпает)	- Плаксивый, тяжело успокоить - Увеличение числа судорог относительно типичной для пациента картины	- Вялый, спутанное сознание, пассивный - Сниженный ответ на болевой раздражитель - Длительные или частые судороги - Асимметрия зрачков или вялая реакция на свет	
Сердечно-сосудистые симптомы	- ЧСС в норме - Цвет кожных покровов обычный для пациента - Симптом бледного пятна ≤ 2 с	- Легкая тахикардия - Бледность кожных покровов - Симптом бледного пятна 3 с - Переменяющийся эктопический ритм или нарушение ритма (не вновь возникшее)	- Умеренная тахикардия - Серость кожных покровов - Симптом бледного пятна 4–5 с	- Тяжелая тахикардия - Появление брадикардии - Серость кожных покровов или мраморность - Вновь возникший/увеличившийся эктопический ритм, нарушение сердечного ритма или блокада сердца - Симптом бледного пятна > 5 с	
Дыхательные симптомы	- Частота дыхательных движений (ЧДД) в норме - Нет признаков дыхательной недостаточности	- Легкое тахипноэ - Небольшое усиление работы дыхательной мускулатуры (втяжение уступчивых мест грудной клетки, раздувание крыльев носа) - Подача кислорода < 5 л через маску - Легкая десатурация (SpO₂ < 95 %)* - Переменяющиеся апноэ, саморазрешающиеся	- Умеренное тахипноэ - Умеренное усиление работы дыхательной мускулатуры (втяжение уступчивых мест, раздувание крыльев носа, использование вспомогательной мускулатуры, шумное дыхание) - Подача кислорода > 5 л или ≤ 10 л через маску - Умеренная десатурация (SpO₂ < 90 %)* - Апноэ, требующее смены позиции или стимуляции - Ингаляции каждые 1–2 ч	- Тяжелое тахипноэ - Брадипноэ - Выраженное усиление работы дыхательной мускулатуры (движения головой, парадоксальное дыхание) - Дотация кислорода > 10 л через маску или не реагирует - Ингаляции каждые 30 мин – 1 ч - Тяжелая десатурация (SpO₂ < 85 %)* - Рефрактерное апноэ	
Беспокойство персонала о состоянии ребенка	Персонал обеспокоен (при наличии к общей оценке добавляется 1 балл)				
Беспокойство родителей о состоянии ребенка	Родители обеспокоены или отсутствуют в палате (при наличии к общей оценке добавляется 1 балл)				
Общий балл					

Примечание. * — в случае, если начальный уровень сатурации принимается за 99–100 %.

цинского персонала по поводу ухудшения состояния ребенка.

5. Баллы суммируются.

6. С учетом оценки выбирается алгоритм дальнейших действий медицинского персонала.

Алгоритм может быть различным для каждого из медицинских учреждений, его можно легко изменять в зависимости от структуры и других объективных характеристик клиники. Рабочая группа на основе анкетирования и опыта внедрения предлагает алгоритм, используемый в Детской больнице Бостона как пример возможного подхода к логистике пациента (представлен на рис. 2). В зависимости от оценки мы

даем результат — чем выше балл, тем хуже состояние больного.

Все эпизоды ухудшения состояния и проводимые мероприятия описываются в истории болезни пациента. После того, как произведена оценка состояния ребенка в соответствии со шкалой, должен быть разработан план оказания помощи для конкретного больного.

Результаты анкетирования

Анкеты были разосланы в 86 центров и отделений детской гематологии-онкологии, из них участие в опросе приняли 30 (35 %).

Table 1. Scale "ROSRISK"

Point Indicator	0	1	2	3	Score
Behavior/ neurological symptoms	• Play/sleep is not disturbed • The level of anxiety typical for the patient	• Sleepy when not to bother (oriented it roubled, but falls asleep when by himself)	• Whiny, hard to soothe • Increase of the number of seizures relative to a typical patient condition	• Lethargic, confused, passive • Reduced response to pain stimulus • Prolonged or frequent seizures • Asymmetry of the pupils or sluggish reaction to the light	
Cardio-vascular symptoms	• Normal heart rate • The skin color is typical for the patient • Symptom of pale spot ≤ 2 s	• Slight tachycardia • Pale skin • Symptom of pale spot > 3 s • Alternating ectopic beat or rhythm (not newly formed)	• Moderate tachycardia • Dullness of the skin • Symptom of pale spot 4–5 s	• Severe tachycardia • The appearance of bradycardia • Dullness of the skin or marbling • The newly established/increased ectopic rhythm, heart rhythm disturbance or heart block • Symptom of pale spot > 5 s	
Respiratory symptoms	• Normal breath frequency • No signs of respiratory distress	• Slight tachypnea • Mall increased work of respiratory muscles (retraction of compliant places of thorax, inflating of wings of the nose) • Oxygen < 5 l via mask • Slight desaturation (SpO₂ < 95 %)* • Intermittnet apnea, self-improving	• Moderate tachypnea • Mall increased work of respiratory muscles (retraction of compliant places, inflating of wings of the nose, use of accessory muscles, noisy breathing) • Oxygen > 5 l or ≤ 10 l via mask • Moderate desaturation (SpO₂ < 90 %)* • Apnea, requiring change of position or stimulation • Inhalations every 1–2 h	• Severe tachypnea • Bradypnea • Expressed increased work of respiratory muscles (head movements, paradoxacl breathing) • Donation of oxygen > 10 l via mask or not responding • Inhalations every 30 min – 1 h • Severe desaturation (SpO₂ < 85 %)* • Refractory apnea	
Anxiety of the staff about the child	The staff is concerned (in the presence 1 point is added to the total score)				
Anxiety of the parents about the child	Parents are concerned or absent (in the presence 1 point is added to the total score)				
Total score					

Note. * – if the initial saturation level is taken to be 99–100 %.

Величина коечного фонда в опрошенных медицинских организациях была от 234 до 858 коек, в среднем – 524 койки, что соотносится с многопрофильным детским стационаром II или III уровня. Количество детских гематологических коек в стационарах составляло от 3 до 40, в среднем – 15, детские онкологические койки в данных стационарах представлены в количестве от 4 до 60, в среднем – 26. При этом специализированные подразделения занимаются лечением пациентов только одного (гематологического или детского онкологического) профиля или двумя профилями сразу. Так, в 2 (6,7 %) стационарах есть отделения гематологии, а онкологические кой-

ки для детей находятся в хирургическом отделении, по 1 (3,3 %) клинике имеют койки только одного профиля – гематологические или онкологические, в остальных 26 (86,7 %) медицинских организациях есть и онкологические, и гематологические койки в составе одного подразделения – онкогематологии или отделений детской онкологии и гематологии.

За 2016 г. на онкологические и гематологические койки в клиниках, участвовавших в опросе, было произведено 20 673 госпитализации, в ходе которых пациенты детского возраста со злокачественными новообразованиями и заболеваниями крови получили специализированную, в том числе и высокотехно-

Таблица 2. Возрастные показатели ЧСС и их отклонения в зависимости от тяжести состояния ребенка

Возраст	ЧСС			
	Норма	Легкое отклонение, 1 балл	Среднее отклонение, 2 балла	Тяжелое отклонение, 3 балла
< 3 месяцев	119–164	165–171	172–186	≥ 187
3–5 месяцев	114–159	160–167	168–182	≥ 183
6–8 месяцев	110–156	157–163	164–178	≥ 179
9–11 месяцев	107–153	154–160	161–176	≥ 177
12–17 месяцев	103–149	150–157	158–173	≥ 174
18–23 месяца	98–146	147–154	155–170	≥ 171
2 года	93–142	143–150	151–167	≥ 168
3 года	88–138	139–146	147–164	≥ 165
4–5 лет	83–134	135–142	143–161	≥ 162
6–7 лет	77–128	129–137	138–155	≥ 156
8–11 лет	72–120	121–129	130–147	≥ 148
12–14 лет	66–112	113–121	122–138	≥ 139
15–18 лет	62–107	108–115	116–132	≥ 133
> 18 лет	51–100	101–110	111–129	≥ 130

Table 2. Age heart rate and their deviations depending on the severity of the condition of the child

Age	Heart rate			
	Normal	Slight deviation, 1 point	Average deviation, 2 points	Severe deviation, 3 points
< 3 months	119–164	165–171	172–186	≥ 187
3–5 months	114–159	160–167	168–182	≥ 183
6–8 months	110–156	157–163	164–178	≥ 179
9–11 months	107–153	154–160	161–176	≥ 177
12–17 months	103–149	150–157	158–173	≥ 174
18–23 months	98–146	147–154	155–170	≥ 171
2 years	93–142	143–150	151–167	≥ 168
3 years	88–138	139–146	147–164	≥ 165
4–5 years	83–134	135–142	143–161	≥ 162
6–7 years	77–128	129–137	138–155	≥ 156
8–11 years	72–120	121–129	130–147	≥ 148
12–14 years	66–112	113–121	122–138	≥ 139
15–18 years	62–107	108–115	116–132	≥ 133
> 18 years	51–100	101–110	111–129	≥ 130

Таблица 3. Возрастные показатели ЧДД и их отклонения в зависимости от тяжести состояния ребенка

Возраст	ЧДД			
	Норма	Легкое отклонение, 1 балл	Среднее отклонение, 2 балла	Тяжелое отклонение, 3 балла
< 3 месяцев	30–56	57–62	63–76	≥ 77
3–5 месяцев	28–52	53–58	59–71	≥ 72
6–8 месяцев	26–49	50–54	55–67	≥ 68
9–11 месяцев	24–46	47–51	52–63	≥ 64
12–17 месяцев	23–43	44–48	49–60	≥ 61
18–23 месяца	21–40	41–45	46–57	≥ 58
2 года	20–37	38–42	43–54	≥ 55
3 года	19–35	36–40	41–52	≥ 53
4–5 лет	18–33	34–37	38–50	≥ 51
6–7 лет	17–31	32–35	36–46	≥ 47
8–11 лет	16–28	29–31	32–41	≥ 42
12–14 лет	15–25	26–28	29–35	≥ 36
15–18 лет	14–23	24–26	27–32	≥ 32
> 18 лет	12–20	21–24	25–29	≥ 30

Table 3. Age indicators of breath frequency and their deviations depending on the severity of the condition of the child

Age	Breath frequency			
	Normal	Slight deviation, 1 point	Average deviation, 2 points	Severe deviation, 3 points
< 3 months	30–56	57–62	63–76	≥ 77
3–5 months	28–52	53–58	59–71	≥ 72
6–8 months	26–49	50–54	55–67	≥ 68
9–11 months	24–46	47–51	52–63	≥ 64
12–17 months	23–43	44–48	49–60	≥ 61
18–23 months	21–40	41–45	46–57	≥ 58
2 years	20–37	38–42	43–54	≥ 55
3 years	19–35	36–40	41–52	≥ 53
4–5 years	18–33	34–37	38–50	≥ 51
6–7 years	17–31	32–35	36–46	≥ 47
8–11 years	16–28	29–31	32–41	≥ 42
12–14 years	15–25	26–28	29–35	≥ 36
15–18 years	14–23	24–26	27–32	≥ 32
> 18 years	12–20	21–24	25–29	≥ 30

гичную медицинскую помощь, из них в проведении интенсивной терапии или реанимационных мероприятий в условиях ОРИТ нуждались 1337 детей, что составило 6,5 %.

В ночное время и в выходные дни в отделениях детской гематологии-онкологии пациентов наблюдают врачи различных специальностей (табл. 4)

При этом только в 8 (26,7 %) клиниках врачи-специалисты наблюдают по дежурству специализированные подразделения, а в остальных в зону ответственности входят подразделения других профилей. В 12 (41,4 %) медицинских организациях дежурит 1 врач на все соматические койки педиатрического профиля, в число которых входят гематологические и онкологические.

На 1 медицинскую сестру в подразделениях детской онкологии и гематологии приходится от 4 до 20 больных, средняя нагрузка в смену составляет около 11–12 пациентов.

В подавляющем большинстве клиник имеется оборудование и обученный персонал для мониторинга витальных функций (оценка общего состояния ребенка, измерение ЧСС, АД, сатурации O_2 , температуры тела). В оснащении всех отделений гематологии-онкологии имеется необходимое оборудование для проведения мониторинга и интенсивной терапии пациентов: прикроватные мониторы, пульсоксиметры, инфузоматы, инъектоматы.

В 27 (90 %) стационарах обеспечен мониторинг витальных функций у пациентов в тяжелом состоянии, лишь 3 (10 %) учреждения пока не имеют такой возможности. Осмотр и динамическое наблюдение за больным врачом-анестезиологом-реаниматологом в отделении гематологии-онкологии до решения вопроса о переводе в ОРИТ возможны только в 27 (90 %) из принявших участие в опросе клиниках.

Терапия вазопрессорами, инотропная поддержка проводится только в ОРИТ или ПИТ в 18 (60 %) учреждениях, ОРИТ/ПИТ и в отделениях гематологии и онкологии – в 9 (30 %) клиниках, в 2 (6,7 %) – в ОРИТ/ПИТ и в отделениях трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

В 13 (43,3 %) из опрошенных клиник развернуты выделенные специализированные реанимационные койки для детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, а 6 (20 %) учреждений с наиболее многочисленным коечным фондом имеют специализированное ОРИТ и/или ПИТ в составе отделения детской гематологии/онкологии; в 7 (23,3 %) больницах при необходимости используются койки в составе общей реанимации, в 2 (6,7 %) клиниках – реанимационные койки в составе отделения детской гематологии-онкологии; 2 (6,7 %) клиники имеют ПИТ в составе отделения детской гематологии-онкологии и имеют возможность пользоваться общей реанимацией.

Из 5 стационаров, имеющих ПИТ в составе отделения детской гематологии-онкологии, пациенты обслуживаются только анестезиологами-реаниматологами в 1 клинике, в 2 помощь оказывается анестезиологами-реаниматологами днем, а по дежурству – врачами-гематологами и детскими онкологами, еще в 2 – только гематологами и детскими онкологами без участия реаниматологов.

При опросе представители клиник называли наиболее частые основания для перевода пациента на реанимационную койку (рис. 3).

В 1 (3,4 %) из опрошенных клиник показаниями для перевода в ОРИТ также являются: необходимость проведения гемодиализа, острый тромбоз глубоких вен, лечение хронической боли, форсированный диурез, острые психические расстройства и эпилептический синдром.

Обсуждение

Проведенный анализ организации реанимационной помощи детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями показал, что оборудование, необходимое для осуществления мониторинга витальных функций в условиях отделений детской гематологии и онкологии, имеется во всех опрошенных клиниках.

В большинстве российских клиник нестабильных пациентов данной категории в ночное время и в выходные дни наблюдают врачи-педиатры, которые в это же время курируют детей в других подразделениях медицинских организаций, что требует объективизации данных о том, какие больные подлежат контролю.

В наблюдении нестабильных пациентов принимают участие врачи различных специальностей и с разным объемом подготовки, что требует стандартизации критериев отбора больных для интенсивного наблюдения. Понятно, что в таком случае врачам требуется функциональный и простой в использовании инструмент, позволяющий не пропустить момент, когда состояние ребенка начинает ухудшаться.

Анализ данных анкетирования показывает, что в детских гематологических и онкологических отделениях и центрах России в работе с пациентами активное участие принимают медицинские сестры. При этом число больных под наблюдением чаще превышает рекомендованное, что требует объективизации и стандартизации процесса контроля с активным включением в него не только врачебного персонала, но и специалистов среднего медицинского звена.

Кроме того, очевидно, что при существующей практике ряд критических состояний может быть выявлен несвоевременно. Запоздавшая диагностика критических состояний может приводить к значительному снижению эффективности лечения с выте-



Рис. 2. Алгоритм действий медицинского персонала при ухудшении состояния ребенка

Таблица 4. Специалисты, наблюдающие детей в отделениях детской гематологии-онкологии во время дежурства

Специалисты	Количество медицинских организаций	%
Педиатры	12	40
Гематологи или детские онкологи	6	20
Педиатры или гематологи	4	13,3
Педиатры, гематологи или детские онкологи	3	10
Детские онкологи	2	6,7
Реаниматологи	2	6,7
Гематологи	1	3,3

Table 4. Specialists, watching children in the department of pediatric hematology and oncology while on duty

Specialists	Number of medical institutions	%
Pediatricians	12	40
Hematologists or pediatric oncologists	6	20
Pediatricians or hematologists	4	13.3
Pediatricians, hematologists or pediatric oncologists	3	10
Pediatric oncologists	2	6.7
Resuscitators	2	6.7
Hematologists	1	3.3

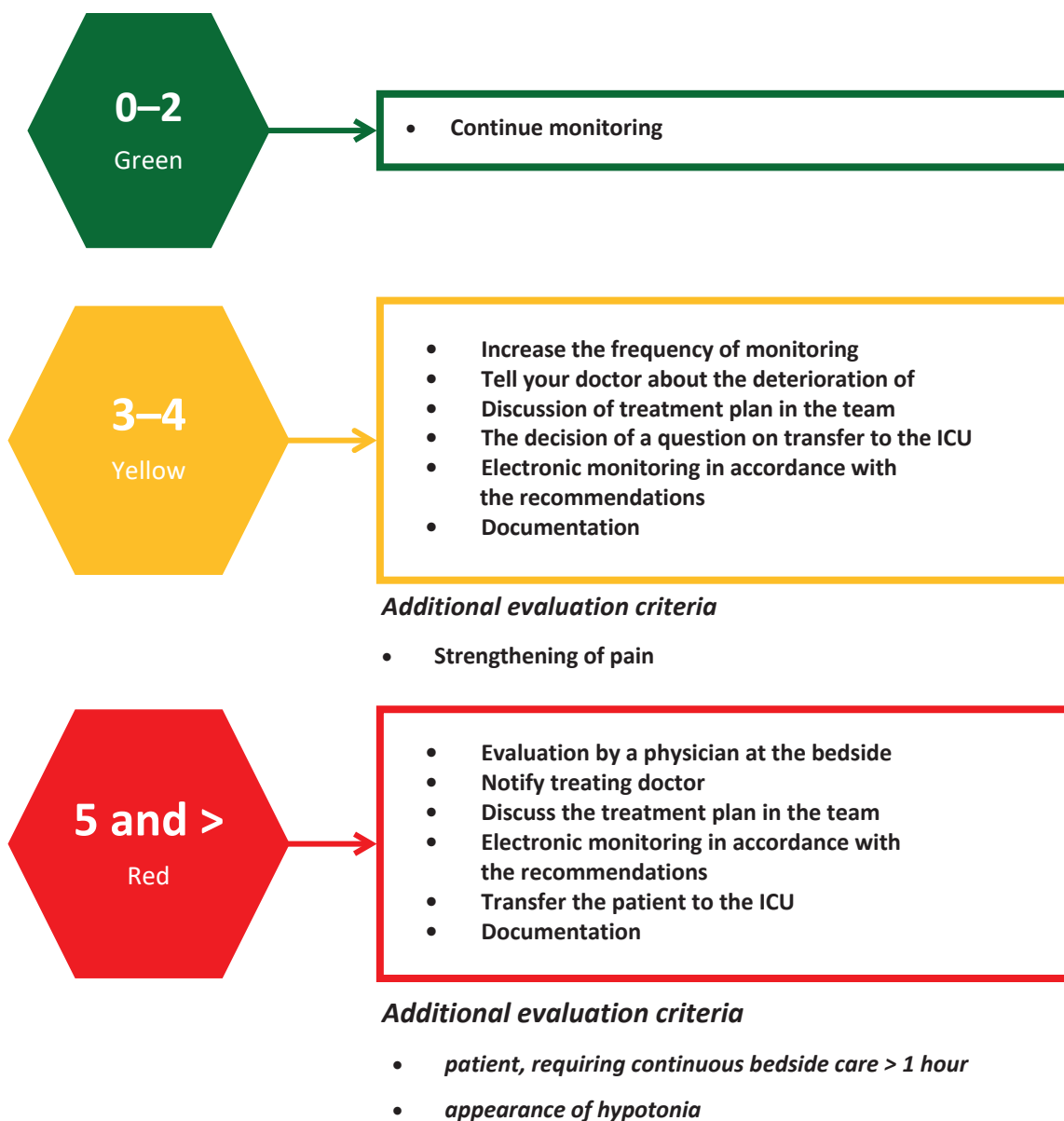


Fig. 2. Algorithm of actions of medical personnel in case of worsening of the child's condition

кающими из этого увеличением его стоимости и продолжительности. С другой стороны, в подавляющем числе клиник имеется возможность вызова врачей-анестезиологов-реаниматологов, но для этого необходимо иметь четкие показания.

Особый акцент необходимо сделать на том, что данный подход позволяет улучшить результаты лечения в условиях ограниченного кадрового ресурса путем упрощения наблюдения за пациентами и своевременного привлечения специалистов в области интенсивной терапии.

С этой целью возможно внедрение шкалы и различных вариантов алгоритма «РОСПРИСК», что позволит использовать ее не только в отделениях детской гематологии-онкологии, но и в других подразделениях многопрофильных стационаров.

Выводы

Деятельность рабочей группы показала необходимость создания русской версии Шкалы ранней диагностики критических состояний у детей и разработки стандартных тактических алгоритмов при разных формах организации наблюдения за пациентами в медицинских организациях.

В настоящее время в нашей стране сформировались необходимые предпосылки и условия для внедрения подобной шкалы и алгоритмов.

Внедрение шкалы «РОСПРИСК» позволит добиться своевременной и качественной интенсификации терапевтических мер при развитии критических состояний, возникающих у детей во время госпитализации по поводу онкологических и гематологических заболеваний благодаря стандартизации при наблюдении за ними.

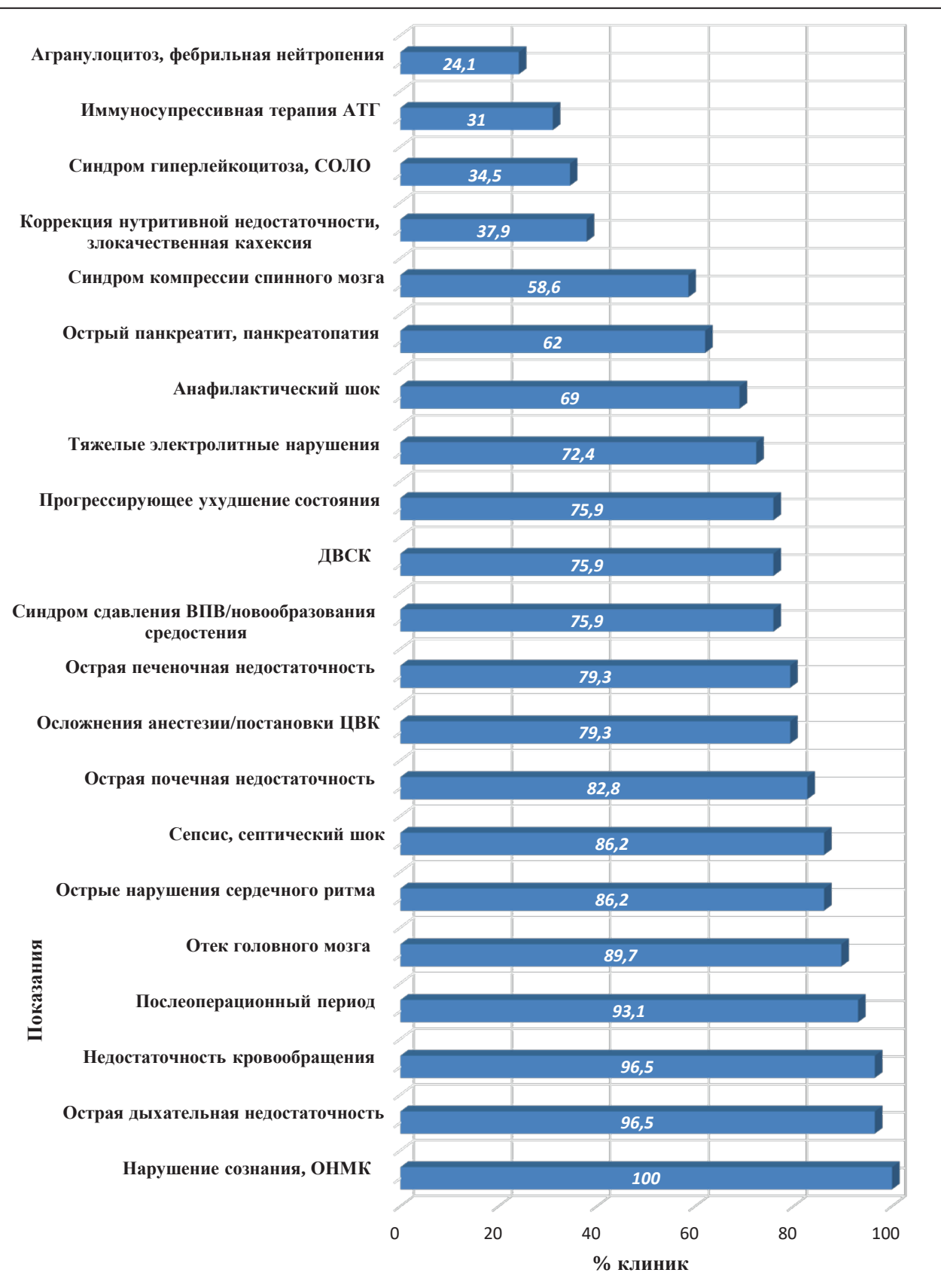


Рис. 3. Показания для перевода пациентов в ОРИТ (СОЛО — синдром острого лизиса опухоли, ВПВ — верхняя полая вена)

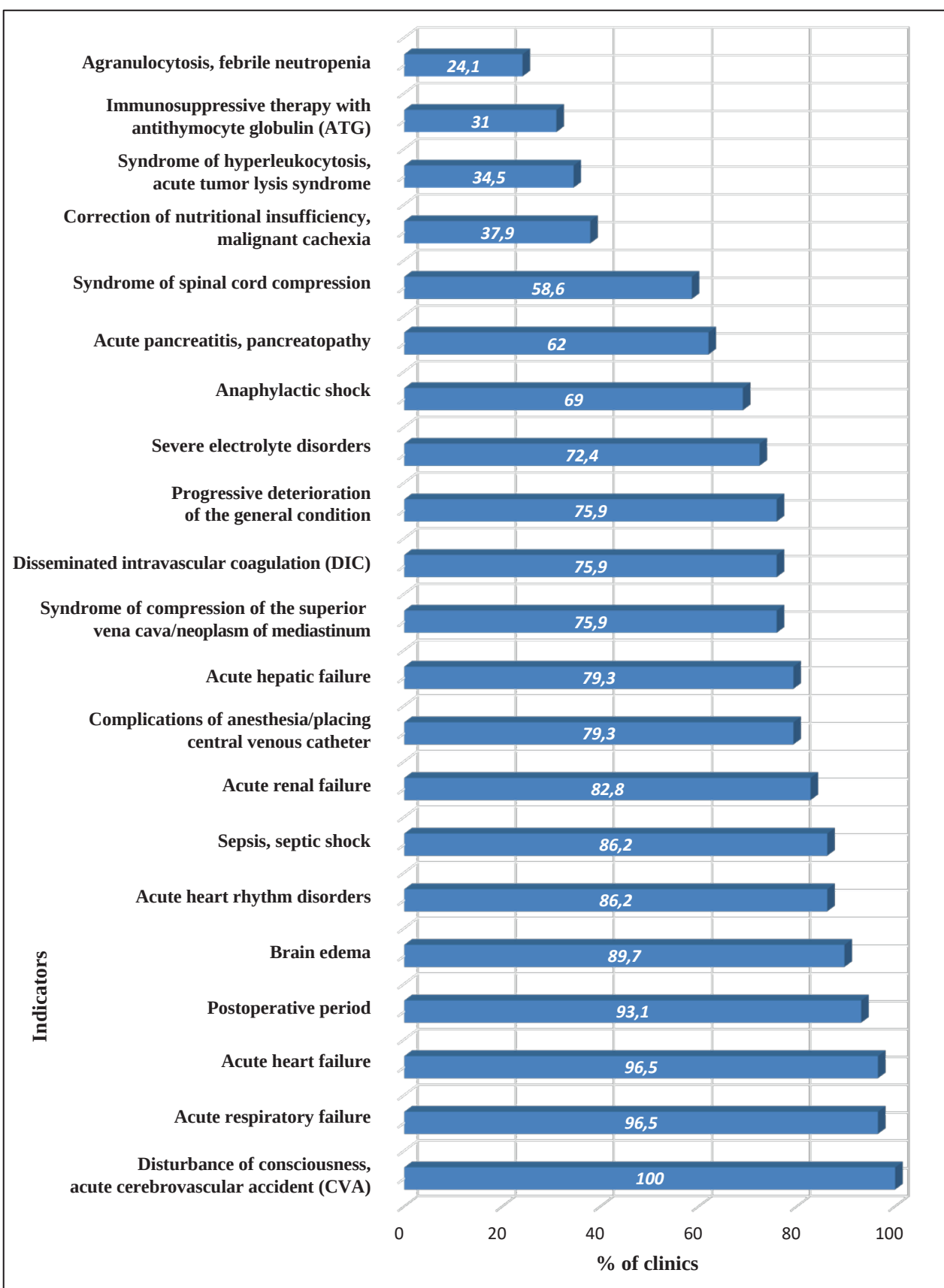


Fig. 3. Indications for the transfer of patients to the ICU (COJO — acute lysis of the tumor, BИB — upper vena cava)

Таким образом, адаптированные варианты шкалы и алгоритма «РОСРИСК» позволят более четко оценивать состояние пациента и своевременно принимать необходимые меры, что в свою очередь приведет к снижению тяжести и числа осложнений, сокращению сроков пребывания детей в ОРИТ и доли летальных исходов.

Следующим шагом рабочей группы по внедрению шкалы «РОСРИСК» будет пробное внедрение в клиниках России с последующим выпуском федеральных клинических рекомендаций.

Благодарность

Рабочая группа выражает признательность всем коллегам, принимавшим участие в переводе и обсуждении шкалы и алгоритмов, а также всем центрам и отделениям, ответившим на вопросы анкеты, а именно:

БУ «Окружная клиническая детская больница», ХМАО, Нижневартовск

БУЗ ВО «Вологодская областная детская клиническая больница»

БУЗ УР «РДКБ МЗ УР», Ижевск

ГАУЗ АО «Амурская областная детская клиническая больница», Благовещенск

ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ, Республика Татарстан

ГБУ РМЭ «Йошкар-Олинская детская городская больница», Республика Марий Эл

ГБУ РО «ОДКБ», Ростов-на-Дону

ГБУЗ АО «ОДКБ им. Н.Н. Силищевой», Астрахань

ГБУЗ «Брянская областная детская больница», Брянск

ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»

ГБУЗ «Детская республиканская больница», Республика Карелия

ГБУЗ ДККБ МЗ КК, Краснодар

ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая детская больница»

ГБУЗ ПК «КДКБ», Пермь

ГБУЗ «Республиканская детская клиническая

больница», Республика Северная Осетия-Алания, Владикавказ

ГБУЗ СО «СГДКБ № 1 им. Н.Н. Ивановой», Самара

ГБУЗ ТО «ОКБ № 1», Тюмень

ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница»

СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург

ГУ «Республиканская детская клиническая больница», Республика Коми, Сыктывкар

ГУЗ «Краевой онкологический диспансер», Чита

ГУЗ «Областная детская больница», Липецк

СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 1», Санкт-Петербург

ДРКБ, Республика Дагестан, Махачкала

КГБУЗ «АККДБ», Барнаул

КГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» им. А.К. Пиотровича, Хабаровск

НОДКБ, Нижний Новгород

ОГБУЗ «Смоленская областная детская клиническая больница»

ФГБУ РНИОИ Минздрава России, Ростов-на-Дону.

Приглашение к дискуссии

Рабочая группа приглашает всех заинтересованных лиц к дискуссии по шкале «РОСРИСК» и возможным алгоритмам. Вы можете высказаться на страницах РЖДГиО.

Конфликт интересов/Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование/Financing

Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lopez-Herce J., Del Castillo J., Matamoros M. et al. Factors associated with mortality in pediatric in-hospital cardiac arrest: a prospective multicenter multinational observational study. *Intensive Care Med* 2013;39(2):309–18.
2. Dean N.P., Fenix J.B., Spaeder M., Levin A. Evaluation of a Pediatric Early Warning Score Across Different Subspecialty Patients. *Pediatr Crit Care Med* 2017;18(7):655–60. doi: 10.1097/PCC.0000000000001176.
3. Rodriguez-Galindo C., Friedrich P., Alcasabas P. et al. Toward the Cure of All Children With Cancer Through Collaborative Efforts: Pediatric Oncology As a Global Challenge. *J Clin Oncol* 2015;33(27):3065–73.
4. Chapman S.M., Wray J., Oulton K. et al. 'The Score Matters': wide variations in predictive performance of 18 paediatric track and trigger systems. *Arch Dis Child* 2017;102(6):487–95. doi: 10.1136/archdischild-2016-311088.
5. Chapman S.M., Wray J., Oulton K., Peters M.J. Systematic review of paediatric track and trigger systems for hospitalised children. *Resuscitation* 2016;109:87–109. doi: 10.1016/j.resuscitation.2016.07.230.
6. Demmel K.M., Williams L., Flesch L. Implementation of the pediatric early warning scoring system on a pediatric hematology/oncology unit. *J Pediatr Oncol Nurs* 2010;27(4):229–40. doi: 10.1177/1043454209358410.
7. Parshuram C.S., Bayliss A., Reimer J., Midaugh K., Blanchard N. Implementing the Bedside Paediatric Early Warning System in a community hospital: A prospective observational study. *Paediatr Child Health* 2011;16(3):e18–22. PMID: PMC3077313.
8. Goldstein B., Giroir B., Randolph A.; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(1):2–8. doi: 10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6.
9. Parshuram C.S., Duncan H.P., Joffe A.R. et al. Multicenter validation of the bedside paediatric early warning system score: a severity of illness score to detect evolving critical illness in hospitalised children. *Crit Care* 2011;15(4):R184. doi: 10.1186/cc10337.
10. Agulnik A., Forbes P.W., Stenquist N., Rodriguez-Galindo C., Kleinman M. Validation of a Pediatric Early Warning Score in Hospitalized Pediatric Oncology and Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *Pediatr Crit Care Med* 2016;17(4):e146–53. doi: 10.1097/PCC.0000000000000662.
11. Александрович Ю.С., Гордеев В.И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2015. 320 с. [Aleksandrovich Yu.S., Gordeev V.I. Evaluation and prognostic scales in the medicine of critical states. SPb: ELBI-SPb, 2015. 320 p. (In Russ.)].
12. Копосов П.В., Ковалев В.И., Ковалев Д.В. Профилактика и лечение осложнений химиотерапии злокачественных опухолей у детей: современные подходы. Руководство для врачей. М., 2002. 116 с. [Koposov P.V., Kovalev V.I., Kovalev D.V. Prophylaxis and treatment of complications of chemotherapy of malignant tumors in children: modern approaches. A guide for doctors. M., 2002. 116 p. (In Russ.)].
13. Мионов П.И., Лекманов А.У. Диагностические и лечебные аспекты сепсиса в педиатрии с позиций Surviving Sepsis Campa. Российский вестник 2013;3(2):38–47. [Mironov P.I., Lekmanov A.U. Diagnostic and therapeutic aspects of sepsis in pediatrics from the perspective of Surviving Sepsis Campa. *Rossiyskiy Vestnik = Russian Herald* 2013;3(2):38–47. (In Russ.)].
14. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. Руководство для врачей. М.: Медпрактика-М, 2006. 504 с. [Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Samochatova E.V. Accompanying therapy and infection control in hematological and oncological diseases. A guide for doctors. M.: Medpraktika-M, 2006. 504 p. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 20.10.2017. Принята в печать: 10.12.2017.

Article was received by the editorial staff: 20.10.2017. Accepted for publication: 10.12.2017.

Использование комбинации цитогенетических факторов риска и молекулярно-генетических показателей, выявляемых методом множественной лигазно-зависимой амплификации зондов, для прогнозирования исходов лечения острого лимфобластного лейкоза из В-линейных предшественников у детей не дает существенных преимуществ по сравнению с изолированной оценкой делеций в гене *IKZF1*

Г.А. Цаур¹⁻⁴, А.Е. Друй^{2,5}, А.Г. Солодовников^{2,4}, А.М. Попов⁵, А.П. Шапочник⁶, Л.В. Вахонина^{1,2},
А.А. Власова¹, О.Р. Аракаев^{1,2}, Т.О. Ригер^{1,2}, Т.Ю. Вержбицкая^{1,2}, Ю.В. Ольшевская⁵,
Е.В. Шориков⁷, С.В. Цвиренко^{1,4}, Л.И. Савельев^{1,2,4}, Л.Г. Фечина^{1,2}

¹ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1»; Россия, 620149, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32;
²ГБУЗ СО «Центр организации специализированных видов медицинской помощи «Институт медицинских клеточных технологий»; Россия, 620026, Екатеринбург, ул. Карла Маркса, 22, корп. А; ³ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН»; Россия, 620049, Екатеринбург, ул. Первомайская, 106; ⁴ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 620030, Екатеринбург, ул. Репина, 3; ⁵ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1; ⁶ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 460021, Оренбург, просп. Гагарина, 11;
⁷ООО «ПЭТ-Технолджи»; Россия, 620905, Екатеринбург, ул. Соболева, 29, стр. 8

Контактные данные: Григорий Анатольевич Цаур tsaur@mail.ru

Целью работы являлась оценка прогностического значения комбинации цитогенетических и молекулярно-генетических показателей, выявляемых методом множественной лигазно-зависимой амплификации зондов (Multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) у 142 детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) из В-линейных предшественников (ВП-ОЛЛ). В группу низкого генетического риска (НГР) вошли 114 пациентов с транслокацией $t(12;21)(p13;q22)/ETV6-RUNX1$ или высокой гипердиплоидией с отсутствием делеций генов *IKZF1*, *PAX5*, *ETV6*, *RB1*, *BTG1*, *EBF1*, *CDKN2A/2B* и в псевдоаутосомном регионе *PAR1*, или с единичными делециями генов *ETV6/PAX5/BTG1*, или наличием делеций гена *ETV6* с одной дополнительной делецией *BTG1/PAX5/CDKN2A/B*. Всех остальных пациентов ($n = 28$) относили к группе высокого генетического риска (ВГР). Пациенты ВГР были достоверно старше ($p = 0,015$), чаще стратифицировались в группу высокого риска протокола ALL-MB-2008 ($p = 0,001$), имели высокий инициальный лейкоцитоз ($p = 0,008$), МЗ-статус костного мозга на 15-й день индукционной терапии ($p = 0,002$), отсутствие гематологической ремиссии на 36-й день ($p = 0,039$) по сравнению с группой НГР. Больные группы ВГР имели статистически значимо более низкие бессобытийную выживаемость (БСВ) ($0,59 \pm 0,11$ и $0,88 \pm 0,03$; $p = 0,0008$) и общую выживаемость (ОВ) ($0,63 \pm 0,15$ и $0,93 \pm 0,02$; $p = 0,0050$), а также более высокую кумулятивную частоту развития рецидива (КЧР) ($0,38 \pm 0,12$ и $0,06 \pm 0,02$; $p < 0,0001$) по сравнению с группой НГР. Деление на группы генетического риска сохраняло прогностическое значение и в многофакторном анализе по влиянию на БСВ (относительный риск (ОР) — 2,659; 95 % ДИ 1,047–6,755; $p = 0,040$) и КЧР (ОР — 3,864; 95 % ДИ 1,226–12,183; $p = 0,021$), но не влияло на ОВ (ОР — 1,479; 95 % ДИ 0,356–6,139; $p = 0,590$). Деление на группы генетического риска утрачивало свою прогностическую роль в группе «другие В-линейные ОЛЛ». Большинство неблагоприятных событий (9 из 10) и рецидивов (8 из 9) у пациентов группы ВГР было выявлено при наличии у них делеций *IKZF1*. Более того, все 15 пациентов с делециями *IKZF1* были отнесены нами к группе ВГР. В связи с этим при включении делеций *IKZF1* в многофакторную модель группа ВГР утрачивала свое неблагоприятное значение как по влиянию на риск неблагоприятного события (ОР — 0,696; 95 % ДИ 0,086–5,636; $p = 0,735$), так и на риск рецидива (ОР — 0,511; 95 % ДИ 0,053–4,924; $p = 0,561$), в то время как делеции *IKZF1* сохраняли свое негативное влияние и на БСВ (ОР — 4,292; 95 % ДИ 1,521–12,911; $p = 0,006$), и на риск рецидива (ОР — 9,163; 95 % ДИ 3,131–26,815; $p < 0,001$). Таким образом, использование комбинации цитогенетических групп риска и MLPA-маркеров для прогнозирования исходов лечения ВП-ОЛЛ у детей не дает существенных преимуществ по сравнению с изолированной оценкой делеций в гене *IKZF1*.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, цитогенетические группы риска, дети, прогноз, факторы риска, делеции гена *IKZF1*, MLPA

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-5-1-34-43

Application of cytogenetic risk factors and molecular markers, assessed by multiplex ligation-dependent probe amplification for prognosis of outcome in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia do not bring any advantage over detection of isolated *IKZF1* deletion

G.A. Tsaur¹⁻⁴, A.E. Druy^{2,5}, A.G. Solodnikov^{2,4}, A.M. Popov⁵, A.P. Shapochnik⁶, L.V. Vakhonina^{1,2},
A.A. Vlasova¹, O.R. Arakaev^{1,2}, T.O. Riger^{1,2}, T.Yu. Verzhbitskaya^{1,2}, Yu.V. Olshanskaya⁵,
E.V. Shorikov⁷, S.V. Tsvirenko^{1,4}, L.I. Saveliev^{1,2,4}, L.G. Fechina^{1,2}

¹Regional Children's Clinical Hospital № 1; 32 Serafimy Deryabinoy, Yekaterinburg, 620149, Russia; ²Center for the Organization of Specialized Types of Medical Care "Research Institute of Medical Cell Technologies", 22A Karla Marksa St., Yekaterinburg, 620026, Russia; ³Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 106 Pervomayskaya St., Yekaterinburg, 620049, Russia; ⁴Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Repina St., Yekaterinburg, 620030, Russia; ⁵Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samoy Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ⁶Orenburg Regional Clinical Oncological Dispensary; 11 Gagarina Prosp., Orenburg, 460021, Russia; ⁷PET-Technology Ltd; 29, Bld. 8, Soboleva St., Yekaterinburg, 620905, Russia

The purpose of the current work was the estimation of prognostic significance of cytogenetic and molecular markers, assessed by multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) in 142 cases of pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL) patients. Good-risk genetic (GEN-GR) group consisted of 114 patients carrying either *ETV6*-*RUNX1* or high hyperdiploidy together with normal copy-number status for all 8 genes (*IKZF1*, *PAX5*, *ETV6*, *RB1*, *BTG1*, *EBF1*, *CDKN2A/2B* and *PAR1*) or isolated deletions affecting *ETV6*/*PAX5*/*BTG1* and *ETV6* deletions with a single additional deletion of *BTG1*/*PAX5*/*CDKN2A/2B*. All other patients ($n = 28$) were classified to genetic poor risk (GEN-PR) group. GEN-PR features were older age ($p = 0.015$), stratification to high-risk group of ALL-MB 2008 protocol ($p = 0.001$), higher initial WBC ($p = 0.008$), M3 marrow status on day 15 ($p = 0.002$) and lack of remission on day 36 ($p = 0.039$). GEN-PR patients had statistically significant lower event-free survival (EFS) (0.59 ± 0.11 vs 0.88 ± 0.03 ; $p = 0.0008$), overall survival (OS) (0.63 ± 0.15 vs 0.93 ± 0.02 ; $p = 0.0050$) and higher cumulative incidence of relapse (CIR) (0.38 ± 0.12 vs 0.06 ± 0.02 ; $p < 0.0001$) in comparison to GEN-GR patients. Genetic risk group stratification retained its negative prognostic value in multivariate analysis affecting EFS (hazard ratio (HR) – 2.659; 95 % CI 1.047–6.755; $p = 0.040$) and CIR (HR – 3.864; 95 % CI 1.226–12.183; $p = 0.021$), but did not influence OS (HR – 1.479; 95 % CI 0.356–6.139; $p = 0.590$). There was no prognostic significance of genetic risk group classifier in the "B-other ALL" group. Majority of unfavorable events (9 out of 10) and relapse (8 out of 9) in GEN-PR patients were revealed in case of *IKZF1* deletion co-occurrence. Moreover all 15 patients carrying *IKZF1* deletions were stratified to GEN-PR group. So when we added *IKZF1* deletion as extra variable in the multivariate analysis genetic risk group classification lost its prognostic significance on EFS (HR – 0.696; 95 % CI 0.086–5.636; $p = 0.735$), and CIR (HR – 0.511; 95 % CI 0.053–4.924; $p = 0.561$), while *IKZF1* deletion remained its prognostic value both to risk of unfavorable event (HR – 4.292; 95 % CI 1.521–12.911; $p = 0.006$) and risk of relapse (HR – 9.163; 95 % CI 3.131–26.815; $p < 0.001$). Thus, combination of cytogenetic risk group and MLPA markers did not bring any advantage over detection of isolated *IKZF1* deletion for the estimation of prognosis in pediatric BCP-ALL.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, cytogenetic risk group, children, prognosis, risk factors, *IKZF1* deletions, MLPA

Введение

Известно, что делеции в гене *IKZF1*, кодирующем белок IKAROS, в рамках различных терапевтических протоколов являются независимым прогностическим фактором, ведущим к ухудшению результатов лечения детей и взрослых с Ph-негативным острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) из В-линейных предшественников (ВП-ОЛЛ) [1–9].

Впервые связь делеций *IKZF1* с прогнозом ВП-ОЛЛ была практически одновременно описана двумя исследовательскими группами в 2007 г. [10, 11]. Также было показано, что делеции *IKZF1* выявляются у подавляющего большинства больных Ph-позитивным ОЛЛ [12, 13], и в более чем половине случаев лимфоидного бластного криза при хроническом миелоидном лейкозе [12, 14], в 40 % случаев при *BCR-ABL1*-подобном профиле экспрессии генов [15], и примерно у трети пациентов с ОЛЛ и болезнью Дауна [16]. Во всех этих случаях делеции *IKZF1* являются

независимым прогностическим фактором, связанным с неблагоприятным прогнозом заболевания.

Делеции *IKZF1* не являются единственным инициальным фактором риска ОЛЛ у детей. Начиная с середины 1980-х годов, была показана важная прогностическая роль различных структурных и количественных цитогенетических аномалий. А. Moorman et al. на основании анализа ОЛЛ у 1725 детей, получавших лечение по протоколам ALL-97/99 в рамках британской исследовательской группы UK MRC, предложили деление всех случаев ВП-ОЛЛ на 3 группы цитогенетического риска [17]. Группа низкого цитогенетического риска включает в себя больных с транслокацией $t(12;21)(p13;q22)/ETV6-RUNX1$ и высокой гипердиплоидией (количество хромосом 51–65). Для включения в группу высокого цитогенетического риска необходимо наличие одной из следующих генетических аберраций: транслокации $t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL1$, $t(17;19)(q23;p13)/TCF3-HLF$, пе-

рестройки 11q23/*MLL*, околотаплоидного кариотипа (менее 30 хромосом), низкой гиподиплоидии/околотриплоидного кариотипа (30–39/66–78 хромосом), внутрихромосомной амплификации хромосомы 21 (*iAMP21*). Пациенты с любыми другими хромосомными аномалиями, а также с нормальным кариотипом были отнесены авторами в группу промежуточного риска [17]. Позднее этой же группой исследователей была предложена комбинированная классификация, одновременно учитывающая цитогенетическую группу риска и данные множественной лигазно-зависимой амплификации зондов (Multiplex ligation-dependent probe amplification, *MLPA*), учитывающими не только статус гена *IKZF1*, но и других генов, де-тектируемых в ходе одной мультиплексной реакции с использованием коммерческого набора *SALSA MLPA P335 ALL-IKZF1* (MRC-Holland, Нидерланды) [18]. В число этих генов входят следующие, связанные с развитием и пролиферацией В-клеток: *PAX5*, *ETV6*, *RB1*, *BTG1*, *EBF1*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *SHOX*, *CRLF2*, *CSF2RA*, *IL3RA*, *P2RY8*. Авторы разделили всех пациентов на группы. В группу низкого генетического риска (НГР) вошли больные с транслокацией *t(12;21)(p13;q22)/ETV6-RUNX1* или высокой гипердиплоидией в сочетании с нормальным статусом генов (отсутствие делеций) *IKZF1*, *PAX5*, *ETV6*, *RB1*, *BTG1*, *EBF1*, *CDKN2A/2B* и в псевдоаутосомном регионе *PAR1*, либо с единичными делециями генов *ETV6/PAX5/BTG1*, либо с наличием делеций гена *ETV6* с одной дополнительной делецией *BTG1/PAX5/CDKN2A/B*. Всех остальных пациентов относили к группе высокого генетического риска (ВГР).

Пациенты группы НГР имели достоверно более высокие показатели бессобытийной (БСВ) и общей (ОВ) выживаемости, в первую очередь за счет более низкой кумулятивной частоты развития рецидивов (КЧР) при лечении по протоколам ALL-97/99 и UKALL2003 [18].

Несколько другой способ комбинации делеций *IKZF1* с молекулярно-генетическими маркерами и данными по определению минимальной остаточной болезни (МОБ) был предложен исследовательской группой AIEOP-BFM. Наихудшие результаты лечения по протоколу AIEOP-BFM ALL-2000 имели пациенты, у которых было выявлено сочетание делеций *IKZF1* с делециями одного или нескольких генов *CDKN2A*, *CDKN2B*, *PAX5*, *PAR1* при обязательном отсутствии делеций в гене *ERG*. Эта группа, имевшая статистически значимо более низкую БСВ и более высокую КЧР, получила название *IKZF1*^{плюс}. При включении в модель результатов определения МОБ на день 33 было показано, что выделение профиля *IKZF1*^{плюс} имеет прогностическое значение для пациентов высокого и промежуточного риска, но не стандартного риска [19].

Мы в своей работе выбрали первый подход – выделение генетических групп риска по А. Moorman et al. [18] – и оценили его прогностическое значение у больных, получавших лечение по протоколам группы Москва–Берлин (МВ). Ранее в нашей стране подобное исследование не проводилось.

Цель исследования – оценить прогностическое значение комбинации цитогенетической группы риска и молекулярно-генетических показателей, выявляемых методом *MLPA*, для прогнозирования исходов лечения ВП-ОЛЛ у детей, получавших терапию по протоколу ALL-MB-2008.

Материалы и методы

В исследование были включены 142 пациента с ВП-ОЛЛ, получавших лечение по протоколу ALL-MB-2008 в отделе детской онкологии и гематологии Областной детской клинической больницы № 1 (Екатеринбург) ($n = 121$) и детском онкологическом отделении Оренбургского областного клинического онкологического диспансера ($n = 21$) с апреля 2008 по октябрь 2013 г. Критериями включения в данное исследование были диагноз ВП-ОЛЛ, возраст от 1,1 года до 16 лет, а также наличие ДНК, выделенной из бластных клеток, взятых во время установления диагноза. В исследуемой группе было 75 (52,8 %) мальчиков и 67 (47,2 %) девочек в возрасте от 1,1 года до 16 лет (медиана возраста – 3,15 года). Медиана времени наблюдения составила 4,2 года. Исходя из критериев стратификации протокола ALL-MB-2008 [20] в группу стандартного риска были включены 63 (44,4 %) больных, в группу промежуточного риска – 64 (45,1 %), в группу высокого риска – 15 (10,5 %) пациентов.

Деление на группы цитогенетического риска проводили согласно рекомендациям А. Moorman et al. [17]. Группу «другие В-линейные ОЛЛ» ($n = 84$) выделяли после исключения всех неслучайных количественных (высокая гипердиплоидия, гиподиплоидия) и структурных (*t(12;21)(p13;q22)/ETV6-RUNX1* *t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL1*, *t(1;19)(q23;p13)/TCF3-PBX1*, перестройки 11q23/*MLL*) цитогенетических аберраций.

Определение МОБ методом проточной цитометрии проведено у 119 пациентов по ранее описанной методике [21, 22] с выделением групп риска по результатам оценки на 15, 36 и 85-й дни (а для группы высокого риска – после 1-го блока интенсификации) [23].

Выявление делеций *IKZF1*, *PAX5*, *ETV6*, *RB1*, *BTG1*, *EBF1*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *PAR1* проводили методом *MLPA* с использованием набора *SALSA MLPA P335 ALL-IKZF1* (MRC-Holland, Нидерланды) согласно инструкции производителя. В рамках данной работы под выявлением делеции понимали только те случаи, где отсутствовали 2 и более экзона любого из исследованных генов [18]. Поскольку гены *CDKN2A* и *CDKN2B* располагаются близко друг от друга в хро-

мосомном районе 9p21.3, а к гену *CDKN2B* в наборе P335 ALL-IKZF1 имеется только 1 зонд, то для практических целей эти 2 гена мы, вслед за A. Moogman et al. [18], рассматривали их как единое целое, обозначив *CDKN2A/B*. Под делецией псевдоаутосомного региона *PAR1*, расположенного в зависимости от пола в хромосомных районах Xp22.33 и Yp11.31, понимали делеции генов *CSF2RA* и *IL3RA* при сохранении гена *CRLF2*. Делеции *PAR1* рассматривались как эквивалент наличия химерного гена *CRLF2-P2RY8*. Наличие делеций в гене *IKZF1* дополнительно подтверждали с использованием набора SALSA MLPA P202 IKZF1 (IKAROS) (MRC-Holland, Нидерланды). Подробную методику проведения и оценки результатов MLPA мы приводили в своей более ранней работе [9]. Детальные условия разделения на группы НГР и ВГР приведены на рис. 1.

Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение SAS и R-statistics. При сравнении по качественным признакам использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса, при сравнении по количественным признакам — критерий Манна–Уитни. Результаты терапии оценивали по кривым БСВ и ОВ, построенным по методу Каплана–Майера, а также по КЧР. Для сравнения кривых использовали непараметрические критерий log-rank (для БСВ и ОВ) и критерий Грея (для КЧР). При расчете БСВ под событиями понимали рецидив, смерть вследствие любой причины как первое событие, потерю из-под наблюдения. Стандартную ошибку рассчитывали по формуле Гринвуда. Расчет относительного риска (ОР) с 95 % доверительным интервалом (ДИ) был проведен по методу пропорционального риска Кокса в однофакторной и многофакторной моделях. Многофакторный анализ проведен для значимых в однофакторном анализе показателей в зависимости от их значимости, на основании величин *p* и ОР методом последовательного исключения. Параметры сравнивали с использованием теста Вальда. Все различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Частота выявления делеций каждого из исследованных генов показана на рис. 2. Наиболее часто выявлялись делеции в генах *ETV6* (19,7 %) и *PAX5* (19,0 %). Делеции в гене *IKZF1* обнаружены у 10,6 % пациентов, в *PAR1* — у 6,3 %. Прогностическая роль изолированных делеций генов представлена в табл. 1. Статистически значимые различия БСВ зафиксированы только в зависимости от статуса *IKZF1*. Несмотря на видимые более низкие показатели БСВ у пациентов с делециями *BTG1*, *RB1*, *PAR1*, по сравнению с больными, у которых вышеуказанные делеции отсутствовали, выявленные различия не достигали границы достоверности. Отчасти это может быть связано с небольшим размером групп.

Признаки группы НГР

Цитогенетические перестройки низкого риска:

- транслокация t(12;21)(p13;q22)/*ETV6-RUNX1*
- высокая гипердиплоидия ($n = 51-65$)

MLPA-маркеры низкого риска:

- отсутствие делеций *IKZF1*, *PAX5*, *ETV6*, *RB1*, *BTG1*, *EBF1*, *CDKN2A/2B*, *PAR1*
- единичные делеции генов *ETV6*, *PAX5* или *BTG1*
- делеции гена *ETV6* с одной дополнительной делецией *BTG1*, *PAX5* или *CDKN2A/B*

Признаки группы ВГР

Цитогенетические перестройки высокого риска:

- транслокация t(9;22)(q34;q11)/*BCR-ABL1*
- транслокация t(17;19)(q23;p13)/*TCF3-HLF*
- перестройки 11q23/*MLL*
- околорапloidный кариотип ($n < 30$)
- низкая гиподиплоидия/околотриплоидный кариотип ($n = 30-39/66-78$)
- внутривхромосомная амплификация хромосомы 21 (*iAMP21*)

MLPA-маркеры промежуточного и высокого риска:

- любая делеция генов *IKZF1*, *PAR1*, *EBF1* или *RB1*
- любые комбинации делеций, не упомянутые выше

Пациенты классифицируются иерархически, при этом цитогенетические аномалии имеют преимущество перед данными MLPA

Genetic Good Risk Group

Cytogenetic low-risk abnormalities:

- translocation t(12;21)(p13;q22)/*ETV6-RUNX1*
- high hyperdiploidy ($n = 51-65$)

MLPA-markers for low risk:

- Absence of deletions *IKZF1*, *PAX5*, *ETV6*, *RB1*, *BTG1*, *EBF1*, *CDKN2A/2B*, *PAR1*
- single deletions of genes *ETV6*, *PAX5* or *BTG1*
- Deletions of gene *ETV6* with one additional deletion *BTG1*, *PAX5* or *CDKN2A/B*

Genetic Poor Risk Group

Cytogenetic high-risk abnormalities:

- translocation t(9;22)(q34;q11)/*BCR-ABL1*
- translocation t(17;19)(q23;p13)/*TCF3-HLF*
- rearrangement 11q23/*MLL*
- near-haploid karyotype ($n < 30$)
- low hypodiploidy/near triploid karyotype ($n = 30-39/66-78$)
- intrachromosomal amplification of chromosome 21 (*iAMP21*)

MLPA-markers for intermediate and high risk:

- any depletion of genes *IKZF1*, *PAR1*, *EBF1* or *RB1*
- any combination of deletions not mentioned previously

Patients are classified hierarchically, cytogenetic abnormalities have the advantage of MLPA data

Рис. 1. Условия разделения на группы генетического риска детей с ВП-ОЛЛ

Fig. 1. Definition of genetic risk groups stratification for pediatric BCP-ALL

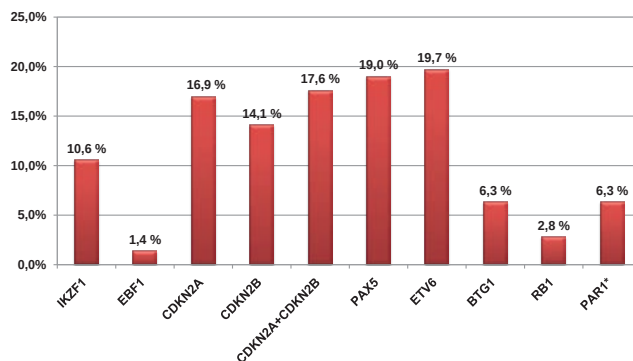


Рис. 2. Частота выявления изолированных делеций исследованных генов

Fig. 2. The incidence of isolated deletions of the evaluated genes

Таблица 1. Прогностическая роль изолированных делеций генов

Table 1. Prognostic significance of isolated gene deletions

Ген <i>Gene</i>	БСВ пациентов с делециями <i>EFS of patients with deletions</i>	БСВ пациентов без делеций <i>EFS of patients without deletions</i>	<i>p</i>
<i>IKZF1</i>	30,0	89,3	< 0,001
<i>EBF1</i>	100	82,1	0,998
<i>CDKN2A</i>	76,4	84,5	0,260
<i>CDKN2B</i>	81,8	83,5	0,876
<i>CDKN2A/B</i>	77,5	84,5	0,308
<i>PAX5</i>	78,6	84,7	0,643
<i>ETV6</i>	85,7	82,8	0,942
<i>BTG1</i>	66,7	84,6	0,117
<i>RBI</i>	50,0	83,8	0,769
<i>PAR1</i>	64,8	84,5	0,111

Примечание. Здесь и далее в таблицах жирным шрифтом выделены статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Note. Here and in the subsequent tables statistically significant differences are marked in bold ($p < 0.05$).

В группу НГР были включены 114 пациентов, в группу ВГР – 28. Пациенты группы ВГР были достоверно старше ($p = 0,015$), чаще стратифицировались в группу высокого риска протокола ALL-MB-2008 ($p = 0,001$), имели высокий инициальный лейкоцитоз ($p = 0,008$) и более медленный ответ на лечение на 15-й ($p = 0,002$) и 36-й ($p = 0,039$) дни по сравнению с группой НГР. Более подробные данные приведены в табл. 2.

Больные группы ВГР имели статистически значимо более низкую БСВ ($0,59 \pm 0,11$ и $0,88 \pm 0,03$ соответственно; $p = 0,0008$), что было обусловлено более высокой КЧР в этой группе ($0,38 \pm 0,12$ и $0,06 \pm 0,02$ соответственно; $p < 0,0001$). ОВ была также достоверно ниже у пациентов группы ВГР по сравнению с группой НГР ($0,63 \pm 0,15$ и $0,93 \pm 0,02$ соответственно; $p = 0,0050$) (рис. 3).

Однофакторный анализ всех инициальных переменных и показателей ответа на терапию (без учета данных определения МОБ) показал, что прогностически неблагоприятными факторами, влияющими на возникновение негативных событий, являлись группа ВГР ($p = 0,001$); высокая группа риска при лечении по протоколу ALL-MB-2008 ($p < 0,001$); группа вы-

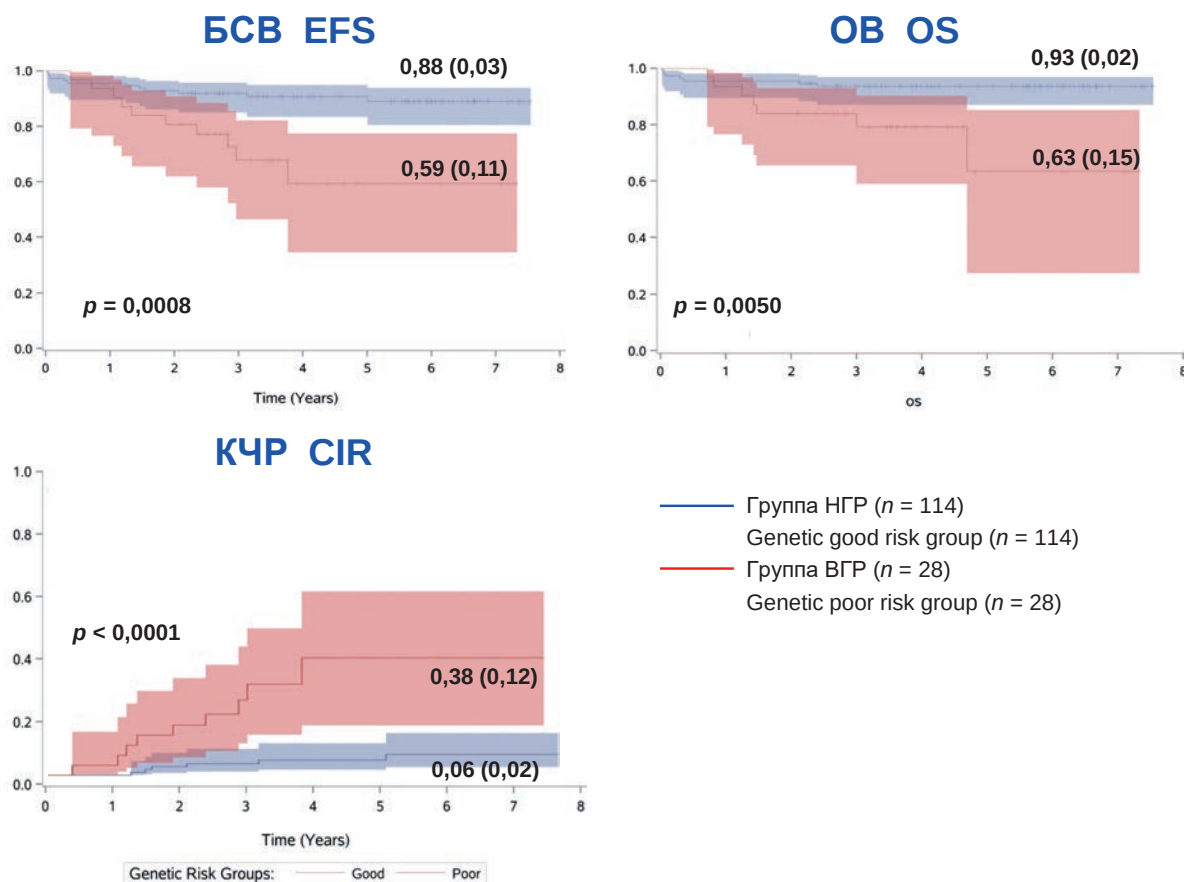


Рис. 3. Прогностическое значение разделения на группы ВГР и НГР с графическим указанием 95 % ДИ

Fig. 3. The prognostic significance of stratification into genetic good risk and genetic poor risk groups with graphical indication of 95 % CI

Таблица 2. Инициальная характеристика и ответ на терапию пациентов в зависимости от группы генетического риска

Показатель	Группа НГР (n = 114)	Группа ВГР (n = 28)	p
Медиана возраста, годы (диапазон)	3,0 (1,1–16,0)	5,8 (2,1–15,4)	0,015
Группа риска ALL-MB-2008			
стандартная (n = 63)	57 (50,0 %)	6 (21,4 %)	0,001
промежуточная (n = 64)	50 (43,9 %)	14 (50,0 %)	
высокая (n = 15)	7 (6,1 %)	8 (28,6 %)	
Инициальный лейкоцитоз $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$	17 (14,9 %)	11 (39,3 %)	0,008
Наличие нейрорлейкоза	18 (15,8 %)	5 (17,8 %)	0,984
Более 1000 бластов в 1 мкл периферической крови на 8-й день терапии	4 (3,5 %)	4 (14,3 %)	0,079
М3-статус костного мозга на 15-й день	9 (7,9 %)	9 (32,1 %)	0,002
Отсутствие ремиссии на 36-й день	3 (2,6 %)	4 (14,3 %)	0,039
Группа высокого риска по данным МОБ*			
$\geq 10\%$ на 15-й день терапии	11 (11,7 %)	7 (31,8 %)	0,063
$\geq 0,1\%$ на 36-й день терапии	13 (13,5 %)	9 (39,1 %)	0,011
$\geq 0,01\%$ на 85-й день терапии	7 (7,6 %)	5 (21,7 %)	0,097

Примечание. * – определение МОБ на 15-й день проведено у 116 пациентов, на 36-й день – у 119, на 85-й день терапии (или после первого блока высокого риска) – у 115 больных.

сокого цитогенетического риска ($p = 0,010$); возраст старше 10 лет ($p = 0,013$); инициальный лейкоцитоз как выше $30 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,001$), так и выше $50 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,002$); абсолютное количество бластных клеток выше 1000 на 8-й день индукционной терапии ($p = 0,042$); М3-статус костного мозга на 15-й день индукционной терапии ($p < 0,001$); отсутствие клинико-гематологической ремиссии на 36-й день ($p < 0,001$). Результаты многофакторного анализа приведены в табл. 3. Группа ВГР достоверно снижала БСВ (ОР – 2,659; 95 % ДИ 1,047–6,755; $p = 0,040$), повышала риск рецидива (ОР – 3,864; 95 % ДИ 1,226–12,183; $p = 0,021$), но не влияла на ОВ (ОР – 1,479; 95 % ДИ 0,356–6,139; $p = 0,590$).

Поскольку МОБ методом проточной цитометрии была определена только у 119 пациентов, то мы не вклю-

Table 2. The initial characteristics and treatment response criteria of patients stratified by genetic risk group

Indicator	Low-risk group (n = 114)	High-risk group (n = 28)	p
Median age, years (range)	3.0 (1.1–16.0)	5.8 (2.1–15.4)	0.015
Risk group ALL-MB-2008			
standart (n = 63)	57 (50.0 %)	6 (21.4 %)	0.001
intermediate (n = 64)	50 (43.9 %)	14 (50.0 %)	
high (n = 15)	7 (6.1 %)	8 (28.6 %)	
Initial WBC count $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$	17 (14.9 %)	11 (39.3 %)	0.008
The presence of CNS leukemia	18 (15.8 %)	5 (17.8 %)	0.984
More than 1000 blast cells in 1 μl of peripheral blood on the day 8 of therapy	4 (3.5 %)	4 (14.3 %)	0.079
M3-status of the bone marrow on the day 15 of induction remission	9 (7.9 %)	9 (32.1 %)	0.002
The lack of remission on the day 36 of induction remission	3 (2.6 %)	4 (14.3 %)	0.039
High risk group according to the MRD*			
$\geq 10\%$ on the day 15 of induction remission	11 (11.7 %)	7 (31.8 %)	0.063
$\geq 0.1\%$ on the day 36 of induction remission	13 (13.5 %)	9 (39.1 %)	0.011
$\geq 0.01\%$ on the day 85 of therapy	7 (7.6 %)	5 (21.7 %)	0.097

Note. * – MRD assessment on the day 15 was performed in 116 patients, on the day 36 – in 119, on the day 85 (or after the first block for high-risk group) – in 115.

чали этот показатель в общую группу анализа и провели отдельный анализ среди тех больных, которым проводилось это исследование. Величины МОБ не менее 10 % на 15-й день индукции ремиссии ($p = 0,002$), не менее 0,1 % на 36-й день ($p < 0,001$), не менее 0,01 % на 85-й день ($p < 0,001$) статистически значимо чаще выявлялись у пациентов группы ВГР. Многофакторный анализ показал, что даже в присутствии такого важного параметра, как МОБ, деление на группы генетического риска сохраняет свою статистическую значимость (табл. 4). Группа ВГР достоверно снижала БСВ (ОР – 5,811; 95 % ДИ 1,747–19,326; $p = 0,004$) и ОВ (ОР – 7,471; 95 % ДИ 1,373–40,656; $p = 0,020$), а также повышала риск рецидива (ОР – 7,062; 95 % ДИ 1,947–25,619; $p = 0,003$).

При оценке прогностической роли группы генетического риска у 84 пациентов подгруппы «другие В-линей-

Таблица 3. Многофакторный анализ прогностических показателей с учетом групп генетического риска у 141 пациента* с ВП-ОЛЛ

Показатель	ОР	95 % ДИ	p
БСВ			
группа ВГР	2,659	1,047–6,755	0,040
высокая группа риска по протоколу ALL-MB-2008	3,058	1,530–6,111	0,002
Риск развития рецидива			
группа ВГР	3,864	1,226–12,183	0,021
М3-статус костного мозга на 15-й день терапии	8,385	2,464–28,537	0,001
инициальный лейкоцитоз $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$	3,276	1,109–9,678	0,032
ОВ			
группа ВГР	1,479	0,356–6,139	0,590
отсутствие ремиссии к 36-му дню терапии	12,372	3,379–45,304	< 0,001
инициальный лейкоцитоз $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$	4,738	1,491–15,058	0,008

Примечание. * – 1 пациент был исключен из анализа по причине смерти в индукции, наступившей до 15-го дня.

Таблица 4. Многофакторный анализ прогностических показателей с учетом групп генетического риска и МОБ на 15, 36 и 85-й дни терапии у 115 пациентов с ВП-ОЛЛ

Показатель	ОР	95 % ДИ	p
БСВ			
группа ВГР	5,811	1,747–19,326	0,004
величина МОБ на 15-й день терапии $\geq 10\%$	12,892	1,426–116,539	0,023
величина МОБ на 85-й день терапии $\geq 0,01\%$	5,521	1,620–18,817	0,006
Риск развития рецидива			
группа ВГР	7,062	1,947–25,619	0,003
величина МОБ на 15-й день терапии $\geq 10\%$	12,251	1,329–112,930	0,027
величина МОБ на 85-й день терапии $\geq 0,01\%$	4,574	1,170–17,881	0,029
ОВ			
группа ВГР	7,471	1,373–40,656	0,020
величина МОБ на 85-й день терапии $\geq 0,01\%$	9,080	1,926–42,810	0,005

Table 3. Multivariate analysis of prognostic factors, including genetic risk group stratification in 141 BCP-ALL patients*

Indicator	Hazard ratio	95 % CI	p
EFS			
GEN-PR group	2.659	1.047–6.755	0.040
high-risk group of ALL-MB-2008 protocol	3.058	1.530–6.111	0.002
The risk of relapse			
GEN-PR group	3.864	1.226–12.183	0.021
M3-status of the bone marrow on the day 15 of induction remission	8.385	2.464–28.537	0.001
initial WBC count $\geq 30 \times 10^9/\text{l}$	3.276	1.109–9.678	0.032
OS			
GEN-PR group	1.479	0.356–6.139	0.590
the lack of remission on the day 36 of induction remission	12.372	3.379–45.304	< 0.001
initial WBC count $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$	4.738	1.491–15.058	0.008

Note. * – 1 patient was excluded from analysis due to death in the induction occurred before the 15th day.

Table 4. Multivariate analysis of prognostic factors, including genetic risk group stratification and MRD on the day 15, 36, 85 in 115 BCP-ALL patients

Indicator	Hazard ratio	95 % CI	p
EFS			
GEN-PR group	5.811	1.747–19.326	0.004
MRD value $\geq 10\%$ on the day 15	12.892	1.426–116.539	0.023
MRD value $\geq 0.01\%$ on the day 85	5.521	1.620–18.817	0.006
The risk of relapse			
GEN-PR group	7.062	1.947–25.619	0.003
MRD value $\geq 10\%$ on the day 15	12.251	1.329–112.930	0.027
MRD value $\geq 0.01\%$ on the day 85	4.574	1.170–17.881	0.029
OS			
GEN-PR group	7.471	1.373–40.656	0.020
MRD value $\geq 0.01\%$ on the day 85	9.080	1.926–42.810	0.005

Таблица 5. Прогностическое значение делеций гена *IKZF1* у пациентов группы ВГР

Показатель	Группа ВГР	Делеции <i>IKZF1</i>	Отсутствие делеций <i>IKZF1</i>	<i>p</i>
Число пациентов	28	15	13	
Количество неблагоприятных событий	10	9	1	0,005
Количество рецидивов	9	7	1	0,016

Таблица 6. Многофакторный анализ прогностических показателей с учетом делеций гена *IKZF1* и групп генетического риска у 141 пациента с ВП-ОЛЛ

Показатель	ОР	95 % ДИ	<i>p</i>
БСВ			
группа ВГР	0,696	0,086–5,636	0,735
делеции гена <i>IKZF1</i>	4,292	1,521–12,111	0,006
высокая группа риска по протоколу ALL-MB-2008	2,398	1,165–4,936	0,012
Риск развития рецидива			
группа ВГР	0,511	0,053–4,924	0,561
делеции гена <i>IKZF1</i>	9,163	3,131–26,815	< 0,001
М3-статус костного мозга на 15-й день терапии	10,980	3,191–37,784	< 0,001
инициальный лейкоцитоз $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$	4,916	1,565–15,442	0,006
ОВ			
группа ВГР	0,931	0,102–8,526	0,950
делеции гена <i>IKZF1</i>	2,557	0,237–27,594	0,439
отсутствие ремиссии к 36-му дню терапии	5,868	1,501–22,934	0,011
инициальный лейкоцитоз $\geq 30 \times 10^9/\text{л}$	4,993	1,565–15,936	0,007

ные ОЛЛ» было показано, что уже в однофакторном анализе это деление утрачивает свое значение как по влиянию на БСВ и ОВ, так и на КЧР ($p > 0,05$ во всех случаях).

Так как все случаи делеций *IKZF1* ($n = 15$) вошли в группу ВГР, то мы провели оценку прогностического значения изолированных делеций *IKZF1* у пациентов этой группы. При этом было выявлено, что подавляющее большинство неблагоприятных событий, а также рецидивов произошли именно в группе с делециями *IKZF1* (табл. 5), что было достоверно чаще, чем у пациентов группы ВГР без делеций *IKZF1*. Основываясь

Table 5. Prognostic significance of *IKZF1* gene deletions in the GEN-PR group patients

Parameter	GEN-PR group	<i>IKZF1</i> deletions	Absence of <i>IKZF1</i> deletions	<i>p</i>
Number of patients	28	15	13	
Number of unfavorable events	10	9	1	0.005
Number of relapses	9	7	1	0.016

Table 6. Multivariate analysis of prognostic factors, including *IKZF1* gene deletions and genetic risk group stratification in 141 BCP-ALL patients

Indicator	Hazard ratio	95 % CI	<i>p</i>
EFS			
GEN-PR group	0.696	0.086–5.636	0.735
<i>IKZF1</i> gene deletions	4.292	1.521–12.111	0.006
high-risk group of ALL-MB-2008 protocol	2.398	1.165–4.936	0.012
The risk of relapse			
GEN-PR group	0.511	0.053–4.924	0.561
<i>IKZF1</i> gene deletions	9.163	3.131–26.815	< 0.001
M3-status of the bone marrow on the day 15 of induction remission	10.980	3.191–37.784	< 0.001
initial WBC count $\geq 30 \times 10^9/\text{l}$	4.916	1.565–15.442	0.006
OS			
GEN-PR group	0.931	0.102–8.526	0.950
<i>IKZF1</i> gene deletions	2.557	0.237–27.594	0.439
the lack of remission on the day 36 of induction remission	5.868	1.501–22.934	0.011
initial WBC count $\geq 30 \times 10^9/\text{l}$	4.993	1.565–15.936	0.007

на полученных данных, мы провели еще одну серию многофакторного анализа в общей группе больных ($n = 142$), включив в него еще и делеции *IKZF1*. Интересно отметить, что в при этом группа ВГР утрачивала свое неблагоприятное значение как по влиянию на риск неблагоприятного события (ОР – 0,696; 95 % ДИ 0,086–5,636; $p = 0,735$), так и на риск рецидива (ОР – 0,511; 95 % ДИ 0,053–4,924; $p = 0,561$), в то время как делеции *IKZF1* сохраняли свое негативное влияние и на БСВ (ОР – 4,292; 95 % ДИ 1,521–12,111; $p = 0,006$), и на риск рецидива (ОР – 9,163; 95 % ДИ 3,131–26,815; $p < 0,001$) (табл. 6).

Обсуждение

Как мы уже отмечали ранее, делеции *IKZF1* являются важным неблагоприятным прогностическим фактором [1–9]. Однако остается не до конца ясным, почему часть пациентов с делециями *IKZF1* остаются в длительной полной продолжающейся ремиссии, в то время как у части больных без делеций развиваются рецидивы. Это подтолкнуло исследователей к более глубокому анализу, и одним из таких новых подходов стало комбинирование результатов оценки статуса гена *IKZF1* с другими цитогенетическими или молекулярно-генетическими показателями, а также данными определения МОБ [18, 19, 24].

Существует несколько технологических методов выявления делеций *IKZF1*, такие как исследование профиля однонуклеотидных полиморфизмов (SNP array) [11], флуоресцентная гибридизация *in situ*, полимеразная цепная реакция на геномной ДНК [25], MLPA [26]. Однако самым распространенным стал последний упомянутый метод — MLPA, что связано как с его технической простотой, так и с наличием коммерчески доступных наборов, которые позволяют одновременно с делециями гена *IKZF1* регистрировать делеции в других генах, статус которых включен в анализ потенциально прогностически значимых комбинаций при ОЛЛ у детей и взрослых.

Полученные нами результаты по частоте встречаемости отдельных MLPA-маркеров и прогностическому значению разделения пациентов на генетические группы риска в целом сопоставимы с данными, опубликованными А. Moorman et al. [18], однако распределение пациентов на группы ВГР и НГР несколько отличается. В нашей работе доля группы ВГР составляет почти 20 %, в то время как в упоминаемой выше работе в зависимости от протокола терапии она была 24 % (UKALL2003) и 28 % (ALL 97/99). Отчасти это может быть обусловлено тем, что не все наши пациенты были обследованы на наличие *iAMP21*, доля которой в общей популяции детей с ОЛЛ приближается к 2 % [27], отчасти — возможными этническими различиями.

Классификатор, предложенный А. Moorman et al., представляет особую ценность для пациентов промежуточной группы риска без прогностически значимых цитогенетических aberrаций [18], однако, скорее всего, в силу небольшого размера исследуемой нами группы «другие В-линейные ОЛЛ» мы не смогли подтвердить эту закономерность.

Несмотря на то, что в многофакторном анализе нами была показана независимая прогностически неблагоприятная роль группы ВГР, которая сохраняла свое негативное значение даже при включении в анализ МОБ, однако большинство рецидивов среди пациентов группы ВГР происходило при наличии у них делеций *IKZF1*. Последние также являлись независимым прогностическим фактором, мощность которого превышала деление на группы генетического риска.

Подводя итоги, хочется отметить, что, несмотря на интересные результаты, полученные нами, они нуждаются в верификации на большей когорте пациентов, предпочтительно в многоцентровом формате. Поэтому мы приглашаем к сотрудничеству всех заинтересованных специалистов, работающих в онкогематологических лабораториях, а также врачей-гематологов и детских онкологов.

Заключение

Таким образом, деление на группы генетического риска на основании комбинации цитогенетических факторов риска и молекулярно-генетических показателей, выявляемых методом MLPA, позволило прогнозировать исходы терапии у детей с ВП-ОЛЛ, однако оно утрачивало свою прогностическую значимость в группе «другие В-линейные ОЛЛ». Большинство неблагоприятных событий происходило в группе пациентов с делециями *IKZF1*, которые являлись независимым прогностическим фактором, мощность которого превышала деление на группы генетического риска.

Благодарности

Авторы выражают благодарность всем врачам и медицинским сестрам отдела детской онкологии и гематологии ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1» (Екатеринбург).

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование/Financing

Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mullighan C., Su X., Zhang J. et al.; Children's Oncology Group. Deletion of *IKZF1* and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2009;360(5):470–80. doi: 10.1056/NEJMoa0808253.
2. Kuiper R., Waanders E., van der Velden V. et al. *IKZF1* deletions predict relapse in uniformly treated pediatric precursor B-ALL. *Leukemia* 2010;24(7):1258–64. doi: 10.1038/leu.2010.87.
3. Olsson L., Albitar F., Castor A. et al. Cooperative genetic changes in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with deletions or mutations of *IKZF1*. *Genes Chromosomes Cancer* 2015;54(5):315–25. doi: 10.1002/gcc.22245.
4. Boer J., van der Veer A., Rizopoulos D. et al. Prognostic value of rare *IKZF1* deletion in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: an international collaborative study. *Leukemia* 2016;30(1):32–8. doi: 10.1038/leu.2015.199.
5. Dorge P., Meissner B., Zimmermann M. et al. *IKZF1* deletion is an independent predictor of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia treated according to the ALL-BFM 2000 protocol. *Haematologica* 2013;98(3):428–32. doi: 10.3324/haematol.2011.056135.
6. Chen I.M., Harvey R., Mullighan C. et al. Outcome modeling with *CRLF2*, *IKZF1*, *JAK*, and minimal residual disease in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group Study. *Blood* 2012;119(15):3512–22. doi: 10.1182/blood-2011-11-394221.
7. Palmi C., Valsecchi M.G., Longinotti G. et al. What is the relevance of Ikaros gene deletions as a prognostic marker in pediatric Philadelphia-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia? *Haematologica* 2013;98(8):1226–31. doi: 10.3324/haematol.2012.075432.
8. Öfverholm L., Tran A.N., Heyman M. et al. Impact of *IKZF1* deletions and *PAX5* amplifications in pediatric B-cell precursor ALL treated according to NOPHO protocols. *Leukemia* 2013;27(9):1936–9. doi: 10.1038/leu.2013.92.
9. Цаур Г.А., Друй А.Е., Солодовников А.Г. и др. Делеция гена *IKZF1* – независимый прогностический фактор у детей с острым лимфобластным лейкозом из В-линейных предшественников. *Онкогематология* 2016;11(4):33–48. [Tsaur G.A., Druy A.E., Solodovnikov A.G. et al. *IKZF1* deletions are independent prognostic factor in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2016;11(4):33–48. (In Russ.)].
10. Kuiper R., Schoenmakers E., van Reijmersdal S. et al. High-resolution genomic profiling of childhood ALL reveals novel recurrent genetic lesions affecting pathways involved in lymphocyte differentiation and cell cycle progression. *Leukemia* 2007;21(6):1258–66. doi: 10.1038/sj.leu.2404691.
11. Mullighan C., Goorha S., Radtke I. et al. Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2007;446(7137):758–64. doi: 10.1038/nature05690.
12. Mullighan C., Miller C., Radtke I. et al. *BCR-ABL1* lymphoblastic leukaemia is characterized by the deletion of Ikaros. *Nature* 2008;453(7191):110–4. doi: 10.1038/nature06866.
13. Martinelli G., Iacobucci I., Storlazzi C.T. et al. *IKZF1* (Ikaros) deletions in *BCR-ABL1*-positive acute lymphoblastic leukemia are associated with short disease-free survival and high rate of cumulative incidence of relapse: a GIMEMA AL WP report. *J Clin Oncol* 2009;27(31):5202–7. doi: 10.1200/JCO.2008.21.6408.
14. Nakayama H., Ishimaru F., Avitahl N. et al. Decreases in Ikaros activity correlate with blast crisis in patients with chronic myelogenous leukemia. *Cancer Res* 1999;59(16):3931–4. PMID: 10463586.
15. van der Veer A., Waanders E., Pieters R. et al. Independent prognostic value of *BCR-ABL1*-like signature and *IKZF1* deletion, but not high *CRLF2* expression, in children with B-cell precursor ALL. *Blood* 2013;122(15):2622–9. doi: 10.1182/blood-2012-10-462358.
16. Buitenkamp T., Pieters R., Gallimore N. et al. Outcome in children with Down's syndrome and acute lymphoblastic leukemia: role of *IKZF1* deletions and *CRLF2* aberrations. *Leukemia* 2012;26(10):2204–11. doi: 10.1038/leu.2012.84.
17. Moorman A., Ensor H., Richards S. et al. Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11(5):429–38. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70066-8.
18. Moorman A., Enshaei A., Schwab C. et al. A novel integrated cytogenetic and genomic classification refines risk stratification in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014;124(9):1434–44. doi: 10.1182/blood-2014-03-562918.
19. Stanulla M., Dagdan E., Zaliova M. et al. *IKZF1*_{plus} defines a poor minimal residual disease-dependent very poor prognostic profile in pediatric B cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *JCO* [Accepted for publication].
20. Литвинов Д.В., Карелин А.Ф., Романова К.И. и др. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей: современные возможности и нерешенные проблемы. *Доктор.Ру* 2015;(10):30–7. [Litvinov D.V., Karelin A.F., Romanova K.I. et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in children: current possibilities and unsolved problems. *Doctor.ru* 2015;(10): 30–7. (In Russ.)].
21. Цаур Г.А., Попов А.М., Фечина Л.Г., Румянцев С.А. Методические основы диагностики и мониторинга минимальной остаточной болезни при острых лейкозах у детей первого года жизни. *Онкогематология* 2016;11(1):62–74. [Tsaur G.A., Popov A.M., Fechina L.G., Rumyantsev S.A. Methodological aspects of diagnostics and minimal residual disease monitoring in infant acute leukemias. *Onkogematologia = Oncohematology* 2016;11(1):62–74. (In Russ.)].
22. Попов А.М., Вержбицкая Т.Ю., Цаур Г.А. и др. Алгоритм применения проточной цитометрии для мониторинга минимальной остаточной болезни при CD10-негативном остром лимфобластном лейкозе из В-линейных предшественников. *Вопросы диагностики в педиатрии* 2012;5:31–5. [Popov A.M., Verzhbitskaya T.Yu., Tsaur G.A. et al. Methodology of flow cytometry application for minimal residual disease monitoring in childhood CD10-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Voprosy diagnostiki v pediatrii = Diagnostics in Pediatrics* 2012;5:31–5. (In Russ.)].
23. Попов А.М., Вержбицкая Т.Ю., Цаур Г.А. и др. Применение проточной цитометрии для определения минимальной остаточной болезни у детей с острым лимфобластным лейкозом, получающих терапию по протоколам со сниженной интенсивностью. *Онкогематология* 2015;10(4):44–55. [Popov A.M., Verzhbitskaya T.Yu., Tsaur G.A. et al. Flow cytometric minimal residual disease monitoring in children with acute lymphoblastic leukemia treated by regimens with reduced intensity. *Onkogematologia = Oncohematology* 2015;10(4):44–55. (In Russ.)].
24. Patel S., Mason C., Glenn M. et al. Genomic analysis of adult B-ALL identifies potential markers of shorter survival. *Leuk Res* 2017;56:44–51. doi: 10.1016/j.leukres.2017.01.034.
25. Caye A., Beldjord Kh., Mass-Malo K. et al. Breakpoint-specific multiplex polymerase chain reaction allows the detection of *IKZF1* intragenic deletions and minimal residual disease monitoring in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2013;98(4):597–601. doi: 10.3324/haematol.2012.073965.
26. Schwab C., Jones L., Morrison H. et al. Evaluation of multiplex ligation-dependent probe amplification as a method for the detection of copy number abnormalities in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2010;49(12):1104–13. doi: 10.1002/gcc.20818.
27. Moorman A., Richards S., Robinson H. et al. Prognosis of children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL) and intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21). *Blood* 2007;109(6):2327–30. doi: 10.1182/blood-2006-08-040436.

Генерализованный остеопетроз: показания, эффективность и особенности трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (собственный опыт)

А.Е. Буря¹, К.И. Киргизов^{1,2}, З.А. Кондрашова¹, Е.А. Пристанкова¹, С.В. Михайлова^{1,3}, Е.В. Скоробогатова¹

¹ФГБУ «РДКБ» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Ленинский просп., 117; ²ФГБУ «НМИЦ ДГОИ

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

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115522, Москва, ул. Москворечье, 1

Контактные данные: Александра Евгеньевна Буря burya.a.e@gmail.com

Генерализованный остеопетроз (ГО) — это редкое наследственное заболевание, характеризующееся системным склерозированием костей скелета, нарушением костно-мозгового кроветворения и, как следствие, развитием тяжелой анемии, очагов экстрамедуллярного кроветворения в различных паренхиматозных органах. Проблема ГО актуальна и для Российской Федерации. Радикальным методом терапии является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). В статье приведен опыт лечения пациентов с ГО в отделении трансплантации костного мозга РДКБ.

В период с 2010 по 2017 г. алло-ТГСК выполнена 6 пациентам с аутосомно-рецессивной формой ГО. Медиана возраста — 5,5 года (1–11 лет). Алло-ТГСК выполнялась с использованием миелоаблативного режима кондиционирования с включением препаратов треоосульфана, флударабина и мелфалана. Восстановление донорского лейкопоза было зафиксировано у 5 из 6 пациентов. У 1 больного, реципиента пуповинной крови, восстановления донорского лейкопоза не произошло. В раннем посттрансплантационном периоде тяжелых токсических осложнений зафиксировано не было. У 1 пациента была зафиксирована реакция «трансплантат против хозяина», кожная форма I степени. У 5 больных через 2–5 мес после ТГСК отмечалась гиперкальциемия, купированная введением бисфосфонатов. Один пациент с нейродегенеративной формой болезни умер в раннем посттрансплантационном периоде на фоне нарастания гидроцефально-гипертензионного синдрома (у него был зафиксирован донорский гемопоэз). У 4 пациентов с успешной алло-ТГСК длительность наблюдения составила от 5 до 42 мес (медиана — 26 мес). После ТГСК у больных отмечается полное восстановление гемопоэза, частичная коррекция деформации черепа, ускорение темпов роста длины тела.

Таким образом, алло-ТГСК является эффективным методом системного контроля заболевания. Поражение центральной нервной системы не корригируется алло-ТГСК, что требует как можно более ранней диагностики и начала радикальной терапии до наступления тяжелой инвалидизации.

Ключевые слова: остеопетроз, дети, диагностика, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, результаты

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-5-1-44-54

Generalized osteopetrosis: indications, efficacy and peculiarities of hematopoietic stem cell transplantation (own experience)

A.E. Burya¹, K.I. Kirgizov^{1,2}, Z.A. Kondrashova¹, E.A. Pristanskova¹, S.V. Mikhailova^{1,3}, E.V. Skorobogatova¹

¹Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, 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; ³Medical Genetics Research Center; 1 Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia

Generalized osteopetrosis is a rare hereditary disease characterized by systemic sclerosis of the bones of the skeleton, disorder of bone marrow hematopoiesis and, as a consequence, development of severe anemia and appearance of extramedullary hematopoiesis foci in various parenchymal organs. The problem of osteopetrosis is also relevant for the Russian Federation. A radical approach is the allogeneic hematopoietic stem cells transplantation (allo-HSCT). The article presents the experience of treating patients with osteopetrosis in the department of bone marrow transplantation of the Russian Children Clinical Hospital (RCCH).

In the period from 2010 to 2017 allo-HSCT was performed in 6 patients with autosomal recessive form of osteopetrosis. The median age was 5.5 years (1–11 years). Allo-HSCT was performed using the myeloablative regimen of conditioning with treosulfan, fludarabine and melphalan. Reconstitution of donor leukopoiesis was recorded in 5 of 6 patients. In 1 patient, a recipient of umbilical cord blood, there was no reconstitution of donor leukopoiesis. In the early posttransplant period, severe toxic complications were not recorded. One patient had a graft-versus-host reaction, a cutaneous form, I degree. In 5 patients, hypercalcemia was observed in 2–5 months after HSCT, relieved by the admission of bisphosphonates. One patient with a neurodegenerative form of the disease died in the early posttransplant period during deterioration of a hydrocephalic-hypertensive syndrome (donor hematopoiesis was confirmed). In 4 patients with successful allo-HSCT, the follow-up period was from 5 to 42 months (median — 26 months). All patients have complete hematologic recovery, partial correction of the skull deformity, acceleration of growth rates of the body length.

Thus, allo-HSCT is an effective method of systemic disease control. The defeat of the central nervous system is not corrected by allo-HSCT, which requires earlier diagnosis and the initiation of radical therapy before the onset of severe disability.

Key words: osteopetrosis, children, diagnosis, transplantation of hematopoietic stem cells, results

Введение

Генерализованный остеопетроз (ГО, болезнь Альберс-Шенберга, мраморная болезнь, врожденный злокачественный остеопетроз, генерализованный остеосклероз) — гетерогенная группа орфанных заболеваний, характеризующаяся повышением рентгенологически определяемой плотности костей, вызванной нарушением дифференцировки и функции остеокластов. Характерный рентгенологический признак поражения скелета — плотные, похожие на мрамор кости. Впервые ГО был описан в 1904 г. немецким рентгенологом Альберс-Шенбергом, который на рентгенограмме 26-летнего больного с часто возникающими переломами костей после незначительных травм обнаружил необычную плотность и бесструктурность костей скелета, создававшие впечатление, что скелет состоит не из костей, а из белого мрамора. В последующем наблюдение за этим больным было продолжено доктором Рейхе, который кроме описанных выше симптомов зафиксировал у пациента наличие тяжелой анемии и некроза челюсти [1].

ГО распространен повсеместно. Суммарная частота ГО в популяции составляет 1:100 000 живых новорожденных. Одним из основных механизмов патогенеза ГО является нарушение равновесия между формированием кости, осуществляемой остеобластами и костной резорбцией, выполняемой остеокластами. Клиническая картина ГО характеризуется выраженным клиническим полиморфизмом, что значительно затрудняет диагностику на ранних этапах болезни. Для клинической картины ГО характерна классическая триада симптомов:

- рентгенологическая картина костного скелета (кости, похожие на мрамор, склерозированные);
- тяжелая нормохромная гипопластическая анемия;
- выраженная гепатоспленомегалия [1].

Для данного заболевания характерен различный тип наследования как по аутосомно-доминантному, Х-сцепленному рецессивному, так и по аутосомно-рецессивному типу. В последнем случае заболевание протекает наиболее тяжело, что обусловлено наличием гомозиготного состояния по мутантному аллелю. Всем пациентам с ГО показано назначение симптоматической терапии, направленной на коррекцию выявляемых расстройств [2, 3].

Одним из возможных и эффективных методов терапии ГО рассматривается проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

(алло-ТГСК) как от родственного, так и неродственного донора. Впервые успешная алло-ТГСК от родственного донора пациенту со злокачественной младенческой формой ГО была выполнена в 1980 г. [4]. В 1994 г. E.J.A. Gerritsen et al. доложили о результатах алло-ТГСК, проведенных 69 пациентам с различными формами ГО [5]. У 4 больных, получивших немиелоаблативное кондиционирование перед алло-ТГСК, была зарегистрирована лишь кратковременная положительная динамика, в то время как у остальных 65 пациентов отмечался длительный положительный ответ. Общая выживаемость при алло-ТГСК от HLA-идентичного родственного донора составила 79 %, а от неродственного донора — 13 %. У 2 из 15 пациентов с нарушениями зрения было отмечено улучшение после успешной алло-ТГСК. Таким образом, к настоящему моменту ТГСК может быть рассмотрена как один из эффективных методов терапии этого редкого заболевания. Исход проведенной процедуры зависит от времени ее проведения.

Этиология, патогенез, клиническая картина генерализованного остеопетроза

В зависимости от возраста манифестации и степени выраженности клинических симптомов различают 3 основные формы ГО: аутосомно-доминантную (OMIM:166600; 607634); летальную аутосомно-рецессивную (OMIM:259700); умереннотяжелую аутосомно-рецессивную (OMIM:259710) [1–3].

Аутосомно-рецессивная форма наиболее неблагоприятная и встречается в общей популяции с частотой 1:250 000 новорожденных [6]. В некоторых географических регионах и у представителей отдельных этнических групп частота случаев заболевания выше средней в популяции. В частности, в России отмечено значительное число заболевших в Республике Чувашия, где аутосомно-рецессивным вариантом болеет 1 из 3879 новорожденных [7]. Аутосомно-доминантный вариант выявляется с частотой 1 на 20 000 живых новорожденных [8].

Клинически аутосомно-рецессивный вариант проявляется в раннем возрасте, обычно через 3–5 мес после рождения. Характерными признаками являются грубые деформации костей скелета и черепа, сдавление структур головного мозга, нарастание костномозговой недостаточности.

Существуют формы с Х-сцепленным (OLEDAID) и аутосомно-рецессивным типом наследования (LAD-III), протекающие с иммунодефицитом. Мутация

в гене карбоангидразы II (СА-II) приводит к развитию почечного тубулярного ацидоза, который обусловлен нарушением реабсорбции HCO_3^- в проксимальных канальцах почек [9]. У некоторых пациентов течение заболевания осложняется гипокальциемией с критическим снижением уровня кальция, что приводит к судорогам. При всех вариантах аутосомно-рецессивного ГО часто развиваются жизнеугрожающие осложнения — патологические переломы, панцитопения с экстрамедуллярным гемопоэзом и кровотечениями. Обычно продолжительность жизни таких больных составляет от 2 до 6 лет [1–3].

Частота встречаемости различных генетических вариантов аутосомно-рецессивного остеопетроза представлена на рис. 1.

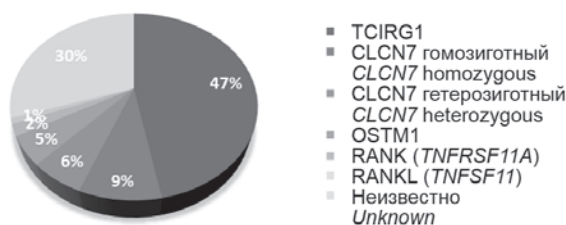


Рис. 1. Частота встречаемости мутаций генов при аутосомно-рецессивном остеопетрозе [8]

Fig. 1. Frequency of occurrence of gene mutations in autosomal recessive osteopetrosis [8]

При «поздних» аутосомно-доминантных формах заболевание в 40 % случаев длительно протекает бессимптомно, редко сопровождается тяжелой костно-мозговой недостаточностью и иногда диагностируется случайно при рентгенографии. Несмотря на стертость клинических манифестаций, заболевание может значительно ухудшать качество жизни. Таких пациентов беспокоят рецидивирующие оссалгии, сколиоз, снижение зрения и слуха.

Описаны 2 типа доминантной формы ГО, основанных на клинических и радиологических различиях. Тип 1 характеризуется мутацией в гене *LRP5* и протекает наиболее благоприятно: характеризуется легким диффузным или локальным остеосклерозом, что обусловлено преобладанием остеогенеза над остеорезорбцией. Этот фенотип не характеризуется увеличением частоты переломов. Рентгенологически определяется характерное утолщение костей. Изредка происходит утолщение костей с сужением естественных отверстий и каналов черепа, компрессией черепно-мозговых нервов. Тип 2 (болезнь Шенберга) характеризуется гетерогенными проявлениями от асимптоматических до тяжелых форм. У 75 % пациентов диагностируются атравматические переломы длинных трубчатых костей, остеомиелиты нижней челюсти. Сдавление черепных нервов проявляется

парезами лицевого нерва, снижением слуха и зрения в 5 % случаев. Ранняя смертность у пациентов с ГО 2-го типа редка, однако качество жизни может быть очень плохим [3].

В табл. 1 приведены классификация и клинические проявления описанных генетических типов остеопетроза.

Ранее считалось, что патогенетически ГО является результатом функциональной дисфункции остеокластов [11, 12]. В последующие годы для изучения влияния обнаруживаемых при остеопетрозе мутаций были использованы мышинные модели, изучение которых показало, что большинство форм остеопетроза являются результатом нарушения пролиферации и дифференцировки остеокластов, а не нарушением функции зрелых клеток. Обнаружено, что часть возможных мутаций, полученных в мышинных моделях, не наблюдается у пациентов и, по-видимому, они связаны с летальностью эмбриона [9, 11, 12].

В процессе формирования кости происходит 2 основных процесса: синтез и резорбция костного матрикса. Обеспечивают эти процессы 2 основных вида клеток: остеобласты и остеокласты [13]. Остеобласты — это клетки мезенхимального происхождения, формируют костный матрикс из коллагена I типа. Резорбция кости осуществляется остеокластами, которые происходят из клеток-предшественников макрофагов костного мозга. Клетки-предшественники остеокластов из кровеносного русла переходят в костную ткань, где происходит их агрегация в месте резорбции кости и дальнейшая дифференцировка до зрелых крупных многоядерных клеток — зрелых остеокластов. Процесс дифференцировки происходит под влиянием макрофагального колониестимулирующего фактора M-CSF.

В группе аутосомно-рецессивного варианта остеопетроза выделен так называемый osteoclast-poor остеопетроз с низким количеством остеокластов в костном мозге. При данной форме заболевания пролиферации остеокластов не происходит. Описано 2 вида мутаций в этом случае: в гене, кодирующем ростовой фактор остеокластов RANK, и рецепторе-активаторе нуклеарного фактора каппа B (RANKL)-лиганд (*TNFSF11*) [1, 9, 14].

Подходы к терапии ГО различаются для разных форм заболевания и групп пациентов (табл. 2). При аутосомно-доминантном варианте, как правило, проводится поддерживающая терапия, включающая витамин D и препараты кальция. В редких случаях требуется выполнение оперативного лечения в целях предотвращения сдавления краниальных нервов и предупреждения потери зрения и слуха. При аутосомно-рецессивных формах со злокачественным и промежуточным течением единственным радикальным методом лечения заболевания является алло-ТГСК.

Таблица 1. Клинические проявления остеопетроза [2, 10]

Вариант остеопетроза	Возраст начала заболевания	Ген	Повреждение осевого скелета	Гематологические проявления	Центральная нервная система (ЦНС) (сдавление черепных нервов)	Специфические признаки
Аутосомно-рецессивный (со злокачественным течением)	1 год	<i>TCIRG1</i>	Повышение плотности костной ткани Диффузный и локальный склероз костей Патологические переломы Низкорослость	Панцитопения Экстрамедуллярный гемопоэз Гиперспленизм	Нисходящая атрофия зрительного нерва (одно- или двусторонняя), реже атрофия слухового и лицевого нервов	Гипокальциемия
		<i>CLCN7</i>				Обычно нейродегенеративный процесс в ЦНС – задержка умственного развития, эпилепсия
		<i>OSTM1</i>				
		<i>RANKL</i>				
		<i>RANK</i>		Повреждение костного мозга наблюдается редко или оно незначительное		Почечный тубулярный ацидоз. Задержка умственного развития
		<i>CA-II</i>				
		<i>Kindin-3</i>				
		<i>CaLDAG-GEFI</i>				Иммунодефицит
Х-сцепленный		<i>IKBKG (NEMO)</i>				
Аутосомно-рецессивный с промежуточным течением	1–10 лет	<i>CLCN7</i>		Анемия Экстрамедуллярный гемопоэз Гиперспленизм	Нисходящая атрофия зрительного нерва (одно- или двусторонняя), реже атрофия слухового и лицевого нервов	
		<i>PLEKHM1</i>				
Аутосомно-доминантный (тип 2)	10–40 лет	<i>CLCN7</i>	Артриты, остеомиелит, сколиоз, локальный остеопетроз	Крайне редко	Крайне редко	Плохое качество жизни: боли в костях, спонтанные переломы
		<i>PLEKHM</i>				

В результате терапии обеспечивается длительная выживаемость пациентов, коррекция гематологических и частично костных проявлений болезни. При нейродегенеративных формах проведение алло-ТГСК не дает терапевтического эффекта.

Существуют 2 варианта развития поражения ЦНС. В аутосомно-рецессивных случаях экспрессии *CLCN7* доказано, что неврологический дефицит является не вторичным признаком ГО, а обусловлен низким уровнем экспрессии *CLCN7* в ЦНС [9, 15]. При наличии *OSTM1*-аутосомной гомозиготной мутации заболевание протекает с тяжелым поражением ЦНС по типу цероидного липофусциноза. В клинической практике выраженная нейродегенерация может встретиться при любой аутосомно-рецессивной мутации. В наблюдениях часто описывается сужение большого затылочного отверстия и, как следствие, церебральная нейропатия и сдавление головного мозга. У таких пациентов развиваются гидроцефалия с вентрикулярной дилатацией и обструкция венозных синусов. Важной особенностью является то, что в раннем посттрансплантационном периоде

у больных очень высок риск развития летального исхода, обусловленного отеком мозга. Пластическая оперативная коррекция в данном случае зачастую невозможна [16]. Описаны случаи, когда происходит неврологическая дегенерация и компрессия структур мозга через 6 мес после успешно проведенной алло-ТГСК [16, 17].

Выделены генотипы, при которых алло-ТГСК может быть показана только с учетом отсутствия клинических признаков нейродегенеративной формы: *ATP6i (TCIRG1)*, *CICN7* и *TNFRSF11A*. Не показана ТГСК при следующих генотипах: *OSTM1*, *TNSF11*, *PLEKHM1*. При некоторых генотипах вопрос о ТГСК остается неясным: *CAII*, *KINDLIN-3*, *NEMO*. В 25 % случаев мутации остаются неизвестными. Предложен алгоритм молекулярной диагностики аутосомно-рецессивного варианта ГО (рис. 2) [6].

Для сохранения ментального статуса, функции черепных нервов и предупреждения инфекционных осложнений рекомендуется проводить алло-ТГСК как можно раньше после постановки диагноза, а в семьях-носителях ГО при доказанном диагнозе

Table 1. Clinical manifestations of osteopetrosis [2, 10]

Type of osteopetrosis	The age of onset of the disease	Gene	Injury of the axial skeleton	Hematologic manifestations	Central nervous system (CNS) (compression of the cranial nerves)	Specific features
Autosomal recessive (malignant type)	1 year	<i>TCIRG1</i>	Increased bone density Local and diffuse sclerosis of bones Pathological fracture Stunting	Pancytopenia Extramedullary haematopoiesis Hypersplenism	Descending atrophy of the optic nerve (uni- or bilateral), in rare cases atrophy of the auditory and facial nerves	Hypocalcemia
		<i>CLCN7</i>				Usually a neurodegenerative process in the CNS – mental retardation, epilepsy
		<i>OSTM1</i>		Damage of bone marrow is rarely observed or it is not severe		Renal tubular acidosis. Mental retardation
		<i>RANKL</i>				
		<i>RANK</i>				
		<i>CA-II</i>				Immunodeficiency
		<i>Kindin-3</i>				
X-linked		<i>CaLDAG-GEFI</i>				
		<i>IKBKG (NEMO)</i>				
Autosomal recessive (intermediate type)	1–10 years	<i>CLCN7</i>		Anemia Extramedullary haematopoiesis Hypersplenism	Descending atrophy of the optic nerve (uni- or bilateral), in rare cases atrophy of the auditory and facial nerves	
		<i>PLEKHM 1</i>				
Autosomal dominant (type 2)	10–40 years	<i>CLCN7</i>	Arthritis, osteomyelitis, scoliosis, local osteopetrosis	Extremely rare	Extremely rare	Poor quality of life: bone pain, spontaneous fractures

сразу же после рождения. Вариантом донора может быть родственный, неродственный и гаплоидентичный с использованием Т-клеточной деплеции *in vitro* или циклофосамида [18]. Наиболее предпочтительным является костный мозг, наименее – стволовые клетки пуповинной крови.

По опубликованным данным, 5-летняя бессобытийная выживаемость пациентов с ГО при алло-ТГСК от HLA-совместимого родственного донора составляет 73 %, от неродственного – 40 %, от гаплоидентичного – 24 %. При алло-ТГСК с использованием неродственной пуповинной крови 6-летняя бессобытийная выживаемость составляет 46 % [19].

Во всех исследовательских протоколах используется миелоаблативный режим кондиционирования с использованием бусульфана, тиотепы, флударабина [8]. При применении в кондиционировании флударабина общая выживаемость пациентов достигает 95 % [20]. Использование циклофосамида в настоящее время ограничено. В целях иммуносупрессии в кондиционирование

введены алемтузумаб и антитимоцитарный глобулин (АТГ) [19].

Трансплантат-ассоциированная токсичность в большинстве случаев обусловлена инфекционными осложнениями, отторжением/неприживлением трансплантата, развитием легочной гипертензии, веноокклюзионной болезнью, гиперкальциемией, неврологическими осложнениями (прогрессирование нейродегенеративного процесса и др.) [21]. При гиперкальциемии используют бисфосфонаты, форсированный диурез и диуретики. Развитие веноокклюзионной болезни профилактируется введением дефибротида.

Развитие реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) в случае трансплантации от совместимого родственного донора составляет 15 %, совместимого неродственного донора – 38 % [22].

Целью настоящего исследования явился анализ опыта отделения трансплантации костного мозга (ТКМ) РДКБ в целях рассмотрения вопроса формирования протокола алло-ТГСК для пациентов с ГО.

Таблица 2. Классификация, генетика и клинические проявления остеопетроза [8]

Тип остеопетроза	Возраст начала заболевания	Тип наследования	Ген	Задержка роста	Гипокальциемия	Гематологическая недостаточность	Атрофия зрительного нерва	Симптомы ЦНС	Морфология костного мозга	Показания к ТТСК
Младенческий аутосомно-рецессивный остеопетроз	< 1 года	Аутосомно-рецессивный	<i>TCIRG1</i>	+/++++	+++	+++	+/++++	+/++ гидроцефалия	Да	Да
			<i>CLCN7</i>	+/++++	+++	+/++++	+/++++	+/+++ гидроцефалия, нейродегенерация	Нормальное или повышенное количество остеокластов	Да, при отсутствии нейродегенерации
			<i>OSTM1</i>	+/++++	++	+/++++	+/++++	+++ нейродегенерация	Нет	Нет
			<i>SNX10</i>	?	++	+/++++	+/++++	0/+ гидроцефалия	Мелкие остеокласты в большом количестве	Да
			<i>KINDLIN-3</i>	+	0	+ кровотоочность	0	0	Крупные остеокласты в большом количестве	Да
			<i>RANK</i>	++	+	+	+/++++	0	Мало или отсутствие остеокластов	Да
Остеопетроз с промежуточным течением	1–10 лет	Аутосомно-рецессивный или доминантный	Некоторые случаи мутаций в <i>CLCN7</i> (доминантные или рецессивные), <i>TCIRG1</i> , <i>SNX10</i> , <i>RANK</i> и <i>RANKL</i>					0/+++	Экспериментально применяется при отсутствии нейродегенерации	Нет
			<i>CAI1</i>	+	+	0/+	0/+++	Церебральная кальцификация, задержка умственного развития		
Остеопетроз взрослых	10–40 лет	Аутосомно-доминантный	<i>CLCN7</i>	0	0	0/+	редко	0		Нет

Table 2. The classification, genetics and clinical manifestations of osteopetrosis [8]

Type of osteopetrosis	The age of onset of the disease	Type of inheritance	Gene	Growth retardation	Hypocalcemia	Hematological failure	Optic nerve atrophy	CNS symptoms	Bone marrow morphology	Indications for HSCT
Autosomal recessive; malignant infantile type	< 1 year	Autosomal recessive	<i>TCIRG1</i>	+ / + + + +	+++	+++	+ / + + + +	+ / + + + hydrocephalus	Нормальное или повышенное количество остеокластов	Yes
			<i>CLCN7</i>	+ / + + + +	+++	+ / + + + +	+ / + + + +	+ / + + + hydrocephalus, neurodegeneration		Yes, in the absence of neurodegeneration
			<i>OSTM1</i>	+ / + + + +	++	+ / + + + +	+ / + + + +	+++ neurodegeneration		No
			<i>SNX10</i>	?	++	+ / + + + +	+ / + + + +	0 / + hydrocephalus	Мелкие остеокласты в большом количестве	Yes
			<i>KINDLIN-3</i>	+	0	+ bleeding	0	0	Крупные остеокласты в большом количестве	Yes
			<i>RANK</i>	++	+	+	+ / + + + +	0	Мало или отсутствие остеокластов	Yes
Osteopetrosis: intermediate type	1–10 years	Autosomal recessive or dominant	Some cases of mutations in <i>CLCN7</i> (dominant or recessive), <i>TCIRG1</i> , <i>SNX10</i> , <i>RANK</i> and <i>RANKL</i>				+ / + + + +	0 / + + + +		No
			<i>CAII</i>	+	+	0 / +	0 / + + + +	Cerebral calcification, mental retardation		Experimentally used in the absence of neurodegeneration
Osteopetrosis: adult type	10–40 years	Autosomal dominant	<i>CLCN7</i>	0	0	0 / +	rare	0		No

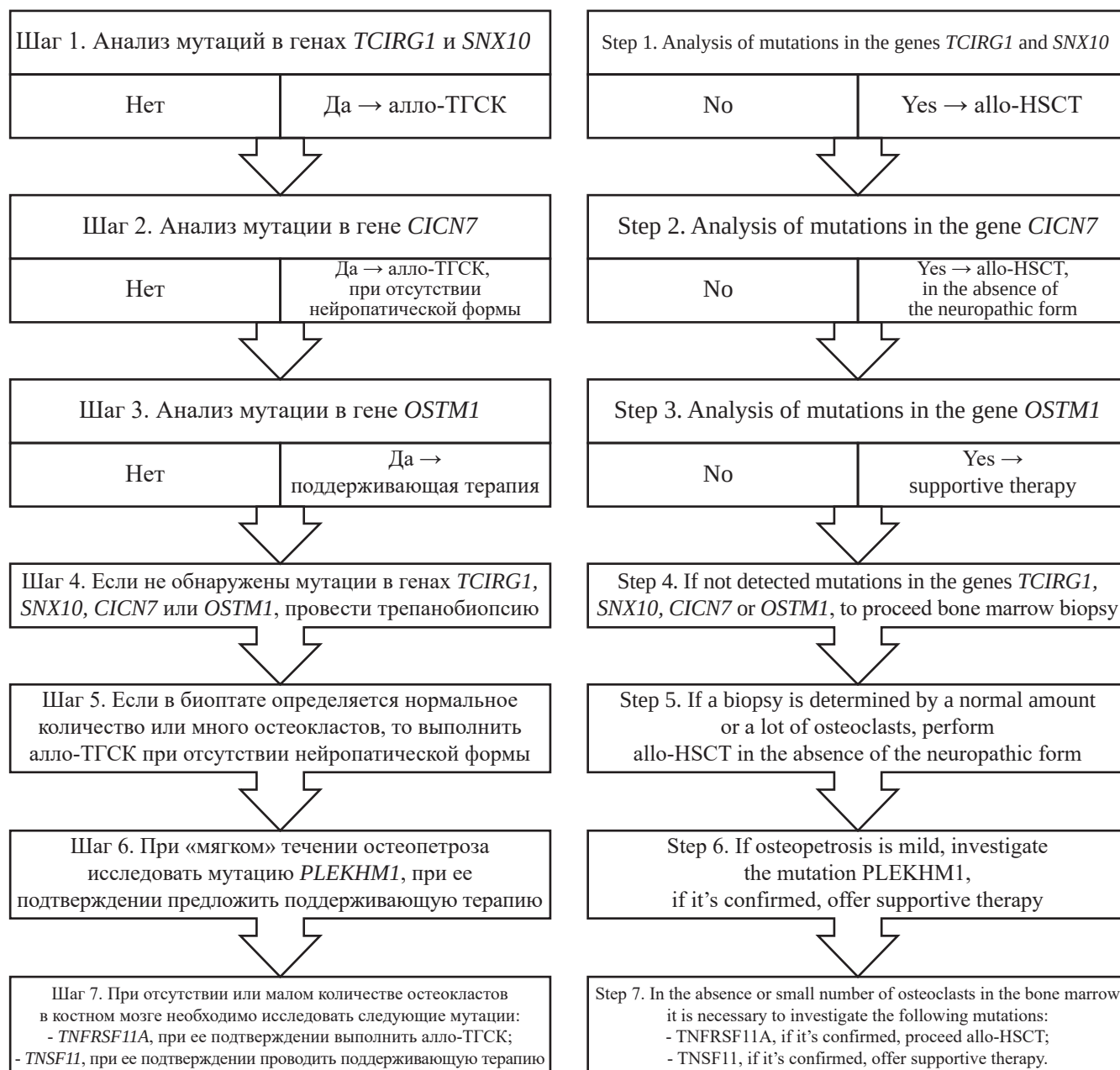


Рис. 2. Алгоритм молекулярной диагностики аутосомно-рецессивного варианта ГО [6]

Fig. 2. Algorithm of molecular diagnostics of autosomal recessive variant of generalized osteopetrosis [6]

Материалы и методы

В отделении ТКМ РДКБ с 2010 по 2017 г. были выполнены алло-ТГСК 6 пациентам с аутосомно-рецессивной формой ГО. Медиана возраста больных составила 5,5 года (1–11 лет). У всех пациентов на момент постановки диагноза отмечались гематологические, костные и неврологические проявления основного заболевания. Нейродегенеративная форма с грубой задержкой психомоторного развития диагностирована у одного 2-летнего ребенка с генотипом *TCIRG1*. В неврологическом статусе у этого пациента

отмечалась двусторонняя атрофия зрительных нервов, сужение большого затылочного отверстия, грубая задержка психомоторного развития, при этом размеры черепа не были увеличены. У остальных 5 больных психомоторное развитие было практически в норме, череп был ассиметричной гидроцефальной формы, отмечались экзофтальм и низкорослость, частичная или полная атрофия зрительного нерва с одной или двух сторон. При генетическом исследовании у 2 пациентов была определена мутация в гене *TCIRG1*. У 1 больного мутации в генах *TCIRG1*, *CLCN1*,

PLEKHM1 обнаружены не были. У всех пациентов отмечались гематологические проявления заболевания в виде анемии, тромбоцитопении, омоложения лейкоцитарной формулы, фиксировались очаги экстрамедуллярного кроветворения и гиперспленизм.

Четырем пациентам была выполнена алло-ТГСК от полностью совместимого неродственного донора, 1 больному проведена трансплантация периферических стволовых клеток от полностью совместимого родственного донора и 1 – 2 образца неродственной пуповинной крови совместимостью 8/10 и 9/10 по HLA-системе. Использовался миелоаблативный режим кондиционирования: тресульфат – 42 г/м², флударабин – 150 мг/м², мелфалан – 140 мг/м² (у 4 пациентов) и тиотепа – 10 мг/кг (у 1 больного). При неродственных алло-ТГСК в кондиционирование с иммуносупрессивной целью вводился АТГ. Доза CD34⁺-клеток составила от $1,1 \times 10^6/\text{кг}$ (реципиент пуповинной крови) до $9,5 \times 10^6/\text{кг}$ (медиана – $6,4 \times 10^6/\text{кг}$). Профилактика РТПХ проводилась с использованием ритуксимаба, метотрексата, такролимуса/циклоспорина А.

Результаты

Осложнения раннего посттрансплантационного периода: мукозит до II степени тяжести, энтероколит до III степени тяжести, грамотрицательный сепсис у 2 пациентов. РТПХ, кожная форма I степени, отмечалась у 1 больного, трансплантированного от неродственного донора коротким эпизодом в момент восстановления лейкопоза. Восстановление донорского лейкопоза было зафиксировано у 5 из 6 пациентов в период с +13-го по +22-й дни (медиана – день +17). У реципиента пуповинной крови восстановление донорского лейкопоза зафиксировано не было, восстановился собственный гемопоэз.

У 4 из 5 пациентов на +30-й день от алло-ТГСК отмечался полный донорский химеризм. При этом

у больного с РТПХ отмечался смешанный химеризм, который прогрессировал к 90-му дню, что потребовало введения курса флударабина 90 мг/м², дополненного 3 трансфузиями донорских лимфоцитов (максимальная доза – $6,5 \times 10^6/\text{кг}$). На фоне проводимой терапии зафиксировано полное восстановление донорского химеризма.

У всех 5 пациентов отмечалась гипофункция трансплантата до 5 мес от алло-ТГСК, потребовавшая дополнительных трансфузий компонентов крови. У всех больных через 2–5 мес после трансплантации отмечался недлительный период гиперкальциемии, купированный введением бисфосфонатов (1–2 введения) и инфузионной терапией.

Среди пациентов зафиксирован 1 летальный исход у ребенка с грубой задержкой психомоторного развития, который случился на ранних сроках от алло-ТГСК на фоне нарастания гипертензионно-гидроцефального синдрома, сопровождающегося отеком и набуханием головного мозга с вклиниванием его в большое затылочное отверстие. Этому пациенту проводилось вентрикулярное шунтирование в целях снижения внутричерепного давления.

Таким образом, успешно завершены 4 алло-ТГСК, длительность посттрансплантационного наблюдения составляет от 5 до 42 мес (медиана – 26 мес). Трансфузионная зависимость по эритроцитарному росту у данных пациентов сохранялась до 5 мес, что было связано с малым плацдармом костномозгового кроветворения, гиперспленизмом и сменой группы крови. В течение полугода очаги внекостномозгового гемопоэза редуцировались, как и явления гиперспленизма. После трансплантации у всех успешно трансплантированных пациентов отмечен быстрый рост осевого скелета, один из больных вырос на 14 см в течение полутора лет (рис. 3), у всех пациентов уменьшилась выраженность деформации черепа на фоне отсутствия компрессии черепных нервов.



Рис. 3. Динамика роста пациента: а – до алло-ТГСК; б – на момент алло-ТГСК; в – через 1,5 года после алло-ТГСК. Рост составил 117 см (нижняя граница роста для данного возраста – 121 см)

Fig. 3. Patient dynamics: а – before allo-TGSC; б – at the moment of allo-TGSC; в – 1.5 years after allo-TGSC. The growth was 117 cm (the lower limit of growth for a given age is 121 cm)

Обсуждение

Между многообразием и индивидуальностью описанных форм ГО в плане выбора тактики лечения необходимо оценивать 2 основные характеристики: степень выраженности поражения костной системы и неврологический дефицит. Градация степени поражения костной системы в полной мере соотносится с вариантом заболевания от легких субклинических доминантных вариантов до тяжелых аутосомно-рецессивных форм с вовлечением в патологический процесс кроветворной, иммунной систем. Целью оценки неврологического дефицита является его необратимость, инертность для доступных методов терапии. После оценки этих 2 параметров можно сделать вывод о возможности и необходимости проведения алло-ТГСК у пациента с ГО. При тяжелой форме ГО на основании проведенного клинического и морфологического обследования и отсутствии грубой неврологической симптоматики необходимо проводить поиск донора параллельно с генетическим подтверждением данной патологии. По данным литературы, вероятность отсутствия специфических генетических маркеров достигает 30 % [8]. Как терапевтический метод алло-ТГСК доказала свою эффективность при часто встречаемых формах ГО и является единственным эффективным методом лечения у таких пациентов. При редких вариантах заболевания эффективность процедуры неизвестна, но рассматривается как единственная терапевтическая опция.

Среди сложных вопросов применения алло-ТГСК является выбор эффективного режима кондиционирования. Обсуждается применение как миелоаблативного [8], так и немиелоаблативного режимов кондиционирования [23]. У части пациентов бусульфан заменен на треоосульфат, что является менее токсичным и обеспечивает рост осевого скелета после трансплантации. Это подтверждается и нашими данными — у успешно трансплантированных больных отмечается значительный рост уже в течение первого года после трансплантации. Иммуносупрессивная терапия при трансплантации от родственного донора не используется [8, 23]. В проанализированной нами группе пациентов токсичность алло-ТГСК и уровень РТПХ были невысокими, что может быть связано с низкой токсичностью кондиционирования. Это соответствует и данным литературы [19, 22].

Пациентам с нейродегенеративной формой заболевания проведение алло-ТГСК не показано в связи с прогрессией неврологических нарушений и риском отека мозга в раннем посттрансплантационном периоде, что подтверждено и в нашем исследовании.

Особенностью течения посттрансплантационного периода является длительная трансфузионная зависимость в связи с медленным формированием костномозгового плацдарма для донорского кроветворения.

Результатом алло-ТГСК является полное восстановление кроветворной функции и частичная компенсация костных дефектов.

Наше исследование показало, что чем раньше пациентам с ГО была выполнена алло-ТГСК, тем лучше ее результаты. В связи с этим нами были выделены проблемы диагностики и лечения пациентов с ГО в России. Это высокий процент заболевших детей в Чувашской Республике и поздняя диагностика, что приводит к развитию тяжелой инвалидизации и зачастую невозможности своевременно провести алло-ТГСК. Возможным методом ранней диагностики может стать выполнение массового ультразвукового скрининга по рекомендуемой методике при сроке гестации 21–22 нед у всех беременных женщин, в первую очередь чувашской национальности и состоящих в браке с лицами чувашской национальности. В дополнение к медицинским аспектам, связанным с необходимостью оказания лечебной помощи и организации диспансерного наблюдения за больными, их ранняя инвалидизация создает для общества и существенную социально-экономическую проблему. Таким образом, раннее выявление ГО поможет улучшить качество жизни и результаты лечения пациентов с помощью алло-ТГСК. В целях предупреждения инвалидизации больных трансплантацию необходимо проводить до развития серьезных психоневрологических нарушений.

Заключение

Своевременная алло-ТГСК у пациентов с ГО является эффективным методом терапии, в результате которого происходит восстановление гемопоэза и коррекция нарушенной функции остеокластов, а следовательно, и позитивные изменения скелета. На основании проведенного исследования показано, что алло-ТГСК переносима больными с аутосомно-рецессивным вариантом ГО и имеет хорошую терапевтическую эффективность. Ранняя диагностика и начало лечения способствуют более благоприятному исходу. Пациентам с нейродегенеративной формой и тяжелым неврологическим дефицитом процедура не показана в связи с прогрессированием неврологических осложнений в посттрансплантационном периоде.

Конфликт интересов/Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование/Financing

Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Villa A., Guerrini M.M., Cassani B., Pangrazio A., Sobacchi C. Infantile malignant, autosomal recessive osteopetrosis: the rich and the poor. *Calcif Tissue Int* 2009;84(1):1–12. doi: 10.1007/s00223-008-9196-4.
2. Steward C.G. Hematopoietic stem cell transplantation for osteopetrosis. *Pediatr Clin North Am* 2010;57(1):171–80. doi: 10.1016/j.pcl.2009.11.006.
3. Teti A., Econs M.J. Osteopetroses, emphasizing potential approaches to treatment. *Bone* 2017;102:50–59. doi: 10.1016/j.bone.2017.02.002.
4. Coccia P.F., Krivit W., Cervenka J. et al. Successful bone-marrow transplantation for infantile malignant osteopetrosis. *N Engl J Med* 1980;302(13):701–8. doi: 10.1056/NEJM198003273021301.
5. Gerritsen E.J., Vossen J.M., Fasth A. et al. Bone marrow transplantation for autosomal recessive osteopetrosis. A report from the Working Party on Inborn Errors of the European Bone Marrow Transplantation Group. *J Pediatr* 1994;125(6 Pt 1):896–902. PMID: 7996361.
6. Sobacchi C., Schulz A., Coxon F.P., Villa A., Helfrich M.H. Osteopetrosis: genetics, treatment and new insights into osteoclast function. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9(9):522–36. doi: 10.1038/nrendo.2013.137.
7. Bliznetz E.A., Tverskaya S.M., Zinchenko R.A. et al. Genetic analysis of autosomal recessive osteopetrosis in Chuvashiya: the unique splice site mutation in *TCIRG1* gene spread by the founder effect. *Eur J Hum Genet* 2009;17(5):664–72. doi: 10.1038/ejhg.2008.234.
8. Schulz A. Osteopetrosis – Consensus Guidelines of the ESID and the EBMT Working Party Inborn Errors [online], 2011: <https://esid.org/layout/set/print/Working-Parties/Inborn-Errors-Working-Party>
9. Askmyr M.K., Fasth A., Richter J. Towards a better understanding and new therapeutics of osteopetrosis. *Br J Haematol* 2008;140(6):597–609. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.06983.x.
10. Stark Z., Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:5. doi: 10.1186/1750-1172-4-5.
11. Balemans W., Van Wesenbeeck L., Van Hul W. A clinical and molecular overview of the human osteopetroses. *Calcif Tissue Int* 2005;77(5):263–74. doi: 10.1007/s00223-005-0027-6.
12. Van Wesenbeeck L., Van Hul W. Lessons from osteopetrotic mutations in animals: impact on our current understanding of osteoclast biology. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2005;15(2):133–62. PMID: 16022633.
13. Rodan G.A., Martin T.J. Therapeutic approaches to bone diseases. *Science* 2000;289(5484):1508–14. PMID: 10968781.
14. Blin-Wakkach C., Bernard F., Carle G.F. [Osteopetrosis, from mouse to man]. [Article in French]. *Med Sci (Paris)* 2004;20(1):61–7. doi: 10.1051/medsci/200420161.
15. Kasper D., Planells-Cases R., Fuhrmann J.C. et al. Loss of the chloride channel CIC-7 leads to lysosomal storage disease and neurodegeneration. *EMBO J* 2005;24(5):1079–91. doi: 10.1038/sj.emboj.7600576.
16. Scott W.W., Weprin B.E., Swift D.M. A unifying theory for the multifactorial origin of cerebellar tonsillar herniation and hydrocephalus in osteopetrosis. *J Neurosurg Pediatr* 2014;14(6):665–73. doi: 10.3171/2014.8.PEDS14190.
17. Stella I., Vinchon M., Guerreschi P., De Berranger E., Bouacha I. Case update on cranial osteopetrosis: which is the role of the neurosurgeon? *Childs Nerv Syst* 2017;33(12):2181–6. doi: 10.1007/s00381-017-3553-4.
18. Moshous D., Touzot F., Castelle M. et al. Excellent donor engraftment after T-cell replete haploidentical bone marrow transplantation in Malignant Infantile Osteopetrosis—a preliminary single center experience. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:261.
19. Chiesa R., Ruggeri A., Paviglianiti A. et al.; Eurocord, Inborn Errors Working Party, Cell Therapy, Immunobiology Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Outcomes after Unrelated Umbilical Cord Blood Transplantation for Children with Osteopetrosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(11):1997–2002. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.07.015.
20. Natsheh J., Drozdinsky G., Simanovsky N. et al. Improved Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With Infantile Malignant Osteopetrosis Using Fludarabine-Based Conditioning. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(3):535–40. doi: 10.1002/pbc.25801.
21. Driessen G.J., Gerritsen E.J., Fischer A. et al. Long-term outcome of haematopoietic stem cell transplantation in autosomal recessive osteopetrosis: an EBMT report. *Bone Marrow Transplant* 2003;32(7):657–63. doi: 10.1038/sj.bmt.1704194.
22. Orchard P.J., Fasth A.L., Le Rademacher J. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for infantile osteopetrosis. *Blood* 2015;126(2):270–6. doi: 10.1182/blood-2015-01-62554119.
23. Schulz A.S., Fremont M.-L., Furlan I. et al. Improved Outcome of HSCT in Infantile Osteopetrosis – the Paris and Ulm experience. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(S1):S43; abstr. O073.

Статья поступила в редакцию: 15.12.2017. Принята в печать: 20.01.2018.

Article was received by the editorial staff: 15.12.2017. Accepted for publication: 20.01.2018.

ОТ РЕДАКЦИИ



Уважаемые читатели, в РЖДГО № 3 за 2017 г. при верстке статьи «MLL-негативная острая лимфобластная лейкемия у младенцев. Клинические характеристики и возможности оптимизации химиотерапии» (А.И. Карачунский, Ю.В. Румянцева, С.Н. Лагойко, О.И. Быданов, О.В. Алейникова, Л.Г. Фечина, А.В. Шамардина, О.В. Стрелева, К.Л. Кондратчик, М.А. Постойкина, Е.В. Инюшкина, И.И. Спичак, Е.Г. Мансурова, К.С. Асланян, Н.И. Пономарева, Н.В. Мякова, В.А. Филимоненкова, А.А. Тарасенкова, А.Г. Румянцев) произошел технический сбой, вследствие чего были допущены ошибки в рис. 2а, б. Приносим свои извинения вам и авторам статьи и публикуем правильную версию рисунка.

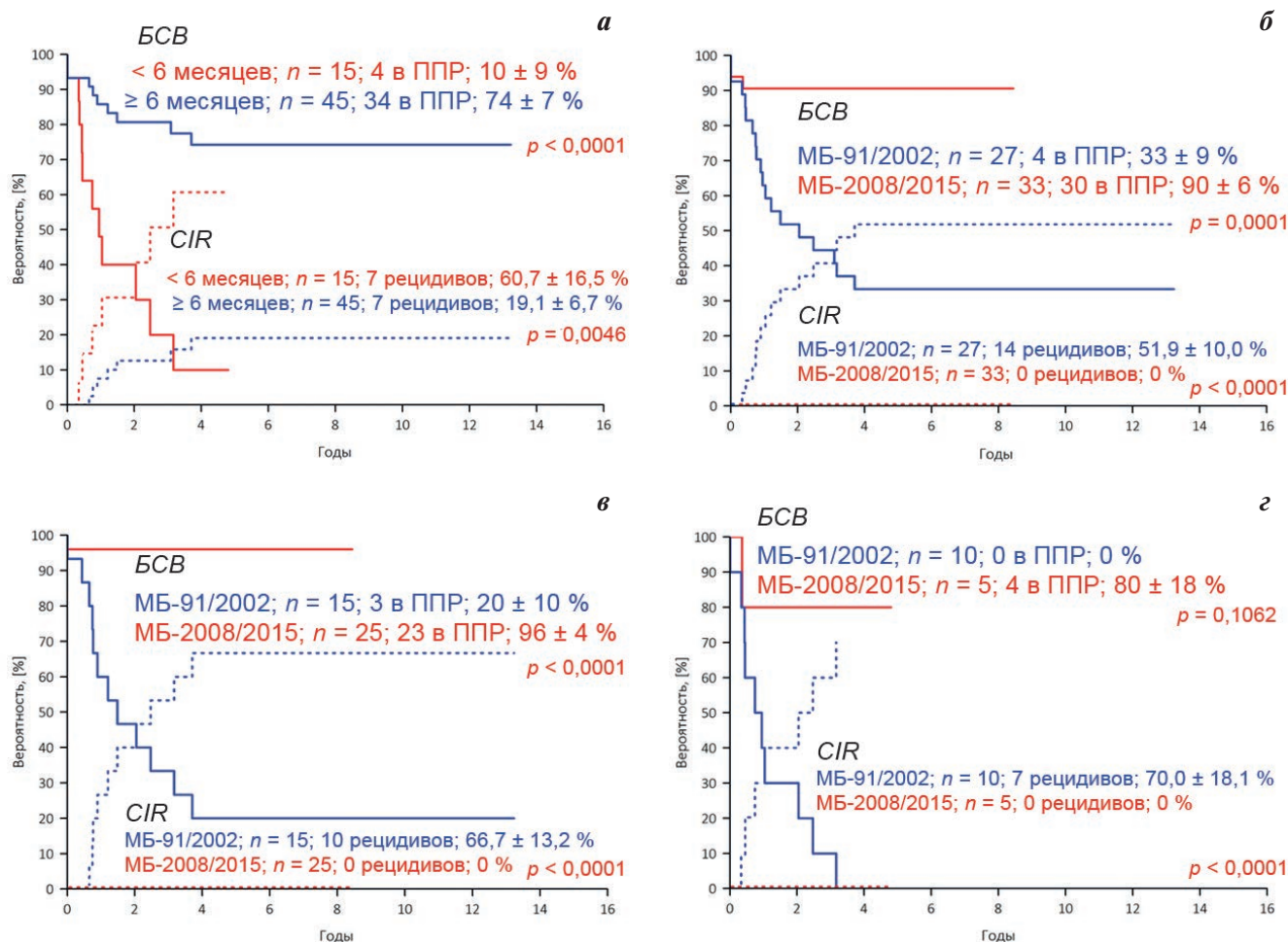


Рис. 2. а — БСВ и CIR в зависимости от возраста; б — БСВ и CIR в зависимости от протокола лечения; в — БСВ и CIR в зависимости от протокола лечения: только больные с доказанным MLL-негативным кариотипом; г — БСВ и CIR в зависимости от протокола лечения у больных младше 6 месяцев

Fig. 2. а — EFS and CIR depending on age; б — EFS and CIR depending on the protocol of treatment; в — EFS and CIR depending on the protocol of treatment: only patients with MLL-negative karyotype; г — EFS and CIR depending on the protocol of treatment in patients younger than 6 months

Современные представления о лечении лимфомы Ходжкина у детей и подростков. Обзор литературы

Д.А. Евстратов, А.В. Пшонкин, Н.В. Мякова

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

Контактные данные: Дмитрий Андреевич Евстратов Evstratov.D.A@yandex.ru

Классическая лимфома Ходжкина (ЛХ) у детей и подростков является одной из наиболее хорошо излечиваемых опухолей. Однако при длительном периоде наблюдения у реконвалесцентов отмечается повышение смертности от вторичных опухолей, цереброваскулярных заболеваний и патологий сердечно-сосудистой системы. Основную роль в возникновении отсроченных осложнений играет лучевая терапия. В современных протоколах лечения ЛХ у детей и подростков проводится оптимизация терапии в зависимости от групп риска и оценки раннего ответа на индукционную терапию для максимального уменьшения возможных побочных эффектов.

Для наиболее эффективного распределения пациентов на группы риска в настоящее время используют несколько факторов риска, основанных на клинических, инструментальных и лабораторных показателях. Ведущее место в проведении стадирования заняла позитронно-эмиссионная томография. Современные подходы диагностики и лечения ЛХ требуют проведения мультицентрового исследования с централизованным пересмотром гистологических препаратов и визуализации для оптимизации терапии у детей и подростков.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, дети, подростки, позитронно-эмиссионная томография, ранний ответ, лучевая терапия, токсичность, вторичные опухоли

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-5-1-56-63

Contemporary representations about the treatment of Hodgkin's lymphoma in children and adolescents. Review

D.A. Evstratov, A.V. Pshonkin, N.V. Myakova

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

Classical Hodgkin's lymphoma (HL) in children and adolescents is one of the most well-cured tumors. However, during a long period of follow-up, the death rate from secondary tumors, cerebrovascular diseases and diseases of the cardiovascular system is increased in the reconvalescents. Radiation therapy plays a major role in the occurrence of delayed complications. Modern protocols for the treatment of HL in children and adolescents optimize therapy depending on risk groups and the level of the early response to induction therapy in order to minimize the number of possible side effects.

Nowadays for the most efficient allocation of patients to risk currently there are several risk factors based on clinical, instrumental and laboratory indicators. The leading place in the staging took positron emission tomography. Modern approaches to diagnosis and treatment of HL require a multicenter study with a centralized revision of histological preparations and visualization data to optimize therapy in children and adolescents.

Key words: Hodgkin's lymphoma, children, adolescents, positron emission tomography, early response, radiation therapy, toxicity, secondary tumors

Введение

Классическая лимфома Ходжкина (ЛХ) — это злокачественное лимфоидное новообразование В-клеточного происхождения, состоящее из одноядерных клеток Ходжкина, многоядерных клеток Рид—Штернберга, окруженных инфильтратом из неопухолевых мелких лимфоцитов, эозинофилов, нейтрофилов, гистиоцитов, плазматических клеток, фибробластов и коллагеновых волокон [1].

По данным National Cancer Institute, заболеваемость ЛХ составляет 1,2:100 000 детей и подростков до

19 лет в год [2]. Заболевание встречается во всех возрастах за исключением детей первого года и редко — до 5-летнего возраста [3]. Заболеваемость ЛХ у детей (0—14 лет) составляет 0,42—0,6:100 000 и у подростков (15—18 лет) — 2,97—3,2:100 000 [4—6].

Для диагностики ЛХ необходимо проведение биопсии пораженного лимфатического узла (ЛУ) или его конгломерата с последующими гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями.

Опухолевым субстратом ЛХ являются клетки Ходжкина и Рид—Штернберга (ХиРШ), количество

их в опухоли составляет 0,1–10 %. При иммуногистохимическом исследовании клетки ХиРШ CD30-позитивны практически во всех случаях, CD15-позитивны в большинстве (75–85 %) случаев. В 95 % случаев клетки ХиРШ экспрессируют PAX5/BSAP, что подтверждает их В-клеточную природу. Гистологический вариант ЛХ зависит от структуры реактивного микроокружения (клеточного состава) (табл. 1) [1].

Таблица 1. Краткая характеристика гистологических вариантов классической ЛХ

Гистологический вариант	Характеристика
Нодулярный склероз	Характеризуется наличием коллагеновых тяжей, а также клеток ХиРШ лакунарного типа
Смешанно-клеточный вариант	Вариант, при котором клетки ХиРШ рассеяны на фоне воспалительного неопухового инфильтрата. Может носить диффузный или нодулярный характер, но без признаков фиброза
Лимфоидное преобладание	Клетки ХиРШ рассеяны на фоне диффузного или нодулярного микроокружения. Микроокружение содержит мелкие лимфоциты, нейтрофилы и эозинофилы отсутствуют
Лимфоидное истощение	Диффузный подтип классической ЛХ, богатый клетками ХиРШ и/или бедный неопуховыми лимфоцитами. Встречается в < 1 % всех случаев ЛХ в странах Запада

Table 1. Brief characteristic of histological variants of the classical HL

Histological type	Characteristic
Nodular sclerosis	Characterized by the presence of collagen strands, as well as lacunar type of Reed–Sternberg cells
Mixed cellularity	A variant in which Reed–Sternberg cells are dispersed against the background of inflammatory tumor infiltration. May be diffuse or nodular, but without signs of fibrosis
Lymphocyte rich	Reed–Sternberg cells are scattered against the background of diffuse or nodular microenvironment. The microenvironment contains small lymphocytes, neutrophils and eosinophils are absent
Lymphocyte depleted	Diffuse subtype of classical HL, rich in Reed–Sternberg cells and / or poor in non-tumor lymphocytes. Occurs in < 1 % of all LH cases in Western countries

Определение групп риска

Для определения группы риска и назначения риска-адаптированной терапии при ЛХ необходимо адекватное стадирование. Определение стадии заболевания проводится по системе Энн-Арбор (Котсуолдский пересмотр стадирования, принятого на конференции в Энн-Арбор) (табл. 2).

Таблица 2. Котсуолдский пересмотр классификации, принятой на конференции в Энн-Арбор

Стадия	Описание
I	Вовлечен единичный лимфатический регион/лимфатическая структура
II	Вовлечено 2 или более лимфатических регионов по одну сторону диафрагмы
III	Вовлечение лимфатических регионов/структур по обе стороны диафрагмы
IV	Экстранодальное поражение, кроме обозначенного литерой E
Дополнительное определение	
A	Отсутствие В-симптомов
B	Хотя бы одно из следующего: - необъяснимая потеря массы тела более 10 % за прошедшие 6 мес - необъяснимая лихорадка выше 38 °C - проливные ночные поты
E	Вовлечение экстранодального участка, прилегающего к вовлеченному лимфатическому региону

Table 2. The Cotswold's modification of the Ann Arbor staging classification for Hodgkin's lymphoma

Stage	Description
I	A single lymph region is involved/lymphatic structure
II	2 or more lymph regions are involved on one side of the diaphragm
III	Involvement of lymph regions / structures on both sides of the diaphragm
IV	Extranodal involvement, except as indicated by E
Additional definition	
A	Absence of B-symptoms
B	At least one of the following: - unexplained weight loss of more than 10 % over the past 6 months - unexplained fever above 38 °C - night sweats
E	Involvement of an extranodal site adjacent to the involved lymphatic region

До недавнего времени стандартными методами для стадирования считались данные компьютерной томографии (КТ) с контрастным усилением и магнитно-резонансной томографии (МРТ), дополненные трепанобиопсией костного мозга и при необходимости сцинтиграфией скелета.

В настоящее время стандартом обследования при ЛХ является позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -флюорозиддезоксиглюкозой, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ). При сравнении ПЭТ/КТ с другими методами визуализации (МРТ, КТ, ультразвуковое исследование, сцинтиграфия костей скелета) и трепанобиопсией костного мозга было показано, что и специфичность (96,5–98 % против 77–87,5 %), и чувствительность (99,6–100 % против 60–98 %) у ПЭТ/КТ выше [7–9]. ПЭТ/КТ на этапе диагностики позволяет точнее определить вовлеченные в опухолевый процесс области, а следовательно, определить стадию, объем химио- (ХТ) и лучевой (ЛТ) терапии. В ряде исследований у взрослых данные ПЭТ/КТ позволили модифицировать ЛТ у 30 % пациентов в основном в сторону увеличения объема облучения. Кроме того, значение промежуточной ПЭТ/КТ является важным прогностическим фактором [9–11].

Однако оценка накопления глюкозы при этом методе является субъективной. Проведенное исследование, в котором 5 независимых экспертов оценивали результаты ПЭТ/КТ по 5-балльной шкале Deauville после 2 блоков ОЕРА (винкристин, этопозид, преднизолон, доксорубин), показало, что только в 42 % случаев совпали результаты у 2 экспертов [12]. Таким образом, становится понятной необходимость создания референс-центров по пересмотру визуализации больных ЛХ.

Взрослые пациенты с ранними и продвинутыми стадиями ЛХ делятся на больных с благоприятным и неблагоприятным прогнозом в зависимости от наличия факторов риска. Для ранних стадий заболевания прогностические характеристики представлены в табл. 3. Для продвинутых стадий у взрослых пациентов с ЛХ применяется Международный прогностический индекс (International Prognostic Index, IPI), в котором учитываются 7 параметров. Каждый параметр снижает 5-летнюю общую выживаемость (ОВ) на 8 % (табл. 4) [13]. Исследовательская группа Children's Oncology Group (COG) разработала аналогичный прогностический индекс (Childhood Hodgkin International Prognostic Score, CHIPS) для детей и подростков до 22 лет с промежуточными стадиями заболевания (исключая стадии I/IIA без массивной опухоли, IIIВ и IVВ) (табл. 5). Все пациенты получали одинаковую терапию – 4 блока ABVE-PC и ЛТ в дозе 21 Гр. Бессобытийная выживаемость (БСВ) через 4 года для пациентов с CHIPS 0 составляла 93,1 %, для CHIPS 1 – 88,5 %, для CHIPS 2 – 77,6 %, для CHIPS 3 – 69,2 %. CHIPS 4 был у пациентов с IVВ стадией, которые не входили в анализ. Данный прогностический индекс нельзя интерпретировать для пациентов со стадиями, исключенными из исследования, и получающих терапию по другим протоколам. CHIPS можно использовать в качестве дополнительного фактора для кли-

нических исследований. В современных протоколах для лечения ЛХ у детей основными факторами риска являются стадия заболевания, наличие В-симптомов, экскранодальные поражения, скорость оседания эритроцитов, объем первичной опухоли и ответ на терапию [14].

Терапия и ее осложнения

У детей и подростков ЛХ является одной из наиболее хорошо излечиваемых опухолей. По данным канцер-регистров из 19 европейских стран, 5-летние ОВ и БСВ в этой группе больных увеличились с 87 и 80 % в 1978–1982 годах до 93 и 88 % в 1993–1997 годах [4, 15]. Однако, несмотря на отличные результаты терапии, сохраняются проблемы, связанные с поздними побочными эффектами, – снижение фертильности у мальчиков, высокий риск вторичных опухолей и сердечно-сосудистых заболеваний. При анализе долгосрочной выживаемости пациентов с ЛХ, получавших терапию по протоколам группы Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung (DAL) с 1978 по 1995 г., 20-летняя выживаемость составила 90 %, и в последующие 10 лет она снизилась до 80 % у девочек и 81 % у мальчиков, в том числе и за счет поздних осложнений терапии [16].

Химиолучевая терапия (ХЛТ) является стандартом лечения детей и подростков с ЛХ. В настоящее время с успехом применяются различные режимы полихимиотерапии. Большинство из них являются дерииватами еще первых схем, примененных в лечении ЛХ, – МОРР (мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин, преднизолон) и АВВД (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин). У пациентов с продвинутыми стадиями ЛХ могут применяться и более интенсивные режимы ХТ [17].

Среди больных ЛХ, переживших первые 5 лет, основными причинами смерти являются как рецидивы ЛХ, так и вторичные опухоли, в том числе и доброкачественные, сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, неопухолевые заболевания респираторного тракта и др. Причем ЛХ была преобладающей причиной смерти в первые 10 лет, в то время как смертность по причине вторичных опухолей, цереброваскулярных заболеваний и патологий сердечно-сосудистой системы увеличивалась с течением времени. У 70 % пациентов этой группы отмечается хотя бы одно хроническое заболевание, а у 27 % – наличие инвалидизирующего или хронического заболевания тяжелой степени. На снижение выживаемости больных ЛХ, переживших первые 5 лет, влияло наличие алкилирующих агентов, антрациклинов, большой объем и/или высокая суммарная доза (выше 30 Гр) ЛТ [18]. Поэтому все современные исследования направлены на баланс между сохранением высокой БСВ и снижением смертности от осложнений терапии.

Таблица 3. Стратификация риска пациентов с ранними стадиями ЛХ в зависимости от исследовательской группы

Исследовательская группа	Фактор риска	Стратификация
GHSB (Германия)	Вовлечено ≥ 3 лимфатических регионов, массивная опухоль в средостении*, СОЭ ≥ 50 мм/ч или СОЭ ≥ 30 мм/ч + В-симптомы, экстранодальное поражение	Благоприятный прогноз: стадия I–II без факторов риска Неблагоприятный прогноз: стадия I–IIA с ≥ 1 фактором риска или стадия IIB без массивной опухоли средостения или вовлечения экстранодальных органов
EORTC	Возраст ≥ 50 лет, массивная опухоль в средостении, СОЭ > 50 мм/ч или > 30 мм/ч + В-симптомы, ≥ 4 нодальных регионов	Благоприятный прогноз: стадия I–II с поражением выше диафрагмы без факторов риска Неблагоприятный прогноз: стадия I–II с поражением выше диафрагмы с ≥ 1 фактором риска
GELA (Франция)	Ускорение СОЭ, возраст > 45 лет, экстранодальное поражение, гемоглобин $\leq 10^5$ г/л, лимфоциты $\leq 0,6 \times 10^9$ /л, мужской пол	Благоприятный прогноз: I–II стадия без факторов риска Неблагоприятный прогноз: стадия I–II с ≥ 1 фактором риска
ECOG/NCI (США)	Массивная опухоль, В-симптомы	Ранние стадии = отсутствие факторов риска, продвинутые стадии = ≥ 1 фактор риска
NCRI (Великобритания)	Массивная опухоль**, В-симптомы	Ранние стадии = отсутствие факторов риска, продвинутые стадии = ≥ 1 фактор риска

Примечание. GHSB — German Hodgkin Study Group; EORTC — European Organisation for Research and Treatment of Cancer; GELA — Group d'Etudes des lymphomes de l'Adult; ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; NCI — National Cancer Institute; NCRI — National Cancer Research Institute; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; В-симптомы: необъяснимая лихорадка, ночные поты, потеря массы тела $> 10\%$ за прошедшие 6 мес; * — опухоль в средостении $> 0,35$ диаметра грудной клетки; ** — опухоль в средостении $> 0,35$ диаметра грудной клетки, опухоль другой локализации > 10 см в максимальном измерении.

Table 3. Risk stratification of patients with early-stage HL, depending on the research group

Research group	Risk factors	Stratification
GHSB (Germany)	Involved ≥ 3 lymph regions, massive mediastinal tumor*, ESR ≥ 50 mm/h or ESR ≥ 30 mm/h + B-symptoms, extranodal lesion	Favorable prognosis: stage I–II without risk factors Poor prognosis: stage IIIA with ≥ 1 risk factor or stage IIB without massive mediastinal tumor or involvement of extranodal organs
EORTC	Age ≥ 50 years, massive mediastinal tumor, ESR > 50 mm/h or > 30 mm/HR + B-symptoms ≥ 4 nodal regions	Favorable prognosis: stage I–II with a lesion above the diaphragm without risk factors Poor prognosis: stage I–II with lesion above the diaphragm with ≥ 1 risk factor
GELA (France)	Increased ESR, age > 45 years, extranodal lesion, hemoglobin $\leq 10^5$ g/l, lymphocytes $\leq 0.6 \times 10^9$ /l, male	Favorable prognosis: I–II stage without risk factors Poor prognosis: stage I–II with ≥ 1 risk factor
ECOG/NCI (USA)	Massive tumor, B-symptoms	Early stages = no risk factors, advanced stages = ≥ 1 risk factor
NCRI (Great Britain)	Massive tumor**, B-symptoms	Early stages = no risk factors, advanced stages = ≥ 1 risk factor

Note. GHSB — German Hodgkin Study Group; EORTC — European Organisation for Research and Treatment of Cancer; GELA — Group d'Etudes des lymphomes de l'Adult; ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; NCI — National Cancer Institute; NCRI — National Cancer Research Institute; ESR — erythrocyte sedimentation rate; B-symptoms: unexplained fever, night sweats, weight loss $> 10\%$ over the past 6 months; * — tumor in the mediastinum > 0.35 diameter of the chest; ** — tumor in the mediastinum > 0.35 diameter of the chest, tumor of other localization > 10 cm in maximum dimension.

Проблема снижения фертильности, особенно у мальчиков, также остается актуальной. Известно, что прокарбазин является гонадотоксичным препаратом [19]. Кумулятивная доза прокарбазина напрямую влияет на снижение фертильности у мальчиков [20, 21]. У женщин применение прокарбазина повышает риск развития преждевременной недостаточно-

сти яичников на 11 % на каждые 1,4 г/м² кумулятивной дозы [22]. Исследовательская группа DAL в исследовании DAL-HD90 показала, что прокарбазин может быть заменен на этопозид в индукционных блоках у мальчиков без потери эффективности. Хотя в следующем исследовании GPOH-HD-95 (German Society of Pediatric Oncology and Hematology — Hodgkin's Disease)

Таблица 4. Международный прогностический индекс (IPI)

Table 4. International Prognostic Index (IPI)

Возраст > 45 лет <i>Age > 45 years</i>
Мужской пол <i>Male</i>
Альбумин сыворотки < 40 г/л <i>Serum albumin < 40 g/l</i>
Гемоглобин < 105 г/л <i>Hemoglobin < 105 g/l</i>
Стадия IV <i>Stage IV</i>
Лейкоцитоз ($> 15 \times 10^9/\text{л}$) <i>Leukocytosis ($> 15 \times 10^9/\text{l}$)</i>
Лимфопения ($< 0,6 \times 10^9/\text{л}$ или $< 8\%$ общего числа лейкоцитов) <i>Lymphopenia ($< 0.6 \times 10^9/\text{l}$ or $< 8\%$ of the total number of leukocytes)</i>

Таблица 5. Детский международный прогностический индекс (CHIPS)

Table 5. Childhood Hodgkin International Prognostic Score (CHIPS)

Стадия IV <i>Stage IV</i>
Массивная опухоль в средостении ($> 0,33$ диаметра грудной клетки) <i>Massive tumor in the mediastinum (> 0.33 of the diameter of the chest)</i>
Альбумин менее 35 г/л <i>Albumin < 35 g/l</i>
Лихорадка <i>Fever</i>

у мальчиков, получавших ОЕРА, 5-летняя БСВ была достоверно ниже, чем у девочек, получавших ОРРА (винкристин, доксорубин, прокарбазин, преднизолон) [23]. Поэтому в протоколе GPOH-HD-2002 все мальчики не получали прокарбазин: в индукционных блоках ОЕРА было добавлено 1 введение этопозиды, а в консолидирующих блоках COPP (циклофосфан, прокарбазин, винкристин, преднизолон) прокарбазин был заменен на дакарбазин (COPDAC). Разницы в БСВ между мальчиками и девочками в этом исследовании не было [24]. В следующем европейском протоколе EuroNet-PHL-C1 (EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group) проводилась рандомизация на COPP и COPDAC вне зависимости от пола. Всего были рандомизированы 800 пациентов, рандомизация была остановлена после предварительного анализа, который показал одинаковые результаты. Все больные, включенные позже, получали терапию блоками COPDAC. Несмотря на принятие решения об окончании рандомизации, данные еще «сырые» и окончательные результаты не опубликованы.

В Российской Федерации дакарбазин вместо прокарбазина успешно применяется с 2007 г. [25].

В первые протоколы лечения ЛХ была обязательно включена широкопольная ЛТ. В исследовании GHSG HD8 у взрослых, в котором все пациенты получали ХЛТ, было показано, что ЛТ только на вовлеченные поля имеет такую же эффективность как терапия с расширенным полем облучения [26]. ЛТ на вовлеченные поля в настоящее время является стандартом, однако существуют новые методики, позволяющие уменьшить объем облучения еще больше. ЛТ на вовлеченные ЛУ и вовлеченные места позволяет уменьшить объем облучения окружающих опухоль тканей [27, 28].

Ранние протоколы включали в себя ЛТ в высоких дозах (35–44 Гр). Со временем стало очевидно, что доза облучения при комбинированном лечении может быть ниже. Кроме того, именно отсроченный эффект ЛТ является определяющим для возникновения вторичных опухолей. Появилась необходимость выявить группы пациентов, которым можно было бы уменьшить дозу облучения или вообще отказаться от ЛТ.

В мультицентровом исследовании, проводимом Stanford, Dana Farber and St. Jude Consortium до 1998 г., пациенты до 21 года с ранними стадиями ЛХ (I и II, без массивной опухоли, с/без В-симптомов) получали терапию 2 циклами VAMP (винбластин, доксорубин, метотрексат, преднизолон). Далее больные, достигшие полной ремиссии (ПР), получали ЛТ в суммарной облучающей дозе (СОД) 15 Гр; пациенты с частичной ремиссией (ЧР) получали ЛТ в СОД 25,5 Гр. Далее они получали еще 2 цикла VAMP. Десятилетняя БСВ была выше у пациентов с ПР после 2 курсов VAMP, чем у больных с ЧР 95 % и 84,5 % ($p = 0,02$). Статистически значимой разницы в ОВ не отмечалось. Однако надо иметь в виду, что 30 % пациентов в исследовании были с нодулярным вариантом лимфоидного преобладания ЛХ, т. е. группа была неоднородной [29].

В исследовании у детей GPOH-HD-95 пациенты как с ранними, так и с продвинутыми стадиями заболевания при достижении ПР не получали ЛТ. Ремиссия оценивалась по завершению ХТ. Критерием ПР считалось сокращение суммарного объема опухоли на 95 % или более, но остаточный объем образования не должен был превышать 2 мл. К 1-й терапевтической группе (ТГ1) относились пациенты с IА/В и IIА стадиями; ко 2-й (ТГ2) — больные с IIВ, IIIА, I_ЕА, I_ЕВ, к 3-й (ТГ3) — с IIВ, IV, II_ЕВ, III_ЕА, III_ЕВ. Пациенты из ТГ1 получали 2 блока ОРРА, ОЕРА; больные из ТГ2 помимо индукционных блоков получали 2 блока COPP, а в ТГ3 — 4 блока COPP. ЛТ не проводили 18 % пациентов: 20 % больных из ТГ1, 15 % — из ТГ2, 16 % — из ТГ3. Среди всех пациентов, получавших ЛТ, БСВ через 5 и 10 лет была 91,8 % и 90,7 %, что оказалось достоверно выше, чем у пациентов без ЛТ — 87,1 % и 84,4 % соответственно ($p = 0,03$). Однако статисти-

чески значимой разницы в ОВ не наблюдалось. Это исследование показало, что ЛТ, вероятно, может быть отменена пациентам с ранними стадиями заболевания, достигших ПР. В ТГ2 БСВ пациентов, получавших ЛТ, была выше, чем у пациентов с ПР. Эта тенденция сохранялась и для больных из ТГ3, но статистически достоверных различий не было достигнуто [23].

В исследовании Children's Cancer Group (CCG) 5942 пациенты в зависимости от стадии получали 4 или 6 блоков СОРР/ABV (циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон/доксорубицин, блеомицин, винбластин) или 6 блоков с высокими дозами цитозара и этопозид. Больные, достигшие полного ответа (ПО) по окончании ХТ, рандомизировались на получение ЛТ в СОД 21 Гр и отсутствие ЛТ. Под ПО понимали сокращение объема опухоли на 80 % вместе с негативным результатом сканирования с галлием при инициальном позитивном. Исследование началось в 1995 г. и было досрочно завершено по причине низкой беспрогрессивной выживаемости в группе без ЛТ. Десятилетняя БСВ у пациентов с ЛТ и без была 91,2 % и 82,9 % соответственно ($p = 0,004$). Достоверных различий в ОВ через 10 лет среди рандомизированных пациентов не было [30].

Таким образом, становится ясно, что одно определение полного анатомического ответа на ХТ не может являться критерием для решения вопроса об отмене ЛТ. Отсутствие разницы в ОВ в исследованиях GPOH-ND-95 и CCG 5942 при наличии разницы в БСВ говорит об эффективности 2-й/3-й линий терапии. Противорецидивная терапия всегда более интенсивная, чем терапия 1-й линии. В ее состав входят и ЛТ, и высокодозная ХТ с трансплантацией аутологичных стволовых клеток. Такие агрессивные подходы естественно будут негативно влиять на долгосрочную выживаемость, и снижение ОВ будет наблюдаться позже, чем через 10 лет наблюдения.

Значение промежуточной позитронно-эмиссионной томографии

С активным внедрением ПЭТ/КТ в диагностику лимфом началась новая эра в лечении ЛХ у детей. Так, ПЭТ/КТ стали активно применять не только для стадирования, но и для оценки статуса ремиссии и раннего ответа на терапию. По сути, быстрое достижение ПЭТ-негативности является своеобразным маркером чувствительности опухоли к ХТ.

В исследовании ANOD0031, проведенном группой COG, пациенты до 22 лет с промежуточными стадиями заболевания, достигшие быстрого раннего ответа после 2 блоков ABVE-PC (доксорубицин, блеомицин, винкристин, этопозид, циклофосфамид, преднизолон)

и достигшие ПР после еще 2 блоков ABVE-PC, были рандомизированы на получение ЛТ в СОД 21 Гр и отсутствие ЛТ. Под быстрым ранним ответом понимали снижение объема опухоли на 60 % по данным КТ. Под ПР понималось уменьшение суммарного объема опухоли на 80 % и более, наличие резидуальной опухолевой массы вне средостения не более 2 см, отсутствие остаточной опухоли в неизмеряемых участках и достижение ПЭТ-негативности или негативного результата сканирования с галлием. По результатам этого исследования, ЛТ не улучшила БСВ у пациентов с быстрым ранним ответом и ПР. Достижение раннего ответа являлось независимым прогностическим фактором и влияло как на ОВ, так и на БСВ [31].

В мультицентровом исследовании, проводимом Stanford, Dana Farber and St. Jude Consortium пациенты до 21 года с I и II стадиями ЛХ без факторов риска (не более 3 лимфатических регионов, без В-симптомов, без массивной опухоли в средостении и без экстранодального поражения) получали терапию блоками VAMP, как было описано выше [29]. Всем больным проводилась оценка раннего ответа на терапию после 2 блоков VAMP методами КТ- и ПЭТ-сканирования или сканирования с галлием. Пациенты с ПО (уменьшение объема опухоли на 75 % и более и негативные ПЭТ-сканирование или сканирование с галлием) получали 2 блока VAMP. Больные, не достигшие ПО, получали 2 блока VAMP и ЛТ в СОД 25,5 Гр. БСВ через 2 года составляла 90,8 % и не зависела от ЛТ. Однако в это исследование были включены и пациенты с нодулярным вариантом лимфоидного преобладания ЛХ (36 %). Стоит отметить, что большинство больных с ранним ответом на ХТ были именно с этим гистологическим вариантом (55 %) [32].

В исследовании EuroNet-PHL-C1 оценка раннего ответа на терапию проводилась при сопоставлении данных методов стандартной визуализации и ПЭТ. Пациенты с адекватным ответом по окончании ХТ-индукции (2 блока ОЕРА) ЛТ не получали. Предварительные результаты показали, что данная стратегия является эффективной, однако деэскалация терапии привела к необходимости изменить классическую стратификацию риска: больные с СОЭ > 30 мм/ч и объемом опухоли > 200 мл с I и II стадиями заболевания переведены в ТГ2. Отмена ЛТ пациентам в ТГ1 привела к снижению БСВ. В текущем исследовании EuroNet-PHL-C2 больные с ранними стадиями заболевания, относящиеся к терапевтическому уровню 1 (ТГ1 с учетом факторов риска) с ПЭТ-негативной ремиссией получают 1 дополнительный блок ХТ COPDAC после индукционных блоков [14].

Заключение

Очевидно, что стандартом терапии детей и подростков с ЛХ должны быть современные риск-адаптивные протоколы ХЛТ. Все большая доступность ПЭТ/КТ в нашей стране позволяет активно использовать это исследование для стадирования и оценки ответа на терапию. К сожалению, его системное применение еще не внедрено. Кроме того, отдельной проблемой в России является отсутствие референсного пересмотра как гистологических препаратов, так и данных инструментальных исследований. Поэтому для оптимизации терапии, снижения токсичности без ущерба для эффективности лечения ЛХ у детей и под-

ростков необходимо проведение мультицентрового исследования с централизованным пересмотром гистологических препаратов и визуализации.

Конфликт интересов/Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование/Financing

Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Swerdlow S., Campo E., Lee Harris N. et al. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC, 2008.
2. Howlader N., Noone A.M., Krapcho M. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016.
3. Belgaumi A., Al-Kofide A., Joseph N. et al. Hodgkin lymphoma in very young children: Clinical characteristics and outcome of treatment. *Leuk Lymphoma* 2008;49(5):910–6. doi: 10.1080/10428190801947492.
4. Clavel J., Steliarova-Foucher E., Berger C., Danon S., Valerianova Z. Hodgkin's disease incidence and survival in European children and adolescents (1978–1997): report from the Automated Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;42(13):2037–49. doi: 10.1016/j.ejca.2006.05.012.
5. Sharp L., Cotton S., Little J. Descriptive epidemiology. In: *Epidemiology of childhood cancer*. Edited by Little J. Lyon (IARC Scientific Publications No. 149). France: IARC Press, 1999. Pp. 10–66.
6. Parkin D.M., Kramárová E., Draper G.J. et al. International incidence of childhood cancer. International incidence of childhood cancer. IARC Scientific Publication Lyon, 1998; vol. II (144). ISBN-13 (Print Book).
7. Kabickova E., Sumerauer D., Cumlivska E. et al. Comparison of ¹⁸F-FDG-PET and standard procedures for the pretreatment staging of children and adolescents with Hodgkin's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33(9):1025–31. doi: 10.1007/s00259-005-0019-9.
8. London K., Cross S., Onikul E., Dalla-Pozza L., Howman-Giles R. ¹⁸F-FDG PET/CT in paediatric lymphoma: comparison with conventional imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38(2):274–84. doi: 10.1007/s00259-010-1619-6.
9. Robertson V.L., Anderson C.S., Keller F.G. et al. Role of FDG-PET in the definition of involved-field radiation therapy and management for pediatric Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(2):324–32. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.02.002.
10. Paulino A.C., Margolin J., Dreyer Z., Teh B.S., Chiang S. Impact of PET-CT on involved field radiotherapy design for pediatric Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58(6):860–4. doi: 10.1002/pbc.23273.
11. Metwally H., Courbon F., David I. et al. Coregistration of prechemotherapy PET-CT for planning pediatric Hodgkin's disease radiotherapy significantly diminishes interobserver variability of clinical target volume definition. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(3):793–9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.02.024.
12. Kluge R., Chavdarova L., Hoffmann M. et al. Inter-Reader Reliability of Early FDG-PET/CT Response Assessment Using the Deauville Scale after 2 Cycles of Intensive Chemotherapy (OEPA) in Hodgkin's Lymphoma. *PLoS One* 2016;11(3):e0149072. doi: 10.1371/journal.pone.0149072.
13. Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998;339(21):1506–14. doi: 10.1056/NEJM199811193392104.
14. Mauz-Körholz C., Metzger M.L., Kelly K.M. et al. Pediatric Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2015;33(27):2975–85. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4853.
15. Smith M.A., Altekruse S.F., Adamson P.C., Reaman G.H., Seibel N.L. Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer* 2014;120(16):2497–506. doi: 10.1002/cncr.28748.
16. Schellong G., Riepenhausen M., Ehlert K. et al.; German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Breast cancer in young women after treatment for Hodgkin's disease during childhood or adolescence—an observational study with up to 33-year follow-up. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111(1–2):3–9. doi: 10.3238/arztebl.2014.0003.
17. Weinstein H.J., Hudson M.M., Link M.P. *Pediatric Lymphomas*. Springer, 2007. Pp. 47–48.
18. Castellino S.M., Geiger A.M., Mertens A.C. et al. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood* 2011;117(6):1806–16. doi: 10.1182/blood-2010-04-278796.
19. Kreuser E.D., Xiros N., Hetzel W.D., Heimpel H. Reproductive and endocrine gonadal capacity in patients treated with COPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *J Cancer Res Clin Oncol* 1987;113(3):260–6. PMID: 3108263.
20. Brämwig J.H., Heimes U., Heiermann E. et al. The effects of different cumulative doses of chemotherapy on testicular function: Results in 75 patients treated for Hodgkin's disease during childhood or adolescence. *Cancer* 1990;65(6):1298–302. PMID: 2106384.
21. Gerres L., Brämwig J.H., Schlegel W., Jürgens H., Schellong G. The effects of etoposide on testicular function in boys treated for Hodgkin's disease. *Cancer* 1998;83(10):2217–22. PMID: 9827728.
22. Biasoli I., Falorio S., Luminari S., Spector N., Federico M. Fertility in female survivors of Hodgkin's Lymphoma. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2012;34(1):48–53. doi: 10.5581/1516-8484.20120014.
23. Dörffel W., Rühl U., Lüders H. et al. Treatment of children and adolescent with Hodgkin lymphoma without radiotherapy for patients with complete remission after chemotherapy: final results of multinational trial GPOH-HD95. *J Clin Oncol* 2013;31(12):1562–8. doi: 10.1200/JCO.2012.45.3266.

24. Mauz-Körholz C., Hasenclever D., Dörfel W. et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPBA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol* 2010;28(23):3680–6. doi: 10.1200/JCO.2009.26.9381.
25. Феоктистов Р.И. Результаты и осложнения химиолучевой терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. [Feoktistov R.I. Results and complications of chemoradiotherapy of Hodgkin's lymphoma in children and adolescents. Dissert. candidate of medical sciences. M., 2011. (In Russ.)].
26. Engert A., Schiller P., Josting A. et al.; German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21(19):3601–8. doi: 10.1200/JCO.2003.03.023.
27. Specht L., Yahalom J., Illidge T. et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89(4):854–62. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.05.005.
28. Girinsky T., van der Maazen R., Specht L. et al. Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines. *Radiother Oncol* 2006;79(3):270–7. doi: 10.1016/j.radonc.2006.05.015.
29. Donaldson S.S., Link M.P., Weinstein H.J. et al. Final results of a prospective clinical trial with VAMP and low-dose involved-field radiation for children with low-risk Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2007;25(3):332–7. doi: 10.1200/JCO.2006.08.4772.
30. Wolden S.L., Chen L., Kelly K.M. et al. Long-term results of CCG 5942: a randomized comparison of chemotherapy with and without radiotherapy for children with Hodgkin's lymphoma—a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;30(26):3174–80. doi: 10.1200/JCO.2011.41.1819.
31. Friedman D.L., Chen L., Wolden S. et al. Dose-intensive response-based chemotherapy and radiation therapy for children and adolescents with newly diagnosed intermediate-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group Study AHOD0031. *J Clin Oncol* 2014;32(32):3651–8. doi: 10.1200/JCO.2013.52.5410.
32. Metzger M.L., Weinstein H.J., Hudson M.M. et al. Association between radiotherapy vs no radiotherapy based on early response to VAMP chemotherapy and survival among children with favorable-risk Hodgkin lymphoma. *JAMA* 2012;307(24):2609–16. doi: 10.1001/jama.2012.5847.

Статья поступила в редакцию: 23.08.2017. Принята в печать: 20.10.2017.

Article was received by the editorial staff: 23.08.2017. Accepted for publication: 20.10.2017.

Сложности диагностики вторичной витамин К-зависимой коагулопатии у детей на примере клинического случая

Д.А. Гобадзе, П.А. Жарков

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

Контактные данные: Дарина Аслановна Гобадзе mdgobadze@gmail.com

Дефицит витамина К является одной из наиболее частых причин повышенной кровоточивости, связанной с нарушениями коагуляционного звена в гемостазе у новорожденных и детей первого года жизни. Коагулопатия является проявлением дефицита витамина К к моменту рождения или вследствие вторичных причин. В последнем случае нельзя забывать о более редких причинах К-зависимой коагулопатии у детей. В качестве примера представлено наблюдение пациента 6 месяцев с внутричерепным кровоизлиянием на фоне вторичного дефицита витамина К. У ребенка отмечались выраженная коагулопатия, рецидивирующее течение и резистентность к пероральной терапии менадионом натрия бисульфитом, что и натолкнуло на мысль о наличии вторичной коагулопатии. После проведения таргетного секвенирования у ребенка выявлены патологические изменения в гене ABCB11, описанные при 2-м типе синдрома семейного внутрипеченочного холестаза, установлена истинная причина дефицита витамина К. Девочке подобрана терапия, на фоне которой клинические и лабораторные проявления геморрагической болезни новорожденных нивелированы.

Таким образом, проведение комплексного обследования у детей с наличием рецидивирующей кровоточивости, связанной с дефицитом витамина К неясной этиологии, может указать на истинную причину заболевания.

Ключевые слова: педиатрия, нарушения свертывания крови, факторы свертывания крови, витамин К-зависимая коагулопатия, внутричерепные кровоизлияния, холестаз, дефицит витамина К, геморрагическая болезнь новорожденных

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-5-1-64-67

Difficulties in diagnosing secondary vitamin K-dependent coagulopathy in children as an example of a clinical case

D.A. Gobadze, P.A. Zharkov

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

A vitamin K deficiency is one of the most common causes of increased bleeding associated with disorders of coagulation path of hemostasis in newborns and children of first year of life. Coagulopathy is a manifestation of vitamin K deficiency by the time of birth or due to secondary causes. In the latter case, we should not forget about the more rare causes of vitamin K dependent coagulopathy in children. As an example, the article presents the case of a patient at 6 month of age with intracranial hemorrhage on the background of the secondary deficiency of vitamin K. The child had severe coagulopathy, recurrent course of the disease and resistance to oral therapy with menadione sodium bisulfite, which led to the idea of the presence of secondary coagulopathy. After carrying out the targeted sequencing the child was revealed with pathological changes in the gene ABCB11, which are described in the 2nd type of familial syndrome of intrahepatic cholestasis, established the true reason for the deficiency of vitamin K was established. The girl's therapy was optimized, by which clinical and laboratory manifestations of hemorrhagic disease of newborns were leveled.

Thus, a comprehensive examination of children with recurrent bleeding associated with vitamin K deficiency due to unclear etiology can indicate the true cause of the disease.

Key words: pediatrics, blood clotting disorders, clotting factors, vitamin K-dependent coagulopathy, intracranial hemorrhage, cholestasis, vitamin K deficiency, hemorrhagic neonatal disease

Введение

Различные проявления геморрагического синдрома являются одной из частых причин обращения детей к гематологу. В большинстве случаев тяжелого геморрагического синдрома могут быть выявлены те или иные нарушения со стороны системы гемостаза. Особенностью педиатрической практики в данном случае является то, что большинство случаев коагулопатий

и тромбоцитопатий являются врожденными. Из таких нарушений наиболее часто гематологи встречаются с гемофилией, болезнью Виллебранда, т. е. изолированными дефицитами или дефектами одного из факторов свертывания. Комбинированные врожденные нарушения коагуляционного звена редки. Приобретенные же нарушения системы свертывания наблюдаются не так часто, и, как правило, они обусловлены

множественным дефицитом факторов свертывания. Имеются единичные описания пациентов с комбинированным дефицитом V и VIII факторов, связанным с мутациями в гене *MCFD2* или *LMAN1* [1] и витамин К-зависимых факторов свертывания [2]. В последнем случае дефицит II, VII, IX и X факторов, а также витамин К-зависимых антикоагулянтов протеина С и протеина S ассоциирован с мутациями в гене *VKORC1*, находящемся на хромосоме 16p12-q21 и кодирующем эпоксидредуктазу витамина К. В основном витамин К-зависимая коагулопатия бывает приобретенной и проявляется геморрагической болезнью новорожденных (ГРБН). Частота ее встречаемости составляет 2–5 случаев на 100 000 новорожденных. Исторически принято разделять ГРБН на 2 вида. Первичная геморрагическая болезнь возникает при изначально низком содержании витамина К в крови у ребенка. Вторичную геморрагическую болезнь описывают при нарушении синтеза и всасывания витамина К из-за болезней печени, кишечника, поджелудочной железы и прочих патологиях.

Описание случая

Девочка А., 1 год, поступила в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в консультативное отделение. При осмотре активных жалоб нет. Со слов матери известно, что у ребенка на фоне полного здоровья в возрасте 1 месяца развилась картина массивного внутричерепного кровоизлияния, спонтанного (?) гемоторакса (?). В коагулограмме выявлено отсутствие свертывания по активированному частичному тромбопластиновому времени (АЧТВ) и протромбиновому времени (ПВ), в общем анализе крови — анемия до 33 г/л (?). По данным компьютерной томографии головного мозга выявлены признаки ишемически-гипоксического поражения вещества головного мозга, кровоизлияния в левую гемисферу мозжечка, внутрижелудочковые кровоизлияния с образованием тромбов, множественные субарахноидальные кровоизлияния.

На фоне заместительной терапии свежесзамороженной плазмой и эритроцитной массой лабораторные нарушения купированы. Через 3 дня от момента госпитализации ввиду сохраняющейся внутричерепной гематомы, грубых стволовых нарушений с уровня среднего мозга и моста, ликвородинамических нарушений ребенку проведено оперативное вмешательство в объеме удаления субдуральной и внутримозговой гематомы левого полушария мозжечка, вентрикулярной пункции. Учитывая изменения в коагулограмме ребенку был выставлен диагноз коагулопатия (витамин К-зависимая (?)).

Учитывая нарастающую гидроцефалию, проведено вентрикуло-перитонеальное шунтирование. На 2-е сутки отмечалось умеренное кровотечение из послеоперационной раны живота, потребовавшее наложения гемостатической губки, терапии этамзилатом и наложения дополнительных швов.

В возрасте 3 месяцев выявлено снижение активности протромбинового комплекса до 44 %. Кроме того, у ребенка отмечалось появление петехиальной сыпи после наложения венозного жгута, мелкие экхимозы при взятии венозной крови. Также в биохимическом анализе крови выявлено повышение концентрации билирубина за счет непрямой фракции.

На данном этапе генез анамнестической кровотоковости был расценен как приобретенный, связанный с течением витамин К-зависимой коагулопатии. Тем не менее оставалось неясным, почему у ребенка, получившего свежесзамороженную плазму и препараты витамина К, отмечалась повышенная послеоперационная кровотоковость, в связи с чем девочка была направлена на полное обследование.

При обследовании в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева выявлено снижение протромбина до 4 %; АЧТВ — 105,7; VIII фактор — 169,1 % при норме 50–150 %; фактор Виллебранда — норма; альфа₂антиплазмин — норма; XIII фактор — норма. Функциональная активность тромбоцитов — норма, обмен железа — повышение показателей сывороточного железа, ненасыщенной железосвязывающей способности сыворотки, ферритина и трансферрина. Тромбоэластограмма: R = 319, остальные показатели не достигнуты. Морфология тромбоцитов — без особенностей. Агрегация тромбоцитов с адреналином, ристоцетином — норма.

Таким образом, при первичной консультации ребенка в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева выполнена коагулограмма, по результатам которой имеет место выраженная гипокоагуляция по АЧТВ и ПВ. Ввиду отсутствия жизнеугрожающего кровотечения рекомендована терапия концентрированным препаратом неактивированных факторов протромбинового комплекса в дозе 600 МЕ, менадином натрия бисульфитом в дозе 0,5 мл внутривенно № 3 в стационаре по месту жительства. Терапия проведена в полном объеме, выявлена нормализация показателей коагулограммы. Кровотечений не было. Ребенок наблюдался по месту жительства.

В возрасте 4 месяцев в коагулограмме повторно отмечено снижение протромбинового индекса до 26,4 %. В факторном анализе отмечается дефицит витамин К-зависимых факторов, в связи с чем девочке рекомендована терапия менадином натрия бисульфитом (внутривенно + перорально). В ходе терапии дефицит полностью скорректирован. В повторных биохимических исследованиях наблюдается нарастание гипербилирубинемии до 153,7 мкмоль/л за счет непрямого — 116 мкмоль/л, незначительное повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 45 Ед/л, аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 67 Ед/л на фоне гипопроteinемии — 63 г/л, выявлена гиперхолестеринемия с повышением индекса атерогенности. На данном этапе у ребенка заподозрен синдром холестаза. При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости и МР-холангиографии па-

тологии не выявлено. Учитывая отсутствие данных за нарушение тока желчи, ребенку проведен генетический анализ. По результатам обследования данных за мутации в гене *VKORC1* не обнаружено. Данных за нарушение кальциево-фосфорного обмена не получено.

В возрасте 6 месяцев в биохимии крови отмечено повышение билирубина до 62 мкмоль/л за счет прямой фракции, АЛТ и АСТ, а также холестерина за счет липопротеинов низкой и очень низкой плотности.

Мама ребенка повторно обратилась в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Учитывая наличие изменений в биохимическом анализе крови и отсутствие длительного ответа на проводимую пероральную терапию менадиона натрия бисульфитом, у ребенка заподозрена вторичная форма витамин К-зависимой коагулопатии, даны рекомендации по парентеральной терапии витамином К и остановке возможных кровотечений. Девочка направлена на консультацию гепатолога в целях исключения врожденного нарушения липидного обмена/патологии печени, синдрома врожденного холестаза. Ребенок консультирован гепатологом по месту жительства, рекомендована госпитализация. На основании проведенного обследования синдром холестаза подтвержден. По результатам таргетного секвенирования у ребенка выявлены патологические изменения в гене *ABCB11:NM_003742*, описанные при 2-м типе семейного внутрипеченочного холестаза. Даны рекомендации по терапии и наблюдению. В ходе госпитализации состояние ребенка улучшилось, снизились маркеры холестаза, отмечено снижение уровней АСТ и АЛТ.

Ребенок повторно консультирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Таким образом, девочке установлен диагноз вторичная витамин К-зависимая коагулопатия на фоне синдрома семейного внутрипеченочного холестаза 2-го типа. Учитывая приобретенную витамин К-зависимую коагулопатию, ребенку была рекомендована нагрузочная доза витамина К с длительной поддерживающей терапией. В случае значимых кровотечений, выраженной коагулопатии рекомендована терапия концентрированным препаратом неактивированных факторов протромбинового комплекса. На фоне терапии в повторных коагулограммах наблюдается вариант нормы.

Обсуждение

Среди всех заболеваний, с которыми встречаются неонатологи и гематологи на первом году жизни детей, ГРБН наблюдается чаще всего. Она, как правило, связана с дефицитом витамина К как у матери, так и у ребенка. По данным проведенных исследований выявлено, что все новорожденные имеют относительный дефицит витамина К: в сыворотке большого числа здоровых новорожденных выявлено сни-

жение витамин К-зависимых факторов более чем на 50 % по сравнению со здоровыми взрослыми [3]. Также у 10–52 % новорожденных в пуповинной крови выявляется повышенный уровень неактивных декарбоксилированных форм витамин К-зависимых факторов, неспособных связывать ионы кальция и полноценно участвовать в свертывании крови [4].

Таким образом, витамин К-зависимая коагулопатия возникает вследствие изначально низкого содержания витамина К в крови у ребенка или болезней печени и желчевыводящих путей, кишечника и поджелудочной железы [5]. Несмотря на распространенность этой ситуации, есть более редкие причины вторичного дефицита витамина К, такие как различные виды синдрома врожденного семейного холестаза, при которых происходит нарушение всасывания жиров и жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К), что обеспечивает еще больший дефицит витамина К и ведет к прогрессирующему дефициту факторов II, VII, IX, X. Лабораторно это можно выявить уже на 5–7-й дни после прекращения нормального поступления желчи в кишечник, а склонность к кровотечениям появляется на 12–18-й дни [6].

Причинами холестаза у детей могут быть инфекционный процесс, нарушение обмена веществ, патологические состояния с механической обструкцией тока желчи или функциональным нарушением экскреторной функции печени и секреции желчи, а также генетический дефект. Три генетических типа внутрипеченочного семейного холестаза вызываются мутациями в генах *ATP8B1*, *ABCB11* и *ABCB4* [7].

Основным осложнением ГРБН является развитие внутричерепных кровоизлияний с частотой от 30 до 75 %, которые в 20–50 % случаев ведут к инвалидизации или летальному исходу [8].

Высокая частота внутричерепных кровоизлияний при ГРБН делает профилактику данной нозологии особенно актуальной. С 1961 г. Американской академией педиатрии рекомендована профилактика дефицита витамина К у новорожденных [9]. К сожалению, в настоящее время в России профилактика ГРБН на уровне родильных домов практически не проводится.

Выводы

Наличие редких форм вторичной витамин К-зависимой коагулопатии требует динамического наблюдения пациентов с ГРБН и поиска других причин дефицита витамина К. За исключением инфекционных и алиментарных, причины возникновения витамин К-зависимой коагулопатии редки, что не исключает необходимости проведения комплексного обследования и наблюдения за детьми с кровотечениями, связанными с дефицитом этого витамина.

Конфликт интересов/Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование/Financing

Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zhang B., McGee B., Yamaoka J.S. et al. Combined deficiency of factor V and factor VIII is due to mutations in either LMAN1 or MCFD2. *Blood* 2006;107(5):1903–7. doi: 10.1182/blood-2005-09-3620.
2. Нароган М.В., Карпова А.Л., Строева Л.Е. Витамин К-дефицитный геморрагический синдром у новорожденных и детей первых месяцев жизни. *Неонатология: новости, мнения, обучение* 2015;3:74–82. [Narogan M.V., Karpova A.L., Stroeve L.E. Vitamin K deficiency bleeding in newborns and children during the first months of life. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie* = Neonatology: News, Opinions, Training 2015;3:74–82. (In Russ.)].
3. Ardell S., Offringa M., Soll R. Prophylactic vitamin K for the prevention of vitamin K deficiency bleeding in preterm neonates. *Cochrane Database of Systemic Reviews*, 2010.
4. Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. акад. РАМН Н.Н. Володиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 896 с. [Neonatology. National leadership. Short edition. Ed. by acad. RAMS N.N. Volodin. M.: GEOTAR-Media, 2013. 896 s. (In Russ.)].
5. Van Hasselt P.M., de Koning T.J., Kvist N. et al.; Netherlands Study Group for Biliary Atresia Registry. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in breastfed infants: Lessons from the Dutch and Danish biliary atresia registries. *Pediatrics* 2008;121(4):e857–63. doi: 10.1542/peds.2007-1788.
6. Suchy F.J. Neonatal cholestasis. *Pediatr Rev* 2004;25(11):388–96.
7. Поляк М.Е., Метелин А.В., Коротева Н.А. и др. Случай ДНК-диагностики и медико-генетического консультирования прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза II типа. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. акад. Б.В. Петровского* 2015;1:36–41. [Polyak M.E., Metelin A.V., Koroteeva N.A. et al. A case of DNA diagnostic and genetic counseling of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya khirurgiya. Zhurnal im. akad. B.V. Petrovskogo* = Clinical and Experimental Surgery. *Petrovsky Journal* 2015;1:36–41. (In Russ.)].
8. Hubbard D., Tobias J.D. Intracerebral hemorrhage due to hemorrhagic disease of the newborn and failure to administer vitamin K at birth. *South Med J* 2006;99(11):1216–20. doi: 10.1097/01.smj.0000233215.43967.69.
9. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Controversies concerning vitamin K and the newborn. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. *Pediatrics* 2003; 112(1 Pt 1):191–2. PMID: 12837888.

Статья поступила в редакцию: 01.10.2017. Принята в печать: 10.11.2017.

Article was received by the editorial staff: 01.10.2017. Accepted for publication: 10.11.2017.

Длительная стабилизация заболевания после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациента с рецидивом нейробластомы. Клиническое наблюдение и обзор литературы

П.С. Толкунова, И.В. Казанцев, А.Г. Геворгян, Т.В. Юхта, А.В. Козлов, Е.В. Морозова,
В.И. Амосов, А.П. Литвинов, С.В. Лапекин, А.А. Пушкарёв, В.А. Карташов,
С.А. Сафонова, Ю.А. Пунанов, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев

Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России;
Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контактные данные: Полина Сергеевна Толкунова tolkunova_polina@mail.ru

Нейробластома (НБ) — это эмбриональная злокачественная опухоль, формирующаяся из недифференцированных клеток нервного гребня. Около 20 % пациентов группы высокого риска оказываются резистентными к терапии первой линии. До 50 % больных, ответивших на терапию, развивают рецидив заболевания. Общепринятой тактики лечения для данных групп пациентов не существует. Несмотря на достаточно высокое число ответов на терапию 2-й и 3-й линии, долгосрочная безрецидивная выживаемость не превышает 5 %. Одним из методов консолидации может быть аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) от гаплоидентичного донора.

В статье представлен клинический случай пациента с системным рецидивом НБ, у которого удалось достичь длительного ответа после алло-ТГСК от гаплоидентичного донора и посттрансплантационной иммуноадаптивной терапии.

Ключевые слова: нейробластома, резистентные и рефрактерные формы, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, адаптивная иммунотерапия

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-5-1-68-72

Long-term disease stabilization in a patient with relapsed neuroblastoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Clinical case and literature review

P.S. Tolkunova, I.V. Kazantsev, A.G. Gevorgyan, T.V. Youkhta, A.V. Kozlov, E.V. Morozova, V.I. Amosov, A.P. Litvinov,
S.V. Lapekin, A.A. Pushkarev, V.A. Kartashov, S.A. Safonova, Yu.A. Punanov, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasyev

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical
University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russia

Neuroblastoma (NB) is a malignant pediatric tumor originating from undifferentiated neural crest cells. About 20 % of high-risk group patients are high-risk group patients are refractory to first line therapy and about 50 % of initial responders later develop a relapse. There is no common tactics for salvage therapy. In spite of a relatively high response rate observed for most second- and third-line therapy regimens used, the long-term event-free survival is still as low as 5 %, which implies a need for consolidation, e.g. by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) from haploidentical donor.

We present a case report of a patient with systemic NB relapse achieving a long-term disease stabilization after a haplo-HSCT and post-transplant therapy.

Key words: neuroblastoma, resistant and refractory, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, adoptive immune therapy

Введение

Нейробластома (НБ) занимает 1-е место по частоте встречаемости среди экстракраниальных солидных опухолей у детей [1]. Опухоль отличается значительная биологическая гетерогенность, определяющая различия в клинических проявлениях и ответе на терапию. Единой тактики для пациентов, резистентных к первой

линии терапии или развивших рецидив заболевания, не существует. Ответ на терапию 2-й или 3-й линии наблюдается у значительного числа больных. Тем не менее у большинства из них в дальнейшем развивается рецидив заболевания. Одним из подходов к консолидации ремиссии является выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Мы приводим клинический случай пациента с диссеминированным рецидивом НБ, у которого удалось добиться длительной стабилизации заболевания после алло-ТГСК от гаплоидентичного донора и посттрансплантационной имунноадаптивной терапии.

Описание клинического случая

Пациент В., 12 лет. В возрасте 1 года у ребенка при осмотре выявлено объемное образование в левой височной области. При дополнительном обследовании (ультразвуковое исследование, компьютерная томография (КТ)) определялось объемное образование в брюшной полости справа, поражение костей черепа. Была выполнена операция в объеме тотального удаления опухоли забрюшинного пространства справа, резекции кисты 3-го сегмента печени. Гистологическая картина соответствовала НБ. Иммуногистохимическое и цитогенетическое исследования не выполнялись.

Проведено 5 курсов полихимиотерапии (ПХТ) по протоколу NB-99 для группы среднего риска. По данным КТ зарегистрирован локальный рецидив опухоли в забрюшинном пространстве, увеличение забрюшинных лимфатических узлов. Выполнен локальный контроль “second-look” в объеме оперативного удаления опухоли забрюшинного пространства, лучевой терапии (ЛТ) на область забрюшинного пространства в суммарной очаговой дозе (СОД) 21,6 Гр. По данным рестадирования (остеоцинтиграфия (ОСГ) и сканирование с метайодбензилгуанидином (MIBG-сканирование)) выявлено прогрессирование заболевания с поражением правой теменной кости, верхнелатерального края глазницы. Проведена ЛТ на кости черепа в СОД 12,6 Гр. При контрольном обследовании зарегистрирована полная ремиссия. Проведено 3 курса дифференцирующей терапии изотретиноином.

Через 2 года после окончания терапии при контрольном обследовании по данным ОСГ и MIBG-сканирования диагностирован поздний рецидив заболевания с множественным поражением костей скелета (правая теменная кость, левая орбита, правая подвздошная кость), появлением мягкотканного компонента в решетчатом лабиринте. Проводилась монотерапия низкими дозами этопозида ($50 \text{ мг/м}^2 \times 10$) в течение года. По данным MIBG-сканирования отмечалась положительная динамика: сохранялось патологическое накопление радиофармпрепарата (РФП) в области правой теменной кости, левой орбиты, решетчатого лабиринта. Терапия прервана на 5 мес в связи с развитием поздней спаечной непроходимости, необходимостью выполнения срочных оперативных вмешательств в объеме релапаротомии, ревизии брюшной полости. Контрольное обследование показало отрицательную динамику по данным ОСГ, сцинтиграфии с MIBG в виде появления новых очагов поражения костей, повышения интенсивности накопления РФП ранее выявленными очагами, появления мягкотканного компонента в решетчатом лабиринте.

Проведено 6 курсов терапии по протоколу NB-2004 для группы высокого риска (N5/N6). Достигнут частичный ответ после первых 2 курсов, в дальнейшем отмечена стабилизация заболевания. После 6-го курса по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения размеров мягкотканного компонента в решетчатой кости, распространения в лобные пазухи и левую орбиту, утолщения твердой мозговой оболочки в лобных отделах до 7 мм. Все образования активно накапливали РФП.

Проведено 3 курса ПХТ 2-й линии: топотекан + циклофосфамид.

По данным сцинтиграфии с MIBG наблюдалась стабилизация заболевания. Однако по данным МРТ отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения объема мягкотканного компонента, толщины твердой мозговой оболочки, появления новых очагов поражения.

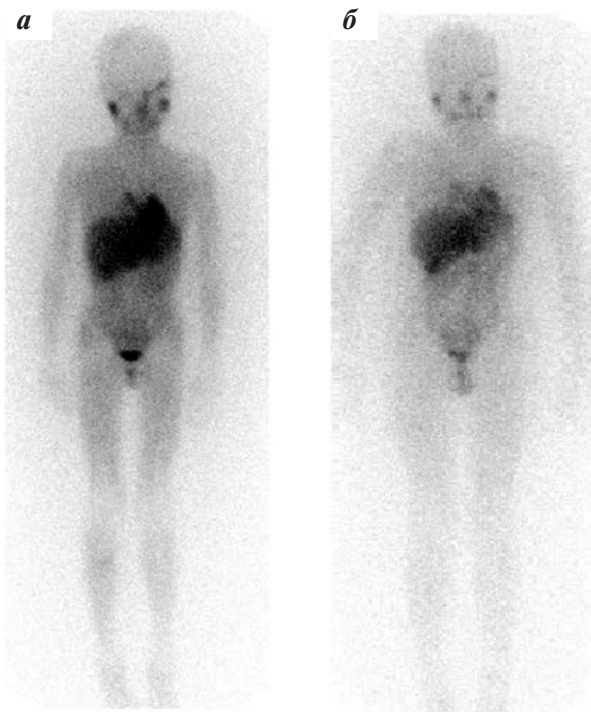
В качестве 3-й линии терапии проведено 3 курса химиотерапии по схеме RIST. По данным сцинтиграфии с I-MIBG выявлена отрицательная динамика (отмечалось повышение уровня накопления РФП в ранее описанных очагах и подозрение на появление новых очагов в правой теменной области и проксимальном эпифизе правой голени), по данным МРТ отмечалась стабилизация.

В качестве консолидации выполнена высокодозная ПХТ (ВДПХТ) (бусульфан — 12 мг/кг , мелфалан — 140 мг/м^2) с аутологичной ТГСК (ауто-ТГСК). Зарегистрирован частичный ответ по данным МРТ. По результатам сцинтиграфии с I-MIBG сохранялись остаточные очаги накопления РФП в области решетчатого лабиринта, правой голени. В качестве поддерживающей терапии проведено 6 курсов дифференцирующей терапии изотретиноином. В течение 2 лет наблюдалась стабилизация заболевания.

При контрольном обследовании отмечался рост интенсивности накопления MIBG, появление очагов накопления в проекции левой орбиты, костей свода черепа. Принято решение о проведении ВДПХТ с алло-ТГСК от гаплоидентичного донора (мать). Донор и реципиент несовместимы по KIR-лигандам в направлении GvH. В качестве режима кондиционирования использовались флударабин — $30 \text{ мг/м}^2 \times 5$ и мелфалан — $70 \text{ мг/м}^2 \times 2$. Источником трансплантата были выбраны костный мозг и периферические гемопоэтические стволовые клетки после CD3/CD19-деплеции. Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) проводилась циклофосфамом — $50 \text{ мг/кг} \times 2$ на Д+3 и Д+4, циклоспорином А — 3 мг/кг с Д+5, микофенолата мофетиллом — 30 мг/кг с Д+5. Восстановление кроветворения зарегистрировано на Д+19. Признаков острой РТПХ не отмечалось. При контрольном обследовании по данным сцинтиграфии с I-MIBG (рис. а) и МРТ отмечалась стабилизация. Учитывая крайне высокий риск прогрессирования заболевания, в посттрансплантационном периоде проведено 6 курсов ПХТ по схеме RIST, выполнена инфу-

зия NK-клеток в дозе $1,1 \times 10^7/\text{кг}$ с *in vivo* экспансией (IL-2). При выполнении MIBG-сканирования сохранялась локальная гиперфиксация РФП в проекции левой глазницы, надбровной дуги и решетчатого лабиринта. Таким образом, достигнут частичный ответ по заболеванию.

В течение 38 мес после завершения терапии (65 мес после алло-ТГСК) сохраняется стабилизация по данным КТ, сцинтиграфии с I-MIBG (рис. б). Дважды предпринимались попытки биопсии MIBG-позитивного очага, получить адекватный биопсийный материал не удалось.



Данные сцинтиграфии с I-MIBG через 6 мес (а) и 59 мес (б) после алло-ТГСК

Scintigraphy data with I-MIBG at 6 months (a) and 59 months (b) after allo-HSCT

Обсуждение

Несмотря на использование интенсивной комплексной терапии, долгосрочная бессобытийная выживаемость (БСВ) у пациентов с НБ, относящихся к группе высокого риска, не превышает 40 % [2, 3], а около 20 % из этой группы развивают первичную резистентность к терапии (точная оценка затруднена тем, что до недавнего времени отсутствовали универсальные критерии резистентности [4]). Персистенция опухолевых клеток, выявляемое любым из методов, ассоциировано с крайне неблагоприятным прогнозом заболевания [5]. Кроме того, на основании ряда клинических и биологических факторов можно выделить группу ультравысокого риска, долгосрочная БСВ в которой не превышает 5 % [6]. Несмотря на

возможность достижения ремиссии у 20 % пациентов с рецидивом заболевания [7], большая часть больных, ответивших на терапию, исходно относились к группе стандартного и промежуточного риска. У данной группы пациентов возможна интенсификация терапии с проведением ВДПХТ с ауто-ТГСК. При развитии рецидива у пациентов, стратифицированных в дебюте заболевания в группу высокого риска, повторное проведение ВДПХТ с ауто-ТГСК, как правило, неэффективно. У больных, включенных в протоколы GРОН, 2-ю ремиссию удалось достичь в 15 % случаев [8]. Тем не менее к этим данным следует относиться с осторожностью вследствие ретроспективного характера исследования и вероятных отличий в стратификации пациентов. Реальная выживаемость больных, исходно относящихся к группе высокого риска согласно современным критериям, вероятно, значительно меньше [9]. Таким образом, существует группа пациентов с первичной резистентностью, повторным или резистентным рецидивом, прогноз в которой крайне неблагоприятен.

Общепринятой тактики терапии для данной группы пациентов не существует. Более того, сравнительная оценка опубликованных результатов в значительной степени затрудняется гетерогенностью и небольшим размером описанных исторических когорт. Тем не менее на основании этих данных можно говорить об отсутствии эффективной терапии — несмотря на достижение полного или частичного ответа у значительного числа пациентов, медиана его длительности составляет от 2 [10] до 6 [11] мес, и в течение года большая часть больных развивает рецидив заболевания. Таким образом, появляется необходимость в эффективной консолидации ремиссии у пациентов с первичной резистентностью или рецидивом заболевания, достигших ответа на терапию.

Несмотря на гетерогенность экспрессии эмбриональных опухолевых антигенов и незначительную частоту экспрессии HLA I и II классов [12], в качестве одного из методов консолидации традиционно рассматривалась алло-ТГСК. Тем не менее сведения о ее эффективности пока неполные. На основании ретроспективного анализа данных европейского и американского регистров можно говорить о том, что алло-ТГСК от совместимого донора, вероятно, не обладает значительными преимуществами перед ауто-ТГСК [13] и неэффективна у пациентов с рецидивом после ауто-ТГСК [14]. Учитывая способность NK-клеток к лизису клеток НБ [15] и их потенциальную активность в контексте алло-ТГСК [16], обсуждается эффективность иммуноадоптивной терапии с использованием NK-клеток. О роли KIR-рецепторов и их лигандов в иммунном ответе косвенно свидетельствует ассоциация их генотипа с исходом терапии у реципиентов ауто-ТГСК [17], в том числе получав-

ших иммунотерапию [18]. Дополнительным аргументом в пользу применения KIR-несовместимых NK-клеток именно в контексте алло-ТГСК может послужить их способность индуцировать экспрессию HLA I класса [19], что делает клетки опухоли потенциально более чувствительными к воздействию антигенспецифичных Т-лимфоцитов. Известно, что в отдельных когортах пациентов, получивших алло-ТГСК от гаплоидентичного донора, 2-летняя БСВ составляет порядка 25 % [20, 21], хотя пока нет опубликованных сведений о долгосрочной выживаемости. В настоящее время обсуждаются возможные пути увеличения эффективности алло-ТГСК за счет посттрансплантационной терапии. Опубликованы единичные случаи успешной иммуноадоптивной терапии, в частности достижение полной ремиссии у пациента с рецидивом после алло-ТГСК на фоне терапии иринотеканом и темодалом с последующей инфузией NK-клеток и введением IL-2 [22].

В представленном нами случае демонстрируется возможность достижения ответа у пациента с крайне неблагоприятной формой заболевания (возраст более 18 месяцев на момент заболевания, 2-й рецидив с множественным поражением костей после ВДПХТ с ауто-ТГСК) после выполнения алло-ТГСК от гаплоидентичного донора. В настоящий момент алло-ТГСК позволяет добиться длительного ответа у 15–30 % больных. Эти данные выглядят достаточно благоприятно, учитывая малую эффективность терапии у пациентов группы ультравысокого риска [9–11]. Учитывая крайнюю биологическую гетерогенность популяции больных НБ в целом, можно также предположить гетерогенность популяции сверхвысокого риска, и возможность успеха иммунотерапии (в том числе алло-ТГСК), вероятно, можно повысить за счет выбора селекции кандидатов на основании клинических и лабораторных данных. В данный момент общепринятые прогностические критерии отсутствуют, и алло-ТГСК используется исключительно

как метод терапии «спасения». К сожалению, описанный клинический случай сложно оценить на основании лабораторных данных, так как в дебюте заболевания исследования не проводились, а в дальнейшем их проведение затруднялось сложностью получения биологического материала, связанной с локализацией очагов заболевания. Тем не менее с клинической точки зрения случай отличается относительно поздним дебютом заболевания и сравнительно медленным его прогрессированием несмотря на диссеминированный характер поражения с множественными костными очагами. Известны определенные косвенные данные о том, что подобные химиорезистентные «взрослые» формы заболевания могут быть чувствительными к иммунотерапии [23]. После выполнения алло-ТГСК у пациента наблюдалась медленная инволюция персистирующих очагов гиперфиксации РФП (см. рисунок). В представленном случае сложно установить зависимость данного процесса от применяемой терапии. Известно, что сохранение MIBG-позитивных очагов у пациентов с НБ 3-й стадии не всегда ассоциировано с прогрессированием заболевания [24] и может быть связано с дифференцировкой опухоли. Тот же эффект продемонстрирован в небольшой когорте больных НБ 4-й стадии после ауто-ТГСК [25]. Возможные факторы дифференцировки неизвестны, можно предположить определенную роль отдельных компонентов применяемой посттрансплантационной терапии в ее инициации [26], хотя следует отметить, что наблюдаемая тенденция сохраняется и после полного завершения терапии.

Заключение

Представленный нами случай демонстрирует возможность достижения длительного ответа у отдельных пациентов с НБ группы крайне высокого риска после алло-ТГСК от гаплоидентичного донора даже при сохранении очагов гиперфиксации РФП по данным скинтиграфии с I-MIBG.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ward E., DeSantis C., Robbins A., Kohler B., Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(2):83–103. doi: 10.3322/caac.21219.
2. Berthold F., Spix C., Kaatsch P., Lampert F. Incidence, Survival, and Treatment of Localized and Metastatic Neuroblastoma in Germany 1979–2015. *Paediatr Drugs* 2017;19(6):577–93. doi: 10.1007/s40272-017-0251-3.
3. Cohn S., Pearson A., London W. et al.; INRG Task Force. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: and INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009;27(2):289–97. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6785.
4. Park J., Bagatell R., Cohn S. et al. Revisions to the International Neuroblastoma Response Criteria: A Consensus Statement From the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting. *J Clin Oncol* 2017;35(22):2580–7. doi: 10.1200/JCO.2016.72.0177.
5. Marachelian A., Villablanca J., Liu C. et al. Expression of five neuroblastoma genes in bone marrow or blood of patients with relapsed/refractory neuroblastoma provides a new biomarker for disease and progression. *Clin Cancer Res* 2017;23(18):5374–83. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2647.
6. Tadeo I., Berbegall A., Castel V. et al. Extracellular matrix composition defines an ultra-high-risk group of neuroblastoma within the high-risk patient cohort. *Br J Cancer* 2016;115(4):480–9. doi: 10.1038/bjc.2016.210.
7. London W., Castel V., Monclair T. et al. Clinical and biological features predictive of survival after relapse of neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *J Clin Oncol* 2011;29(24):3286–92. doi: 10.1200/JCO.2010.34.3392.
8. Simon T., Berthold F., Borkhardt A. et al. Treatment and outcomes of patients with relapsed, high-risk neuroblastoma: results of German trials. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(4):578–83. doi: 10.1002/pbc.22693.
9. Basta N., Halliday G., Makin G. et al. Factors associated with recurrence and survival length following relapse in patients with neuroblastoma. *Br J Cancer* 2016;115(9):1048–57. doi: 10.1038/bjc.2016.302.
10. London W., Bagatell R., Weigel B. et al. Historical time to disease progression and progression-free survival in patients with recurrent/refractory neuroblastoma treated in the modern era on Children's Oncology Group early-phase trials. *Cancer* 2017;123(24):4914–23. doi: 10.1002/cncr.30934.
11. Moreno L., Rubie H., Varo A. et al. Outcome of children with relapsed or refractory neuroblastoma: a meta-analysis of ITCC/SI-OPEN European phase II clinical trials. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(1):25–31. doi: 10.1002/pbc.26192.
12. Wölfl M., Jungbluth A., Garrido F. et al. Expression of MHC class I, MHC class II, and cancer germline antigens in neuroblastoma. *Cancer Immunol Immunother* 2005;54(4):400–6. doi: 10.1007/s00262-004-0603-z.
13. Ladenstein R., Pötschger U., Hartman O. et al.; EBMT Paediatric Working Party. 28 years of high-dose therapy and SCT for neuroblastoma in Europe: lessons from more than 4000 procedures. *Bone Marrow Transplant* 2008;41 Suppl 2:S118–27. doi: 10.1038/bmt.2008.69.
14. Hale G., Arora M., Ahn K. et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for neuroblastoma: the CIBMTR experience. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(8):1056–64. doi: 10.1038/bmt.2012.284.
15. Sivori S., Parolini S., Marcenaro E. et al. Involvement of natural cytotoxicity receptors in human natural killer cell-mediated lysis of neuroblastoma and glioblastoma cell lines. *J neuroimmunol* 2000;107(2):220–25. PMID: 10854660.
16. Pérez-Martínez A., de Prada Vicente I., Fernández L. et al. Natural killer cells can exert a graft-vs-tumor effect in haploidentical stem cell transplantation for pediatric solid tumors. *Exp Hematol* 2012;40(11):882–91.e1. doi: 10.1016/j.exphem.2012.07.004.
17. Vénstrom J., Zheng J., Noor N. et al. KIR and HLA genotypes are associated with disease progression and survival following autologous hemopoietic stem cell transplantation for high-risk neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2009;15(23):7330–4. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1720.
18. Erbe A., Wang W., Carmichael L. et al. Neuroblastoma patients' KIR and KIR-ligand genotypes influence clinical outcome for dinutuximab-based immunotherapy: a report from the Children's Oncology Group. *Clin Cancer Res* 2018;24(1):189–96. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1767.
19. Neal Z., Imboden M., Rakhmelevich A. et al. NXS2 murine neuroblastomas express increased levels of MHC class I antigens upon recurrence following NK-dependent immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 2004;53(1):41–52. doi: 10.1007/s00262-003-0435-2.
20. Lang P., Toporskj J., Handgretinger R. et al. Haploidentical stem cell transplantation in children with relapsed neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant* 2009;43(S1):S42. doi: 10.1007/s00262-003-0435-2.
21. Lang P., Illhardt T., Ebinger M. et al. Haploidentical stem cell transplantation and subsequent immunotherapy with anti-GD2 antibody for patients with relapsed metastatic neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl); abstr. 10056. doi: 10.1007/s00262-003-0435-2.
22. Kanold J., Paillard C., Tchirkov A. et al. NK cell immunotherapy for high-risk neuroblastoma relapse after haploidentical HSCT. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(4):739–42. doi: 10.1002/pbc.24030.
23. Suzuki M., Kushner B., Kramer K. et al. Anti-GD2 immunotherapy in adults with high-risk neuroblastoma (HR-NB): The Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) experience. *J Clin Oncol* 2017;35(15s): abstr. 10550. doi: 10.1007/s00262-003-0435-2.
24. Marachelian A., Shimada H., Sano H. et al. The significance of serial histopathology in a residual mass for outcome of intermediate risk stage 3 neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58(5):675–81. PMID: 22493777.
25. Okamoto Y., Kodama Y., Nishikawa T. et al. Persistent positive metaiodobenzylguanidine scans after autologous peripheral blood stem cell transplantation may indicate maturation of stage 4 neuroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol* 2017;34(3):157–64. doi: 10.1080/08880018.2017.1348414.
26. Carpentieri A., Cozzoli E., Scimeca M. et al. Differentiation of human neuroblastoma cells toward the osteogenic lineage by mTOR inhibitor. *Cell Death Dis* 2015;6:e1974. doi: 10.1038/cd-dis.2015.244.

Статья поступила в редакцию: 02.11.2017. Принята в печать: 15.12.2017.

Article was received by the editorial staff: 02.11.2017. Accepted for publication: 15.12.2017.

Работа Национального общества детских гематологов и онкологов в системе непрерывного медицинского образования

К.И. Киргизов

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

²Региональная общественная организация Национальное общество детских гематологов и онкологов; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

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

В статье представлена информация о текущем развитии непрерывного медицинского образования (НМО) в Российской Федерации. Показана работа конкретного специалиста в системе и влияние профессиональных организаций на развитие данного вопроса. Схематично показаны особенности прохождения сертификации/аккредитации в текущий период, описана нормативная база. Представлена работа специалистов Национального общества детских гематологов и онкологов в системе НМО в контексте развития нормативно-правовой базы, аккредитации образовательных мероприятий и оценки качества проводимых мероприятий.

Ключевые слова: общественные организации, непрерывное медицинское образование, Национальная медицинская палата, аккредитация медицинских кадров, повышение квалификации

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-5-1-73-78

The work of the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists in the System of Continuing Medical Education

K.I. Kirgizov

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia;

1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

The article presents information on the current development of continuing medical education (CME) in the Russian Federation. The work of a particular specialist in the system and the influence of professional organizations on the development of this issue are shown. Schematically shows the features of passing certification / accreditation in the current period, the regulatory framework is described. The work of the specialists of the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists in the system of CME is presented in the context of the development of the regulatory framework, the accreditation of educational activities and the evaluation of the quality of the events.

Key words: public organizations, continuous medical education, National Medical Chamber, accreditation of medical personnel, further training

Актуальность

Вопрос внедрения непрерывного медицинского образования (НМО) является сегодня крайне актуальным и позволяет добиваться постоянного обновления знаний специалистов [1], что особенно важно в контексте постоянно развивающегося направления «детская гематология-онкология». За прошедшие 5 лет в Российской Федерации (РФ) были сформулированы основные принципы НМО, которые заключаются в его непрерывности, появлении новых понятий «аккредитация», «реаккредитация», «пятилетние циклы» и др. [2]. В настоящий момент идет постепенный переход на систему НМО и согласно требованиям времени и появляющемуся в данном вопросе опыту меняется и нормативная база, которая своевременно

но обсуждается профессиональным сообществом [3]. Политика введения НМО и аккредитации специалистов проводится Министерством здравоохранения РФ согласно поручению Правительства РФ [4]. Особо подчеркивается, что НМО и аккредитация это не только новый вид контроля, но и стимуляция специалистов к самообразованию и построению собственного плана научно-образовательных мероприятий и портфолио.

В данной статье будет представлена краткая информация о работе специалистов в контексте НМО и роли Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО) в развитии системы. Материал подготовлен на основе данных литературных источников, порталов www.edu.rosminzdrav.ru и www.sovetnmo.ru.

Работа специалиста в новой образовательной среде

Как известно, до 01.01.2016 специалист имел право на профессиональную деятельность сроком на 5 лет в случае, если он получал сертификат после прохождения интернатуры и ординатуры. Для подтверждения сертификата требовалось пройти цикл повышения квалификации, а для получения новой квалификации — профессиональную переподготовку. С 01.01.2016 начался постепенный переход к системе аккредитации специалистов и внедрение НМО.

Необходимо отметить, что Федеральным законом от 29.12.2015 № 389-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты РФ» внесены следующие изменения в Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ»: выдача сертификатов пролонгирована до 2021 г., а право на осуществление медицинской деятельности на основании сертификатов специалиста — до 2026 г.

Таким образом, с 01.01.2016 по 01.01.2021 допуск к профессиональной деятельности осуществляется как через аккредитацию, так и через сертификацию специалиста, в зависимости от срока прохождения «последней» сертификации или аккредитации специалиста. В случае прохождения специалистом сертификации до 01.01.2016, после истечения срока полученного сертификата он еще раз однократно будет допускаться к профессиональной деятельности через процедуру сертификации специалиста. При этом сертификаты специалиста, выданные медицинским и фармацевтическим работникам до 01.01.2021, действуют до истечения указанного в них срока (рис. 1).

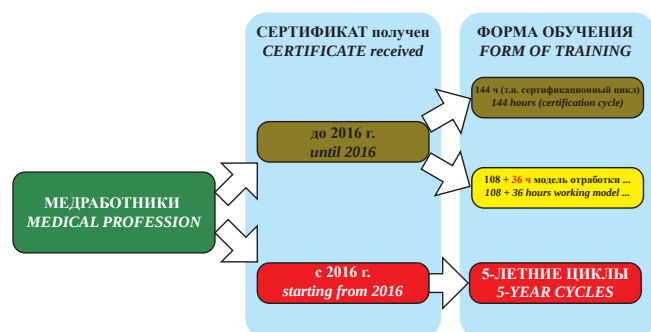


Рис. 1. Принципиальная схема медицинского образования [3]

Fig. 1. Schematic diagram of medical education [3]

Те, кто прошел сертификацию после 01.01.2016, будут допускаться к профессиональной деятельности через процедуру аккредитации специалиста. Все они попадают в так называемый 5-летний цикл в системе НМО. Необходимо отметить, что для получения новой квалификации специалист может пройти ординатуру или профессиональную переподготовку с последующей первичной специализированной аккредитацией специалиста и допуском к новому виду профессиональной деятельности также на 5 лет.

При этом законодательство (О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения РФ от 11.11.2013 № 837 «Об утверждении Положения о модели отработки основных принципов непрерывного медицинского образования для врачей-терапевтов участковых, врачей-педиатров участковых, врачей общей практики (семейных врачей) с участием общественных профессиональных организаций») предлагает выбор для тех специалистов, которые прошли «последнюю» сертификацию до 01.01.2016:

- пройти традиционное повышение квалификации (не менее 144 ч);

- пройти обучение в рамках отработки основных принципов НМО — 108 + 36 ч (табл. 1).

Модель «108 + 36 ч» предполагает формирование индивидуального плана в объеме не менее 144 ч (рис. 2). В него могут входить:

- одна или несколько программ повышения квалификации трудоемкостью от 16 академических часов суммарным объемом не менее 108 ч;

- одно или несколько очных или заочных образовательных мероприятий суммарным объемом не более 36 академических часов.

Если необходимо начать работу в системе НМО, требуется обязательная регистрация на Портале непрерывного медицинского и фармацевтического образования — www.edu.rosminzdrav.ru. В личном кабинете на данном портале будет представлена информация о возможных вариантах образовательных активностей, которые разделены на 2 вида:

- дополнительные профессиональные программы повышения квалификации непрерывного образования (далее — программы непрерывного образования), трудоемкостью 18 или 36 академических часов, реализуемые организациями, осуществляющими образовательную деятельность;

- образовательные мероприятия, к которым относятся очные образовательные мероприятия (конференции, семинары, мастер-классы и т. п., в том числе проводимые с использованием дистанционных образовательных технологий (вебинары)) и заочные образовательные мероприятия (дистанционные интерактивные образовательные модули и электронные образовательные курсы, разработанные по клиническим рекомендациям), реализуемые различными организациями, в том числе профессиональными некоммерческими организациями.

Для определения трудоемкости в непрерывном образовании применяется система зачетных единиц (ЗЕТ): 1 ЗЕТ соответствует 1 академическому часу. Общая трудоемкость индивидуального плана обучения по специальности составляет не менее 250 академических часов/ЗЕТ с ежегодным распределением объема освоения не менее 50 академических часов/ЗЕТ, набранных за счет программ непрерывного образования

Таблица 1. Сертификация и аккредитация специалистов в переходный период (по материалам портала www.sovetnmo.ru)
Table 1. Certification and accreditation of specialists during the transition period (on materials of a portal www.sovetnmo.ru)

ПЕРЕХОДНЫЙ ПЕРИОД 2016–2021 гг.: НМО и аккредитация (108 + 36 кредитов или ч) TRANSITION PERIOD 2016–2021: CME and accreditation (108 + 36 credits or hours)									
Врачи (~120 тыс. ежегодно), у которых сертификат оканчивается Doctors (~ 120 thousand annually), whose certificate ends	2016 кредиты credits	2017 кредиты credits	2018 кредиты credits	2019 кредиты credits	2020 кредиты credits	2021 кредиты credits	2022 кредиты credits	2023 кредиты credits	2024 кредиты credits
В 2016 г. In 2016	144 или 108 + 36	50	50	50	50	50	50	50	50
В 2017 г. In 2017		144 или 108 + 36	50	50	50	50	50	50	50
В 2018 г. In 2018			144 или 108 + 36	50	50	50	50	50	50
В 2019 г. In 2019				144 или 108 + 36	50	50	50	50	50
В 2020 г. In 2020					144 или 108 + 36	50	50	50	50

 Сертификация
Certification

 Аккредитация
Accreditation

и образовательных мероприятий. При этом ежегодно в зачет пойдет не более 14 академических часов/ЗЕТ за счет освоения образовательных мероприятий (рис. 3).

Учет посещения тех или иных мероприятий ведется на портале www.edu.rosminzdrav.ru, при этом при работе с порталом необходимо пройти регистрацию, как и на портале www.sovetnmo.ru (можно воспользоваться подробной инструкцией).

Для прохождения реаккредитации в аккредитационном центре специалист должен подготовить отчет за 5-летний период. Данная схема регламентируется Приказом Министерства здравоохранения РФ № 334н «Об утверждении Положения об аккредитации специалистов» от 02.06.2016, который гласит о том, что реаккредитация включает в себя оценку портфолио и тестирование. При этом портфолио нужно формировать самостоятельно на портале www.edu.rosminzdrav.ru. Решение о допуске к аккредитации специалиста принимает аккредитационная комиссия.

При аккредитации, в отличие от сертификации, главным мотивирующим фактором на обучение является желание специалиста, который самостоятельно выбирает образовательные активности в течение 5 лет согласно своим трудовым функциям, которые прописаны в профессиональных стандартах по специальностям.

Алгоритм работы специалиста на портале, особенности получения направления на циклы и другая информация представлена на портале www.edu.rosminzdrav.ru в разделе «Специалистам».

Профессиональные организации в системе непрерывного медицинского образования

Как понятно из представленной выше информации, важнейшую роль в осуществлении НМО играют профессиональные организации, одной из которых является НОДГО. Общество осуществляет работу в рамках Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (Совет), который был создан благодаря соглашению между Минздравом России и Некоммерческим партнерством «Национальная Медицинская Палата» (НМП) (приказ Министерства здравоохранения РФ от 18.02.2013 № 82). Приказом был определен состав Совета, в него вошли представители всероссийских профессиональных обществ по специальностям, а также руководители медицинских вузов и Минздрава России. Сопредседателем Совета стал президент НМП д.м.н., профессор Л.М. Рошаль.

Соответствие мероприятий и электронных модулей установленным требованиям оценивается Комиссией по оценке соответствия образовательных мероприятий и материалов для НМО (руководитель — Н.Д. Ющук, ответственный секретарь — З.З. Балкизов).

Кроме того, координацию и проработку нормативно-правовой базы ведет Ассоциация медицинских обществ по качеству медицинской помощи и медицинского образования (АСМОК, исполнительный директор — Г.Э. Улумбекова), организация, объединяющая ведущие российские профессиональные



Рис. 2. Схема индивидуального цикла обучения по специальности для допуска к сертификации (по материалам портала www.edu.rosminzdrav.ru)

Fig. 2. Scheme of an individual cycle of training on a specialty for admission to certification (on materials of a portal www.edu.rosminzdrav.ru)

медицинские общества, первая в России профессиональная общественная медицинская организация, специализирующаяся на вопросах качества медицинской помощи и медицинского образования.

НОДГО в рамках работы координационного совета является зарегистрированным провайдером на портале НМО. Это дает право Обществу подавать заявки на аккредитацию образовательных мероприятий и электронных учебных модулей для получения ЗЕТ. При этом НОДГО является и техническим исполнителем, что значительно ускоряет процесс подачи заявки и реализации мероприятия. На рис. 4 представлена схема оценки качества мероприятия с привлечением экспертов. Такую оценку проходит каждое мероприятие, получающее право присвоения ЗЕТ. Это гарантирует соответствие мероприятия установленным критериям качества. Максимальное число баллов за 1 рабочий день составляет 6 ЗЕТ. Так, например, за полный курс лекций в рамках программы «Дальние регионы» участники получают 12 ЗЕТ.

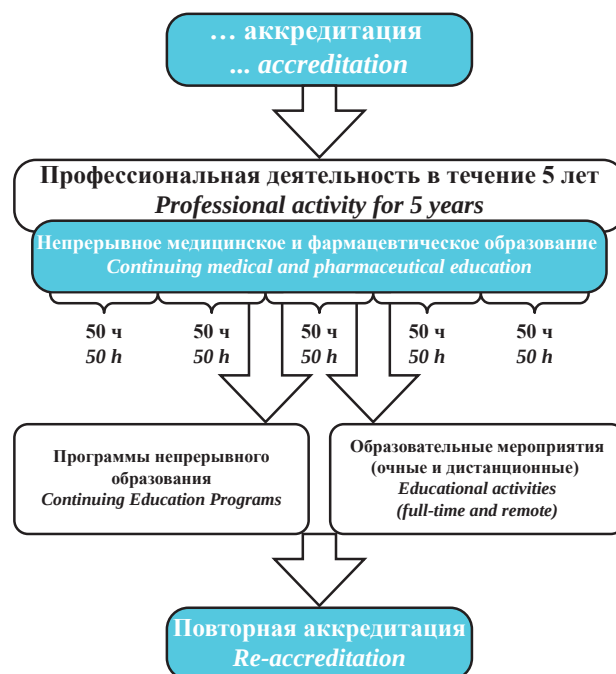


Рис. 3. Схема индивидуального 5-летнего цикла обучения по специальности (по материалам портала www.edu.rosminzdrav.ru)

Fig. 3. Scheme of individual 5-year cycle of training by specialty (on materials of a portal www.edu.rosminzdrav.ru)

Кроме того, НОДГО проводит совместные с другими провайдерами циклы НМО. Примером такого сотрудничества является работа с Первым медицинским каналом (www.1med.tv). В 2017 г. состоялся цикл, посвященный неонатальной онкологии (6 ЗЕТ), а на 2018 г. запланирован цикл по гемостазу, также на 6 ЗЕТ. Необходимо отметить, что подтверждением прохождения циклов является получение специалистом индивидуального кода подтверждения (код – буквенно-числовая комбинация, состоящая из 13 символов: XXXX-XXXXXXXXXX).

Также специалисты НОДГО являются экспертами Совета по оценке заявок как на мероприятия, так и на электронные модули, что говорит о высокой оценке Общества. Наш опыт работы в комиссии показывает, что, как правило, мероприятия и модули имеют высокое качество и требуют минимальной коррекции.

Заключение

Таким образом, НМО стало неотъемлемой частью медицинского образования в РФ. Постепенный переход к системе на основе аккредитации и накопления ЗЕТ подчеркивает важность профессиональных организаций в непрерывном образовательном процессе. НОДГО своевременно включилось в данную работу и в настоящее время принимает участие в определении путей развития НМО, формировании списка мероприятий, а также в оценке их качества. Члены НОДГО имеют уникальную возможность принять участие в работе каждого из названных выше элементов.

Участники системы (общая схема) Participants of the system (general scheme)

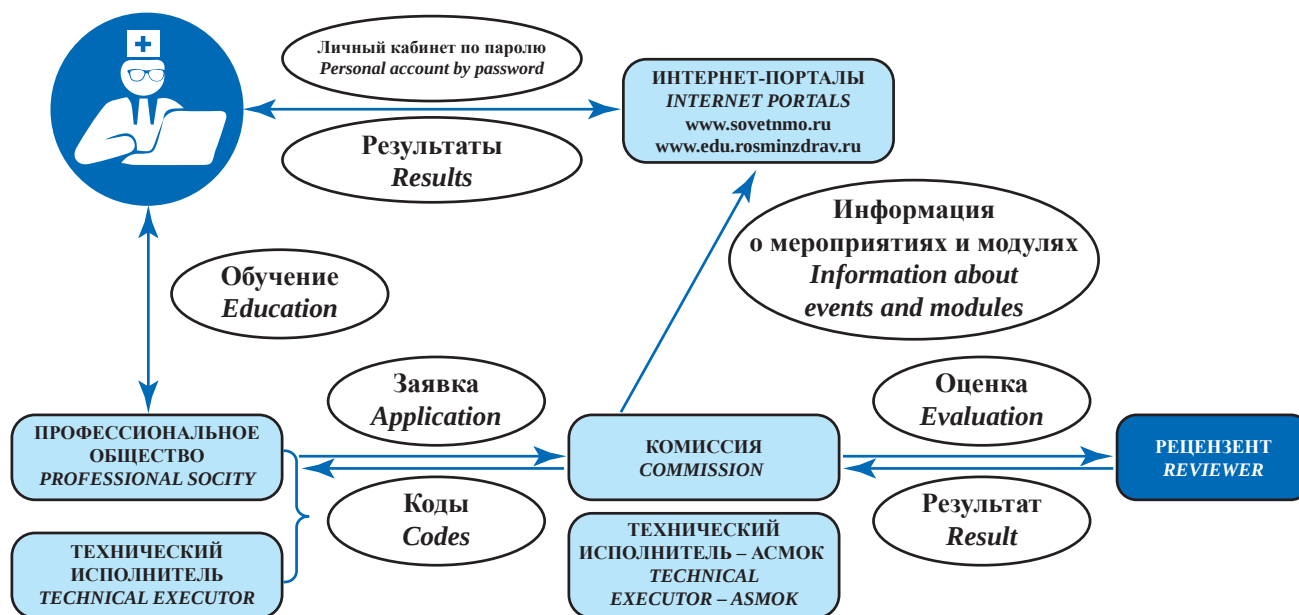


Рис. 4. Принципиальная схема работы в системе НМО с образовательными мероприятиями и модулями от профессиональных организаций [3]

Fig. 4. Schematic diagram of the work in the CME system with educational activities and modules from professional organizations [3]

Краткая действующая нормативная база непрерывного медицинского образования (полная версия доступна на www.edu.rosminzdrav.ru)

- Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ»;
- приказ Министерства здравоохранения РФ от 11.11.2013 № 837 «Об утверждении Положения о модели отработки основных принципов непрерывного медицинского образования для врачей-терапевтов участковых, врачей-педиатров участковых, врачей общей практики (семейных врачей) с участием общественных профессиональных организаций»;
- приказ Министерства здравоохранения РФ от 09.06.2015 № 328 «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения РФ от 11.11.2013 № 837 «Об утверждении Положения о модели отработки основных принципов непрерывного медицинского образования для врачей-терапевтов участковых, врачей-педиатров участковых, врачей общей практики (семейных врачей) с участием общественных профессиональных организаций»;
- приказ Министерства здравоохранения РФ от 18.02.2013 № 83 «О составе Координационного совета по развитию НМО» с изменениями и дополнениями от 19.09.2013;
- письмо Министерства здравоохранения РФ от 24.03.2016 № 16-2/10/2-1766;
- приказ Министерства здравоохранения РФ от 02.06.2016 № 334н «Об утверждении Положения об аккредитации специалистов» (в редакции от 19.05.2017);
- приказ Министерства здравоохранения РФ от 25.02.2016 № 127н «Об утверждении сроков и этапов аккредитации специалистов, а также категорий лиц, имеющих медицинское, фармацевтическое или иное образование и подлежащих аккредитации специалистов»;
- приказ Министерства здравоохранения РФ от 20.12.2016 № 974н «О внесении изменений в Положение об аккредитации специалистов, утвержденное приказом Министерства здравоохранения РФ от 02.06.2016 № 334н»;

- приказ Министерства здравоохранения РФ от 04.08.2016 № 575н «Об утверждении Порядка выбора медицинским работником программы повышения квалификации в организации, осуществляющей образовательную деятельность, для направления на дополнительное профессиональное образование за счет средств нормированного страхового запаса территориального фонда обязательного медицинского страхования»;

- приказ Министерства здравоохранения РФ от 15.12.2017 № 328н «О внесении изменений в квалификационные требования к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки «Здравоохранение и медицинские науки», утвержденные приказом Министерства здравоохранения РФ от 8.10.2015 № 707н».

Конфликт интересов/Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование/Financing

Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Setting CME standards in Europe: guiding principles for medical education. Current Medical Research & Opinion 2012, vol. 28, No. 11, pp. 1861–1871. <http://informa-healthcare.com/doi/full/10.1185/03007995.2012.738191>.

2. Балкизов З.З., Улумбекова Г.Э. Новое в развитии медицинского образования в РФ: непрерывность и аккредитация специалистов. ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение 2015;2(2):55–68. [Balkizov Z.Z., Ulumbekova G.E. New in the development of medical education in the Russian Federation: continuity and accreditation of specialists. Orgzdrav: novosti,

mneniya, obuchenie = Healthcare Management: News. Views. Education 2015;2(2): 55–68. (In Russ.)].

3. Улумбекова Г.Э., Балкизов З.З. Непрерывное медицинское образование в России: что уже сделано и пути развития. ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение 2016;3–4(5–6):37–49. [Ulumbekova G.E., Balkizov Z.Z. Continuous medical education in Russia: what has already been done and ways of development. Orgzdrav: novosti, mneniya, obuchenie = Healthcare Management: News. Views. Education 2016; 3–4(5–6):37–49. (In Russ.)].

4. Балкизов З.З., Природова О.Ф., Семенова Т.В., Сизова Ж.М. Переход на новую систему допуска к медицинской деятельности: аккредитация и непрерывное медицинское образование. Медицинское образование и профессиональное развитие 2016;4(26):12–8. [Balkizov Z.Z., Prirodova O.F., Semenova T.V., Sizova Zh.M. Transition to the new system of medical care work permission: accreditation and continuing medical education. Meditsinskoye obrazovaniye i professionalnoye razvitiye = Medical Education and Professional Development 2016;4(26):12–8. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 10.12.2017. Принята в печать: 11.01.2018.

Article was received by the editorial staff: 10.12.2017. Accepted for publication: 11.01.2018.

ОТ РЕДАКЦИИ



Продолжая нашу постоянную рубрику, в этом номере журнала предлагаем к дискуссии крайне интересную статью об этиологии злокачественных новообразований (ЗНО) и влиянии на них мутаций. Исследование проводилось группой из США в 69 странах мира.

Деление стволовой клетки, соматические мутации, этиология и профилактика рака*

К. Томасетти, Л. Ли, Б. Вогельштейн

Авторы перевода: Г.М. Муфтахова, Т.В. Шаманская

Опухоли могут быть вызваны мутациями, которые могут наследоваться, факторами окружающей среды или результатом ошибок репликации ДНК (R). Мы изучили взаимосвязь между количеством нормальных стволовых клеток и риском развития 17 типов рака в 69 странах по всему миру. Эти данные показали сильную корреляцию (медиана — 0,80) между онкологическими заболеваниями и нормальными стволовыми клетками во всех странах, независимо от их окружающей среды. Основная роль мутаций R в этиологии рака была поддержана независимым подходом, основанным исключительно на секвенировании генома рака и эпидемиологических данных, который предполагает, что мутации R ответственны за две трети мутаций при раковых заболеваниях у человека. Все эти результаты согласуются с эпидемиологическими оценками раковых заболеваний, которые могут быть предотвращены с помощью изменений в окружающей среде. Более того, они подчеркивают важность раннего выявления заболевания и вмешательства врачей для снижения смертности от многих видов рака, вызванных неизбежными R-мутациями.

В настоящее время общепризнано, что рак является результатом постепенного накопления мутаций гена-драйвера, которые последовательно увеличивают пролиферацию клеток [1–3]. Но что вызывает эти мутации? Роль экологических факторов (E) в развитии рака уже давно очевидна из эпидемиоло-

гических исследований, и это имеет фундаментальные последствия для первичной профилактики. Роль наследственности (H) была убедительно продемонстрирована как близнецовым методом [4], так и идентификацией генов, ответственных за синдромы, предрасполагающие к возникновению рака [3, 5]. Недавно мы предположили, что третий источник — мутации из-за случайных ошибок, допущенных при нормальной репликации ДНК (R), — может объяснить, почему рак гораздо чаще встречается в определенных тканях [6]. Эта гипотеза была основана на нашем наблюдении, что в США риск развития рака в 25 различных тканях сильно коррелировал с общим количеством делений нормальных стволовых клеток в этих тканях [6, 7]. Было подробно описано, что примерно 3 мутации возникают каждый раз, когда делятся нормальные стволовые клетки человека [8, 9]. Поэтому мы пришли к выводу, что основными причинами корреляции между делением стволовых клеток и заболеваемостью раком были мутации гена-драйвера, которые случайным образом являются результатом этих делений. Последние данные, полученные с помощью мышиных моделей, подтверждают мнение о том, что число нормальных клеточных делений диктует риск развития рака во многих органах [10].

Эта гипотеза вызвала много научных и общественных дебатов и путаницы, отчасти потому, что наш анализ ограничивался объяснением относитель-

* Оригинальная статья опубликована в журнале "Science": Tomasetti C., Li L., Vogelstein B. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. Science 2017;355(6331):1330–4. doi: 10.1126/science.aaf9011.

ного риска рака среди тканей, а не вкладом каждого из 3 потенциальных источников мутаций (Е, Н и R) в любую форму рака или случай рака. Определение вкладов факторов Е, Н и R в форму рака или случай развития рака является сложной задачей. У некоторых пациентов вклад факторов Н или R может быть достаточно высоким, чтобы вызвать все мутации, необходимые для развития рака у этого пациента, тогда как в других случаях некоторые — мутации могут быть связаны с фактором Н, некоторые — с фактором R, а остальные с фактором Е. Здесь мы выполняем критическую оценку гипотезы о том, что мутации R играют главную роль в развитии рака. Наша оценка основана на ожидании того, что количество эндогенных мутаций (R), возникающих в результате деления стволовых клеток в тканях, в отличие от мутаций, вызванных воздействием окружающей среды, будет одинаково распространено в данной возрастной группе людей. Хотя количество делений стволовых клеток может варьировать в зависимости от генетической конституции (например, у более высоких людей может быть больше стволовых клеток), эти деления запрограммированы в путях (моделях) развития нашего вида. И напротив, вредные экологические и наследственные факторы, каждый из которых может напрямую увеличивать скорость мутаций или количество делений стволовых клеток, значительно различаются у разных людей в различных популяциях.

Наши предыдущие анализы были ограничены популяцией США, которая могла, как считается, подвергнуться относительно однородным условиям окружающей среды [6]. В этом исследовании мы оценили заболеваемость раком в 69 странах, представляя разнообразные окружающие среды, распределенные по всему миру и представляющие 4,8 млрд человек (две трети населения мира). Случаи развития рака были определены на основе анализа 423 регистров онкологических заболеваний, которые были предоставлены Международным агентством по исследованиям рака (IARC) (<http://ci5.iarc.fr/CI5-X/Pages/download.aspx>). Все 17 различных типов рака, зарегистрированные в базе данных IARC, для которых доступны данные о стволовых клетках, были использованы для этого анализа (см. дополнительные материалы). Коэффициенты корреляции Пирсона, пожизненный риск развития рака в данной ткани с продолжительностью жизни стволовых клеток показаны на рис. 1. Сильные, статистически значимые корреляции наблюдались во всех исследованных странах (медиана значения $r = 1,3 \times 10^{-4}$, полный диапазон: $2,2 \times 10^{-5}$ до $6,7 \times 10^{-3}$). Медиана корреляции — 0,80 (95 % диапазон — от 0,67 до 0,84), причем в 89 % странах, имеющих корреляции > 0,70, в возрасте от 0 до 85+ (таблица). Корреляция 0,80 почти идентична той, которая наблюдалась для несколько другого набора тканей, который не вклю-

чал показатели грудной клетки или простаты, в популяции США [6]. Подробная информация о заболеваемости и корреляциях для каждой страны и регистров оценки приводится в табл. S1–S4 (доступны по ссылке www.sciencemag.org/content/355/6331/1330/suppl/DC1).

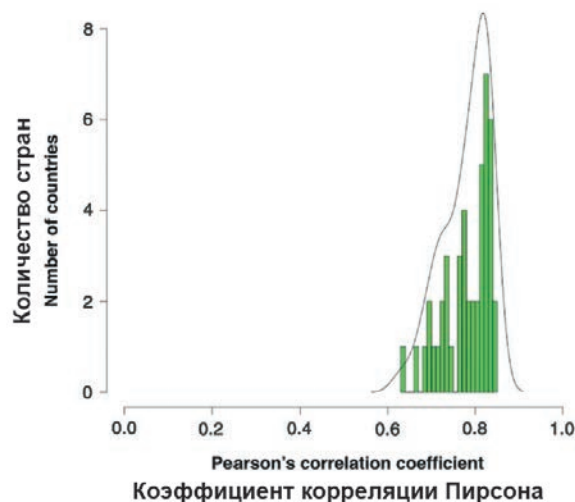


Рис. 1. Корреляции между стволовыми клетками и раковыми заболеваниями в разных странах

Для каждой страны рассчитывалась корреляция между количеством делений стволовых клеток в 17 различных тканях и продолжительностью жизни опухоли в них. Это привело к появлению 69 коэффициентов корреляции, которые были сгруппированы и нанесены на гистограмму. На этой гистограмме ось X представляет коэффициенты корреляции, а ось Y — число стран с соответствующим коэффициентом корреляции. Например, было 7 стран, в которых корреляция между количеством делений стволовых клеток и заболеваемостью раком составляла от 0,82 до 0,83. Они представлены самой высокой зеленой полосой на гистограмме. Средний коэффициент корреляции по всем странам составил 0,8. Черная линия показывает плотность наблюдаемого распределения коэффициента корреляции между разными странами.

Корреляции, представленные на рис. 1, были получены для наиболее доступного возрастного интервала (от 0 до 85+, см. таблицу). Данные о лицах из одних и тех же стран в младшем возрасте указывают, что чем больше рассматриваемый возрастной интервал, тем выше корреляция. Обратите внимание, что заболеваемость раком с возрастом растет в геометрической прогрессии [11], но деление стволовых клеток пропорционально возрасту не увеличивается (с низким или отсутствующим оборотом клеток) в таких тканях, как кости и мозг. Поэтому ожидается, что увеличение оцененного возрастного интервала будет связано с увеличением корреляции между продолжительно-

Корреляции между риском развития рака в 17 тканях и продолжительностью жизни в них делящейся стволовой клетки

Географические регионы	CR 0–85+	CR 0–85	CR 0–80	CR 0–75
Общий	0,80	0,78	0,76	0,75
	(0,67–0,84)	(0,67–0,83)	(0,64–0,82)	(0,63–0,81)
Северная Америка	0,81	0,79	0,78	0,76
	(0,80–0,81)	(0,79–0,80)	(0,77–0,78)	(0,75–0,76)
Латинская Америка и страны Карибского бассейна	0,73	0,72	0,70	0,66
	(0,69–0,78)	(0,67–0,77)	(0,64–0,75)	(0,63–0,73)
Европа	0,82	0,81	0,80	0,78
	(0,74–0,84)	(0,74–0,83)	(0,72–0,82)	(0,70–0,81)
Азия	0,72	0,71	0,70	0,67
	(0,64–0,77)	(0,63–0,78)	(0,62–0,77)	(0,60–0,77)
Африка	NA	NA	0,72	0,72
			(0,71–0,76)	(0,69–0,74)
Океания	0,83	0,82	0,81	0,79
	(0,82–0,83)	(0,81–0,83)	(0,80–0,81)	(0,78–0,79)

Примечание. На рисунке представлены средние коэффициенты корреляции Пирсона и диапазон 95 % в различных географических регионах. Значения в столбцах CR 0–85+, CR 0–85, CR 0–80 и CR 0–75 представляют корреляции, когда риск продолжительности жизни каждого рака (кумулятивный риск, CR) может быть определен с рождения до 85+ лет, с рождения до 85 лет, с рождения до 80 лет и с рождения до 75 лет соответственно. Нет данных о заболеваемости раком для лиц старше 80 лет в странах Африки (таблицы S1–S4). NA – не применимо.

стью жизни делящихся стволовых клеток и заболеваемостью раком (см. таблицу).

Всеобъемлющие корреляции между нормальным делением стволовых клеток и онкологическими заболеваниями, представленные в таблице, удивительны, учитывая объем данных, которые свидетельствуют о значительных различиях в воздействии факторов окружающей среды и связанных с ними случаях развития рака во всем мире [12–16]. Чтобы объяснить основания этого очевидного несоответствия, мы попытались определить, какая доля канцерогенных мутаций является результатом факторов E, H и R. Поскольку эта доля канцерогенных мутаций не была оценена для какого-либо определенного типа рака, то мы разработали подход для достижения цели. Теоретический пример, иллюстрирующий концептуальную основу этого подхода, заключается в следующем. Представьте себе, что популяция людей, в которой все унаследованные мутации были исправлены, переместилась на планету Б, где окружающая среда совершенна. На этой планете факторы E и H равны нулю, и существуют единственные соматические мутации, которые вызваны фактором R. Обратите внимание, что количество мутаций R во всех тканях > 0 , независимо от окружающей среды, потому что безупречная, безошибочная репликация несовместима с основными биологическими прин-

ципами эволюции. Предположим, что затем мощный мутаген E был занесен в среду планеты Б, и все ее жители были одинаково подвержены этому мутагену на протяжении всей своей жизни. Предположим, что он существенно увеличил скорость соматических мутаций в нормальных стволовых клетках, что привело к 10-кратному увеличению риска развития рака, т. е. 90 % всех случаев рака на этой планете теперь были связаны с фактором E. Поэтому их можно было бы предотвратить, избегая воздействия фактора E. Но даже в этой среде может быть показано, что 40 % мутаций генов-драйверов относятся к фактору R (рис. 2A и дополнительные материалы). Этот экстремальный пример демонстрирует, что даже если подавляющее большинство случаев онкологического заболевания можно было бы предупредить за счет снижения воздействия факторов окружающей среды, то большая часть мутаций гена-драйвера, необходимых для возникновения онкологических заболеваний, все же может быть обусловлена фактором R до тех пор, пока количество мутаций, способствующих нормальному делению стволовых клеток, не будет равным нулю. Другими словами, предотвращение раковых заболеваний и этиология мутаций гена-драйвера, которые вызывают эти виды рака, связаны между собой, но имеют разные показатели (см. дополнительные материалы).



Рис. 2. Этиология мутаций и профилактика ЗНО в гипотетическом плане и реальной жизни

Пациенты, подвергающиеся воздействию факторов окружающей среды, например таких, как табачный дым, окружены облаком. Расчетное число драйверных мутаций, которые могут быть приписаны к факторам внешней среды (Е), наследственным (Н) и репликативным (R) факторам представлены серым, синим (содержащим «Н») и желтым кружками соответственно. Для упрощения понимания объясним, что каждый пациент со ЗНО показан как имеющий 3 варианта драйверных мутаций, но расчеты представлены в процентах. Таким образом, если при определенном виде ЗНО существуют 3 драйверные мутации и R-факторы составляют 33 % от них, то 1 мутация обозначается R.

А – гипотетический сценарий включает воображаемое место, планету Б, где все унаследованные мутации были исправлены и где отсутствуют вредные факторы окружающей среды. Затем обитатели подвергаются воздействию мощного мутагена, который повышает риск развития ЗНО в 10 раз так, что 90 % ЗНО на этой планете можно предотвратить. У некоторых индивидуумов на этой планете все мутации обусловлены факторами окружающей среды (Е), тогда как у 2 больных в нижнем правом углу все мутации – нарушениями репликации (R). У других пациентов только некоторые из соматических мутаций в их опухолях вызваны факторами окружающей

среды (Е). Даже несмотря на то, что 90 % ЗНО могут быть профилированы путем исключения контакта с новым мутагеном, 40 % драйверных мутаций обусловлены нарушениями процессов репликации ДНК (R). На рис. В–D представлены примеры из реальной жизни этиологии мутаций и профилактики различных видов ЗНО. В – ориентировочная пропорция драйверных мутаций при аденокарциноме легкого, обусловленных влиянием факторов окружающей среды и неэкологических факторов, представлены в виде серых и желтых кружков соответственно. Несмотря на то, что развитие 89 % случаев аденокарциномы легкого может быть профилировано [17], мы вычислили, что 35 % (95 % ДИ 30–40) от общего числа драйверных мутаций не связаны с наследственными факторами (Н) и факторами окружающей среды (Е), и предположительно обусловлены нарушением процессов репликации ДНК (R). С – ориентировочная пропорция драйверных мутаций при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы, при которой наследственные факторы играют известную роль. Было подсчитано, что примерно 37 % [17] случаев развития протоковой аденокарциномы поджелудочной железы могут быть профилированы, но не более 18 % и 5 % драйверных мутаций при этом виде ЗНО оцениваются как обусловленные факторами окружающей среды (Е) и наследственными (Н) факторами соответственно. Остальные 77 % (95 % ДИ 82–94) от общего числа драйверных мутаций не связаны с наследственными факторами (Н) и факторами окружающей среды (Е) и предположительно обусловлены нарушением процессов репликации ДНК (R). D – ориентировочная пропорция драйверных мутаций при раке предстательной железы, где, как считается, факторы окружающей среды не играют существенной роли [17], а вклад наследственных факторов оценивается в 5–9 %. Ни один из этих видов ЗНО не может быть предотвращен, и менее 5 % драйверных мутаций этих ЗНО обусловлены факторами окружающей среды (Е) и наследственными (Н) факторами. Оставшиеся 95 % общего числа драйверных мутаций не связаны с наследственными факторами (Н) и факторами окружающей среды (Е) и предположительно обусловлены нарушением процессов репликации ДНК (R). Рисунок предоставлен The Johns Hopkins University.

Этот теоретический пример мало чем отличается от того, что происходит на Земле в отношении этиологии наиболее распространенной формы рака легких – аденокарциномы. Эпидемиологические исследования показали, что почти 90 % ее случаев можно предотвратить, и что табачный дым является основным компонентом фактора Е. Курение, профессиональное облучение, ионизирующее излучение, загрязнение воздуха и диета играют второстепенную

роль [17, 18]. Более того, наследственные факторы не были вовлечены в развитие аденокарциномы легкого [19]. Для определения доли мутаций, связанных с неэкологическими и ненаследственными причинами развития аденокарциномы легких, был разработан подход, основанный на интеграции секвенирования генома и эпидемиологических данных. Ключевым моментом является признание связи между уровнями мутаций в типе рака и этиологией соматических мутаций, которые при нем обнаруживаются. В частности, если фактор окружающей среды приводит к увеличению частоты встречаемости нормальных соматических мутаций с помощью фактора x , то $(x-1)/x$ соматических мутаций, обнаруженных при раке, можно отнести к этому экологическому фактору (см. дополнительные материалы). Например, если у пациентов, подвергнутых воздействию фактора E , частота мутаций, которая в 3 раза выше, чем у пациентов, не подвергавшихся этому воздействию, то две трети мутаций у облученных пациентов могут быть отнесены к фактору E . Этот метод полностью независим от каких-либо данных или знаний о нормальном делении стволовых клеток. Мы применили этот подход к пациентам с аденокарциномой легких, как показано на рис. 2В. У 8 из 20 больных все мутации генов-драйверов можно отнести к фактору E . У 10 из 20 пациентов часть мутаций гена-драйвера связана с фактором E . И у 2 больных, изображенных внизу справа на рис. 2В, ни одна из мутаций гена-драйвера не относится к фактору E . Мы считаем, что 35 % (95 % ДИ 30–40) общего количества мутаций гена-драйвера обусловлены факторами, которые согласно текущим эпидемиологическим исследованиям не связаны с факторами H или E , и, следовательно, связаны с фактором R . Эти данные основаны на консервативных предположениях относительно риска, обусловленного факторами, не связанными с курением. Например, мы предположили, что увеличение мутаций в результате плохого питания идентично увеличению, вызванному курением сигарет. Таким образом, по оценкам Национального центра по изучению ЗНО (Великобритания), подавляющее большинство (89 %) случаев развития аденокарциномы легких можно предупредить [17], но даже в этом случае более трети мутаций гена-драйвера (35 %) при раке легкого можно отнести к фактору R .

Этот же аналитический подход может быть применен к другим онкологическим заболеваниям, при которых эпидемиологические исследования показали менее четкую роль факторов окружающей среды. На рис. 2С показана аденокарцинома поджелудочной железы. Считается, что около 37 % ее случаев можно предотвратить (против 89 % при аденокарциноме легкого) [17]. Используя данные секвенирования экзосом и крайне консервативные предположения о влиянии

факторов окружающей среды, мы подсчитали, что 18 % мутаций гена-драйвера обусловлены факторами окружающей среды, максимум 5 % — наследственными факторами, а остальные 77 % (95 % ДИ 67–84) — неэкологическими и ненаследственными факторами, предположительно фактором R (см. дополнительные материалы). Как и при аденокарциноме легких, эти результаты не зависят от каких-либо предположений о делении стволовых клеток или о размере (количестве) их делений.

Третий класс злокачественных опухолей включает в себя те, в которых присутствовал только очень небольшой эффект факторов E или H [17], такие как рак мозга, костей или простаты. Например, очень высокая доля мутаций гена-драйвера при раке предстательной железы может быть отнесена к фактору R (95 %; рис. 2D, см. дополнительные материалы). Раньше причины таких типов рака были неясными, так как не было доказательств того, что 2 наиболее общепризнанные причины рака, окружающая среда и наследственность, играют существенную роль. Признание того, что 3-й источник мутаций, например обусловленных фактором R , является повсеместным, помогает объяснить патогенез этих ЗНО. Даже если в будущих эпидемиологических или генетических исследованиях будут идентифицированы ранее неизвестные факторы E или H , которые позволят предотвратить 90 % случаев рака предстательной железы, процент мутаций, вызванных фактором R , по-прежнему будет очень высоким, как показано на примере планеты B на рис. 2А.

На следующем этапе мы подсчитали пропорцию драйверных мутаций, обусловленных факторами окружающей среды (E) и наследственными факторами (H) при 32 типах ЗНО (см. дополнительные материалы и таблицы S5–S6; доступны по ссылке www.sciencemag.org/content/355/6331/1330/suppl/DC1). Мы рассматривали мутации, не связанные с факторами окружающей среды (E) и наследственными факторами (H), как обусловленные нарушениями репликации ДНК (R). Данные виды ЗНО были хорошо изучены путем проведения эпидемиологических исследований и представлены в базе данных Национального центра по изучению ЗНО (Великобритания) [17, 20–22]. Для женского населения Великобритании мутации, связанные с факторами окружающей среды (E , справа), нарушениями репликации ДНК (R , в центре) и наследственными факторами (H , слева) представлены на рис. 3 (см. рис. S2, где эквивалентно представлено мужское население и табл. S6, где показаны числовые значения для обоих полов; доступны по ссылке www.sciencemag.org/content/355/6331/1330/suppl/DC1). Медиана пропорции драйверных мутаций, обусловленных факторами окружающей среды (E), была равна 23 % при всех видах ЗНО. Данное

значение варьировало значительно: более 60 % при таких видах ЗНО, как рак легкого, пищевода и кожи, и 15 % и менее при раке предстательной железы, головного мозга и молочной железы. Когда эти данные были нормализованы по показателю заболеваемости для каждого из 32 видов ЗНО в популяции, мы подсчитали, что 29 % мутаций при ЗНО, развивающихся на территории Великобритании, были обусловлены факторами окружающей среды (Е), 5 % — наследственными факторами (Н) и 66 % — нарушениями репликации ДНК (R). По оценкам Национального центра по изучению ЗНО (Великобритания), 42 % данных случаев ЗНО можно было бы предотвратить. Учитывая математическое соотношение между этиологией ЗНО и возможностью профилактики их развития (см. дополнительные материалы по ссылке www.sciencemag.org/content/355/6331/1330/suppl/DC1), удельный вес мутаций, вызванных факторами окружающей среды всегда меньше, чем удельный вес ЗНО, которые можно предотвратить, избегая этих факторов. Таким образом, наша оценка, что максимум 29 % мутаций при этих видах онкологических заболеваний обусловлены факторами окружающей среды (Е), согласуется с предположением, что 42 % случаев ЗНО можно было бы предотвратить, избегая известных факторов риска.

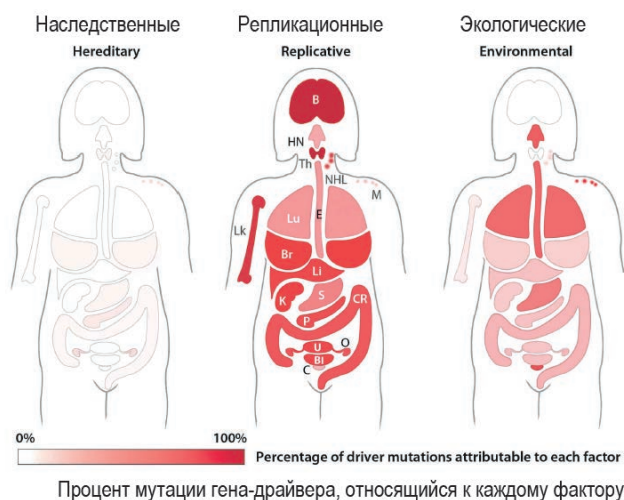


Рис. 3. Этиология драйверных мутаций у женщин со ЗНО

Для каждого из 18 типов ЗНО схематически показана доля мутаций, являющихся наследственными, обусловленных влиянием факторов окружающей среды или нарушением в репликации ДНК (т. е. не связанных с факторами окружающей среды и наследственными факторами). В сумме эти 3 пропорции составляют 100 %. Цветовые обозначения для наследственных, репликативных факторов и факторов окружающей среды идентичны и различаются от белого (0 %) до ярко красного (100 %). Числовые

значения, используемые при построении этого рисунка, а также значения для других 14 типов ЗНО, не указанных здесь, представлены в табл. S6. (доступна по ссылке www.sciencemag.org/content/355/6331/1330/suppl/DC1). Обозначения: В — центральная нервная система; В1 — мочевого пузыря; Вг — молочная железа; С — шейка матки; CR — колоректальная зона; Е — пищевод; HN — область головы и шеи; К — почки; Li — печень; Lk — лейкоз; Lu — легкие; М — меланома; NHL — неходжкинские лимфомы; О — яичники; Р — поджелудочная железа; S — желудок; Th — щитовидная железа; U — матка. Рисунок предоставлен The Johns Hopkins University.

Результаты, описанные выше, имеют важное значение для понимания основных причин развития ЗНО, а также для уменьшения смертности от этих заболеваний. Равномерно высокая корреляция между количеством делений стволовых клеток и риском развития ЗНО в различных тканях была показана в странах со значительно различающимися факторами окружающей среды. Этот факт подтверждает идею о том, что мутации, обусловленные нарушением репликации ДНК (R), вносят значительный вклад в развитие ЗНО (см. также рис. S1; доступен по ссылке www.sciencemag.org/content/355/6331/1330/suppl/DC1). Однако фактический вклад R-мутаций в развитие конкретного типа ЗНО не может быть надежно рассчитан, исходя из данных корреляций. Подходы, описанные в настоящей работе, включая комбинации результатов секвенирования геномов ЗНО и консервативный анализ факторов окружающей среды и наследственных факторов, обеспечивают подобную оценку. Они указывают, что даже при аденокарциноме легкого нарушения репликации ДНК (R) ответственны за треть общего числа мутаций, тогда как табачный дым (в том числе в виде пассивного курения), диета, радиация и профессиональные вредности обуславливают развитие оставшихся мутаций. При ЗНО, развитие которых менее тесно связано с факторами окружающей среды, таких как рак поджелудочной железы, опухоли центральной нервной системы, костной системы и простаты, большинство мутаций обусловлены нарушениями репликации ДНК (R).

Представленные данные и проведенный анализ должны помочь в объяснении взаимосвязи репликационных мутаций и ЗНО [23–28]. Во-первых, эти данные показывают, что корреляция между заболеваемостью ЗНО и числом делений стволовых клеток в различных тканях не может быть объяснена особенностью популяции населения США и существующих там факторов окружающей среды. Эта корреляция наблюдается повсеместно, как и следовало ожидать для таких фундаментальных биологических процессов, как деление стволовых клеток. Во-вторых, эти результаты недвусмысленно и количественно пока-

зывают различия между этиологией ЗНО и возможностью предотвращения ЗНО. Как показано на рис. 2 и 3, эти концепции не эквивалентны. Развитие ЗНО, при которых 50 % мутаций обусловлены нарушениями репликации ДНК (R), все еще можно предотвращать. Причина состоит в том, что обычно требуется более одной мутации для развития болезни. Возникновение ЗНО, для формирования которых требуются 2 мутации, все еще можно предотвратить, если одна из них была связана с нарушениями репликации (R), а другая с влиянием факторов окружающей среды, которых можно избежать.

Наши результаты полностью согласуются с эпидемиологическими данными о числе ЗНО в развитых странах, которые потенциально могут быть предотвратимы путем улучшения окружающей среды и изменения образа жизни. По оценкам Национального центра по изучению ЗНО (Великобритания) можно предотвратить развитие 42 % случаев ЗНО [17]; по оценкам Центра по контролю заболеваний и их профилактике (США) показано, что 21 % смертей от ЗНО населения в возрасте младше 80 лет может быть предотвращен [29]. Не менее важным является и то, что данное исследование предоставило молекулярное объяснение значительного и, по всей видимости, непрофилактируемого риска развития ЗНО, который давно представлял загадку для эпидемиологов. Конечно, возможно, что практически все мутации при всех ЗНО обусловлены факторами окружающей среды, большинство из которых еще не обнаружены. Однако это представляется несовместимым с теми фактами, что в процессе деления каждой клетки возникают 3 мутации, и тем, что нормальные стволовые клетки продолжают делиться на протяжении всей жизни.

Наши исследования дополняют, а не противоречат представлениям классической эпидемиологии. Например, признание 3-го основного фактора (мутации в результате нарушения репликации ДНК), лежащего в основе риска развития ЗНО, предоставляет важную

информацию для эпидемиологических исследований, указывая на онкологические образования, которые еще не могут быть объяснены наличием R-мутаций (т. е. онкологические заболевания, при которых происходит слишком мало делений стволовых клеток для объяснения показателей заболеваемости). Такие виды ЗНО хорошо подходят для дальнейших эпидемиологических исследований. Кроме того, R-мутации представляются сейчас неизбежными, но вполне возможно, что их можно будет избежать в будущем. Так, существуют по меньшей мере 4 причины R-мутаций в нормальных клетках: квантовые эффекты от соединения нуклеотидов [30]; ошибки, создаваемые полимеразой [31]; гидролитическое дезаминирование оснований [32] и повреждение эндогенно продуцируемыми активными формами кислорода или другими метаболитами [33]. Влияние последнего фактора теоретически можно снизить, применяя антиоксиданты [34]. Эффекты всех 4 факторов, описанных выше, принципиально можно уменьшить путем внедрения в ядра соматических клеток более эффективных генов, обеспечивающих репарацию, или другими инновационными подходами.

В настоящее время в результате старения человеческой популяции ЗНО являются наиболее распространенной причиной смерти во всем мире [12]. Первичная профилактика — лучший способ снизить смертность от ЗНО. Распознавание 3-го фактора в развитии ЗНО — R-мутаций — не уменьшает важности первичной профилактики, но подчеркивает, что не все виды ЗНО можно предотвратить, избегая воздействия окружающей среды (см. рис. 2 и 3). К счастью, первичная профилактика ЗНО является единственным способом предотвращения рака и может быть улучшена в будущем. Вторичная профилактика ЗНО, например, раннее выявление заболевания и вмешательство врача, также может быть спасительной. Для ЗНО, развитие которых обусловлено исключительно R-мутациями, вторичная профилактика является единственным вариантом.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. L. A. Garraway, E. S. Lander, Cell 153, 17–37 (2013).
2. M. R. Stratton, P. J. Campbell, P. A. Futreal, Nature 458, 719–724 (2009).
3. B. Vogelstein et al., Science 339, 1546–1558 (2013).
4. L. A. Mucci et al., JAMA 315, 68–76 (2016).
5. Z. K. Stadler et al., J. Clin. Oncol. 28, 4255–4267 (2010).
6. C. Tomasetti, B. Vogelstein, Science 347, 78–81 (2015).
7. C. Tomasetti, B. Vogelstein; <https://arxiv.org/abs/1501.05035> (2015).
8. M. Lynch, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 107, 961–968 (2010).
9. C. Tomasetti, B. Vogelstein, G. Parmigiani, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 110, 1999–2004 (2013).
10. L. Zhu et al., Cell 166, 1132–1146.e7 (2016).
11. C. O. Nordling, Br. J. Cancer 7, 68–72 (1953).
12. B. W. Stewart, C. P. Wild, Eds., World Cancer Report 2014 (IARC, Lyon, France, 2014).
13. G. Edgren, H. O. Adami, E. Weiderpass, O. Nyr n, Gut 62, 1406–1414 (2013).
14. D. G. Hoel, T. Wakabayashi, M. C. Pike, Am. J. Epidemiol. 118, 78–89 (1983).
15. B. K. Edwards et al., Cancer 116, 544–573 (2010).
16. A. Jemal et al., CA Cancer J. Clin. 61, 69–90 (2011).
17. Cancer Research UK, Statistics on preventable cancers; www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancerstatistics/risk/preventable-cancers.
18. U.S. Office of the Surgeon General and U.S. Office on Smoking and Health, The Health Consequences of Smoking: A Report of the U.S. Surgeon General (U.S. Department of Health and Human Services, 2004).
19. Cancer Research UK, Lung cancer risks and causes; www.cancerresearchuk.org/about-cancer/type/lung-cancer/about/lung-cancer-risks-and-causes.
20. Cancer Research UK, Inherited cancer genes and increased cancer risk; www.cancerresearchuk.org/about-cancer/causes-of-cancer/inherited-cancer-genes-and-increased-cancer-risk/inherited-genes-and-cancer-types-inherited_genes4.
21. Cancer Research UK, Statistics by cancer type; www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type.
22. D. M. Parkin, L. Boyd, L. C. Walker, Br. J. Cancer 105 (suppl. 2), S77–S81 (2011).
23. N. A. Ashford et al., Science 347, 727 (2015).
24. C. Gotay, T. Dummer, J. Spinelli, Science 347, 728 (2015).
25. J. D. Potter, R. L. Prentice, Science 347, 727 (2015).
26. M. Song, E. L. Giovannucci, Science 347, 728–729 (2015).
27. C. Tomasetti, B. Vogelstein, Science 347, 729–731 (2015).
28. C. Wild et al., Science 347, 728 (2015).
29. U.S. Centers for Disease Control and Prevention, Up to 40 percent of annual deaths from each of five leading US causes are preventable; www.cdc.gov/media/releases/2014/p0501-preventable-deaths.html.
30. I. J. Kimsey, K. Petzold, B. Sathyamoorthy, Z. W. Stein, H. M. Al-Hashimi, Nature 519, 315–320 (2015).
31. T. A. Kunkel, Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 74, 91–101 (2009).
32. J. C. Fromme, G. L. Verdine, Adv. Protein Chem. 69, 1–41 (2004).
33. A. R. Collins, Eur. J. Cancer 41, 1923–1930 (2005).
34. L. R. Ferguson et al., Semin. Cancer Biol. 35 (suppl.), S5–S24 (2015).

Статья поступила в редакцию: 15.07.2017. Принята в печать: 20.09.2017.

Article was received by the editorial staff: 15.07.2017. Accepted for publication: 20.09.2017.

Ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома у детей: описание клинического случая и обзор литературы

М.М. Бургол, Д.Ю. Качанов, В.Ю. Рошин, А.М. Сулейманова, Н.Н. Меркулов, А.Н. Казакова,
А.П. Щербаков, Г.В. Терешенко, Т.В. Шаманская, С.Р. Варфоломеева
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Мария Михайловна Бургол mariyaburgol@gmail.com

Ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома (АФГ) является чрезвычайно редкой опухолью мягких тканей у детей, характеризующейся промежуточным биологическим поведением. В настоящей статье представлено описание случая АФГ с поражением мягких тканей поясничной области у ребенка 10 лет. Даны современные данные об эпидемиологии, молекулярной генетике, особенностях диагностики и лечения АФГ у детей.

Ключевые слова: ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома, дети, клинический случай

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-5-1-87-94

Angiomatoid fibrous histiocytoma in children: case report and the review of literature

M.M. Burgol, D.Yu. Kachanov, V.Yu. Roshchin, A.M. Suleymanova, N.N. Merkulov, A.N. Kazakova,
A.P. Shcherbakov, G.V. Tereshchenko, T.V. Shamanskaya, S.R. Varfolomeeva

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

Angiomatoid fibrous histiocytoma (AFH) is an extremely rare soft tissue tumor in children characterized by intermediate biological behavior. This article describes a case of AFH of soft tissue of the lumbar region in 10-year-old child. The literature review describes the state-of-the-art data on epidemiology, molecular genetics, diagnostics and treatment of AFH in children.

Key words: angiomatoid fibrous histiocytoma, children, case report

Введение

Ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома (АФГ) — это редкая опухоль мягких тканей, возникающая преимущественно в слоях дермы и подкожно-жировой клетчатке. Впервые данный вид опухоли был описан в 1979 г. F.M. Enzinger в журнале “Cancer” под названием «ангиоматоидная злокачественная фиброзная гистиоцитома». В публикации были представлены данные о 41 случае «необычной фиброгистиоцитарной саркомы» с преимущественным поражением конечностей у молодых людей в возрасте от 5 до 25 лет (медиана — 13 лет) [1]. Клинически опухоль характеризовалась появлением безболезненных подкожных узелков, которые часто ошибочно расценивались как гематомы или гемангиомы. F.M. Enzinger предположил, что им описан более благоприятный вариант злокачественной фиброзной гистиоцитомы (согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в настоящее время — плеоморфная недифференцированная саркома [2]) [1]. В последующем было показано, что АФГ является отдельной нозологической формой опухолей мягких тканей, характеризующейся эпидемиологическими признаками,

такими как возраст на момент постановки диагноза, клиническая презентация, и клиническими особенностями [3].

АФГ не рассматривается в качестве истинно злокачественной опухоли из-за благоприятного прогноза и неагрессивного клинического течения [3]. В 2002 г. согласно классификации ВОЗ данное новообразование было отнесено к опухолям с промежуточным биологическим потенциалом и неопределенной дифференцировкой [2, 4]. Проведенные молекулярно-генетические исследования позволили выявить неслучайные хромосомные перестройки с образованием химерных транскриптов *EWSR1-CREB1*, *EWSR1-ATF1*, что характеризует АФГ как транслокационно-ассоциированное новообразование [5, 6].

Несмотря на преимущественное развитие у детей, подростков и молодых взрослых, АФГ является крайне редкой опухолью мягких тканей детского возраста. В связи с этим описание случаев АФГ в детской популяции представляет значительный интерес.

Целью настоящей публикации явилось описание случая АФГ с поражением мягких тканей поясничной области у мальчика 10 лет.

Описание клинического случая

Мальчик, 10 лет, обратился в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с направляющим диагнозом из регионального центра «злокачественная тритон-опухоль мягких тканей поясничной области слева».

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой беременности, первых оперативных родов (экстренное кесарево сечение — слабая родовая деятельность) на сроке 36–37 нед, вес при рождении — 2820 г, рост — 48 см. Рос и развивался по возрасту, наследственность неотягощена.

Из анамнеза заболевания известно, что в возрасте 9 лет 7 месяцев, за 6 мес до госпитализации в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, пациент обратился к хирургу по месту жительства с жалобами на появление образования на спине в поясничной области слева, размерами 1,5 × 1,0 см, безболезненное при пальпации. Следует отметить, что общие конституциональные симптомы (лихорадка, слабость, похудание) отсутствовали. Травму пораженной области отрицает. На основании клинического осмотра был поставлен диагноз «доброкачественное новообразование мягких тканей спины (липома?)», рекомендовано хирургическое лечение, от которого родители отказались. Спустя 4 мес у ребенка отмечено изменение цвета кожных покровов в области образования, что расценено как развитие подкожной гематомы, которое пациент связывал с падением накануне. При осмотре отмечено также увеличение размеров образования до 3,0 × 2,5 см. Проводилась консервативная терапия без явного клинического улучшения. Выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) мягких тканей, по результатам которого определялись эхографические признаки жидкостного образования, в связи с чем была заподозрена гематома. Дополнительные методы анатомической визуализации не проводились. В клиническом анализе крови все показатели соответствовали возрастной норме. Пациенту выполнено хирургическое вмешательство в объеме дренирования предполагаемой гематомы с эвакуацией темной застойной крови. После проведения манипуляции отмечалась кровоточивость послеоперационной раны, сохраняющаяся на фоне регулярных перевязок. Принято решение о проведении повторного хирургического вмешательства в объеме хирургического удаления новообразования. Операционный материал отправлен на гистологическое исследование в региональную патологоанатомическую лабораторию, где верифицирована злокачественная тритон-опухоль. Необходимо подчеркнуть, что иммуногистохимическое исследование и оценка краев резекции не проводились.

Ребенок был направлен в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для определения дальнейшей тактики терапии. Состояние при поступлении было расценено как среднетяжелое, отмечался периорбитальный цианоз, в левой поясничной области послеоперационный рубец

размером до 3 см без признаков воспаления, безболезненный при пальпации. Пальпируемые образования в области локализации первичной опухоли отсутствовали. Лимфаденопатия, гепатоспленомегалия не определялись.

В клиническом анализе крови все показатели соответствовали возрастным референсным значениям, лабораторные маркеры воспалительного ответа (ферритин, С-реактивный белок) оставались в пределах нормы.

В условиях стационара НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева ребенку проведено дообследование в объеме магнитно-резонансной томографии (МРТ) мягких тканей пояснично-крестцовой области с контрастным усилением, мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) грудной клетки и органов брюшной полости с контрастным усилением органов. По результатам проведенных исследований была обнаружена зона изменений в мягких тканях и подкожно-жировой клетчатке верхних отделов левой ягодичной области размерами до 2,5 × 1,5 × 1,3 см, в большей степени соответствующая послеоперационной рубцово-фиброзной деформации, на фоне которой нельзя было исключить остаточную контраст-позитивную опухоль (рис. 1, 2). Данных за патологически измененные и увеличенные региональные лимфатические узлы (ЛУ) получено не было. По результатам МСКТ органов грудной клетки с контрастным усилением описаны многочисленные очаги уплотнения легочной ткани диаметром менее 5 мм, не трактованные как метастатические.

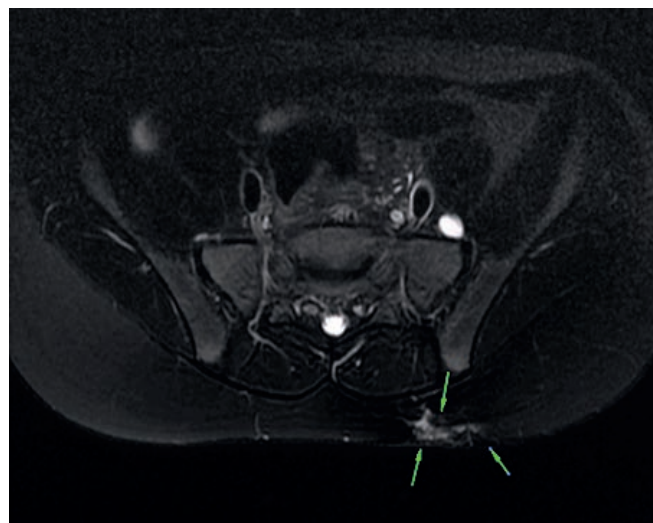


Рис. 1. МРТ пояснично-крестцовой области, T1-взвешенное изображение (ВИ). На МР-изображении в мягких тканях верхних отделов левой ягодичной области определяется зона послеоперационной фиброзно-рубцовой деформации с умеренным накоплением парамагнетика размерами до 2,5 × 1,5 × 1,3 см (объемом 2,5 см³) без достоверной визуализации объемных образований

Fig. 1. An MRI of the lumbar-sacral region, T1-weighted image. The area of postoperative fibrous-scar deformation with moderate accumulation of paramagnetic up to 2.5 × 1.5 × 1.3 cm (2.5 cm³) without reliable visualization of volume formations is presented in the MR image of the soft tissues of the upper parts of the left gluteal



Рис. 2. Компьютерная томограмма (КТ) пояснично-крестцовой области, венозная фаза. На снимке в левой поясничной области определяется мягкотканное образование с нечеткими, неровными контурами, распространяющееся по ходу периферического нерва, активно накапливающее контрастный препарат, размером не менее 35×7 мм. По данным визуализации нельзя исключить остаточную контраст-позитивную опухоль

Fig. 2. Computed tomography (CT) scan of the lumbar-sacral region, venous phase. In the picture in the left lumbar region there is a soft tissue formation with fuzzy, uneven contours, spreading along the peripheral nerve, actively accumulating a contrast agent, at least 35×7 mm in size. According to the visualization, it is impossible to exclude the residual contrast-enhanced tumor

При референсе гистологических препаратов ткани опухоли в условиях лаборатории патоморфологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева было установлено, что в дерме и жировой клетчатке определялась солидная опухоль, окруженная псевдокапсулой с относительно четкими границами (рис. 3), по периферии которой просматривались множественные лимфоидные фолликулы со светлыми герминативными центрами (рис. 4). Собственно неопластическая ткань состояла из полей и узлов из веретеновидных и гистиоцитоподобных клеток с ядерным плеоморфизмом. Местами встречались крупные клетки с гиперхромными ядрами неправильной формы (рис. 5). Отмечалась высокая митотическая активность. В ткани опухоли обнаруживались кровоизлияния и воспалительные инфильтраты из лимфоцитов и плазматических клеток (рис. 6). Края резекции опухоли проходили по опухолевым клеткам. При иммуногистохимическом исследовании выявлены фокальные позитивные реакции с антителами Vimentin, CD14, Calponin, Factor XIIa, отрицательные реакции с антителами PCK AE1/AE3, EMA. Установлен гистологический диагноз АФГ.

Проведено цитогенетическое исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) для определения реаранжировок генов EWSR1 и FUS, по результатам которого генетических изменений обнаружено не было.

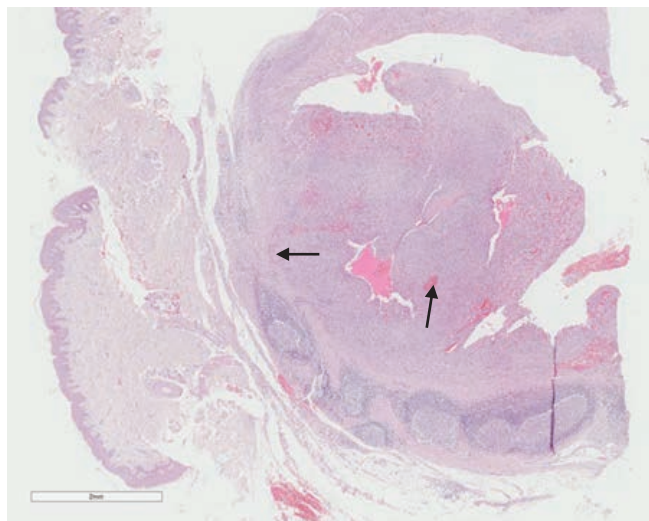


Рис. 3. Гистологическое исследование образца ткани. Плотная волокнистая псевдокапсула, окружающая скопление опухолевых клеток. Отмечается умеренное отложение гемосидерина. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 20$

Fig. 3. Histological examination of a tissue sample. Dense fibrous pseudocapsule surrounding the accumulation of tumor cells. There is a moderate deposition of hemosiderin. Colored with hematoxylin and eosin, $\times 20$

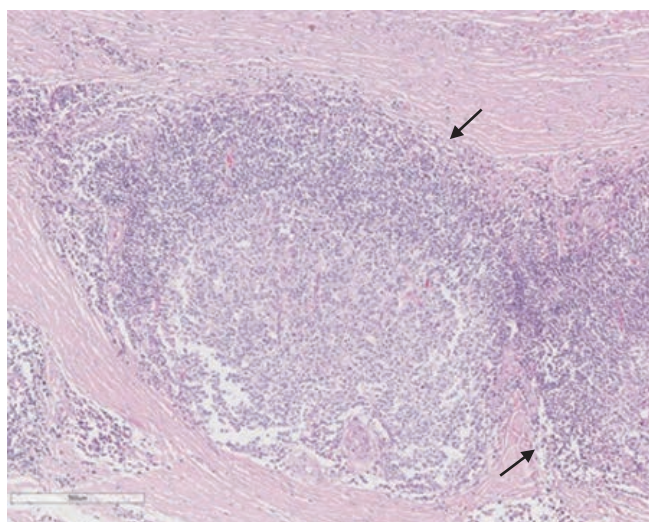


Рис. 4. Гистологическое исследование образца ткани. Скопления опухолевых клеток окружены плотным лимфоплазматическим инфильтратом с формированием лимфоидных фолликулов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 4. Histological examination of a tissue sample. Clusters of tumor cells surrounded by dense lymphoplasmacytic infiltration with formation of lymphoid follicles. Colored with hematoxylin and eosin, $\times 100$

Таким образом, на основании анамнеза, данных визуализации, гистологического исследования, основной клинический диагноз был изменен на АФГ мягких тканей поясничной области слева.

Учитывая нерадикальность инициального хирургического лечения, данные визуализационных методов исследования, указывающие на возможную остаточную опухоль, пациенту была проведена “Second-look” операция

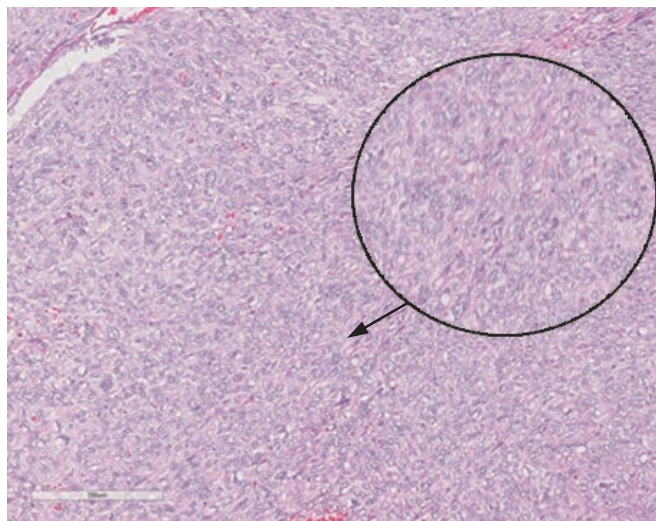


Рис. 5. Гистологическое исследование образца ткани. Отмечается множественный узловой рост полиморфных клеток, имеющих различную форму, от веретенообразных или гистиоцитоидных, до крупных, неправильной формы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 5. Histological examination of a tissue sample. There is a multiple nodal growth of polymorphic cells with different shapes, from spindle-shaped or histiocytoid, to large, irregular shape. Colored with hematoxylin and eosin $\times 200$

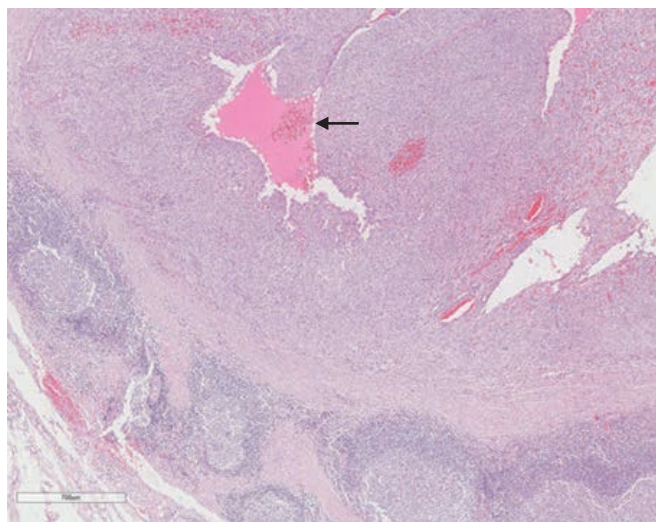


Рис. 6. Гистологическое исследование образца ткани. Наличие кистозных полостей, заполненных кровью, окруженных опухолевыми клетками. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$

Fig. 6. Histological examination of a tissue sample. The presence of cystic cavities filled with blood, surrounded by tumor cells. Colored with hematoxylin and eosin $\times 40$

в объеме иссечения послеоперационного рубца с опухолью. Гистологически подтверждено наличие остаточной опухоли, соответствующей по своим характеристикам АФГ, края резекции проходили вне опухоли, что позволяло трактовать повторное хирургическое вмешательство как R0-резекцию.

Учитывая субсантиметровые размеры очагов в легких, а также низкий злокачественный потенциал опухоли, было принято решение оставить пациента под

динамическим наблюдением с контрольным обследованием в объеме МСКТ органов грудной клетки через 3 мес. На момент написания публикации период наблюдения составил 6 мес, признаков рецидива заболевания не выявлено.

Обсуждение

АФГ составляет 0,3 % всех опухолей мягких тканей, однако частота встречаемости может быть недооценена из-за гистологического сходства с другими новообразованиями [3, 7, 8]. Опухоль чаще всего встречается у молодых людей в возрасте до 30 лет, но может появляться и у новорожденных, и у пожилых людей [7]. Медиана возраста пациентов в наиболее крупном исследовании, описывающем 108 случаев АФГ, составила 14 лет (разброс — 2 месяца — 70 лет) [3]. Новообразование с одинаковой частотой встречается как у мальчиков, так и у девочек. АФГ локализуется преимущественно на конечностях, представляя собой медленно растущее, безболезненное, объемное образование, которое часто ошибочно принимают за гемангиому, гематому или липому [9]. В исследовании М. Costa в 65 % случаев опухоль локализовалась на конечностях, в 28 % — на туловище, в 7 % — в области головы и шеи [3]. Медиана времени от выявления образования до постановки диагноза составляла 4 мес.

В последнее время в литературе все чаще описываются клинические случаи с висцеральной локализацией опухоли — головной мозг, легкие, средостение, забрюшинное пространство, яичники, вульва, сальник и кости [7, 10]. Как правило, они возникают у взрослых пациентов (средний возраст — 35 лет), и характеризуются большими размерами опухоли.

Клинические проявления варьируют от длительно существующего бессимптомного объемного образования, характеризующегося медленной кинетикой опухолевого роста, до выраженных конституциональных симптомов в виде лихорадки, слабости, снижения массы тела. Последние симптомы обусловлены продукцией провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6) [11]. Гиперпродукция ИЛ-6 лабораторно может проявляться анемией, гипертромбоцитозом и повышением белков острой фазы (фибриноген, С-реактивный белок), а также гипергаммаглобулинемией [11]. В исследовании М. Costa анемия была выявлена у 13/91 (14 %) пациентов, снижение массы тела — у 4/93 (4 %), лихорадка — у 2/94 (2 %) больных [3]. Конституциональные симптомы чаще описаны у пациентов с висцеральной локализацией АФГ, они купируются после хирургического удаления опухоли.

В нашем случае отмечалось длительное индолентное течение заболевания, клинически опухоль имитировала подкожную гематому, при этом общие конституциональные симптомы отсутствовали.

Как уже отмечалось ранее, АФГ рассматривается как опухоль с промежуточным биологическим поведением, что обусловлено описанием случаев развития региональных и отдаленных метастазов. Тем не менее отдаленное метастазирование рассматривается как редкое событие и выявляется не более чем в 1 % случаев [12]. В настоящее время в литературе описано 17 наблюдений региональных и отдаленных метастазов у пациентов с гистологически верифицированной АФГ [13]. Метастазы были обнаружены в различных возрастных категориях, медиана возраста составила 24 года (разброс — 3—54 года). Следует отметить, что метастатическое поражение выявлялось в сроки от 5 мес до 16 лет от момента проведения хирургического вмешательства [13]. Чаще всего метастазы поражают регионарные ЛУ, но в литературе описаны случаи метастатического поражения головного мозга и легких. Висцеральная локализация первичного поражения часто коррелирует с высокой частотой возникновения рецидивов, а инвазия в фасцию или мышцы — с метастатическим поражением [4].

Этиология и гистогенез АФГ остаются неизвестными. Овоидные и веретенновидные клетки, обнаруживаемые в субстрате опухоли, в полной мере фенотипически не соответствуют каким-либо зрелым типам клеток [7]. В литературе обсуждается фиброгистиоцитарное, миофибробластическое, эндотелиальное происхождение АФГ [14]. Однако результаты как иммуногистохимических, так и ультраструктуральных исследований не позволяют авторам прийти к окончательному заключению. Дополнительно высказывается мнение о том, что АФГ может развиваться из плюрипотентных мезенхимальных стволовых клеток или из фибробластических ретикулярных клеток, формирующих строму ЛУ [7].

Гистологическое исследование является основой для постановки диагноза АФГ. Макроскопически опухоль характеризуется плотной консистенцией, мультикистозным или многоузловым строением с наличием геморрагического содержимого, размеры варьируют от 2 до 4 см (медиана — 2,5 см), однако описаны опухоли большего размера [3, 7]. На сегодняшний день характерные гистологические признаки АФГ хорошо известны и включают следующие [2, 4]:

- множественный узловый рост полиморфных клеток от веретенообразных или гистиоцитозидных до крупных, неправильной формы (см. рис. 5);
- кистозные пространства, заполненные кровью и окруженные опухолевыми клетками (см. рис. 6);
- плотная волокнистая псевдокапсула с умеренным отложением гемосидерина, часто неполная (см. рис. 3);
- клетки опухоли окружены плотным лимфоплазматическим инфильтратом с формированием лимфоидных фолликулов (см. рис. 4).

АФГ характеризуется широким морфологическим спектром и единственным постоянным критерием являются участки и короткие пучки овоидных, эпителиоидных или веретенообразных клеток с везикулярными ядрами. Клетки часто имеют фибробластический или «гистиоцитозидный» вид с умеренным количеством эозинофильной цитоплазмы. Фигуры митоза встречаются редко, но увеличение их числа и клеточная атипия не коррелируют с плохим прогнозом. Достаточно типичным является отложение гемосидерина. Характерным, однако не строго патогномичным признаком АФГ является наличие участков внутриопухолевых кровоизлияний, приводящих к формированию заполненных кровью пространств, стенки которых представлены опухолевыми, а не эндотелиальными клетками. Примерно одна треть случаев АФГ демонстрирует солидный паттерн без наличия полостей [2, 4, 7]. Строма может быть миксоидной или иногда склеротической или десмопластической, напоминающей низкодифференцированную карциному.

Проведение иммуногистохимического исследования носит вспомогательный характер, поскольку специфического набора маркеров, способствующего постановке диагноза АФГ, не существует [2, 4, 7]. Клетки АФГ в половине всех случаев экспрессируют десмин, эмбрионально-мембранный антиген, CD99 и CD68. Характерным является отсутствие экспрессии маркеров скелетных мышц, таких как миогенин или MyoD1. Также не выявляется экспрессия маркеров ретикулярных клеток (CD21, CD35), белка S100, HMB-45, цитокератина, CD34 и сосудисто-эндотелиальных маркеров (CD31, родственный фактору VIII антиген) [4]. Окружающий лимфоидный инфильтрат состоит из В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов, внутри этой лимфоидной популяции часто встречаются рассеянные десмин-положительные клетки. Индекс пролиферации по уровню экспрессии Ki-67 обычно низкий.

Учитывая, что большая часть АФГ экспрессирует десмин, при проведении дифференциального диагноза должна быть исключена рабдомиосаркома. Экспрессия CD99 требует исключения саркомы Юинга. Кроме того, АФГ следует дифференцировать с плеоморфной недифференцированной саркомой, гранулематозными поражениями, аневризматической доброкачественной фиброзной гистиоцитомой, интранодальной миофибробластомой, миофибромой/миофиброматозом, нодулярным фасциитом, эпителиоидной саркомой, экстракренальной рабдоидной опухолью и миоэпителиальными опухолями [7].

АФГ ассоциирована со следующими 3 характерными транслокациями: t(2;22) (q33;q12) (*EWSR1-CREB1*), t(12;22) (q13;q12) (*EWSR1-ATF1*) и t(12;16) (q13;p11) (*FUS-ATF1*) [6, 7].

EWSR1 и *FUS* являются многофункциональными белками, принадлежащими к семейству FET РНК-связывающих белков, которые участвуют в регуляции ключевых клеточных механизмов, таких как регуляция экспрессии генов, поддержание целостности генома и процессинг информационной РНК и микроРНК. Следует отметить, что реаранжировки как гена *EWSR1*, так и гена *FUS*, выявляются при целом ряде опухолей мягких тканей, реже — при гемопэтических и эпителиальных опухолях. При АФГ преобладающими являются реаранжировки гена *EWSR1* [6, 15]. Так, в одной из наиболее крупных публикаций, описывающих молекулярно-генетические изменения при АФГ, реаранжировки *EWSR1* определялись у 13/17 (76 %) пациентов при использовании FISH, при этом перестроек гена *FUS* выявлено не было [15]. С. Antonescu показала, что *EWSR1-CREB1* является наиболее частым химерным геном при АФГ. При анализе 9 случаев АФГ химерный ген *EWSR1-CREB1* был выявлен в 8/9 случаев, а химерный ген *EWSR1-ATF1* только в 1 наблюдении [6]. *FUS-ATF1* является наиболее редко описанным химерным геном.

До настоящего времени не продемонстрирована корреляция между клиническими, гистологическими и иммуногистохимическими особенностями опухолей и различными вариантами химерных генов [7], однако показано, что *EWSR1-ATF1* достаточно характерен для АФГ с висцеральными поражениями. Важно отметить, что тип химерного гена не коррелирует с прогнозом или ответом на терапию.

FUS-ATF1 до настоящего времени не был описан при других видах новообразований, тогда как *EWSR1-CREB1* и *EWSR1-ATF1* не являются патогномоничными для АФГ, что необходимо учитывать при дифференциальной диагностике. В частности, химерный ген *EWSR1-CREB1* также наблюдается в 2 других новообразованиях — опухоли желудочно-кишечного тракта, напоминающей светлоклеточную саркому, и первичной легочной миксоидной саркоме [7].

Важным является то, что у 24 % пациентов, как и в описанном нами случае, не выявляются характерные перестройки генов *EWSR1* и *FUS* [15]. Кроме того, при использовании полимеразной цепной реакции и FISH возможны дискордантные результаты. Так, в исследовании С. Antonescu реаранжировки гена *EWSR1* были выявлены у 8 пациентов методом полимеразной цепной реакции, и только у 7 при использовании FISH [6].

Изначально заподозрить диагноз АФГ без каких либо данных анамнеза и проведенных инструментальных методов диагностики затруднительно. Диагностические исследования, направленные на оценку структуры и топографии АФГ, включают УЗИ, МРТ и КТ, при этом, учитывая поражение мягких тканей, первые 2 метода имеют приоритетное значение. Сле-

дует отметить, что описанные выше гистологические характеристики АФГ находят свое отражение в особенностях визуализационной картины данного вида опухоли [9, 16]. При проведении скринингового УЗИ визуализируется неоднородное кистозно-солидное образование, при доплерографии отмечается умеренная васкуляризация в периферических отделах опухоли и септах [16]. Кисты различаются по своим размерам и соответствуют заполненным кровью кистам при проведении гистологического исследования.

Наибольшую диагностическую значимость для визуализации образований мягких тканей дает МРТ. При ее проведении характерным является кистозно-солидный характер образования, при этом, как уже отмечалось выше, стенки кист являются производными злокачественных клеток в отличие от ангиоматозных опухолей, у которых стенки кист образуются из эндотелиальных клеток.

При МРТ-исследовании образование имеет псевдокапсулу, характеризующуюся гипоинтенсивным сигналом на T1- и T2-ВИ и постконтрастных фазах сканирования и определяющуюся как круг пониженной интенсивности. После введения контрастного препарата появляется внешний круг, имеющий гиперинтенсивный сигнал на T2-ВИ и постконтрастных изображениях, представленный лимфоцитами и плазматическими клетками. Эти 2 круга образуют симптом двойного контура. Нарушение целостности 2 слоев может быть обусловлено инвазией опухоли в прилежащие ткани и приводить к повышению сигнала на T2-ВИ и постконтрастных сериях, и, возможно, на T1-ВИ [9].

В местах отсутствия псевдокапсулы предполагается наличие хаотично расположенных опухолевых и воспалительных клеток, крови или даже отложений гемосидерина, что обуславливает неоднородность контура с формированием тяжелей, имитирующих «голову медузы» [9]. Кроме того, достаточно характерным является наличие в опухоли депозитов гемосидерина [9, 16].

Необходимо отметить, что само по себе наличие кистозных элементов опухоли не может рассматриваться как патогномоничный признак АФГ и подобные изменения выявляются при целом ряде злокачественных и доброкачественных новообразований мягких тканей и неопухолевых процессах, включая гематомы, венозные и лимфатические мальформации и синовиальную саркому [16].

При обобщении описанных в литературе данных визуализации у пациентов с АФГ можно выделить наличие следующих рентгенологических симптомов [9]:

- кистозно-солидное образование; солидный компонент представлен скоплениями опухолевых клеток, появляющимся при исследованиях с контрастным усилением;

- наличие у образования двойного ободка (внутренний — гипоинтенсивный, внешний — гиперинтенсивный);

- инфильтрирующие края образования тяжи.

Анатомическая визуализация позволяет не только охарактеризовать первичную опухоль, но и направлена на оценку наличия региональных и отдаленных метастазов. Необходимо отметить, что оценка поражения региональных ЛУ при АФГ на основе только рентгенологических данных может приводить к ложноположительным результатам. Так, в одной из публикаций было показано, что из 19 пациентов у 7 (37 %) региональные ЛУ были подозрительны в отношении метастатического поражения, при этом гистологически было подтверждено поражение только в 1 из 7 случаев [17]. Доказано, что непораженные ЛУ достигали размеров $3,2 \times 1,8$ см, и максимальное значение стандартизованного накопления составляло 10,9 при позитронно-эмиссионной томографии. Эти данные указывают на необходимость морфологического подтверждения поражения региональных лимфатических коллекторов в случае клинико-рентгенологических признаков их вовлечения.

MPT традиционно используется не только для инициальной диагностики, но и для дальнейшего динамического наблюдения. При рецидивах АФГ диагностика часто бывает затруднена, поскольку выявляемые изменения могут напоминать послеоперативные. Наличие двойного ободка и тяжей, инфильтрирующих края образования, могут помочь в правильной и своевременной диагностике рецидивов заболевания [9].

Диагностика опухолей мягких тканей часто является сложной задачей, так как большинство из них не имеют специфических характеристик при визуализации. Основным ограничением при исследовании особенностей визуализации при АФГ является относительно небольшое число пациентов из-за редкости этого заболевания. Выявление описанных выше симптомов в виде кистозно-солидного образования, псевдокапсулы и депозитов гемосидерина позволяют заподозрить наличие у больного АФГ, однако для окончательной верификации диагноза требуется проведение гистологического исследования ткани опухоли.

Прогноз при АФГ рассматривается как благоприятный. В 2 крупных исследованиях в живых оставались 10/10 и 93/94 пациентов [3, 18].

Как уже отмечалось выше, АФГ рассматривается как опухоль с промежуточным биологическим поведением, что связано с возможностью развития локальных, региональных и метастатических рецидивов. В ранних работах было показано, что частота рецидивов заболевания может достигать до 66 % [1]. Однако последующие публикации на больших выборках пациентов продемонстрировали значительно меньшую частоту рецидивов заболевания. В работе М. Costa [3]

из 94 больных с известным исходом заболевания (медиана наблюдения — 60 мес) локальный рецидив развился лишь у 11 (11,7 %) пациентов. При этом было показано, что частота рецидивов коррелировала с радикальностью хирургического вмешательства: в случае гистологического подтверждения микроскопически чистых краев резекции рецидивы заболевания описаны не были. Медиана времени от инициального хирургического вмешательства до развития локального рецидива составила 17 мес [3]. У 4/94 пациентов были констатированы метастазы в виде дискретно расположенных опухолевых узлов в анатомической области, где располагался первичный очаг. Во всех случаях рецидивов требовалось проведение только повторного хирургического вмешательства [3].

Анализ факторов, влияющих на частоту развития рецидивов показал, что нечеткие границы опухоли при гистологическом исследовании коррелировали с большей частотой локальных рецидивов, степень инвазии в мышцы и периост коррелировали с развитием метастазов. Кроме того, было показано, что локализация может влиять на частоту рецидивов. Так, при поражении области головы и шеи чаще возникает рецидив в связи с невозможностью полного удаления опухоли [3].

При лечении выбор отдается хирургическому вмешательству с широким иссечением краев опухоли. Исследование, которое проводилось на базе Детского исследовательского госпиталя Святого Иуды (Мемфис, США), в котором описывались данные о выживаемости и частоте рецидивов опухоли у 10 пациентов детского возраста с АФГ, продемонстрировало отсутствие рецидивов заболевания в случае выполнения хирургического вмешательства с широким иссечением краев опухоли [18]. Неоадьювантная терапия проводилась только 1 больному, потребовавшему в последующем выполнения калечащего радикального хирургического вмешательства; 1 пациенту с локализацией в области головы и шеи проводилась адьювантная лучевая терапия.

Данные о повышенной частоте локальных рецидивов у больных после нерадикального хирургического вмешательства в совокупности с результатами визуализационных исследований и подтвержденные позитивные края резекции в описываемом нами случае стали обоснованием выполнения повторного хирургического вмешательства, результатом которого явилось подтверждение наличия остаточной опухоли и достижение чистых краев резекции.

Роль химиотерапии и лучевой терапии в лечении АФГ не ясна. В литературе встречаются единичные сообщения об эффективности полихимиотерапии, как правило, у пациентов с рецидивами заболевания [19, 20]. Так, S. Ogden et al. описали эффективность комбинации ифосфамида и доксорубина у пациента с локорегиональным рецидивом АФГ [19]. Также описано

использование лучевой терапии у пациента с третьим рецидивом опухоли, в результате которой была достигнута длительная бессобытийная выживаемость [21].

Выводы

В настоящей статье представлен клинический случай возникновения у ребенка 10 лет редкой опухоли мягких тканей — АФГ. Следует отметить, что описанный случай наглядно демонстрирует те проблемы, которые существуют в оценке опухолей мягких тканей в детском возрасте. Инициальное хирургическое вмешательство было выполнено без проведения предшествующего обследования, которое обязательно должно включать анатомическую визуализацию. Согласно стандартам обследования детей с подозрением на опухоли мягких тканей методом выбора является МРТ [22]. Выявление на этапе первичного обследования по данным МРТ кистозно-солидного образования, содержащего полости с уровнем жидкости, отложения гемосидерина, а также двойной ободок по периферии опухоли, позволили бы предположить диагноз АФГ. Анализ объема хирургического

вмешательства был затруднен отсутствием данных о краях резекции в первичном гистологическом исследовании. Кроме того, учитывая значительное разнообразие мягкотканых опухолей у детей и критическую важность своевременного установления правильного гистологического диагноза, представляется обоснованным проведение референса гистологических препаратов пациентов с подозрением на опухоли мягких тканей в центрах, специализирующихся на патоморфологии новообразований у детей. В представленном случае нерадикальное первичное хирургическое вмешательство и положительные края резекции, подтвержденные референсом гистологических препаратов, потребовали выполнения повторного оперативного вмешательства, позволившего добиться радикального удаления опухоли, напрямую влияющего на частоту возникновения рецидивов при АФГ.

Наличие онкологической настороженности и четкое соблюдение алгоритма первичного обследования при подозрении на онкологические заболевания могут способствовать улучшению результатов лечения детей с новообразованиями.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Enzinger F.M. Angiomatoid malignant fibrous histiocytoma: a distinct fibrohistiocytic tumor of children and young adults simulating a vascular neoplasm. *Cancer* 1979;44(6):2147–57. PMID: 228836.
2. Antonescu C.R., Rossi S. Angiomatoid fibrous histiocytoma. In: Fletcher C.D.M., Bridge J.A., Hogendoorn P.C.W., Mertens F., eds. *WHO classification of tumours of soft tissue and bone*. 4th ed. Lyon: IARC, 2013. Pp. 204–205.
3. Costa M.J., Weiss S.W. Angiomatoid malignant fibrous histiocytoma. A follow-up study of 108 cases with evaluation of possible histologic predictors of outcome. *Am J Surg Pathol* 1990;14(12):1126–32. PMID: 2174650.
4. Fanburg-Smith J.C., Dal Cin P. Angiomatoid fibrous histiocytoma. In: Fletcher C.D.M., Unni K.K., Mertens F. (Eds.): *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone*. IARC Press: Lyon, 2002. P. 194–195.
5. Saito K., Kobayashi E., Yoshida A. et al. Angiomatoid fibrous histiocytoma: a series of seven cases including genetically confirmed aggressive cases and a literature review. *BMC Musculoskelet Disord* 2017;18(1):31. doi: 10.1186/s12891-017-1390-y.
6. Antonescu C.R., Dal Cin P., Nafa K. et al. *EWSR1-CREB1* is the predominant gene fusion in angiomatoid fibrous histiocytoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2007;46(12):1051–60. doi: 10.1002/gcc.20491.
7. Thway K., Fisher C. Angiomatoid fibrous histiocytoma: the current status of pathology and genetics. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139(5):674–82. doi: 10.5858/arpa.2014-0234-RA.
8. Bauer A., Jackson B., Marner E., Gilbertson-Dahdal D. Angiomatoid fibrous histiocytoma: a case report and review of the literature. *J Radiol Case Rep* 2012;6(11):8–15. doi: 10.3941/jrcr.v6i11.932.
9. Martinez S.J., Moreno C.C., Vinson E.N., Dodd L.G., Brigman B.E. Angiomatoid fibrous histiocytoma: novel MR imaging findings. *Skeletal Radiol* 2016;45(5):661–70. doi: 10.1007/s00256-016-2344-4.
10. Chen G., Folpe A.L., Colby T.V. et al. Angiomatoid fibrous histiocytoma: unusual sites and unusual morphology. *Mod Pathol* 2011;24(12):1560–70. doi: 10.1038/modpathol.2011.126.
11. Akiyama M., Yamaoka M., Mikami-Terao Y. et al. Paraneoplastic Syndrome of Angiomatoid Fibrous Histiocytoma May Be Caused by *EWSR1-CREB1* Fusion-induced Excessive Interleukin-6 Production. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015;37(7):554–9. doi: 10.1097/MPH.0000000000000390.
12. Weiss S.W., Goldblum J.R. Fibrohistiocytic tumors of intermediate malignancy. In: Weiss S.W., Goldblum J.R., eds. *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors*. 5th ed. Elsevier, 2008. Pp. 390–394.
13. Maher O.M., Prieto V.G., Stewart J., Herzog C.E. Characterization of metastatic angiomatoid fibrous histiocytoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015;37(4):e268–71. doi: 10.1097/MPH.0000000000000313.
14. Wegmann W., Heitz P.U. Angiomatoid malignant fibrous histiocytoma: evidence for the histiocytic origin of tumor cells. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1985;406(1):59–66. PMID: 2986350.
15. Tanas M.R., Rubin B.P., Montgomery E.A. et al. Utility of FISH in the diagnosis of angiomatoid fibrous histiocytoma: a series of 18 cases. *Mod Pathol* 2010;23(1):93–7. doi: 10.1038/modpathol.2009.138.
16. Yikilmaz A., Ngan B.Y., Navarro O.M. Imaging of childhood angiomatoid fibrous histiocytoma with pathological correlation. *Pediatr Radiol* 2015;45(12):1796–802. doi: 10.1007/s00247-015-3404-y.
17. Ulaner G.A., Healey J.H., Athanasian E.A. Pathologically Benign Lymph Nodes Can Mimic Malignancy on Imaging in Patients With Angiomatoid Fibrous Histiocytoma. *Clin Orthop Relat Res* 2017;475(9):2274–9. doi: 10.1007/s11999-017-5388-4.
18. Daw N.C., Billups C.A., Pappo A.S. et al. Malignant fibrous histiocytoma and other fibrohistiocytic tumors in pediatric patients: the St. Jude Children's Research Hospital experience. *Cancer* 2003;97(11):2839–47. doi: 10.1002/cncr.11384.
19. Ogden S., Harave S., McPartland J. et al. Angiomatoid fibrous histiocytoma: A case of local recurrence and metastases to loco-regional lymph nodes that responded to chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(6). doi: 10.1002/pbc.26376.
20. Bernini J.C., Fort D.W., Pritchard M., Rogers B.B., Winick N.J. Adjuvant chemotherapy for treatment of unresectable and metastatic angiomatoid malignant fibrous histiocytoma. *Cancer* 1994;74(3):962–4. PMID: 8039125.
21. Costa M.A., Silva I., Carvalhido L. et al. Angiomatoid fibrous histiocytoma of the arm treated by radiotherapy for local recurrence — case report. *Med Pediatr Oncol* 1997;28(5):373–6. PMID: 9121405.
22. Brisse H., Orbach D., Kljanić J., Fréneaux P., Neuenschwander S. Imaging and diagnostic strategy of soft tissue tumors in children. *Eur Radiol* 2006;16(5):1147–64. doi: 10.1007/s00330-005-0066-4.

ОТ РЕДАКЦИИ



С этого номера РЖДГО в рубрике «Те, кто сильнее нас» мы начинаем публикацию рекомендаций по наблюдению пациентов, излеченных от детских гематологических и онкологических заболеваний, переведенных на русский язык. Данные рекомендации будут крайне полезными не только для родителей и пациентов, но и для врачей-педиатров, специалистов медицинской реабилитации, членов родительских организаций и всех, кто принимает участие в лечении, наблюдении и реабилитации детей.

Представленные рекомендации были подготовлены Детской онкологической группой США (Children's Oncology Group, COG) и публикуются с разрешения авторов.

В рамках договора о сотрудничестве с Детским исследовательским госпиталем Святого Иуды специалисты Национального общества детских гематологов и онкологов и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России принимают участие в разработке новой версии рекомендаций, которые будут выпущены через несколько лет.

Вторые опухоли*

Авторы перевода: Г.М. Муфтахова, Д.Ю. Качанов, С.Р. Варфоломеева

Контактные данные: Гузель Маратовна Муфтахова guzel.muftakhova@fnkc.ru

В рамках статьи в доступной форме пациентам, излеченным от злокачественного новообразования в детском возрасте, и их родителям рассказывается о вторых опухолях, которые могут развиваться как позднее осложнение лечения. Показано, что, как и любое другое осложнение, данные опухоли могут быть предотвращены, а их ранняя диагностика позволит начать своевременное эффективное лечение. В статье представлены основные риски и первые признаки вторых опухолей, даны основные рекомендации, как снизить до минимальных значений риски развития вторых опухолей, и перечислены основные формы, возникающих заболеваний, — рака кишки, молочных желез, кожи и др.

Ключевые слова: дети, злокачественные новообразования, вторые опухоли, наблюдение, профилактика

Subsequent Neoplasms*

The authors of the translation: G.M. Muftakhova, D.Yu. Kachanov, S.R. Varfolomeeva

Within the framework of the article, in an accessible form, patients cured of malignant neoplasm in childhood and their parents are told about the second tumors that can develop, as a later complication of treatment. It is shown that, like any other complication, these tumors can be prevented, and their early diagnosis will allow beginning timely effective treatment. The main risks and first signs of the second tumors are presented in the article, the main recommendations are given, how to lower the risks of development of the second tumors to the minimum values, and the main forms of emerging diseases are listed — cancer of the intestine, mammary glands, skin, and other.

Key words: children, malignant neoplasms, second tumors, observation, prevention

Снижение риска развития вторичных злокачественных новообразований

Информация о риске развития вторичных злокачественных новообразований (ЗНО) может стать обескураживающей и вызвать тревогу. После того,

как вы победили ЗНО в детском возрасте, последнее, о чем вы хотите думать, — это риск развития второго онкологического заболевания во взрослом возрасте. По множеству причин риск онкологического заболевания с возрастом возрастает для каждого. Некоторые

* Источник: <http://www.survivorshipguidelines.org/>. Публикуется с разрешения авторов.

исследования показали, что по мере взросления лиц, перенесших онкологическое заболевание в детском возрасте, они подвержены повышенному риску развития (вторых) ЗНО по сравнению с людьми того же возраста, отобранными из общей популяции населения. Факторы, имеющие отношение к данному риску: возраст во время лечения ЗНО, вид лечения, генетическая и семейная история.

Кто находится в группе риска возникновения вторичных злокачественных новообразований?

Люди, которые получали определенные химиотерапевтические препараты. Некоторые виды лечения ЗНО в детском возрасте увеличивают риск возникновения вторичного рака. В редких случаях после лечения может развиваться острый миелолейкоз. Вторичный лейкоз, как правило, возникает в течение первых 10 лет после лечения первичного ЗНО. Риск развития вторичного лейкоза повышен для лиц, которые получали лечение высокими дозами алкилирующих средств (например, циклофосфамидом), эпиподфиллотоксинами (например, этопозидом или тенипозидом), а также антрациклиновыми препаратами (например, доксорубицином или даунорубицином), а также для лиц, перенесших трансплантацию периферических стволовых клеток крови или костного мозга.

Лица, получившие облучение, особенно в молодом возрасте. Лучевая терапия (ЛТ), применяемая при лечении ЗНО в детском возрасте, повышает риск развития вторичной опухоли в процессе взросления организма. Наиболее частые локализации включают кожу, молочные железы, центральную нервную систему, щитовидную железу и костную ткань. В отличие от вторичного лейкоза вторичные солидные опухоли чаще развиваются через 10 лет и более после лечения. Риск развития вторичной солидной опухоли повышен, если облучение было получено в молодом возрасте и в высоких дозах.

Лица, члены семьи которых перенесли ЗНО. Некоторые пациенты, страдающие онкологическими заболеваниями, унаследовали генетические мутации, которые повышают вероятность развития второго ЗНО. Однако в целом такие наследственные изменения встречаются редко и составляют менее 10 % пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями. Врачи предполагают наличие таких генов, если в семейной истории наблюдаются множественные онкологические заболевания среди молодых людей в каждом поколении или если рак развивается на обоих парных органах (например, в глазах, молочных железах, почках и проч.). Если у вас есть вопросы или вы предполагаете, что ЗНО может возникнуть и у членов вашей семьи, вам следует проконсультироваться с лечащим врачом. Анализ истории болезней вашей семьи

покажет, есть ли необходимость в генетическом консультировании или обследовании.

Что, если вы находитесь в группе повышенного риска? Вы можете выяснить, находитесь ли вы в зоне повышенного риска развития второго ЗНО, проанализировав ваше лечение и семейную историю с лечащим врачом или онкологом. В некоторых случаях раннее или частое обследование может быть рекомендовано для повышения вероятности выявления вторичного рака на ранней стадии, когда его можно излечить наиболее эффективным способом. Удостоверьтесь, что вы прошли все виды обследования, рекомендованные вам.

Какое обследование рекомендуется? Практикуя частые медицинские обследования, вы можете более эффективно отслеживать изменения, происходящие в вашем организме, и повысить вероятность выявления проблем на ранних стадиях. Все лица, излеченные от ЗНО в детском возрасте, должны проходить ежегодное комплексное обследование. Вам также необходимо проходить обследования, рекомендованные вам на основании вашего возраста, пола и истории болезни. Осведомленность об истории ваших болезней, включая получение химиотерапии, облучения и хирургических операций, крайне важна для вашего будущего здоровья. Данная информация должна быть предоставлена вам лечащим врачом, практикующим в больнице или поликлинике, в которой вы наблюдаетесь. Доверительные отношения с лечащим врачом, который ознакомлен с лечением, рисками последующих осложнений и рекомендованным обследованием, повышают шансы отслеживания проблем на ранних и излечиваемых стадиях.

На какие симптомы следует обратить внимание? Обеспечьте своевременное предоставление информации о новых или повторяющихся симптомах вашему лечащему врачу. Виды симптомов, которые должны привлечь внимание и насторожить:

- легкая болезненность или небольшое кровотечение;
- болезненность кожи;
- быстрая утомляемость;
- боли в костях;
- изменения родимого пятна/пигментного невуса;
- незаживающие ранки;
- узелки на коже или под кожей;
- затруднение при глотании;
- изменения опорожнения кишечника;
- постоянные боли в области живота;
- кровь в стуле;
- кровь в моче;
- болезненное мочеиспускание;
- непрекращающийся кашель или хрипы в легких;
- затруднение дыхания;
- кровянистая мокрота;
- открытые незаживающие раны во рту;
- постоянные головные боли;

- изменения зрения различного характера;
- частая рвота ранним утром.

Что я могу сделать, чтобы снизить риск развития вторичного злокачественного новообразования? Избегайте привычек, способствующих развитию рака.

Лицам, перенесшим онкологическое заболевание, не следует курить или жевать табак, нужно избегать вдыхания табачного дыма, если это возможно. Так как рак кожи одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний кожи, после излечения от онкологических заболеваний в детском возрасте вам следует принимать дополнительные меры предосторожности для защиты вашей кожи от воздействия солнечных лучей. Данные меры включают использование солнцезащитного крема с фактором защиты (SPF) 15 и выше, защитной одежды, избегания активной деятельности на улице с 10:00 до 14:00 ч, когда солнечные лучи наиболее интенсивны, а также отказ от загара или пребывания на открытом солнце.

Умеренное употребление алкоголя. Лица, которые злоупотребляют алкоголем, особенно курильщики, подвержены повышенному риску онкологических заболеваний ротовой полости, горла и пищевода. У женщин, употребляющих алкоголь, повышен риск развития рака молочных желез (РМЖ). Умеренное употребление алкоголя снижает риск развития рака и уменьшает вероятность появления других проблем, связанных с алкоголем, например заболеваний печени.

Питайтесь правильно. Высокий показатель жира в питании связан с высоким риском распространенных онкологических заболеваний во взрослом возрасте. Люди, которые употребляют в пищу большое количество жиров, находятся в зоне повышенного риска развития рака толстого кишечника; это также может быть справедливо и для РМЖ, и для рака предстательной железы. Диета с высоким содержанием жиров также связана с ожирением, заболеваниями сердца и другими проблемами со здоровьем. Чтобы снизить указанные риски, ежедневная норма потребления жиров должна ограничиваться 30 % или менее от общего количества калорий.

Пищевые волокна содержатся в цельном зерне, нескольких видах овощей и некоторых фруктах. Волокна уменьшают время, необходимое для прохождения пищи по кишечному тракту. Продукты с высоким содержанием клетчатки также содержат небольшое количество жиров.

Употребление в пищу крестоцветных овощей также помогает снизить риск развития онкологических заболеваний. Это белокочанная, брюссельская, цветная капуста и брокколи. Считается, что употребление в пищу овощей оказывает канцеропротекторное действие, блокируя воздействие канцерогенов, содержащихся в других продуктах питания. Крестоцветные овощи также богаты волокнами и имеют низкое со-

держание жиров. Данные продукты питания должны как можно чаще включаться в диету.

Некоторые химические вещества, используемые для консервации продуктов питания, также являются канцерогенными при употреблении их в больших количествах. Диета с высоким содержанием соли, маринованных продуктов и колбас с содержанием таких консервирующих веществ, как нитриты, может повысить риск развития онкологического заболевания желудка и пищевода. Некоторые такие продукты питания, особенно колбасы, имеют высокое содержание жиров. Их следует употреблять как можно реже и в небольших количествах, а лучше вообще исключить из рациона.

Диета, богатая витаминами А и С, показала снижение риска развития онкологических заболеваний при испытаниях на животных. Люди, чья диета богата витамином С, менее подвержены риску развития рака, особенно рака желудка и пищевода. Лучший способ получить эти витамины — есть много свежих фруктов и овощей. Цитрусовые, дыня, крестоцветные овощи и зелень содержат большое количество витамина С. Хорошие источники витамина А — темно-зеленые и желтые овощи и, конечно, фрукты. Если ваша диета содержит мало витаминов, вам может помочь прием витаминных препаратов, однако избегайте передозировки, так как это может привести к серьезным побочным эффектам.

Делайте прививки. Некоторые онкологические заболевания связаны с предотвращаемыми инфекциями. Две наиболее распространенные — гепатит В и вирус папилломы человека (ВПЧ). В настоящее время доступны вакцины для защиты от данных вирусов, вызывающих рак. Узнайте у вашего лечащего врача, какие вакцины рекомендованы конкретно вам.

Начните сегодня анализ ваших здоровых привычек и ведите здоровый образ жизни. Это поможет вам свести риск развития вторичного рака к минимуму.

Рак толстой и прямой кишки после излечения онкологического заболевания в детском возрасте: находись ли вы в зоне риска?

Вы прошли успешное лечение от онкологического заболевания в детском или подростковом возрасте и сейчас живете полной жизнью? Полагаем, что последнее, о чем вы хотели бы вспоминать, — это риск развития другого онкологического заболевания во взрослом возрасте. По множеству причин риск онкологического заболевания возрастает с возрастом для каждого человека. В зависимости от особенностей лечения, которое вы получали применительно к онкологическому заболеванию в детском возрасте, вы можете находиться в зоне повышенного риска развития рака толстой и прямой кишки. Важно осознавать этот риск, чтобы вы могли принимать определенные меры для защиты вашего здоровья.

Что такое рак толстой и прямой кишки? Рак толстой и прямой кишки представляет собой определенный вид онкологического заболевания. Рак толстой и прямой кишки — вторая основная причина смертей от онкологических заболеваний в США. Множество таких смертей происходит в связи с тем, что онкологическое заболевание обнаруживается слишком поздно. Если рак толстой и прямой кишки обнаружен на ранней стадии, он, как правило, может быть излечен.

Каковы факторы риска? Некоторые исследования показали, что люди, которые получили ЛТ на область брюшной полости, таза или позвоночника в высокой или средней дозе в детском, подростковом возрасте или юношестве, подвержены повышенному риску развития рака толстой и прямой кишки. Поэтому вам необходимо уточнить данные о дозе облучения, которую вы получили при проведении ЛТ.

К другим известным факторам развития рака толстой и прямой кишки относятся:

- рак толстой и прямой кишки или крупные кишечные полипы в анамнезе;
- наличие рака толстой и прямой кишки у близких родственников (сестра, брат, родители или дети) в возрасте до 60 лет;
- наличие у вас язвенного колита или болезни Крона;
- наследственный синдром, связанный с повышенным риском развития рака толстой и прямой кишки (например, семейный аденоматозный полипоз).

Каковы признаки рака толстой и прямой кишки? Большая часть онкологических заболеваний толстой и прямой кишки начинаются с образования полипа. Полип образуется в виде небольшого неопасного выроста на стенке толстого или прямого кишечника. Однако с ростом он может трансформироваться в опухоль, которая будет расти и распространяться по организму. На ранней стадии рака толстой и прямой кишки редко присутствуют внешние признаки или симптомы, которые могут указать вам или лечащему врачу на наличие онкологического заболевания. Поэтому регулярное обследование очень важно. Признаки заболевания могут проявиться уже при распространенной форме рака. Если вы отмечаете любые из перечисленных ниже симптомов, вам следует незамедлительно обратиться к лечащему врачу:

- кровотечение из прямой кишки;
- наличие крови в стуле или в унитазе после дефекации;
- изменение консистенции стула;
- спастическая боль в нижней части живота;
- дискомфорт или позывы к дефекации, когда в этом отсутствует потребность;
- изменение частоты дефекации.

Указанные симптомы могут быть вызваны и другими расстройствами. Вам необходимо пройти обследование для выяснения причин этих симптомов.

Когда существует вероятность возникновения рака толстой и прямой кишки? У здоровых людей рак толстой и прямой кишки возникает в возрасте 50–65 лет. У лиц, перенесших облучение брюшной полости, таза или позвоночника, он может возникнуть в более раннем возрасте. Риск возрастает примерно спустя 10 лет после облучения.

Что я могу сделать для защиты моего здоровья? У большинства людей, получивших ЛТ на область брюшной полости, таза или позвоночника, НЕ развивается рак толстой и прямой кишки. Однако, если вы получали облучение, важно понимать, что для вас риск выше, чем для лиц вашего возраста, которым никогда не проводили ЛТ. Таким образом, лучшим путем для защиты вашего здоровья является принятие мер для тщательного обследования кишечника. Если у вас разовьется рак, он будет выявлен на ранней стадии, когда лечение является наиболее эффективным.

Какое обследование рекомендуется? Если вы получили облучение брюшной полости, таза или позвоночника в дозе 30 Гр или выше (если вы получили тотальное облучение всего организма, доза данного облучения добавляется к общему показателю) в детском, подростковом возрасте или юношестве, вам следует проходить процедуру колоноскопии каждые 5 лет, начиная с 35-летнего возраста, или спустя 10 лет после облучения (в зависимости от того, что наступит раньше).

Что такое колоноскопия? До прохождения данного обследования вы примете препарат, который действует на вас как седативное и снотворное средство. Тонкая, гибкая трубка подсоединяется к видеоскопу, помещается в вашу прямую кишку и медленно направляется в толстую кишку. Врач обследует вашу толстую кишку изнутри, во время обследования вам могут удалить полипы. Колоноскопия может быть некомфортной, но, как правило, она является безболезненной.

Что, если я подвергался более низкой дозе облучения (или тотальному облучению всего организма)? Для лиц, которые подверглись более низким дозам облучения на область брюшной полости, таза или позвоночника (менее 30 Гр, или 3000 сГр/рад) или тотальному облучению всего организма, все же может иметь место повышенный риск развития рака толстой кишки, однако отсутствуют научные исследования, которые могут это подтвердить. Вам следует проконсультироваться с лечащим врачом и принять решение о начале прохождения колоноскопии в более ранние сроки, чем для людей, не подвергавшихся облучению.

Существуют ли дополнительные способы минимизации риска? Да, конечно! Исследования показали, что следующие изменения в образе жизни снижают риск рака толстой и прямой кишки, и помогут вам оставаться здоровыми:

- ешьте разнообразную здоровую пищу с преобладанием зерновых, фруктов и овощей;
- кушайте 5 и более порций различных овощей и фруктов ежедневно;
- выбирайте цельное зерно, а также необработанный сахар;
- ограничьте потребление красного мяса, особенно переработанных мясных продуктов (например, хот-догов или колбасы), а также жирного красного мяса;
- выбирайте продукты питания, которые поддерживают здоровый вес;
- делайте регулярные физические упражнения;
- проявляйте физическую активность средней интенсивности (например, энергичная ходьба) в течение 30 мин и более 5 и более дней в неделю;
- занимайтесь активной физической деятельностью средней или интенсивной интенсивности в течение 45 мин (например, бегайте) 5 и более дней в неделю.

Эти шаги помогут снизить риск рака толстой и прямой кишки.

Рак молочной железы после излечения онкологического заболевания в детском возрасте. Находитесь ли вы в зоне риска?

В зависимости от особенностей лечения, которое вы получали относительно онкологического заболевания в детском возрасте, вы можете находиться в зоне повышенного риска развития РМЖ. Важно осознавать этот риск, чтобы вы могли принимать определенные меры для защиты вашего здоровья.

Каковы факторы риска? Некоторые исследования показали, что лица женского пола, получившие ЛТ на область грудной клетки при лечении ЗНО в детском, подростковом возрасте или юношестве, подвержены повышенному риску развития РМЖ по сравнению со здоровыми лицами женского пола того же возраста. Риск развития вторичного РМЖ зависит от дозы облучения. Лица, получившие лечение высокими дозами облучения, находятся в зоне повышенного риска. Исследователи изучают эту проблему, чтобы лучше понять факторы риска и найти пути для предотвращения вторичного рака РМЖ.

Существуют другие известные факторы риска развития РМЖ, которые применимы ко всем лицам женского пола, а не только к получившим ЛТ на область грудной клетки.

К дополнительным факторам риска относятся:

- менструация в раннем возрасте (до 12 лет);
- поздняя менопауза (после 55 лет)
- отсутствие опыта рождения ребенка или рождение первого ребенка в возрасте старше 30 лет;
- наличие близких родственников, перенесших РМЖ;
- лишний вес/ожирение;
- неактивный (сидячий) образ жизни (отсутствие регулярных физических упражнений).

К другим возможным факторам риска, связанным с развитием РМЖ, относятся:

- диета с высоким содержанием жиров;
- злоупотребление алкоголем;
- отсутствие опыта кормления грудью;
- курение;
- использование противозачаточных таблеток;
- гормонозаместительная терапия в течение длительного периода времени.

Когда существует вероятность возникновения рака молочной железы? Риск вторичного РМЖ возрастает в период между пятью и девятью годами после ЛТ и продолжает возрастать в последующие годы. Это означает, что, если у женщины развивается РМЖ после облучения грудной клетки при лечении онкозаболевания в детском/подростковом возрасте, как правило, это происходит в гораздо более молодом возрасте (обычно в возрасте 30–40 лет), чем у женщин, у которых развивается первичный РМЖ (как правило, в возрасте 50 лет и старше).

Что я могу сделать для защиты моего здоровья? У большинства женщин, получивших ЛТ на область грудной клетки в детском, подростковом возрасте или юношестве, НЕ развивается РМЖ. Однако, если вы получили облучение грудной клетки, важно понимать, что для вас риск выше, чем для женщин вашего возраста, которые никогда не получали ЛТ. Таким образом, лучшим путем защиты вашего здоровья является принятие мер для тщательного обследования ваших молочных желез. В случае, если разовьется рак, он будет выявлен на ранней стадии, когда лечение является наиболее эффективным. Также важно сообщить лечащему врачу о прохождении вами лечения онкозаболевания в прошлом, в том числе о полученной дозе облучения. Вам следует получить от лечащего врача письменное описание лечения с указанием доз и полей облучения.

Какое обследование рекомендуется? Если вы получили ЛТ на область грудной клетки в дозе 20 Гр или выше (если вы получили тотальное облучение всего организма, доза данного облучения добавляется к общему показателю) в детском, подростковом возрасте или юношестве, вам следует:

- каждый месяц проводить самообследование молочных желез. Незамедлительно сообщать о любых узелках или изменениях вашему лечащему врачу;
- проходить клиническое обследование молочных желез у лечащего врача не реже одного раза в год до достижения 25 лет, а после — каждые полгода;
- каждый год проводить маммографию и магнитно-резонансную томографию молочных желез, начиная с возраста 25 лет или через 8 лет после получения облучения (в зависимости от того, что наступит раньше).

Что, если я подвергалась более низкой дозе облучения грудной клетки (или тотальному облучению всего орга-

низма)? Для лиц, которые подверглись более низким дозам облучения на область грудной клетки (менее 20 Гр, или 2000 сГр/рад) или тотальному облучению всего организма, все же может иметь место повышенный риск, однако он ниже по сравнению с лицами, получившими облучение в дозе 20 Гр и выше. Если вы получили облучение грудной клетки в дозе ниже 20 Гр или тотальное облучение всего тела, вам следует спросить лечащего врача, начать ли вам проходить обследование на наличие опухолей молочной железы раньше, чем лицам, не подвергавшимся облучению.

Как я еще могу свести риск к минимуму? Образ жизни может помочь снизить риск развития РМЖ, а также оставаться здоровой:

- ешьте больше фруктов и овощей (рекомендовано не менее 5 порций в день);
- делайте упражнения не менее 30 мин в день несколько раз в неделю;
- если у вас есть лишний вес, сбросьте его;
- ограничьте дозу алкоголя до одной порции в день;
- если вы курите, бросьте;
- если вы мать новорожденного ребенка, продолжайте грудное вскармливание по крайней мере в течение 4 мес;
- если вам необходима гормональная заместительная терапия или вы принимаете противозачаточные таблетки, обсудите риски и преимущества с вашим лечащим врачом.

Ограничьте вашу подверженность потенциально вредным химическим веществам и пестицидам. Используйте защитное оборудование, если вы подвергаетесь воздействию химических веществ на рабочем месте.

Если у вас есть вопросы о риске развития РМЖ, а также о том, как вы можете защитить свое здоровье, обязательно обсудите это с лечащим врачом и онкологом.

Здоровье кожи после излечения онкологического заболевания в детском возрасте

Очень небольшое число людей осознает, что кожа — самый большой орган человеческого тела. Кожа — это первая линия защиты организма против внешних угроз. Она также поддерживает температуру тела в норме и сохраняет влагу, жировой слой и витамин D. Такой важный орган требует ухода и наблюдения. Лечение онкологических заболеваний иногда является причиной повреждения кожного покрова.

Кто находится в зоне риска?

- лица, перенесшие ЗНО, получившие облучение любой части тела, включая тотальное облучение тела;
- лица, перенесшие ЗНО, страдающие хронической реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ) после пересадки костного мозга или периферических стволовых клеток.

Какие проблемы могут возникнуть? Следующие эффекты являются возможными и долгосрочными, и могут наблюдаться после лечения ЗНО.

Телеангиэктазия. Небольшие кровяные сосуды на поверхности кожи часто упоминаются как «паутинообразные вены», а у лиц, перенесших ЗНО, они могут появиться в зоне облучения. Телеангиэктазия является следствием изменений стенок кровеносных сосудов из-за облучения. Как правило, это не вызывает проблем со здоровьем и не требует особого лечения.

Фиброз является следствием рубцевания стенок кровеносных сосудов, что приводит к «деревянной» структуре кожи. Кожа в этой области уже не так эластична и может быть легко повреждена. Уход за фиброзно-измененной кожей включает постоянное увлажнение и избегание травм. Так как кровоснабжение фиброзной ткани не настолько хорошее, как у здоровой, заживление после порезов и царапин может быть замедленным, поэтому необходимо этого избегать.

Склеродермия. Люди с хронической РТПХ после трансплантации костного мозга или периферических стволовых клеток иногда страдают склеродермией. В этих условиях белые кровяные тельца донора не признают клетки кожи пациента как собственные и начинают их атаковать. Это приводит к тому, что кожа становится жесткой и неэластичной. Это может произойти в любой части тела, но, если это происходит с кожей вокруг суставов, то может ограничить их подвижность. Лечение склеродермии аналогично терапии РТПХ. Также важно избегать повреждений кожи, так как время заживления повреждений увеличивается.

Витилиго — утрата пигмента на некоторых фрагментах кожного покрова. Данное расстройство возникает после трансплантации костного мозга или периферических стволовых клеток от другого лица (аллогенный трансплантат) и может быть связано с РТПХ и другими аутоиммунными реакциями, наблюдаемыми после трансплантации. В данной ситуации белые кровяные тельца не признают определенные обычные клетки кожи (меланоциты) как свои и атакуют и разрушают их. Меланоциты представляют собой клетки тела, которые отвечают за цвет кожи. Без меланоцитов кожа имеет молочно-белый цвет. Витилиго, как правило, появляется на отдельных фрагментах кожного покрова. Лечение витилиго представляет собой терапию первопричинной РТПХ или аутоиммунного процесса. Даже если терапия является успешной, цвет может не восстановиться, так как повреждение меланоцитов может быть хроническим. Хотя весь кожный покров должен быть защищен от солнца, кожа, которая потеряла пигмент, очень чувствительна, и на эти участки всегда необходимо наносить солнцезащитный крем перед тем, как выходить на улицу.

Гиперпигментация представляет собой потемнение кожного покрова, которое может произойти после об-

лучения или некоторых видов химиотерапии. Химиотерапевтические препараты, которые часто связаны с гиперпигментацией, включают блеомицин, бусульфид, циклофосфамид, дактиномицин, 5-фторурацил, гидроксикарбамид и метотрексат. Потемнение кожи может проявиться на коже или ногтях. Специальной терапии для гиперпигментации, связанной с лечением ЗНО, не существует, но с течением времени без какого-либо лечения такая кожа бледнеет.

Рак кожи. Люди, получившие облучение, находятся в зоне риска развития рака кожи, особенно в зоне облучения. Другие факторы риска включают светлый цвет кожи, хроническую подверженность солнечным лучам, сильный солнечный ожог, большое количество родинок на теле, случаи рака кожи в семейной истории. Хорошие новости о раке кожи состоят в том, что если он диагностируется на ранней стадии, то, как правило, легко излечивается. Различают 3 основные формы рака кожи.

- **Базальноклеточная карцинома (БКК)** является наиболее частой формой рака кожи. БКК, как правило, проявляется как неровная, возвышенная поверхность кожи. С развитием БКК она может превратиться в незаживающую рану или язву. БКК также может возникнуть на любом участке кожи, но чаще наблюдается в областях, подверженных воздействию солнечных лучей и (или) облучения. Защита кожи от солнца представляет собой наиболее важный момент для профилактики развития БКК. Лечение БКК представляет собой хирургическое удаление пораженной кожи. БКК может распространяться на окружающие ткани, но, как правило, не охватывает весь организм и не является угрозой для жизни.

- **Плоскоклеточная карцинома (ПКК)** представляет собой другую форму рака кожи, которая может развиться в связи с воздействием солнца или облучения. Ее внешняя форма сходна с БКК, как правило, это незаживающая изъязвленная рана. ПКК может быть более агрессивна, чем БКК, и может распространяться на окружающие ткани и даже на другие части тела. Как правило, при раннем хирургическом вмешательстве ПКК излечима, поэтому важно своевременно сообщать о любых подозрительных ранках лечащему врачу.

- **Меланома** — наиболее серьезная форма рака кожи. В отличие от БКК, без лечения она распространяется на другие органы и может иметь летальный исход. Меланома часто исходит из родинок. Ключом к успешному лечению меланомы является ранняя диагностика. Необходимо тщательно исследовать родинки при их изменении: 1) **асимметрия** (одна половинка родинки отличается от другой половинки); 2) **граница**

(родинки, которые имеют аномальные, зазубренные или неясно выраженные границы); 3) **цвет** (разные варианты цвета в области одной родинки по сравнению с другой, например разные оттенки коричневого или черного или такие цвета, как белый, красный и/или синий в границах родинки); 4) **диаметр** (родинки более 6 мм).

Если вы заметили любые из вышеуказанных признаков, обратитесь к лечащему врачу для проверки. Родинки, которые имеют любой из указанных выше признаков, как правило, необходимо удалить. Кроме этого, обратитесь к врачу в случае травматизации родинки, кровоточивости из нее.

Какое обследование рекомендуется? Если у вас наблюдаются любые из следующих факторов риска, вам следует ежемесячно обследовать вашу кожу, а также проходить тщательный осмотр кожи у лечащего врача не реже 1 раза в год:

- вы получили облучение любой области кожи, включая тотальное облучение всего организма;
- вы когда-либо имели рак кожи или меланому или в вашей семейной истории наблюдались случаи рака кожи или меланомы;
- вы имеете диспластические (аномальные) родинки;
- вы имели сильный солнечный ожог в молодом возрасте.

Что я могу сделать для защиты моей кожи? Наиболее важным при уходе за кожей является ее защита от солнечного излучения. Ниже приведены некоторые меры, которые вам необходимо предпринимать:

- носите одежду из плотных тканей с длинными рукавами или пользуйтесь солнцезащитным кремом, когда ваша кожа подвержена солнечным лучам, даже при облачной погоде. Американское онкологическое общество рекомендует солнцезащитный крем с SPF (солнцезащитный фактор) 15 и выше;
- песок, снег, вода и большая высота повышают риск повреждения от солнечных лучей — примите дополнительные меры для защиты вашей кожи в этих условиях;
- не следует загорать — избегайте соляриев;
- избегайте пребывания на свежем воздухе с 10:00 до 14:00 ч, когда солнечные лучи наиболее активны. Планируйте активность на свежем воздухе ранним утром или после обеда;
- наносите повторно солнцезащитный крем или используйте влагостойкий солнцезащитный крем во время плавания или в случае повышенного потоотделения. Это не только поможет защитить вас от развития проблем с кожей, но и поддержит молодость кожи.

Если у вас есть вопросы или сомнения по поводу вашей кожи, свяжитесь с лечащим врачом. Следите за вашей кожей, и она будет заботиться о вас!

X Всероссийское рабочее совещание для руководителей детских онкогематологических центров и отделений субъектов Российской Федерации «Актуальные проблемы детской гематологии и онкологии»

20–22 ноября 2009 г. в Научно-методическом центре профсоюзов работников АПК состоялось юбилейное X Всероссийское рабочее совещание онкогематологов России «Актуальные проблемы детской гематологии и онкологии». С того времени прошло больше 8 лет и, обращаясь к истории, мы хотели рассказать о том, как наше профессиональное сообщество выросло за эти годы.

Очень хорошо это демонстрирует одна из фотографий (автор — А.С. Слинин), сделанная тогда.

На ней изображены главные специалисты, приехавшие на Совещание. Всего в нем приняли участие около 200 врачей: гематологов, онкологов, морфологов, хирургов, лучевых терапевтов. В программу Совещания входили круглые столы, совещания кооперативных групп, лекции и многое другое. В течение 3 дней было обсуждено множество крайне актуальных вопросов, таких как терапия острого лимфобластного лейкоза по протоколу МВ-2008, проблемы наслед-

ственной тромбофилии, сопроводительной терапии во время лечения детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями. Было объявлено о старте совместного российско-белорусского исследования по оптимизации процесса лечения нейробластом у детей. Во 2-й день Совещания состоялось обсуждение регистра больных с первичными иммунодефицитами, а в заключительный день прошла встреча специалистов по оптимизации лечения больных с опухолями головного мозга.

Главным итогом работы Совещания стало создание Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО) и определение целей его работы.

Среди целей было и формирование активного общества специалистов для решения самых острых вопросов. Мы считаем, что нам это удалось! Одним из примеров является то, что ежегодно совещания НОДГО собирают около 500–600 специалистов, а его членами сегодня являются более 1100 человек.



*Участники Совещания
Participants of the meeting*

Вклад легендарного хирурга и онколога Макса Вильмса (1867–1918) в клиническую медицину (к 150-летию со дня рождения)

Т.Ш. Моргошья, Н.Ю. Коханенко

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 194353, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактные данные: Темури Шакроевич Моргошья tetot1972@mail.ru

В статье показано, что, будучи хирургом-онкологом, Макс Вильмс посвятил ряд своих исследований чисто теоретическим вопросам онкологии. С другой стороны, он содействовал развитию клинической хирургии и онкологии, предложив целый ряд новых методов диагностики и терапии основных форм злокачественных опухолей половых органов и почек, внося весомый вклад в практику мировой медицины. М. Вильмсу принадлежат классические исследования тератоидных опухолей яичников и яичек, смешанных опухолей, новообразований почек. Отмечено, что опухоль Вильмса — это дизонтогенетическая злокачественная опухоль почки. Она была описана М. Вильмсом в 1899 г. и является одним из наиболее частых злокачественных новообразований у детей, встречающимся обычно в возрасте 2–5 лет, но может обнаруживаться в любом возрасте, даже у глубоких стариков. В этом же году вышла в свет его знаменитая монография «Смешанные тканевые опухоли почки». В 1904 г. М. Вильмсу было присвоено звание профессора, а двумя годами позже вышел его фундаментальный труд «Кишечная непроходимость — патоморфология и клиника», который принес ученому известность и признание среди хирургов, онкологов и патоморфологов всего мира. Не осталась без внимания Вильмса и детская хирургия. Еще в 1906 г. он предложил определять вид кишечной инвагинации, исходя из названия кишки, которая образует головку инвагината (подвздошно-ободочная, слепо-ободочная и т. д.). Показано, что в вопросе этиологии болезни Гишпрунга Макс Вильмс придерживался теории длительного спазма анального канала и, как следствие, возникновения вторичного мегаколона (1904). Свои предположения он подтверждал, выполняя манометрические исследования на уровне анального канала прямой кишки, а в лечении применял методiku бужирования. Талантливый ученый и педагог, требовательный к себе и ученикам, Макс Вильмс опубликовал более 130 научных работ, в подавляющем большинстве которых он значился единственным автором. Он был принципиальным человеком и никогда не шел на сговор с совестью, вместе с тем Вильмс был необыкновенно отзывчивым и чутким учителем и всегда помогал желающим учиться и работать.

Ключевые слова: Макс Вильмс, биография, опухоль Вильмса, нефробластома, диагностика, комплексное лечение, кишечная непроходимость

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-5-1-103-105

The contribution of the legendary surgeon and oncologist Max Wilms (1867–1918) to clinical medicine (on the 150th anniversary of his birth)

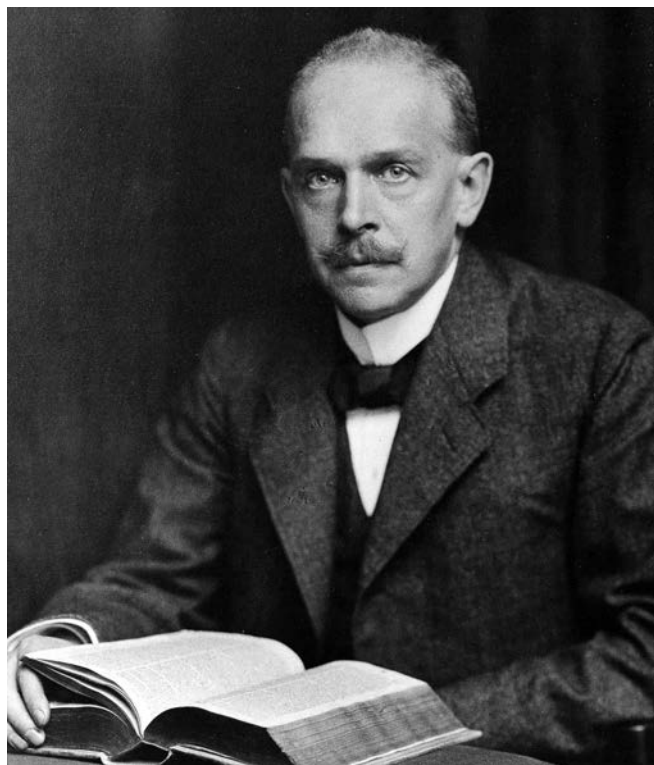
T.Sh. Morgoshia, N.Yu. Kokhanenko

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., St. Petersburg, 194353, Russia

The article shows that, as an oncologist, Max Wilms devoted a number of his studies to purely theoretical questions of oncology. On the other hand, he promoted the development of clinical surgery and oncology, offering a whole range of new methods of diagnosis and therapy of the main forms of malignant tumors of the genital organs and kidneys, making a significant contribution to the international clinical practice. M. Wilms is the author of classical studies of teratoid tumors of the ovary and testis, mixed tumors and kidney tumors. It is noted that the Wilms tumor is a dysontogenetic malignant tumor of the kidney. This tumor, described by M. Wilms in 1899, is one of the most frequent malignant neoplasms in children, usually occurring at the age of 2–5 years old, but it can appear at any age, even among the elderly. In the same year his famous monograph “Die Mischgeschwulste Der Niere” or “The Mixed Tumors of the Kidney” was published. In 1904 M. Wilms was awarded the title of professor, and two years later he published his fundamental work “Intestinal obstruction — pathomorphology and clinic”, which made him famous and recognized among surgeons, oncologists and pathomorphologists around the world. Wilms did not leave pediatric surgery unheeded. As early as 1906, he proposed to determine the type of intestinal invagination, starting from the name of the intestine, which forms the head of the intussusception (ileo-colonic, ceco-colonic, etc.). It is said that according to the aetiology of Hirschsprung's disease, Max Wilms adhered to the theory of prolonged spasm of the anal canal and as a consequence of the appearance of a secondary megacolon (1904). He confirmed his assumptions by performing manometric studies at the level of the anal canal of the rectum, and by using the method of bougie for the treatment. As a talented scientist and teacher, demanding with himself and his students, Max Wilms published more than 130 scientific papers, being the only author in the overwhelming majority among these papers. He was a principled man and he never conspired with his conscience; at the same time, Wilms was an unusually sympathetic and sensitive teacher, always helping those who wished to study and work.

Key words: Max Wilms, biography, Wilms tumor, nephroblastoma, diagnosis, comprehensive treatment, intestinal obstruction

Макс Вильмс родился 5 ноября 1867 г. в небольшом немецком городке недалеко от Аахена в семье юриста Петера Матиаса Вильмса и Эмили Вильмс. По стопам отца и старшего брата он поступает на юридический факультет университета, но проучившись всего один семестр, полностью переключается на медицину. Вильмс получал образование в университетах Марбурга, Берлина и Бонна. По окончании Боннского университета в 1890 г. он защитил докторскую диссертацию, посвященную резекции пищевода. На протяжении последующих 6 лет М. Вильмс стажировался по общей патологии и терапии в институтах и клиниках городов Гиссена (Гиссенском институте) и Кельна (в Клинике внутренних болезней). Именно в это время проявился его интерес к изучению злокачественных опухолей почек у детей.



Макс Вильмс (1867–1918)

Max Wilms (1867–1918)

В 1897 г. Макс Вильмс становится ассистентом и любимым учеником прославленного немецкого хирурга Фридриха Тренделенбурга в г. Лейпциге. С этого времени вся его медицинская деятельность неразрывно связана с хирургией и онкологией. Являясь одним из ближайших учеников Тренделенбурга, Вильмс многие годы работал с ним рука об руку. Будучи хирургом-онкологом, он посвятил ряд своих исследований чисто теоретическим вопросам онкологии. С другой стороны, М. Вильмс содействовал развитию клинической хирургии и онкологии, предложив целый ряд но-

вых методов диагностики и терапии основных форм злокачественных опухолей половых органов и почек, внеся весомый вклад в практику мировой медицины.

М. Вильмсу принадлежат классические исследования тератоидных опухолей яичников и яичек, смешанных опухолей, опухолей почек. Как клиницист он известен своими оригинальными работами по непроходимости кишечника.

Опухоль Вильмса (синонимы: аденосаркома почки, нефробластома, эмбриональная нефрома и др.) — это дизонтогенетическая злокачественная опухоль почки. Она была описана М. Вильмсом в 1899 г. и является одним из наиболее частых злокачественных новообразований у детей. Обнаруживается обычно в возрасте 2–5 лет, но может встречаться в любом возрасте, даже у глубоких стариков [1, 2].

Опухоль Вильмса имеет вид хорошо отграниченного узла и может достигать больших размеров; располагается под капсулой или около ворот почки. Опухоль плотная, на разрезе чаще имеет вид гомогенной ткани, серого или розового цвета, иногда пестрая. Гистологически выделяют: 1) опухоли с преобладанием нефрогенной ткани, которые могут быть с выраженной дифференцировкой нефрогенного зачатка, со слабо выраженной дифференцировкой нефрогенного зачатка, с недифференцированным нефрогенным зачатком; 2) опухоли с преобладанием мезенхимальной ткани; 3) опухоли с преобладанием нейроэктодермальной ткани. В большинстве случаев опухоль бессосудистая; наиболее часто метастазирует в легкие, лимфатические узлы, реже в печень, редко в другие органы [1]. Клиническая картина заболевания отличается скудностью симптомов. Наиболее постоянный симптом — опухоль в животе, которая часто является первым признаком, привлекающим внимание родителей и врачей [2–4]. В терминальных стадиях заболевания отмечается гематурия (в 20–25 %). При появлении отдаленных метастазов выявляется ряд новых симптомов: асцит, желтуха, кахексия, расстройства мочеиспускания.

В 1899 г. вышла в свет монография «Смешанные тканевые опухоли почки» (3 части, печатались до 1902 г.), автор которой и сегодня на устах детских онкологов и хирургов всего мира. До выхода монографии доктора Вильмса опухоли почки у детей описывались под разнообразными названиями в зависимости от преобладающей морфологической картины. Следует подчеркнуть, что в своей книге он впервые доказал однородность врожденной опухоли, которая имеет единое мезодермальное происхождение. Недифференцированные беспорядочно разрастающиеся клетки мезодермы могут быть источником как эпителиальных, так и соединительнотканых и мышечных элементов. Эта гипотеза получила всеобщее признание в научных кругах и вскоре в мировой литературе, помимо термина «нефробластома» появилось название «опухоль Вильмса».

В 1904 г. ему было присвоено звание профессора, а двумя годами позже вышел его фундаментальный труд «Кишечная непроходимость — патоморфология и клиника», который принес М. Вильмсу известность и признание хирургов, онкологов и патоморфологов всего мира. На протяжении последующих 3 лет Вильмс руководил хирургической кафедрой в университете г. Базеля (1907–1909), а с 1910 г. и до конца жизни он — профессор одной из авторитетнейших хирургических клиник Германии и Европы в университете г. Гейдельберга. Обучаться на кафедре Макса Вильмса было престижным, поэтому в клинику стремились молодые хирурги со всей Европы. Он умел выбирать и хорошо подготавливать своих учеников. За годы заведования кафедрой Вильмс создал авторитетную и весомую школу хирургов, отличительной особенностью которой являлись принципиальность, последовательность во взглядах и позициях. Хирургическая школа М. Вильмса была известна не только в Германии, но и далеко за ее пределами.

Опытный клиницист, прекрасный хирург Вильмс виртуозно выполнял самые сложные операции на органах брюшной и грудной полостей. Он оперировал быстро, но не спеша, четко и анатомично, никогда не ругая своих ассистентов. Его блестящему мастерству учились не только многочисленные ученики и молодые хирурги, но и именитые врачи Европы. М. Вильмс был прекрасным педагогом: читал лекции всегда живо (он одним из первых с 1894 г. стал использовать в своих лекциях цветные слайды), приводя интересные и поучительные случаи из своей практики. Он обладал прекрасной памятью и широким кругозором, не пользовался конспектами лекций. По воспоминаниям коллег и учеников Вильмс полностью отдавал себя любимой работе как разносторонний хирург, прекрасный учитель и вдумчивый ученый. До сих пор хирургам известны его приемы при удалении предстательной железы, торакальный доступ при лечении легочного туберкулеза, оригинальный шов сухожилия, способ фиксации слепой кишки при *coecum mobile* и др.

Не осталась без внимания Вильмса и детская хирургия. Еще в 1906 г. он предложил определять вид кишечной инвагинации, исходя из названия кишки, которая образует головку инвагината (подвздошно-ободочная, слепо-ободочная и т. д.). В вопросе этиологии болезни Гиршпрунга Макс Вильмс придержи-

вался теории длительного спазма анального канала и как следствие возникновения вторичного мегаколона (1904). Свои научные предположения он подтверждал, выполняя манометрические исследования на уровне анального канала прямой кишки, а в лечении применял методику бужирования. М. Вильмс безоговорочно поддерживал и пропагандировал способ хирургического лечения врожденного гипертрофического пилоростеноза, предложенного его соотечественником доктором Рамшtedтом в 1911 г.

Талантливый ученый и педагог, требовательный к себе и ученикам, Макс Вильмс опубликовал более 130 научных работ, в подавляющем большинстве которых он значился единственным автором. Он был принципиальным человеком и никогда не шел наговор с совестью, вместе с тем Вильмс был необыкновенно отзывчивым и чутким учителем, всегда помогал желающим учиться и работать.

Следует подчеркнуть, что долгое время настольной книгой многих европейских хирургов было «Руководство по хирургии» (написанное в соавторстве с Людвигом Вульштейном), которое было переведено на английский, итальянский, испанский, русский и венгерский языки и выдержало 6 изданий. В 1917 г. Макс Вильмс справедливо удостоен высшего академического звания в Германии — действительный тайный советник.

В начале мая 1918 г., оперируя пленного французского офицера (шла Первая мировая война) по поводу паратонзиллярного абсцесса, М. Вильмс заразился тяжелой формой дифтерии и умер 14 мая. В это время ему шел 51-й год, он находился на пике медицинской карьеры. М. Вильмс был женат на Марии Эльзе Сейферт, которая пережила своего мужа более чем на 50 лет. Детей у них не было.

В настоящее время название «опухоль Вильмса» ассоциируется у детских онкологов и хирургов всего мира со злокачественной опухолью детского возраста не только одной из самых частых локализаций, но и наиболее курабельной. Тем самым имя Вильмс вселяет педиатрам и детским хирургам надежду и веру на успех.

Ушел человек из жизни, но остались его идеи и светлая память о нем. Образ замечательного человека, целеустремленного хирурга и ученого свято хранят его соратники. Талантливый ученый, хирург и человек, Макс Вильмс, навсегда останется в сердцах его последователей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дурнов Л.А. Злокачественные опухоли почек у детей (Опухоль Вильмса). М.: Медицина, 1967. 169 с. [Durnov L.A. Malignant kidney tumors in children (Wilms Tumor). M.: Medicine, 1967. 169 p. (In Russ.)].
2. Самсонов В.А. Опухоли почек и почечных лоханок. М.: Медицина,

1970. 240 с. [Samsonov V.A. Tumors of the kidneys and renal pelvis. M.: Medicine, 1970. 240 p. (In Russ.)].
3. Дементьева Д.М., Безроднова С.М. Онкологические заболевания у детей в Ставропольском крае. Педиатр 2010;1(1):27–8. [Dementieva D.M., Bezrodnova S.M. Oncological diseases in chil-

- dren in the Stavropol Territory. *Pediatr = Pediatrician* 2010;1(1):27–8. (In Russ.)].
4. Переслегин И.А., Саркисян Ю.Х. Клиническая радиология. М.: Медицина, 1973. 360 с. [Pereslegin I.A., Sarkisyan Yu.Kh. Clinical Radiology. M.: Medicine, 1973. 360 p. (In Russ.)].

Детские гематологи-онкологи приняли участие в конференции «Медицина и качество – 2017»

4–5 декабря 2017 г. состоялась X Юбилейная все-российская научно-практическая конференция «Медицина и качество – 2017», в рамках которой состоялась сессия, посвященная качеству оказания онкологической помощи населению.

Председателями сессии стали президент Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО) академик РАН А.Г. Румянцев и президент Российского общества детских онкологов академик РАН В.Г. Поляков. В рамках сессии по детской гематологии-онкологии состоялось 3 выступления — профессор С.Р. Варфоломеева и М.Ю. Рыков рассказали о структуре организации онкологической помощи детям, а Д.В. Невзорова представила информацию о паллиативной помощи пациентам в возрасте до 18 лет.

Очень символично, что несмотря на ряд проблем, озвученных в докладах, служба помощи детям с онкологическими заболеваниями находится в развитии. Особое внимание в сообщениях было уделено развитию службы в рамках национальных центров — это

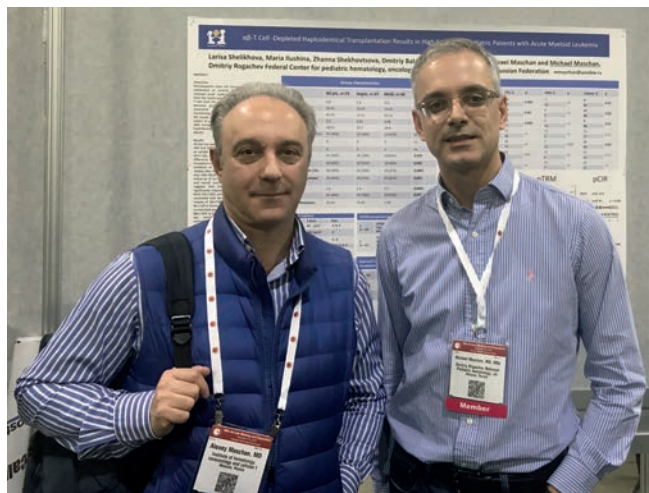
работа с регионами, оформление совместных договоров и другие виды деятельности. Доклад профессора С.Р. Варфоломеевой был разослан членам НОДГО.



Во время конференции
During the conference

Конгресс ASH – 2017

8–12 декабря 2017 г. в Атланте (США) завершился юбилейный 60-й Конгресс Американской ассоциации гематологии (American Society of Hematology, ASH). Детские гематологи-онкологи А.А. Масчан, М.А. Масчан, А.М. Попов, Л.Н. Шелихова и К.И. Киргизов представили на мероприятии постерные доклады. Большим успехом стало признание постера по минимальной резидуальной болезни от совместной группы из России и Белоруссии (докладчик — А.М. Попов) одним из победителей конкурса на лучший постерный доклад.



На постерной сессии Конгресса ASH
At the poster session of ASH Congress

На Первом медицинском канале завершилась Школа непрерывного медицинского образования по неонатальной онкологии

14 декабря 2017 г. состоялся завершающий теле-семинар в рамках Школы «Неонатальная онкология — новое направление в педиатрии», которая была посвящена плевропульмональной бластеме. Всего в рамках Школы состоялось 6 лекций, прослушав которые специалисты получили 6 баллов в системе непрерывного медицинского образования (НМО).

Руководителем Школы была профессор С.Р. Варфоломеева, которая прочла вступительную лекцию о важности этого раздела онкологии. Лекторами стали Д.Ю. Качанов, Т.В. Шаманская и молодые врачи отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В 2018 г. слушателей ждет Школа НМО, посвященная вопросам гемостаза.

Детские гематологи-онкологи стали победителями премии «Мы будем жить!»

4 февраля в Международный день борьбы с онкологическими заболеваниями состоялось вручение премии «Мы будем жить!», которая была организована Международным союзом пациентов совместно с Национальным обществом детских гематологов и онкологов и другими общественными организациями. В номинации «Волшебники в белых халатах» победу одержали Н.Е. Дунаева, А.В. Нечеснюк, Е.В. Скоробогатова и И.И. Спичак. Особое внимание на премии было уделено вопросам информирования об онкологических заболеваниях. Так, особо была отмечена номинация «О здоровье — честно», где победу одержали С.Р. Варфоломеева за книгу «Машка как символ веры» и И.Г. Краснополянская за постоянную работу по информированию о состоянии помощи детям и взрослым с онкологическими заболеваниями в «Российской газете».



Вручение премии

Awarding ceremony

Семинар по программе «Дальние регионы» в Вологде

20–21 декабря 2017 г. на базе БУЗ ВО «Вологодская областная детская клиническая больница (ВОДКБ)» состоялся семинар по программе «Дальние регионы» для специалистов из Вологодской области. Его проведение стало возможным благодаря совместной подготовительной работе Департамента здравоохранения Вологодской области (начальник — И.Н. Маклаков), НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, администрации ВОДКБ (главный врач — В.Г. Богатырев, заместитель главного врача — Г.В. Пантюхов, главная медицинская сестра — Н.С. Русанова), Национального общества детских гематологов и онколо-

гов (НОДГО), благотворительных фондов «Подари жизнь» и Константина Хабенского. В мероприятии приняли участие 80 специалистов из Вологодской области.

На настоящий момент население Вологодской области составляет 1,2 млн человек, в том числе 200 тыс. детей. Ежегодно в области регистрируется около 70 случаев детских гематологических, онкологических и иммунологических заболеваний. Помощь оказывается в Вологде на базе ВОДКБ и в Череповце (для жителей города) на базе БУЗ ВО «Череповецкая городская детская больница».



На семинаре в Вологде
At the seminar in Vologda

В ВОДКБ работает 30-коечное отделение детской онкологии, гематологии и химиотерапии (заведующая — Н.Е. Дунаева), где трудятся главный детский специалист онколог Н.Е. Дунаева и главный детский специалист гематолог Т.Л. Костюрина. Куратором как больницы, так и отделения является И.Н. Маклаков, который был главным врачом ВОДКБ в момент открытия детского отделения гематологии-онкологии в 2012 г. В этом году отделение отметило юбилей. Сама служба детской гематологии-онкологии Вологодской области насчитывает более 40 лет истории, о чем мы расскажем в одном из ближайших номеров

РЖДГиО. Особо необходимо отметить, что отделение ВОДКБ является одним из наиболее продвинутых в Северо-Западном федеральном округе и имеет хорошее оснащение. Пациенты Вологодской области имеют возможность выполнить компьютерную и магнитно-резонансную томографии, получить хирургическую помощь при солидных новообразованиях и гемопатиях.

В начале семинара состоялся уже традиционный круглый стол под председательством руководителя Департамента здравоохранения Вологодской области И.Н. Маклакова. В его рамках были намечены пути дальнейшего развития службы, где ключевым пунктом стало создание межрегионального центра на базе ВОДКБ и подписание трехстороннего договора между НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НОДГО и Вологодской областью.

Сам семинар был аккредитован в системе непрерывного медицинского образования. В зале в течение 2 дней присутствовали около 80 слушателей, свои лекции прочитали А.И. Карачунский, С.Р. Варфоломеева, Н.С. Сметанина, А.Ю. Щербина, Н.В. Мякова, Н.С. Грачёв, К.И. Киргизов и А.В. Пшонкин. Помимо лекций состоялось очень плодотворное обсуждение возможностей совместной работы с хирургами (Н.С. Грачёв) и специалистами по паллиативной медицине (А.В. Пшонкин). По-прежнему крайне важным для нас остается работа со средствами массовой информации (СМИ). Представители СМИ Вологды проявили к семинару большой интерес.

Отзыв о семинаре исполнительного директора НОДГО С.Р. Варфоломеевой и ответственного секретаря НОДГО К.И. Киргизова:

«Вологодская областная детская клиническая больница — одно из учреждений помощи детям, где врачи и администрация больницы совместно с руководством региона делают все возможное, чтобы улучшить результаты лечения. Клиника принимает участие в мультицентровых исследованиях и имеет хорошее лекарственное обеспечение. Особо необходимо отметить то, что при необходимости пациента могут госпитализировать сразу после приема врача-детского онколога или гема-

толога. Учитывая размеры региона, в Вологодской области активно работает санитарная авиация (доступны вертолеты и самолеты). Само отделение, которое было открыто 5 лет назад в новом здании ВОДКБ, поражает не только простором, но и вниманием к деталям. Это выражается не только в оформлении отделения (для которого специально приглашали художника), но и в условиях нахождения пациентов и проведения манипуляций. Мы были рады увидеть, что рядом с опытными врачами растут и молодые кадры. Вологодские коллеги помнят и чтят свою историю, и этому будет посвящен материал в рубрике «Наша история» в ближайшем номере нашего журнала!».

ПОЛНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ТЕХНОЛОГИИ КЛИНИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ В ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ



МАКСИМУМ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ДЛЯ ВЫБОРА

ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ

- системы «всё-в-одном»
- жировые эмульсии
- растворы кристаллических аминокислот

ЭНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ

- готовые к применению стандартные и специализированные жидкие смеси для зондового питания
- наиболее полная линейка смесей для дополнительного перорального питания методом сипинга

ОБОРУДОВАНИЕ И РАСХОДНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

- инфузионная техника
- системы для введения парентерального и энтерального питания
- полиуретановые зонды длительного стояния

ПРЕИМУЩЕСТВА ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ЭНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ НУТРИКОМП

- Помогает снизить потерю веса, быстрее восстановить силы и получить наилучшие результаты от проведенной терапии
- Снижает тяжесть и количество осложнений после перенесенного лечения
- Позволяет употреблять смеси через трубочку при поражении слизистой полости рта
- Большое разнообразие сладких и несладких вкусов позволяет сделать оптимальный выбор при индивидуальных предпочтениях и обеспечить регулярное употребление рекомендованного количества смеси



*Рекомбинантные
технологии
для полноценной жизни*

Иннонафактор

(нонаког альфа)

Регистрационный номер: ЛП-002662 от 20.10.2014

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.

АО «ГЕНЕРИУМ», г. Москва, ул. Тестовская, д. 10, офис 726
Тел./факс: +7(495) 988-47-94.
www.generium.ru