

Российский журнал ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ и ОНКОЛОГИИ



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

Том 6
Vol. 6
№ 2

2019

Издается с 2014 года

В НОМЕРЕ:

Оригинальные исследования
и обзоры литературы
Original studies
and literature reviews

Клинические наблюдения
Clinical cases

Страничка медицинской сестры
Page of the nurse

Новости нашего сообщества
News of our community



25-27.04.2019 г.

ДЕСЯТЫЙ КОНГРЕСС

НОДГО

НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГЕМАТОЛОГОВ И ОНКОЛОГОВ
National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists



Фото к материалу из рубрики «Наша история»

Компания является неотъемлемой частью отечественного высокотехнологичного вертикально-интегрированного холдинга «Фармэко».

Специализируется на дистрибуции лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинского оборудования.

КЛЮЧЕВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

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

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

В группе есть собственные научно-исследовательские лаборатории, «Фармэко» активно развивает R&D (от англ. research and development) – это структура внутри компании, которая занимается разработкой лекарственных средств, проведением доклинических, клинических исследований и регистрацией препаратов.

ЛОГИСТИЧЕСКИЕ И СКЛАДСКИЕ УСЛУГИ

Оказываем полный комплекс профессиональных логистических и складских услуг для фармацевтических производителей, дистрибьюторов и аптечных сетей. Поставка продукции осуществляется с нашего основного склада в г. Подольск.

Современное складское оборудование обеспечивает круглосуточный контроль и автоматическую диспетчеризацию всех параметров, позволяя соблюдать самые сложные условия хранения продукции.

 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.

ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал



НОДГО

Российский журнал 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 Российской детской клинической больницы ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ответственный секретарь Национального общества детских гематологов и онкологов (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

О С Н О В А Н В 2 0 1 4 Г .

Издатель:

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

Руководитель проекта В.А. Клюковкин

E-mail: vak@nodgo.org

Заведующая редакцией Т.В. Клюковкина

E-mail: tvk@nodgo.org

Корректор В.Д. Морозова

Подписка на журнал

E-mail: podpiska@nodgo.org

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС 77-57084 от 03 марта 2014 г.
© РОО НОДГО, 2019

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.
2019. Том 6. № 2. 1—100.

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 93505

Отпечатано в типографии

ООО «Графика»

Тираж 3000 экз.

Том 6
№ 2
2019

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Атауллаханов Фазил Иноятович, д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, профессор ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», заведующий отделом биофизики и системной биофизики 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 онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

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

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

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

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

Казарян (Шарапова) Гузель Рафаиловна, заведующая детским онкологическим отделением БУ ХМАО — Югры «Нижневартовская окружная клиническая детская больница» (Нижневартовск, 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 Валериевна, д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Новичкова Галина Анатольевна, д.м.н., профессор, генеральный 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, президент ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, главный внештатный детский специалист онколог-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 Российской детской клинической больницы ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

Юдина Наталья Борисовна, к.м.н., заведующая онкогематологическим отделением химиотерапии БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1», главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Воронежской области (Воронеж, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Виллих Норман, профессор Университетской клиники (Мюнстер, Германия)

Хенце Пюнтер, 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, президент фонда SAGA HIMAT (Япония)

Родригес-Галиндо Карлос, исполнительный вице-президент Детского 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.



NSPHO

quarterly scientific-and-practical peer-reviewed journal

Russian Journal 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., *Dr. of Sci. (Med.), 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., *Cand. of Sci. (Med.), 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 of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Executive Secretary of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (Moscow, Russia)*

EXECUTIVE SECRETARY

Shamanskaya Tatyana V., *Cand. of Sci. (Med.), 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, 2019

Manuscripts should be presented to:

1 Samoy 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)

Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology
2019. Vol. 6. № 2. 1–100.

Subscription index in the "Russian Press" catalogue – 93505

Printed in JSC "Graphica"
Circulation: 3,000 copies

Vol. 6
№ 2
2019

EDITORIAL BOARD

Ataullakhanov Fazoil I., Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Corresponding Members of the Russian Academy of Sciences, Scientific 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., Dr. of Sci. (Med.), 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., Dr. of Sci. (Med.), 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., Dr. of Sci. (Med.), 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, Chief Freelance Pediatric Oncologists and Hematologists 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)

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

Kachanov Denis Yu., Dr. of Sci. (Med.), 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., Cand. of Sci. (Med.), 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., Dr. of Sci. (Med.), 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., Dr. of Sci. (Med.), 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., Cand. of Sci. (Med.), Head of the Regional Children's Oncohematological Center of the "Regional Children's Clinical Hospital № 1" (Vladivostok, Russia)

Myakova Natalya V., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Medical Officer at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Novichkova Galina A., Dr. of Sci. (Med.), Professor, General 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., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, President of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Chief Freelance Pediatric Oncologist and Hematologist of the 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., Dr. of Sci. (Med.), 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., Dr. of Sci. (Med.), Head of Bone Marrow Transplantation Department at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Tutelyan Alexey V., Dr. of Sci. (Med.), 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., Cand. of Sci. (Med.), 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., Dr. of Sci. (Med.), 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)

Yudina Natalia B., Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Oncohematology of Chemical Therapy at Voronezh Regional Children Clinical Hospital № 1, Chief Freelance Pediatric Oncologist and Hematologist of the Voronezh region (Voronezh, Russia)

FOREIGN EDITORS

Willich Norman, Professor, Munster University Clinic (Germany)

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, President SAGA HIMAT Foundation (Heavy Carbon Ion Beam Radiation Cancer Therapy Center) (Japan)

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

Беззаботная жизнь под надежной защитой

ГЕМЛИБРА показана при гемофилии А с ингибиторами к фактору VIII¹:

- в качестве рутинной профилактики для предотвращения или снижения частоты кровотечений
- для всех возрастных групп

ПОДКОЖНАЯ ИНЪЕКЦИЯ ОДИН РАЗ В НЕДЕЛЮ

УВЕРЕННОСТЬ КАЖДЫЙ ДЕНЬ

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГЕМЛИБРА. Торговое наименование: ГЕМЛИБРА. Международное непатентованное наименование: эмицизумаб. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Показания к применению: гемофилия А (наследственный дефицит фактора VIII) с ингибиторами фактора VIII в качестве рутинной профилактики для предотвращения или снижения частоты кровотечений. Противопоказания: гиперчувствительность к эмицизумабу или к любому вспомогательному веществу в анамнезе, беременность и период грудного вскармливания (эффективность и безопасность применения не изучались). С осторожностью: нарушение функции почек средней и тяжелой степени, нарушение функции печени тяжелой степени. Способ применения и дозы: терапию следует начинать под наблюдением врача, имеющего опыт в лечении гемофилии и/или нарушений свертываемости крови. Лечение препаратами с шунтирующим механизмом действия (bypassing agents) следует прекратить за день до начала терапии препаратом ГЕМЛИБРА. Рекомендуемая доза составляет 3 мг/кг один раз в неделю в течение первых 4-х недель, затем 1.5 мг/кг один раз в неделю, подкожно. Побочное действие. Профиль безопасности оценен исходя из объединенных данных клинических исследований профилактики препаратом ГЕМЛИБРА у взрослых (≥18 лет), подростков (от ≥12 лет – до <18 лет), детей (от ≥2 лет – до <12 лет) и младенцев (от 1 месяца до <2 лет) мужского пола с гемофилией А. Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто (≥10%), часто (≥1% и <10%), нечасто (≥0.1% и <1%). Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто – тромбоз кавернозного синуса. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – тромбоцитическая микроангиопатия. Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль. Нарушения со стороны сосудов: нечасто – тромбофлебит поверхностных вен. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диарея. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – некроз кожи. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто – артралгия; часто – миалгия. Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – реакции в месте введения; часто – пирексия. В клинических исследованиях очень часто наблюдались реакции в месте введения, которые были несерьезными и, как правило, легкой и средней степени тяжести. Большинство разрешили без лечения. Наиболее часто сообщаемыми симптомами были эритема в месте введения (7.4%), зуд в месте введения (5.3%) и боль в месте введения (5.3%). Наиболее серьезными нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях препарата ГЕМЛИБРА, были тромбоцитическая микроангиопатия (ТМА) и тромбоцитические явления, в том числе тромбоз кавернозного синуса и тромбофлебит поверхностных вен с одновременным некрозом кожи. Особые указания. Тромбоцитическая микроангиопатия, связанная с применением препарата ГЕМЛИБРА и активированного концентрата протромбинового комплекса (акПК). В клиническом исследовании сообщалось о явлениях ТМА у пациентов, получавших профилактику препаратом ГЕМЛИБРА, при введении средней кумулятивной дозы акПК >100 Ед/кг/24 ч в течение ≥24 ч. За пациентами, одновременно получающими профилактику препаратом ГЕМЛИБРА и акПК, следует наблюдать на предмет развития ТМА. Лечащий врач должен немедленно отменить акПК и прервать терапию препаратом ГЕМЛИБРА при возникновении клинических симптомов и/или лабораторных показателей, соответствующих ТМА, и провести лечение в соответствии с клиническими показаниями. После полного разрешения ТМА лечащий врач и пациент/лицо, осуществляющее уход за пациентом, должны оценить соотношение пользы и риска возобновления профилактики препаратом ГЕМЛИБРА на индивидуальной основе. В случае если пациенту, получающему профилактику препаратом ГЕМЛИБРА, показан препарат

шунтирующего действия, см. ниже рекомендации по дозированию препаратов шунтирующего действия (подраздел «Рекомендации по применению препаратов шунтирующего действия у пациентов, получающих профилактику препаратом ГЕМЛИБРА»). Тромбоз кавернозного синуса, связанный с применением препарата ГЕМЛИБРА и активированного концентрата протромбинового комплекса (акПК). В клиническом исследовании сообщалось о случаях развития тромбоцитических явлений у пациентов, получавших профилактику препаратом ГЕМЛИБРА, при введении средней кумулятивной дозы акПК >100 Ед/кг/24 ч в течение ≥24 ч. Ни в одном из случаев не потребовалось проведения антикоагулянтной терапии, что не характерно для обычной тактики лечения тромбоцитических явлений. Признаки улучшения состояния пациентов или разрешения явлений наблюдались после отмены акПК. За пациентами, одновременно получающими профилактику препаратом ГЕМЛИБРА и акПК, следует наблюдать на предмет развития тромбозов. Лечащий врач должен немедленно отменить акПК и прервать терапию препаратом ГЕМЛИБРА при возникновении клинических симптомов, получении данных визуализирующих исследований и/или лабораторных показателей, соответствующих тромбоцитическим явлениям, и провести лечение в соответствии с клиническими показаниями. После полного разрешения тромбоцитического явления лечащий врач и пациент/лицо, осуществляющее уход за пациентом, должны оценить соотношение пользы и риска возобновления профилактики препаратом ГЕМЛИБРА на индивидуальной основе. В случае если пациенту, получающему профилактику препаратом ГЕМЛИБРА, показан препарат шунтирующего действия, см. приведенные ниже рекомендации по дозированию препаратов шунтирующего действия. Рекомендации по применению препаратов шунтирующего действия у пациентов, получающих профилактику препаратом ГЕМЛИБРА. Лечение препаратами шунтирующего действия следует отменить за день до начала терапии препаратом ГЕМЛИБРА. Препарат ГЕМЛИБРА повышает способность крови к свертыванию. Следовательно, необходимая доза препарата шунтирующего действия может быть ниже таковой, используемой при отсутствии профилактики препаратом ГЕМЛИБРА. Длительность лечения препаратами шунтирующего действия и их дозирование будут зависеть от локализации и объема кровотечения, а также от клинического состояния пациента. Применение акПК следует избегать, за исключением случаев, когда другие варианты лечения/альтернативные средства недоступны. Если пациенту, получающему профилактику препаратом ГЕМЛИБРА, показано применение акПК, начальная доза акПК не должна превышать 50 Ед/кг. Если кровотечение не удается остановить с помощью начальной дозы акПК до 50 Ед/кг, следует ввести дополнительные дозы акПК под руководством или наблюдением медицинского работника, а общая доза акПК не должна превышать 100 Ед/кг за первые 24 часа лечения. При рассмотрении вопроса о продолжении терапии акПК после введения максимальной дозы 100 Ед/кг в течение первых 24 часов лечащие врачи должны тщательно сопоставить риск развития ТМА и тромбозов и риск кровотечения. В клинических исследованиях не наблюдалось случаев ТМА или тромбоцитических явлений при использовании только активированного рекомбинантного человеческого фактора VII (rFVIIa) у пациентов, получавших профилактику препаратом ГЕМЛИБРА. Следует соблюдать данные указания по дозированию препарата шунтирующего действия как минимум в течение 6 месяцев после прекращения профилактики препаратом ГЕМЛИБРА. Претензии потребителей направлять в компанию ЗАО «Рош-Москва» по адресу: 107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, тел. (495) 229 29 99, факс (495) 229 79 99 или через форму обратной связи на сайте: www.roche.ru. Регистрационное удостоверение: ЛП-005110-151018. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата ГЕМЛИБРА.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГЕМЛИБРА, РУ ЛП-005110-151018.

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКЦИИ

Продолжаем объединять пространство Азии	10
---	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

О.В. Паина, Е.В. Семенова, И.В. Маркова, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев Современные представления о терапии острого лейкоза у детей до 1 года	11
Е.Б. Мачнева, В.В. Константинова, Ю.В. Скворцова, А.Е. Буря, Н.В. Сидорова, Л.В. Ольхова, А.В. Мезенцева, О.А. Филина, Е.А. Пристанскова, К.И. Киргизов, Е.В. Скоробогатова Результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом в Российской детской клинической больнице	20
Н.И. Зозуля, О.И. Яструбинецкая, С.С. Беляева, В.М. Потапова, И.Л. Давыдкин, И.В. Куртов, Т.В. Шелехова, Т.В. Евзерова, О.Г. Гладилина, О.Н. Щербинина, С.А. Волкова, А.С. Максимова, Н.В. Архипова, Н.Б. Есефьева, М.Г. Смелянская, В.З. Молостцова, Т.А. Казанкова, Е.Г. Кириллова, В.Г. Челнов, Т.И. Поспелова, Т.Н. Бабаева, А.Н. Мамаев, А.П. Момот, М.В. Косинова, Н.В. Щербакова, О.А. Лешина, А.С. Смирнова, Т.С. Короленко, А.А. Кучин, К.П. Новосёлов, Н.Б. Булиева, С.В. Морозов, Ф.Г. Перина, Н.Б. Косачева, Г.Ш. Сафуанова, Г.А. Галина, Н.Х. Янгурина, А.Р. Саитова, В.Э. Ботвиновский, М.А. Тимофеева, Е.В. Носкова, Н.И. Коняшина, Е.Э. Шиллер, А.М. Шустер, Д.А. Кудлай, А.Ю. Борозинец Результаты применения препарата Октофактор у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами гемофилии А (данные проспективного, многоцентрового, открытого, наблюдательного исследования)	30

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Н.И. Зозуля, В.М. Чернов, И.С. Тарасова, А.Г. Румянцев Нерешенные вопросы оказания медицинской помощи пациентам с ингибиторной формой гемофилии в России	48
Н.А. Андреева, А.Е. Друй, Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, С.Р. Варфоломеева ALK и нейробластома: от молекулярной генетики до клиники.	54
О.И. Щербенко, Э.В. Кумирова, О.С. Регентова «Жидкая биопсия» при опухолях мозга: состояние проблемы.	61

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

С.В. Каплунов, И.В. Иващенко, Г.Л. Снугур Внеорганный забрюшинный зрелый тератома у ребенка 12 лет	68
М.В. Борисевич, Т.В. Савицкая Мутация F359C гена BCR-ABL1 у подростка с хроническим миелоидным лейкозом. Случай из практики	72
Л.Р. Карасева, Л.П. Привалова, Е.Г. Новопольцева, В.В. Радовский Случай врожденного адренокортикального рака	76

СОДЕРЖАНИЕ

СТРАНИЧКА МЕДИЦИНСКОЙ СЕСТРЫ

<i>Д.В. Литвинов, Н.В. Мякова, Ю.А. Шифрин, О.В. Пименова</i> Стандартизация работы с противоопухолевыми и иммунобиологическими препаратами	80
--	----

ТЕ, КТО СИЛЬНЕЕ НАС

От редакции	82
Поздние эффекты со стороны эндокринной системы	83

НАША ИСТОРИЯ

<i>В.В. Лебедев, Е.И. Клещенко</i> Становление службы детской гематологии-онкологии в Краснодарском крае и ее деятельность в настоящее время	90
--	----

НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НОДГО

15 февраля — Международный день детей, больных раком	96
XXI Конгресс педиатров России	96
45-й Конгресс Европейской группы по трансплантации крови и костного мозга	97
Выездные мероприятия по контролю и развитию службы детской гематологии-онкологии в субъектах Российской Федерации	97
Окружной научно-образовательный семинар «Дальние регионы» для специалистов Сибирского федерального округа в Красноярске	98

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	99
------------------------------	----

CONTENTS

FROM EDITION

We continue to unite the space of Asia	10
--	----

ORIGINAL STUDIES

<i>O.V. Paina, E.V. Semenova, I.V. Markova, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasyev</i> Modern views on the treatment of acute leukemia in children under 1 year	11
<i>E.B. Machneva, V.V. Konstantinova, Yu.V. Skvortsova, A.E. Burya, N.V. Sidorova, L.V. Olkhova, A.V. Mezentsева, O.A. Filina, E.A. Pristanskova, K.I. Kirgizov, E.V. Skorobogatova</i> The results of hematopoietic stem cell transplantation in patients with juvenile myelomonocytic leukemia at the Russian Children's Clinical Hospital	20
<i>N.I. Zozulya, O.I. Yastrubinskaya, S.S. Belyaeva, V.M. Potapkova, I.L. Davydkin, I.V. Kurtov, T.V. Shelekhova, T.V. Evzerova, O.G. Gladilina, O.N. Shcherbinina, S.A. Volkova, A.S. Maksimova, N.V. Arkhipova, N.B. Esefiyeva, M.G. Smelyanskaya, V.Z. Molostvova, T.A. Kazankova, E.G. Kirillova, V.G. Chelnov, T.I. Pospelova, T.N. Babaeva, A.N. Mamaev, A.P. Momot, M.V. Kosinova, N.V. Shcherbakova, O.A. Leshina, A.S. Smirnova, T.S. Korolenko, A.A. Kuchin, K.P. Novoselov, N.B. Bulieva, S.V. Morozov, F.G. Perina, N.B. Kosacheva, G.Sh. Safuanova, G.A. Galina, N.Kh. Yanturina, A.R. Saitova, V.E. Botvinovskiy, M.A. Timofeeva, E.V. Noskova, N.I. Konyashina, E.E. Schiller, A.M. Shuster, D.A. Kudlay, A.Yu. Borozinets</i> The results of the use of Octofactor in patients with moderate and severe hemophilia A (data from a prospective, multicenter, open-label, observational study)	30

LITERATURE REVIEWS

<i>N.I. Zozulya, V.M. Chernov, I.S. Tarasova, A.G. Rumyantsev</i> Unsolved issues of providing medical care to patients with hemophilia with inhibitors in Russia	48
<i>N.A. Andreeva, A.E. Druy, T.V. Shamanskaya, D.Yu. Kachanov, S.R. Varfolomeeva</i> ALK and neuroblastoma: from molecular genetics to clinics	54
<i>O.I. Shcherbenko, E.V. Kumirova, O.S. Regentova</i> "Liquid biopsy" for brain tumors: state of problem	61

CLINICAL CASES

<i>S.V. Kaplunov, I.V. Ivashchenko, G.L. Snigur</i> Extraorgan retroperitoneal mature teratoma in a 12-year-old child	68
<i>M.V. Borisevich, T.V. Savitskaya</i> F359C mutation of the BCR-ABL1 gene in adolescent with chronic myeloid leukemia. Case report	72
<i>L.R. Karaseva, L.P. Privalova, E.G. Novopol'tseva, V.V. Radovsky</i> Case of congenital adrenocortical cancer	76

CONTENTS

PAGE OF THE NURSE

<i>D.V. Litvinov, N.V. Myakova, Yu.A. Shifrin, O.V. Pimenova</i> Standardization of work with antineoplastic and immunobiological preparations	80
---	----

THOSE WHO ARE STRONGER THAN US

From edition	82
Late effects of antitumor treatment on the endocrine system	83

OUR HISTORY

<i>V.V. Lebedev, E.I. Kleshchenko</i> Formation of the pediatric hematology-oncology service in the Krasnodar region and its current activities	90
---	----

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

February 15 – the International Childhood Cancer Day	96
XXI Congress of Pediatricians of Russia	96
45 th Congress of the European Society for Blood and Marrow Transplantation	97
Field event monitoring and development activities pediatric hematology-oncology services in the subjects of the Russian Federation	97
Regional educational seminar on the program “Remote regions” for specialists of Siberian Federal District in Krasnoyarsk	98

INFORMATION FOR AUTHORS	99
--------------------------------------	----

Продолжаем объединять пространство Азии

Одним из направлений международной работы Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО) является сотрудничество в рамках Азиатского подразделения Международного общества детской онкологии (SIOP Asia). Данная работа ведется в рамках развития детской гематологии-онкологии в странах Евразийского альянса детских онкологов (ЕврАДО) и совместной работы с рядом стран Азии (в частности, Вьетнамом), о чем РЖДГиО писал ранее.

Ведущим научным форумом в Азии является Конгресс SIOP Asia, который в 2016 г. проходил в Москве. В 2019 г. мероприятие состоялось 3–6 апреля в Абу-Даби (ОАЭ). Информация о компонентах научной программы будет опубликована в следующем номере журнала, а в рубрике «От редакции» мы хотим рассказать о важной миссии и успехе, с которым вернулись домой врачи-детские гематологи-онкологи России.

Впервые (за исключением форума в Москве) российская делегация была так широко представлена на Конгрессе и состояла из 15 человек: в работе приняли участие представители НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (г. Москва), НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой (г. Санкт-Петербург), НИИ ДОиГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (г. Москва), НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург), РНЦРР (г. Москва) и ГБУЗ КНПЦМП(о) (г. Санкт-Петербург).

Внимание к опыту Российской Федерации (РФ) в области организации и аспектов специализированной помощи в нашей стране было приковано как никогда. В научную программу вошли 2 пленарных доклада К.И. Киргизова, в том числе на сессии «Организация помощи детям с онкологическими заболеваниями в Азии». Эта сессия стала традиционной после Конгресса в Москве и на ней обсуждался прогресс, произошедший с момента последнего Конгресса. На сессии в этом году были отмечены ряд позитивных сдвигов — в РФ завершается объединение специальности, в Индии специалистам удалось сформировать единое общество детских гематологов-онкологов, а в Китае государство начало финансировать оказание медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями (на текущий момент в области острых лимфобластных лейкозов).

На устных сессиях по результатам отбора тезисов А.М. Сулейманова представила опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в области молекулярной диагностики воспалительной миофибробластической опухоли, А.Г. Геворгян рассказала об опыте НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в области трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток при рецидивах медуллобластом, а Т.В. Юхта прочла доклад об опыте высокодозной химиотерапии опухолей семейства саркомы Юинга, полученном в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Кроме того, специалистами из РФ были представлены 14 постерных докладов по диагностике и лечению различных форм злокачественных новообразований (ЗНО) у детей.

Одним из самых торжественных моментов Конгресса стала церемония закрытия, когда состоялось награждение лучших научных работ. Большим успехом стало награждение А.М. Сулеймановой за лучший тезис от молодого ученого, а В.В. Емцова заняла 1-е место среди постерных докладов за работу по анализу результатов лечения диффузных глиом ствола у детей.

Одним из важнейших аспектов Конгресса стало обсуждение проектов SIOP Asia на генеральной ассамблее сообщества. В рамках данной встречи был отмечен опыт по формированию сообщества специалистов в странах Содружества Независимых Государств, группы ЕврАДО. Коллеги из стран Азии высоко оценили подход в определении 5 приоритетных направлений ЕврАДО (организация здравоохранения, регистры, образование врачей, развитие паллиативной помощи и службы медицинских сестер в детской онкологии) и рекомендовали использовать подобный вариант взаимодействия и в других странах континента. Кроме того, было принято решение о продолжении работы над каталогом обществ и пациентских организаций в области детской онкологии Азии, создание которого в 2015 г. было предложено профессором С.Р. Варфоломеевой. На 2020 г. планируется очередное обновление информации в каталоге.

Работа НОДГО и ЕврАДО стала для детских онкологов Азии примером единого подхода к развитию помощи детям со ЗНО, подобный подход наши коллеги продолжают развивать в своих странах и на континенте в целом. Очередная встреча Азиатской группы состоится на Конгрессе SIOP в г. Лионе (Франция) в октябре 2019 г.



Делегаты из России на Конгрессе SIOP Asia — 2019 с президентом форума Е. Алишамси
Delegates from Russia at the SIOP Asia Congress — 2019 with Forum President E. Alshamsi

Современные представления о терапии острого лейкоза у детей до 1 года

О.В. Паина, Е.В. Семенова, И.В. Маркова, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев

Научно-исследовательский институт детской гематологии, онкологии 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. Рентгена, 12

Контактные данные: Олеся Владимировна Паина paina@mail.ru

Острый лейкоз у детей до 1 года имеет особенности клинических проявлений по сравнению с заболеваниями, возникающими в более старших возрастных группах. Прогностическое значение острого лимфобластного (ОЛЛ) и острого миелоидного лейкозов у детей до 1 года различно. У младенцев с ОЛЛ отмечается наличие дополнительных независимых факторов риска, усугубляющих прогноз. Клинические исследования в области младенческого острого лейкоза развиваются, внося существенный вклад в понимание биологии онкогенеза и терапии. Выполнено сравнение терапии различных исследовательских групп: POG, CCG, COG (США), JPLSG (Япония), Interfant (BFM, исследователи из Новой Зеландии, Австралии и США). Различия в выводах исследовательских работ привели к расхождению в отношении роли аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в современных протоколах для младенцев. В НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой 10-летняя общая выживаемость (ОВ) после алло-ТГСК в группе детей с младенческим лейкозом высокой группы риска составила 55 %, в группе больных с перестройкой гена MLL – 53 % против 59 % без его вовлечения. Результаты алло-ТГСК зависели от стадии заболевания в момент ее проведения, в I–II полной ремиссии (ПР) 5-летняя ОВ составила 79 % (n = 35), в III–IV ПР или прогрессии – 16 % (n = 20).

Ключевые слова: дети, младенческие острые лейкозы, химиотерапия, трансплантация костного мозга

Для цитирования: Паина О.В., Семенова Е.В., Маркова И.В., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Современные представления о терапии острого лейкоза у детей до 1 года. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(2):11–9.

Modern views on the treatment of acute leukemia in children under 1 year

O.V. Paina, E.V. Semenova, I.V. Markova, 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; 12 Rentgena St., Saint Petersburg, 197022, Russia

Acute leukemias in children aged under 1 year has different clinical manifestations as compared to patients of older age groups. The prognostic values of ALL and AML in children under 1 year are different. In ALL there are additional independent risk factors which worsen the prognosis. Clinical researches in the field of infant acute leukemia is still under develop and making a significant contribution to the understanding of the biology of leukemogenesis and therapy. The results of therapy in different research groups were comprised: POG, CCG, COG (USA), JPLSG (Japan), Interfant (BFM, researchers from New Zealand, Australia and the USA). The difference of the results led to discrepancy regarding the role of allo-HSCT in the infants treatment. In Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, the 10-year OS after allo-HSCT in the pediatric group with high-risk infant leukemias was 55 %, in the group of patients with restructuring of the MLL gene – 53 % versus 59 % without MLL gene. The results of allo-HSCT depended on the disease stage at the time of treatment, in I–II CR 5-year OS was 79 % (n = 35), in III–IV CR or progression – 16 % (n = 20).

Key words: children, infant acute leukemia, chemotherapy, bone marrow transplantation

For citation: Paina O.V., Semenova E.V., Markova I.V., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B.V. Modern views on the treatment of acute leukemia in children under 1 year. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(2):11–9.

Информация об авторах

О.В. Паина: к.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга для детей № 1 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: paina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7263-4326>

Е.В. Семенова: д.м.н., профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: alena-semenova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5077-9225>

И.В. Маркова: заместитель директора по связям с общественностью НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, e-mail: markov.i@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5861-7319>

Л.С. Зубаровская: д.м.н., профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

Б.В. Афанасьев: д.м.н., профессор, директор НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, e-mail: bmt-director@lspbmgmu.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1235-4530>

Information about the authors

O.V. Paina: Cand. of Sci. (Med.), Head of the 1st Pediatric Transplant Department at Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: paina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7263-4326>

E.V. Semenova: Dr. of Sci. (Med.), Professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair of I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: alena-semenova@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0001-5077-9225
I.V. Markova: Deputy Director of public relations of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, e-mail: markov.i@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-5861-7319
L.S. Zubarovskaya: Dr. of Sci. (Med.), Professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair of I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru; http://orcid.org/0000-0003-2594-7703
B.V. Afanasyev: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Head of Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair at I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, e-mail: bmt-director@lspbmu.ru; http://orcid.org/0000-0002-1235-4530

Вклад авторов

О.В. Паина: обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи
 Е.В. Семенова: обзор публикаций по теме статьи, сбор материала и анализ полученных данных, подготовка списка литературы
 И.В. Маркова: сбор материала и анализ полученных данных
 Л.С. Зубаровская: анализ научного материала, разработка дизайна статьи, литературное редактирование, составление резюме
 Б.В. Афанасьев: анализ полученных данных, разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

O.V. Paina: review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the manuscript
E.V. Semenova: review of publications on the topic of the article, data collection, analysis of the data obtaining, preparation of a list of references
I.V. Markova: data collection, analysis of the data obtaining
L.S. Zubarovskaya: analysis of scientific material, design development of the article, scientific edition of the article, composing a resume
B.V. Afanasyev: analysis of scientific material, design development of the article, scientific edition of the article

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Острый лейкоз (ОЛ) у детей до 1 года имеет особенности клинических проявлений по сравнению с заболеваниями, возникающими в более старших возрастных группах [1]. Термин «младенческий лейкоз» включает варианты ОЛ, диагноз которых установлен в первые 12 месяцев жизни, среди них острый лимфобластный (ОЛЛ) и все подтипы острых миелоидных (ОМЛ) лейкозов. Средняя частота встречаемости «младенческих лейкозов» в США составляет 41 случай на 1 млн новорожденных в год. Частота встречаемости ОЛЛ у младенцев значительно ниже, чем у детей в возрасте от 1 года до 14 лет, и примерно такая же, как у подростков. Напротив, заболеваемость ОМЛ у младенцев примерно в 2 раза выше, чем у детей старшего возраста и подростков. Соотношение ОЛЛ/ОМЛ составляет около 60 % и 40 % соответственно. Замечено, что девочки имеют более высокий риск развития младенческой лейкемии, чем мальчики, но более низкий риск развития острой лейкемии после первого года [2].

Особенности биологии и клинических проявлений

Кроветворение плода возникает из гемогенного эндотелия аорто-гонадо-мезонефральной области эмбриона с последующей колонизацией печени, селезенки и, в конечном итоге, к 12-й неделе — костного мозга (КМ). Становление кроветворения связано с активной пролиферацией субпопуляций гемопоэтической стволовой клетки (ГСК) и клеток-предшественников различных линий, делая их чувствительными к онкогенной трансформации путем повреждения ДНК. Хотя этиология ОЛ у детей до 1 года остается неясной, не вызывает сомнения, что их возникновение, как правило, происходит *in utero*,

в большой степени связано с наличием генов предрасположенности, а также лейкозогенным экзогенным воздействием. По сравнению с детьми старшего возраста, дети до 1 года, как правило, имеют более агрессивное течение ОЛ, с частой встречаемостью инициального гиперлейкоцитоза, гепатоспленомегалией, вовлечением центральной нервной системы (ЦНС), инфильтрацией кожи и других экстрамедуллярных очагов [2, 3].

Прогностическое значение ОЛЛ и ОМЛ у детей до 1 года различно. При ОЛЛ у младенцев выживаемость намного хуже, чем у детей старшего возраста. Четырехлетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) в группе Interfant-99, крупнейшем исследовании ОЛЛ у детей до года на сегодняшний день, составила 47 % [4], в то время как результаты лечения ОЛЛ у детей старшего года демонстрируют бессобытийную выживаемость (БСВ) на уровне 85 % [5, 6]. И наоборот, результаты лечения младенческого ОМЛ сопоставимы с группой старшего возраста [2], несмотря на то, что младенцы с ОМЛ имеют клинические характеристики, отличающиеся от таковых у детей старшего возраста, включая более высокую частоту острого монобластного, миеломонобластного и мегакариобластного лейкозов — (50 % и 20 % для М4/М5 и М7 соответственно).

У младенцев с ОЛЛ отмечается наличие дополнительных независимых факторов риска, усугубляющих прогноз: возраст младше 6 месяцев, гиперлейкоцитоз в дебюте заболевания и отсутствие ответа на терапию глюкокортикостероидами в первые 7 дней лечения (профаза протокола лечения) [4]. Плохой ответ на дексаметазоновую профазу значительно чаще встречается у младенцев, чем у детей старшего возраста с ОЛЛ, что предполагает более химиорезистентное течение ОЛЛ в младенческом возрасте. В исследова-

ниях, проведенных *in vitro*, показана более высокая устойчивость бластных клеток младенцев с ОЛЛ к кортикостероидам и аспарагиназе [7].

Наиболее часто ОЛЛ у младенцев характеризуется цитогенетически сбалансированными хромосомными транслокациями, включающими смешанный ген лейкемии (“mixed lineage leukemia”, *MLL*) на хромосоме 11q23. Рearанжировки *MLL* (*MLL*-г) встречаются до 5 % случаев при ОЛЛ у всех возрастных групп детей [8], с преобладанием от 70 до 80 % при младенческом ОЛЛ [3, 4]. *MLL*-г при ОМЛ встречается у детей в 15–20 % наблюдений, и наиболее распространена в группе младенческого лейкоза — 50 % [9].

Перестройка гена *MLL* приводит к слиянию N-конца гена *MLL* с C-концом гена-партнера. В настоящее время выявлены более 80 различных генов партнеров *MLL* [10]. При младенческом ОЛЛ 4 гена-партнера составляют 93 % случаев: *AF4* (49 %), *ENL* (22 %), *AF9* (17 %) и *AF10* (5 %). Наиболее часто встречающиеся гены-партнеры при ОМЛ у детей до года, составляющие 66 % наблюдений: *AF9* (22 %), *AF10* (27 %) и *ELL* (17 %) [1]. В различных исследованиях было доказано (например, ретроспективный анализ неонатальных образцов и исследование конкордантности однояйцевых близнецов), что *MLL*-перестройки приобретаются в клетках-предшественниках гемопоэза внутриутробно, что приводит к быстрому прогрессированию и клиническим проявлениям ОЛ в младенческом возрасте [11, 12].

Иммунофенотипическая характеристика младенческих ОЛЛ и ОМЛ различна: ОЛЛ *MLL*-г-негативен по CD10 и зачастую по коэкспрессии одного или нескольких миелоидных антигенов, что указывает на то, что эти лейкозы возникают из незрелых лимфоидных предшественников [13]. *MLL*-г при ОМЛ ассоциируется с моноцитарной дифференцировкой [2].

Прогностическое значение реаранжировки гена *MLL*

Наличие *MLL*-г при ОЛ у новорожденных имеет различное прогностическое значение, существенно ухудшает результат при ОЛЛ в сравнении с ОМЛ. По результатам проведенного анализа лечения группы CCG-1953 (Children’s Cancer Group), 5-летняя БСВ для группы младенцев с *MLL*-г составила 34 % по сравнению с 60 % у младенцев, не имевших *MLL*-г [3]. По результатам исследовательского протокола Interfant-99 БСВ в группе больных с младенческим ОЛЛ и наличием *MLL*-г составила 37 % против 74 % без таковой [4]. По результатам анализа группы BFM протоколов лечения для младенческих ОМЛ BFM-98 и BFM-2004 БСВ составила в группе *MLL*-г 43 % и 52 % без его перестройки [2].

ОЛЛ с перестройкой гена *MLL* имеет неблагоприятный прогноз, коррелирует с более низкой общей выживаемостью (ОВ) и БСВ, что связано с общей рефрактерностью к терапии и тенденцией к ранним рецидивам. Эти данные вызывают необходимость создания новых программ терапии для рецидивирующего/реф-

рактерного ОЛЛ с *MLL*-г. *MLL*-г ОЛ характеризуются специфической экспрессией хондроитина сульфата протеогликана 4, также известного как нейрон-глиальный антиген 2 (neuron-glia antigen 2, NG2). Недавно было показано, что NG2 участвует в инвазии лейкозного клона и инфильтрации ЦНС при ОЛЛ [14].

MLL-г у младенцев с ОЛЛ характеризуется четко выраженным профилем экспрессии генов [15, 16]. Одна из характеристик — избыточная экспрессия *FLT3* [17]. Передача сигналов *FLT3* происходит в этих случаях либо активацией мутаций [18, 19], либо чаще аутокринной активацией коэкспрессируемым лигандом *FLT3* [20]. Ингибирование тирозинкиназы *FLT3* приводит к избирательному уничтожению этих клеток и последовательным образом обладает синергизмом с химиотерапией (ХТ) [20–22]. В исследованиях было показано, что гиперэкспрессия *FLT3* прогностически крайне неблагоприятна, особенно у детей до 1 года, страдающих ОЛЛ с *MLL*-г [23, 24]. Многоцентровое исследование COG (Children’s Oncology Group) AALL0631 является первым, которое включило новый молекулярно направленный агент (лестауртиниб) в терапию 1-й линии младенцев с *MLL*-г, страдающих ОЛЛ. По результатам проведенного исследования показана приемлемая переносимость препарата, однако статистически достоверной его эффективности в целях достижения ремиссии заболевания при добавлении к стандартной ХТ на этапе индукции получено не было [25–27]. Уменьшение интенсивности индукционной ХТ и усиление сопроводительной терапии значительно снизили индукционную смертность и частоту инфекционных осложнений, не уменьшая достижения частоты полной ремиссии (ПР) [27].

При ОМЛ с *MLL*-г бластные клетки у детей до года демонстрируют большую чувствительность к проводимой терапии и менее устойчивый бластный фенотип [7, 28]. Отмечается некоторое противоречие: относительно быстрое достижение ремиссии в индукционную фазу ХТ у детей до года с *MLL*-г и очень ранний рецидив в течение 1-го года терапии. По результатам Японской детской исследовательской группы по лейкемии/лимфоме (Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group, JPLSG), достижение повторной ремиссии практически невозможно, 5-летняя ОВ в этом случае не превышает 25 % [29].

Терапия острого лимфобластного лейкоза у детей до 1 года

Терапия ОЛЛ у детей до 1 года имеет принципиальные отличия по сравнению с протоколами, разработанными для старшей возрастной группы, что связано с установленным преимуществом гибридных схем на основе комбинации препаратов, применяемых при ОЛЛ и ОМЛ.

Исследовательская группа POG (Pediatric Oncology Group) выполнила первое исследование, посвященное младенческим лейкозам, — POG-8493, в которое

вошли 84 пациента, в период между 1984 и 1990 гг. Основу протокола составляла импульсная терапия химиопрепаратами, рассчитанными на вес пациента, с включением циклофосфида, винкристина, цитарабина и преднизона (СОАР), тенипозид и цитарабин. Несмотря на то, что показатель достижения ПР составлял 89,3 %, 19-летняя БСВ – 25,0 % и ОВ – 31,6 % неудовлетворительны, существенное влияние на эти показатели оказывал возраст на момент постановки диагноза – младше 9 месяцев [30, 31].

Протокол POG-8398 был разработан для устранения ранних рецидивов с интенсивной ранней консолидацией и попыткой предотвращения лекарственной устойчивости путем использования повторяющихся пар лекарств: средние дозы метотрексата и 6-меркаптопурина, даунорубин и цитарабин, а также тенипозид и цитарабин [32]. Ремиссия ОЛ была достигнута в 93,9 % случаев, но 5-летняя БСВ (17,7 %) и ОВ (36,4 %) оставались неудовлетворительными.

Последующее исследование – POG-9107 – было направлено на снижение частоты костномозговых рецидивов посредством ранней интенсификации, дополнительно оценивало постиндукционные ротационные циклы интенсивной ХТ, основанные на весе пациента, ХТ включала следующие препараты: высокие дозы цитарабина и даунорубина, внутривенное введение 6-меркаптопурина и метотрексата, этопозид и цитарабин. В период с 1991 по 1993 г. в исследование были включены 47 пациентов, страдающих младенческим ОЛ, ПР достигнута в 89,4 %, отмечалось улучшение 5-летней БСВ (31,9 %) и ОВ (40,2 %). Тройная интратекальная терапия использовалась в качестве профилактики вовлечения ЦНС во всех 3 исследованиях с низкой кумулятивной частотой изолированного ЦНС-рецидива (POG 8398/8493/9107) и составила 3,4 % в течение 10 лет.

У группы CCG первые исследования на младенцах были основаны на предшествующем пилотном анализе для пациентов с плохим прогнозом ОЛЛ CCG-192P, в котором участвовали 27 детей с 1982 по 1984 г. Это исследование последовало за ретроспективным анализом 115 младенцев, получавших лечение по предшествующим протоколам между 1972 и 1982 гг., которое выявило плохую 4-летнюю БСВ – 23 %, обусловленную рецидивами заболевания, но не чрезмерной токсичностью [33]. ПР в исследовательском протоколе CCG-192P после индукции была достигнута у 92,6 %, и никаких различий в токсичности не наблюдалось по сравнению с результатами лечения детей старшего возраста, получивших терапию по тому же протоколу.

В дальнейшем этой группой исследователей проводилась интенсификация лечения за счет профилактики ЦНС интратекальным введением химиопрепаратов и применением высокодозного метотрексата. Анализ объединенных данных обоих исследований выявил несколько прогностических факторов, связанных с плохим исходом, в том числе: возраст до 6 меся-

цев на момент постановки диагноза, с самым худшим исходом у детей до 3 месяцев; негативность по CD10; отсутствие морфологической ремиссии на 14-й день индукционной ХТ по КМ; лейкоцитоз, превышающий $50 \times 10^9/\text{л}$ на момент диагностики, и наличие *MLL*-г t(4;11). Также была проанализирована эффективность применения аллогенной трансплантации ГСК (алло-ТГСК) у детей, которая выполнялась от полностью совместимого или частично совместимого родственного или неродственного донора через 4 мес от начала ХТ.

Всего в период с 1996 по 2000 г. в продолженном протоколе CCG-1953 были зарегистрированы 115 детей. ПР по результатам исследования была достигнута у 82,5 % пациентов [34]. По сравнению с ранее проведенным исследованием CCG-1883, наблюдалось улучшение 5-летней БСВ (43,2 %) и БРВ (49,2 %), но немного ниже 5-летней ОВ (46,8 %) [35]. Результаты лечения существенно улучшились в группе детей, диагноз которым был установлен в возрасте младше 90 дней: БСВ – 41,7 % против 9,5 % и БРВ – 56,3 % против 11,1 %. Отмечена значительная разница в 5-летней БСВ в группе младенцев с *MLL*-г (33,6 %) и без вовлечения гена *MLL* (60,3 %), когда прогностические факторы рассматривались индивидуально; тем не менее негативность по CD10 была единственным независимым неблагоприятным прогностическим фактором, который идентифицировали [34, 35]. Ключевой находкой протокола CCG-1953 было то, что несмотря на меньшее количество рецидивов (20,9 % против 55,6 %), отсутствие изолированных рецидивов ЦНС [36] и поздних рецидивов, по сравнению с CCG-1883 [35], реже удавалось достичь ремиссии после индукционного блока ХТ, что было обусловлено преимущественно токсичностью проводимой ХТ и инфекционными осложнениями.

В следующем протоколе лечения (POG-9407) был предложен короткий интенсификационный период лечения (46 нед), основанный на 2 курсах метотрексата и 1 курсе циклофосфана/этопозид, из расчета на поверхность тела младенца, в качестве курса реинтенсификации в целях снижения частоты рецидивов. Впервые для категории больных с вовлечением гена *MLL* рассматривалась алло-ТГСК. В параллельных исследованиях CCG-1953 и POG-9407 алло-ТГСК получили 53 пациента с младенческим лейкозом и вовлечением гена *MLL*. У исследовательской группы CCG-1953 алло-ТГСК применялась как последующий этап лечения у младенцев с *MLL*-г, тогда как протокол POG-9407 рассматривал трансплантацию лишь как опцию. Медиана времени до трансплантации составила 4,5 мес от достижения I ремиссии. Пятилетние БСВ (48,8 %) и ОВ (53,1 %) были сопоставимы с контрольной группой из 47 детей с *MLL*-г, которые были включены в исследование, но не получали алло-ТГСК (5-летняя БСВ – 48,7 %, 5-летняя ОВ – 59,4 %), некоторые центры предпочитают расценивать полученные результаты не в пользу выполнения алло-ТГСК, особенно в рутинной практике [37].

Исследовательская группа COG продолжила работу группы POG и в период с 2001 по 2006 г. включила 141 младенца с младенческим лейкозом. Модификации были направлены на снижение токсичности и включали замещение и снижение относительной дозы глюкокортикостероидов во время индукции, реиндукции и консолидации (дексаметазон 10 мг/м² в день заменил преднизон 40 мг/м² в день) и замену непрерывного введения даунорубина короткими инфузиями. По сравнению с предыдущими исследованиями снижение ранней смертности (5,7 %) для всех возрастных групп было нивелировано значительным увеличением числа рецидивов (37,6 % по сравнению с 17,6 %) [30], что привело к неизменной 5-летней БСВ — 42,3 %.

Одно из последних — исследование COG AALL0631 (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00557193>) началось в 2008 г. и включает риск-адаптированную терапию на основе прогностических факторов, определенных в результате анализа 3 предыдущих исследований. Группа стандартного риска включала младенцев с ОЛ без *MLL*-г, в группу промежуточного риска отнесли больных с перестройкой гена *MLL* и возрастом на момент постановки диагноза старше 90 дней, пациенты группы высокого риска характеризовались наличием *MLL*-г и возрастом младше 90 дней на момент диагностики. Учитывая крайне высокую токсичность проводимой терапии, лечение было изменено, протокол приближен к Interfant-99 с редукцией всех доз химиопрепаратов у пациентов младше 7 дней на 25 % и четкими рекомендациями по сопроводительной терапии [38, 39]. Исследование AALL0631 — первое, включившее таргетный агент в терапию младенческого ОЛЛ. Пациенты с *MLL*-г в ходе протокола лечения получили терапию высокоселективным низкомолекулярным ингибитором FLT3 CEP-701 [27, 40]. У детей с ОЛЛ отмечается высокая экспрессия блястами белка FLT3, даже в отсутствии мутаций, активирующих FLT3, которые встречаются примерно у 20 % детей с *MLL*-г [18, 22, 41, 42].

В настоящее время существуют 3 крупные совместные группы, проводящие клинические исследования у детей с младенческими лейкозами: COG, JPLSG и Interfant. Ниже приведем результаты каждой из групп.

В группу COG в 2000 г. объединились несколько американских исследовательских центров. К числу групп, имеющих отношение к изучению лейкемии у детей, относятся CCG и POG, которые были первыми кооперативными группами, проводившими клинические исследования, затрагивающие вопросы диагностики и лечения ОЛЛ у детей.

JPLSG начала свою работу в 2003 г., объединив педиатрические исследовательские группы в Японии. Два последовательных протокола, MLL96 и MLL98, зарегистрировали 102 пациента с врожденным ОЛЛ в период с 1995 по 2001 г. [43–45]. Пациенты с *MLL*-г получили индукционную терапию и 3 курса

интенсификации, после чего им проводилась алло-ТГСК от полностью или частично совместимого по генам HLA-системы родственного донора, полностью совместимого неродственного донора или донора пуповинной крови. ПР была достигнута у 94,1 % пациентов с 5-летними БСВ и ОВ — 50,9 % и 60,5 % соответственно. Эти исследования были основополагающими для демонстрации преимуществ риск-адаптированной терапии в соответствии со статусом *MLL*, причем результаты были значительно лучше у пациентов без вовлечения гена *MLL*, 5-летние БСВ и ОВ — 95,5 % [46]. Результаты лечения младенческого ОЛЛ с перестройкой в гене *MLL* были следующими: ремиссия достигнута у 80 детей с *MLL*-г, что соответствовало 92,5 %, 5-летние БСВ и ОВ составляли 38,6 % и 50,8 % соответственно. В группе больных с вовлечением гена *MLL* 47 пациентов получили алло-ТГСК после достижения ремиссии. Медиана времени от достижения ремиссии до проведения трансплантации составила 4 мес [44].

Исследовательская группа Interfant — крупнейшая международная организация, которая осуществляет исследовательскую деятельность в области младенческих ОЛ с привлечением различных европейских исследовательских групп, в том числе BFM, ученых из Новой Зеландии, Австралии и США. Первое исследование этой группы включило 483 ребенка в период с 1999 по 2005 г. Протокол лечения основан на гибридной схеме, включающей элементы, используемые для лечения как ОЛЛ, так и ОМЛ, при одновременном сведении к минимуму использования антрациклинов и алкилирующих агентов [4, 47]. Основываясь на предыдущих исследованиях группы BFM, все младенцы получили 7-дневную профазу преднизолоном согласно стратификации риска: стандартная или высокая, обусловленная количеством опухолевых клеток на 8-й день терапии (< или > 1000 клеток/мл). Пациенты группы высокого риска рассматривались как кандидаты для алло-ТГСК после 2-й индукции при наличии доступного донора. Если донор был не доступен, продолжалось химиотерапевтическое лечение с включением цитарабина и этопозиды. ПР была достигнута у 93,9 % из 474 оцениваемых детей после индукционной терапии [4]. Пятилетние БСВ и ОВ составили 46,1 % и 55,2 % соответственно [47]. Независимые прогностические факторы, связанные с неблагоприятным исходом, включали наличие перестройки гена *MLL*, возраст младше 6 месяцев при постановке диагноза и плохой ответ на профазу преднизолоном с оценкой на 8-й день, негативность по CD10 и гиперлейкоцитоз > 300 × 10⁹/л при постановке диагноза.

Настоящее исследование Interfant-06 основывается на результатах предыдущего — Interfant-99. Стратификация на группы риска следующая: низкий — пациенты без *MLL*-г; высокий — больные с перестройкой гена *MLL*, гиперлейкоцитозом > 300 × 10⁹/л, возраст младше 6 месяцев на момент диагностики, плохой ответ на преднизолоновую профазу ко дню 8 от нача-

ла терапии; промежуточный риск — все другие случаи. Алло-ТГСК рассматривается в случае персистенции минимальной остаточной болезни (МОБ) в группе промежуточного риска и группе высокого риска после консолидации, беспрогрессирующая выживаемость (БПВ) и ОВ в этих группах пациентов после ХТ и алло-ТГСК представлены на рис. 1, 2. [47].

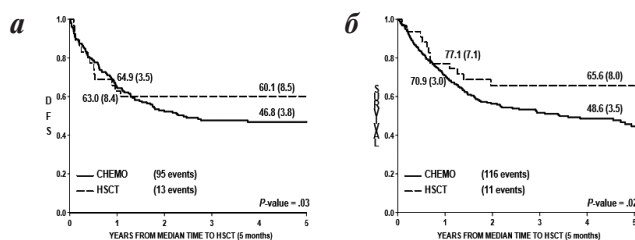


Рис. 1. БПВ (а) и ОВ (б) в группе высокого риска младенческого ОЛЛ (247 пациентов с вовлечением гена *MLL*) (ХТ против алло-ТГСК) [47]

Fig. 1. PFS (a) and OS (b) in the group of high-risk infant ALL (247 patients with the involvement of the *MLL* gene) (chemotherapy against allo-HSCT) [47]

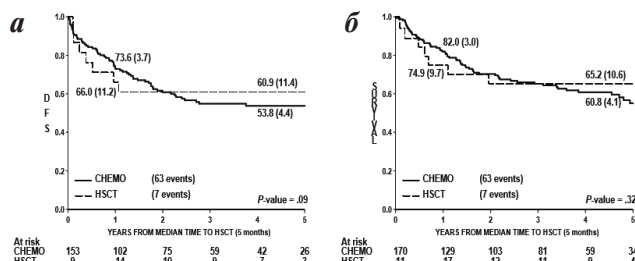


Рис. 2. БПВ (а) и ОВ (б) в группе промежуточного риска младенческого ОЛЛ (188 пациентов с вовлечением гена *MLL*) (ХТ против алло-ТГСК) [47]

Fig. 2. PFS (a) and OS (b) in the intermediate risk group infant ALL (188 patients with the involvement of the *MLL* gene) (chemotherapy against allo-HSCT) [47]

Терапия острого миелоидного лейкоза у детей до 1 года

В принципе терапия детей младшего возраста с ОМЛ не отличается от протоколов терапии детей старшего возраста. Ни использование интенсивной ХТ, ни право на алло-ТГСК не исключаются функциональными особенностями органов (легкие, печень, ЦНС) у детей младше 1 года. Однако различия в фармакокинетических и фармакодинамических профилях некоторых лекарственных препаратов (например, цитарабина) могут увеличить восприимчивость младенцев к развитию токсичности [48].

Токсичность

Еще одним сложным аспектом лечения новорожденных с ОЛ является повышенная частота токсических осложнений и присоединения инфекционных осложнений на фоне химиотерапевтического лечения. Это объясняется сложностью физиологических процессов, очень быстро претерпевающих изменения в течение первого года жизни (связывание лекарственных препаратов с помощью белков плазмы, активность цитохрома р450, особенности почечной

функции, незрелость иммунной системы и т. д.). Эти особенности необходимо учитывать при разработке протоколов химиотерапевтического лечения для детей до года. Например, в протоколе COG для младенцев с ОЛ Р9407 смертность от токсичности (в первую очередь инфекционная) в течение первых 90 дней лечения была зарегистрирована у 25 % из 68 пациентов. После того, как в исследование были внесены поправки — заменен преднизолон на дексаметазон, уменьшена доза даунорубина — ранняя смертность снизилась до 6 % у детей до года [49].

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Роль алло-ТГСК в группе больных с младенческим ОЛЛ и *MLL*-г в I ПР до сих пор остается неясной. В отличие от этого младенческий ОМЛ с вовлечением гена *MLL*, а также имеющий другие факторы высокого риска, лечится аналогично ОМЛ у детей с применением интенсивной ХТ, за которой следует алло-ТГСК [1]. По результатам японских исследователей, БСВ и ОВ при раннем применении алло-ТГСК у детей с ОЛ до года составили 43,2 % и 67,2 % соответственно, что значительно выше, чем у группы больных, получивших только химиотерапевтическое лечение [50].

В НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой проведен анализ результатов лечения пациентов с младенческим лейкозом, получивших алло-ТГСК. В исследование включены 55 пациентов с установленным диагнозом ОЛ до года (медиана возраста составила 6,5 мес, от 0 до 12 мес). В группе с ОЛЛ — 23 (42%) пациента, ОМЛ — 28 (51 %) больных, 4 (7 %) младенца с ОЛ со смешанным фенотипом. Перестройка гена *MLL* наблюдалась у 38 (69 %) пациентов. В исследуемой группе нормальный кариотип имели 14 (25 %) больных. Медиана времени от постановки диагноза до проведения алло-ТГСК составила 9 мес (от 1,5 до 33 мес) (таблица). Десятилетняя ОВ после алло-ТГСК в группе детей с младенческим лейкозом группы высокого риска составила 55 %, в группе больных с перестройкой гена *MLL* — 53 % против 59 % без его вовлечения. Результаты алло-ТГСК зависели от стадии заболевания в момент проведения, так в I–II ПР 5-летняя ОВ составила 79 % ($n = 35$), в III–IV ПР или прогрессии — 16 % ($n = 20$) (рис. 3).

Роль алло-ТГСК в I ремиссии младенческого лейкоза продолжает обсуждаться многими исследовательскими группами и трансплантационными центрами. Различия в выводах исследовательских работ привели к расхождениям между исследовательскими группами в отношении роли алло-ТГСК в современных протоколах для младенцев.

Обсуждение

Клинические исследования в области младенческого ОЛ развиваются, внося существенный вклад в понимание биологии онкогенеза и терапии. Однако,

Характеристика группы детей до 1 года с ОЛ, получивших алло-ТГСК
Characteristics of a group of children under 1 year old with acute leukemia who received allo-HSCT

Характеристика группы (возраст 0–12 месяцев, медиана – 6,5 мес) Characteristic group (age 0–12 months, median – 6.5 months)	Число больных Number of patients (n = 55)	%
Вариант ОЛ: Variant of acute leukemia:		
ОМЛ AML	28	51
ОЛЛ ALL	23	42
бифенотипический biphenotypic	4	7
Наличие MLL-r:		
да yes	38	69
нет no	17	31
Стадия на момент алло-ТГСК: Stage at the time allo-HSCT:		
I ремиссия ± МОБ remission I ± minimal residual disease	31	56
II ремиссия ± МОБ remission II ± minimal residual disease	4	7
III–IV ремиссия remission III–IV	2	4
резистентное течение, резистентность/ рецидив resistant current, resistance/relapse	18	33
Тип донора: Type of donor:		
неродственный unrelated	22	40
родственный совместимый related compatible	2	4
гаплоидентичный haploidentical	31	56
Режимы кондиционирования: Conditioning regimens:		
миелоаблативный myeloablative	37	68
со сниженной токсичностью with reduced toxicity	9	16
со сниженной интенсивностью with reduced intensity	9	16

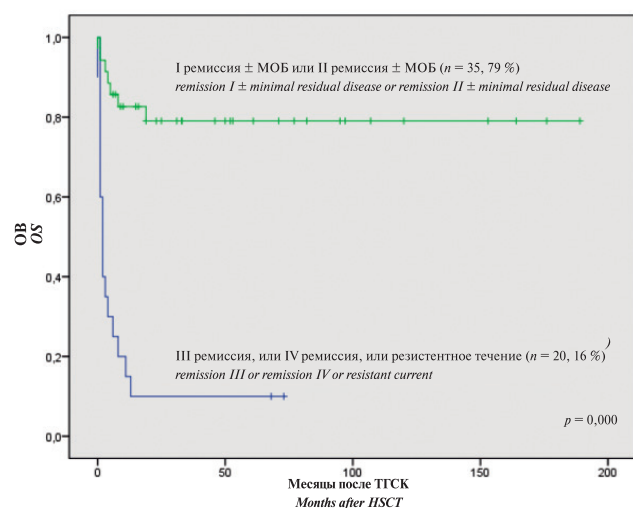


Рис. 3. ОВ детей до 1 года с ОЛ после алло-ТГСК в зависимости от стадии заболевания на момент трансплантации

Fig. 3. OS of children under 1 year old with acute leukemia after allo-HSCT, depending on the stage of the disease at the time of transplantation

несмотря на большой прогресс, произошедший за последнее десятилетие, выживаемость детей с младенческим ОЛЛ продолжает оставаться значительно ниже, чем у пациентов с ОМЛ и детей старшего возраста. Вероятно, мы приближаемся к пределу химиотерапевтического лечения, учитывая физиологические особенности младенческого возраста и прогрессивно нарастающую органотоксичность от проводимой ХТ, а точнее к необходимости рассматривать включение в протоколы лечения специфических и биспецифических моноклональных антител и ранней алло-ТГСК. В нашем исследовании показаны приемлемая трансплантационная летальность, удовлетворительные результаты ОВ. Основываясь на этом, возможно рекомендовать применение алло-ТГСК у пациентов, страдающих младенческим ОЛ. Интеграция новых молекулярных прогностических маркеров, определение роли алло-ТГСК в I ремиссии, стратегии лечения рецидивирующего/рефрактерного течения младенческого лейкоза, а также мониторинг и своевременное решение проблем, связанных с поздними эффектами лечения, требуют внимания в будущих исследованиях.

Выводы

Последние научные открытия, обусловленные технологическими достижениями, позволили выявить дополнительные молекулярные прогностические маркеры, новые мишени для разработки инновационных методов лечения. Недавно идентифицированные молекулярные маркеры как независимые предикторы плохого прогноза для ОЛЛ с MLL-г включают мутации RAS [51], низкую экспрессию FAS [52], отсутствие экспрессии HOXA [16], использованы генные классификаторы на основе профилирования экспрессии генов [15]. Ингибитор FLT3 CEP-701 стал первым новым агентом, исследованным в большом многоцентровом клиническом исследовании в качестве терапии для младенческого ОЛЛ с вовлечением гена MLL. Также описано применение гипометилирующих агентов у пациентов, страдающих младенческим лейкозом с MLL-г для следующих транслокаций (4;11), (11;19) и (9;11) [53–56]. Несколько исследований показали эффективность *in vitro* таких препаратов, как децитабин, зебуларин и 5-азацитидин [53–57], особенно у пациентов с транслокацией (4;11) [58]. Обсуждается подход к терапии младенческого ОЛЛ, негативного по CD10, связанный с эффективным апоптозом клеток при использовании ингибитора янус-киназы 3, WHI-P131 и ингибитора пан-янус-киназы [59]. Кроме того, в лечении детей с младенческим ОЛЛ, позитивным по CD19, положительный эффект может быть достигнут при использовании биспецифического моноклонального антитела — блинатумомаба, при экспрессии CD22 — инотузумаба. Однако на сегодняшний день четких рекомендаций по использованию этой группы препаратов не существует.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Brown P. Treatment of infant leukemias: challenge and promise. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:596–600. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.596.
- Howlader N., Noone A.M., Krapcho M., Miller D., Bishop K., Kosary C.L., Yu M., Ruhl J., Tatalovich Z., Mariotto A., Lewis D.R., Chen H.S., Feuer E.J., Cronin K.A. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010. Bethesda: National Cancer Institute, 2013.
- Creutzig U., Zimmermann M., Bourquin J.P., Dworzak M.N., Kremens B., Lehrnbecher T., von Neuhoff C., Sander A., von Stackelberg A., Schmid I., Stary J., Steinbach D., Vormoor J., Reinhardt D. Favorable outcome in infants with AML after intensive first- and second-line treatment: an AML-BFM study group report. *Leukemia* 2012;26(4):654–61. doi: 10.1038/leu.2011.267.
- Pieters R., Schrappe M., De Lorenzo P., Hann I., De Rossi G., Felice M., Hovi L., LeBlanc T., Szczepanski T., Ferster A., Janka G., Rubnitz J., Silverman L., Stary J., Campbell M., Li C.K., Mann G., Suppliah R., Biondi A., Vora A., Valsecchi M.G. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet* 2007;370(9583):240–50. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61126-X.
- Hunger S.P., Lu X., Devidas M., Camitta B.M., Gaynon P.S., Winick N.J., Reaman G.H., Carroll W.L. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2012;30(14):1663–9. doi: 10.1200/JCO.2011.37.8018.
- Pui C.H., Campana D., Pei D., Bowman W.P., Sandlund J.T., Kaste S.C., Ribeiro R.C., Rubnitz J.E., Raimondi S.C., Onciu M., Coustan-Smith E., Kun L.E., Jeha S., Cheng C., Howard S.C., Simmons V., Bayles A., Metzger M.L., Boyett J.M., Leung W., Handgretinger R., Downing J.R., Evans W.E., Relling M.V. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 2009;360(26):2730–41. doi: 10.1056/NEJMoa0900386.
- Ramakers-van Woerden N.L., Beverloo H.B., Veerman A.J., Camitta B.M., Loonen A.H., van Wering E.R., Slater R.M., Harbott J., den Boer M.L., Ludwig W.D., Haas O.A., Janka-Schaub G.E., Pieters R. *In vitro* drug-resistance profile in infant acute lymphoblastic leukemia in relation to age, *MLL* rearrangements and immunophenotype. *Leukemia* 2004;18(3):521–9. doi: 10.1038/sj.leu.2403253.
- Behm F.G., Raimondi S.C., Fredstedt J.L., Liu Q., Crist W.M., Downing J.R., Rivera G.K., Kersey J.H., Pui C.H. Rearrangement of the *MLL* gene confers a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia, regardless of presenting age. *Blood* 1996;87(7):2870–7. PMID: 8639906.
- Harrison C.J., Hills R.K., Moorman A.V., Grimwade D.J., Hann I., Webb D.K., Wheatley K., de Graaf S.S., van den Berg E., Burnett A.K., Gibson B.E. Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment trials AML 10 and 12. *J Clin Oncol* 2010;28(16):2674–81. doi: 10.1200/JCO.2009.24.8997.
- Meyer C., Burmeister T., Gröger D., Tsaur G., Fechina L., Renneville A., Sutton R., Venn N.C., Emerenciano M., Pombo-de-Oliveira M.S., Barbieri Blunck C., Almeida Lopes B., Zuna J., Trka J., Ballerini P., Lapillonne H., De Braekeleer M., Cazzaniga G., Corral Abascal L., van der Velden V.H.J., Delabesse E., Park T.S., Oh S.H., Silva M.L.M., Lund-Aho T., Juvonen V., Moore A.S., Heidenreich O., Vormoor J., Zerkalenkova E., Olshanskaya Y., Bueno C., Menendez P., Teigler-Schlegel A., Zur Stadt U., Lentjes J., Göhring G., Kustanovich A., Aleinikova O., Schäfer B.W., Kubetzko S., Madsen H.O., Gruhn B., Duarte X., Gameiro P., Lippert E., Bidet A., Cayula J.M., Clappier E., Alonso C.N., Zwaan C.M., van den Heuvel-Eibrink M.M., Izraeli S., Trakhtenbrot L., Archer P., Hancock J., Möricke A., Alten J., Schrappe M., Stanulla M., Strehl S., Attarbaschi A., Dworzak M., Haas O.A., Panzer-Grümayer R., Sedek L., Szczepanski T., Caye A., Suarez L., Cavé H., Marschalek R. The *MLL* recombinome of acute leukemias in 2017. *Leukemia* 2018;32(2):273–84. doi: 10.1038/leu.2017.213.
- Alexander F.E., Patheal S.L., Biondi A., Brandalise S., Cabrera M.E., Chan L.C., Chen Z., Cimino G., Cordoba J.C., Gu L.J., Hussein H., Ishii E., Kamel A.M., Labra S., Magalhães I.Q., Mizutani S., Petridou E., de Oliveira M.P., Yuen P., Wiemels J.L., Greaves M.F. Transplacental chemical exposure and risk of infant leukemia with *MLL* gene fusion. *Cancer Res* 2001;61(6):2542–6. PMID: 11289128.
- Spector L.G., Xie Y., Robison L.L., Heerema N.A., Hilden J.M., Lange B., Felix C.A., Davies S.M., Slavin J., Potter J.D., Blair C.K., Reaman G.H., Ross J.A. Maternal diet and infant leukemia: the DNA topoisomerase II inhibitor hypothesis: a report from the children's oncology group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(3):651–5. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0602.
- Basso G., Rondelli R., Covezzoli A., Putti M. The role of immunophenotype in acute lymphoblastic leukemia of infant age. *Leuk Lymphoma* 1994;15(1–2):51–60. doi: 10.3109/10428199409051677.
- Lopez-Millan B., Sanchéz-Martínez D., Roca-Ho H., Gutiérrez-Agüera F., Molina O., de la Guardia R.D., Torres-Ruiz R., Luis Fuster J., Ballerini P., Suessbier U., Nombela-Arrieta C., Bueno C., Menéndez P. NG2 antigen is a therapeutic target for *MLL*-rearranged B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. [Epub ahead of print]. doi: 10.1038/s41375-018-0353-0.
- Kang H., Wilson C.S., Harvey R.C., Chen I.M., Murphy M.H., Atlas S.R., Bedrick E.J., Devidas M., Carroll A.J., Robinson B.W., Stam R.W., Valsecchi M.G., Pieters R., Heerema N.A., Hilden J.M., Felix C.A., Reaman G.H., Camitta B., Winick N., Carroll W.L., Dreyer Z.E., Hunger S.P., Willman C.L. Gene expression profiles predictive of outcome and age in infant acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Blood* 2012;119(8):1872–81. doi: 10.1182/blood-2011-10-382861.
- Stam R.W., Schneider P., Hagelstein J.A., van der Linden M.H., Stumpel D.J., de Menezes R.X., de Lorenzo P., Valsecchi M.G., Pieters R. Gene expression profiling-based dissection of *MLL* translocated and *MLL* germline acute lymphoblastic leukemia in infants. *Blood* 2010;115(14):2835–44. doi: 10.1182/blood-2009-07-233049.
- Armstrong S.A., Staunton J.E., Silverman L.B., Pieters R., den Boer M.L., Minden M.D., Sallan S.E., Lander E.S., Golub T.R., Korsmeyer S.J. *MLL* translocations specify a distinct gene expression profile that distinguishes a unique leukemia. *Nat Genet* 2002;30(1):41–7. doi: 10.1038/ng765.
- Taketani T., Taki T., Sugita K., Furuichi Y., Ishii E., Hanada R., Tsuchida M., Sugita K., Ida K., Hayashi Y. *FLT3* mutations in the activation loop of tyrosine kinase domain are frequently found in infant ALL with *MLL* rearrangements and pediatric ALL with hyperdiploidy. *Blood* 2004;103(3):1085–8. doi: 10.1182/blood-2003-02-0418.
- Armstrong S.A., Kung A.L., Mabon M.E., Silverman L.B., Stam R.W., Den Boer M.L., Pieters R., Kersey J.H., Sallan S.E., Fletcher J.A., Golub T.R., Griffin J.D., Korsmeyer S.J. Inhibition of *FLT3* in *MLL*. Validation of a therapeutic target identified by gene expression based classification. *Cancer Cell* 2003;3(2):173–83. PMID: 12620411.
- Brown P., Levis M., Shurtleff S., Campana D., Downing J., Small D. *FLT3* inhibition selectively kills childhood acute lymphoblastic leukemia cells with high levels of *FLT3* expression. *Blood* 2005;105(2):812–20. PMID: 15374878.
- Brown P., Levis M., McIntyre E., Griesemer M., Small D. Combinations of the *FLT3* inhibitor CEP-701 and chemotherapy synergistically kill infant and childhood *MLL*-rearranged ALL cells in a sequence-dependent manner. *Leukemia* 2006;20(8):1368–76. PMID: 16761017.
- Stam R.W., den Boer M.L., Schneider P., Nollau P., Horstmann M., Beverloo H.B., van der Voort E., Valsecchi M.G., de Lorenzo P., Sallan S.E., Armstrong S.A., Pieters R. Targeting *FLT3* in primary *MLL*-gene-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2005;106(7):2484–90. doi: 10.1182/blood-2004-09-3667.
- Chillón M.C., Gómez-Casares M.T., López-Jorge C.E., Rodríguez-Medina C., Molines A., Sarasquete M.E., Alcoceba M., Miguel J.D., Bueno C., Montes R., Ramos F., Rodríguez J.N., Giraldo P., Ramírez M., García-Delgado R., Fuster J.L., González-Díaz M., Menéndez P. Prognostic significance of *FLT3* mutational status and expression levels in *MLL*-AF4+ and *MLL*-germline acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2012;26(11):2360–6. doi: 10.1038/leu.2012.161.
- Stam R.W., Schneider P., de Lorenzo P., Valsecchi M.G., den Boer M.L., Pieters R. Prognostic significance of high-level *FLT3* expression in *MLL*-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007;110(7):2774–5. PMID: 17881645.
- Brown P., Kairalla J., Wang C., Dreyer Z., Salzer W., Sorenson M., Borowitz M., Carroll A., Heerema N., Rao K., Gore L., Devidas M., Carroll W., Winick N., Raetz E., Loh M., Hunger S., Hilden J. Addition of *FLT3* inhibitor lestaurtinib to post-induction chemotherapy does not improve outcomes in *MLL*-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia (ALL): AALL0631, a Children's Oncology Group Study. *Pediatric Blood & Cancer; SIOP Annual Meeting* 2016, Dublin.
- Salzer W.L., Jones T.L., Devidas M., Dreyer Z.E., Gore L., Winick N.J., Sung L., Raetz E., Loh M., Wang C.Y., De Lorenzo P., Valsecchi M.G., Pieters R., Carroll W.L., Hunger S.P., Hilden J.M., Brown P. Decreased Induction Morbidity and Mortality Following Modification to Induction Therapy in Infants with Acute Lymphoblastic Leukemia Enrolled on AALL0631: a Report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(3):414–8. doi: 10.1002/pbc.25311.
- Sun D., Kaeding A., Magoon D., Jones T., Devidas M., Carroll A.J., Heerema N.A., Loh M.L., Raetz E., Winick N.J., Carroll W.L., Dreyer Z.E., Hunger S., Hilden J.M., Brown P.A. Safety and biological activity of the *FLT3* inhibitor lestaurtinib in infant *MLL*-rearranged (*MLL-r*) ALL: Children's Oncology Group protocol AALL0631. *J Clin Oncol* 2012;30(15 suppl):#9548. Poster presentation at ASCO 2012. doi:10.1200/jco.2012.30.15_suppl9548.
- Palle J., Frost B.M., Forestier E., Gustafsson G., Nygren P., Hellebostad M., Jonsson O.G., Kanerva J., Schmiegolow K., Larsson R., Lönnholm G.; Nordic Society for Paediatric Haematology and Oncology. Cellular drug sensitivity in *MLL*-rearranged childhood acute leukaemia is correlated to partner genes and cell lineage. *Br J Haematol* 2005;129(2):189–98. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05433.x.
- Tomizawa D., Koh K., Hirayama M., Miyamura T., Hatanaka M., Saikawa Y., Ishii E. Outcome of recurrent or refractory acute

- lymphoblastic leukemia in infants with *MLL* gene rearrangements: A report from the Japan Infant Leukemia Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(7):808–13. doi: 10.1002/psc.21975.
30. Salzer W.L., Devidas M., Carroll W.L., Winick N., Pullen J., Hunger S.P., Camitta B.A. Long-term results of the Pediatric Oncology Group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984–2001: a report from the Children's Oncology Group. *Leukemia* 2010;24:355–70. doi: 10.1038/leu.2009.261.
 31. Frankel L.S., Ochs J., Shuster J.J., Dubowy R., Bowman W.P., Hockenberry-Eaton M., Borowitz M., Carroll A.J., Steuber C.P., Pullen D.J. Therapeutic trial for infant acute lymphoblastic leukemia: the Pediatric Oncology Group experience (POG-8493). *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19(1):35–42. PMID: 9065717.
 32. Lauer S.J., Camitta B.M., Leventhal B.G., Mahoney D. Jr, Shuster J.J., Kiefer G., Pullen J., Steuber C.P., Carroll A.J., Kamen B. Intensive alternating drug pairs after remission induction for treatment of infants with acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group pilot study. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20(3):229–33. PMID: 9628434.
 33. Reaman G., Zeltzer P., Bleyer W.A., Amendola B., Level C., Sather H., Hammond D. Acute lymphoblastic leukemia in infants less than one year of age: a cumulative experience of the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1985;3(11):1513–21. doi: 10.1200/JCO.1985.3.11.1513.
 34. Hilden J.M., Dinndorf P.A., Meerbaum S.O., Sather H., Villaluna D., Heerema N.A., McGlennen R., Smith F.O., Woods W.G., Salzer W.L., Johnstone H.S., Dreyer Z., Reaman G.H. Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in infants: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group. *Blood* 2006;108(2):441–51. doi: 10.1182/blood-2005-07-3011.
 35. Reaman G.H., Spoto R., Sensel M.G., Lange B.J., Feusner J.H., Heerema N.A., Leonard M., Holmes E.J., Sather H.N., Pendergrass T.W., Johnstone H.S., O'Brien R.T., Steinhilber P.G., Zeltzer P.M., Gaynon P.S., Trigg M.E., Uckun F.M. Treatment outcome and prognostic factors for infants with acute lymphoblastic leukemia treated on two consecutive trials of the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1999;17(2):445–55. doi: 10.1200/JCO.1999.17.2.445.
 36. Gaynon P.S., Angiolillo A.L., Carroll W.L., Nachman J.B., Trigg M.E., Sather H.N., Hunger S.P., Devidas M. Long-term results of the Children's Cancer Group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983–2002: a Children's Oncology Group Report. *Leukemia* 2010;24:285–97. doi: 10.1038/leu.2009.262.
 37. Dreyer Z.E., Dinndorf P.A., Camitta B., Sather H., La M.K., Devidas M., Hilden J.M., Heerema N.A., Sanders J.E., McGlennen R., Willman C.L., Carroll A.J., Behm F., Smith F.O., Woods W.G., Godder K., Reaman G.H. Analysis of the role of hematopoietic stem-cell transplantation in infants with acute lymphoblastic leukemia in first remission and *MLL* gene rearrangements: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2011;29:214–22. doi: 10.1200/JCO.2009.26.8938.
 38. Brown P., Hilden J.M., Dreyer Z.E., Winick N.J., Salzer W., Raetz E. Report on excessive induction toxicity in infants with ALL enrolled on COG protocol AALL0631: a Children's Oncology Group study. *Blood* 2009;114(22):3091a.
 39. Salzer W.L., Jones T.L., Devidas M., Hilden J.M., Winick N.J., Hunger S.P., Carroll W.L., Camitta B., Dreyer Z.E. Modification to induction therapy decrease risk of early death in infants with acute lymphoblastic leukemia treated on Children's Oncology Group P9407. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(5):834–9. doi: 10.1002/psc.24132.
 40. Brown P., Kaeding A., Magoon D., Small D. Identification of a safe and biologically active dose of the FLT3 inhibitor lestaurtinib in combination with chemotherapy in infants with *MLL*-rearranged (*MLL*-R) ALL: a Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:302B.
 41. Stam R.W., den Boer M.L., Schneider P., Meier M., Beverloo H.B., Pieters R. D-HPLC analysis of the entire FLT3 gene in *MLL* rearranged and hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2007;92(11):1565–8. doi: 10.3324/haematol.112220.
 42. Emerenciano M., Menezes J., Vasquez M.L., Zalcberg I., Thuler L.C., Pombo-de-Oliveira M.S. Clinical relevance of FLT3 gene abnormalities in Brazilian patients with infant leukemia. *Leuk Lymphoma* 2008;49:2291–7. doi: 10.1080/10428190802491698.
 43. Isoyama K., Eguchi M., Hibi S., Kinukawa N., Ohkawa H., Kawasaki H., Kosaka Y., Oda T., Oda M., Okamura T., Nishimura S., Hayashi Y., Mori T., Imaizumi M., Mizutani S., Tsukimoto I., Kamada N., Ishii E. Risk-directed treatment of infant acute lymphoblastic leukaemia based on early assessment of *MLL* gene status: results of the Japan Infant Leukaemia Study (MLL96). *Br J Haematol* 2002;118(4):999–1010. PMID: 12199778.
 44. Kosaka Y., Koh K., Kinukawa N., Wakazono Y., Isoyama K., Oda T., Hayashi Y., Ohta S., Moritake H., Oda M., Nagatoshi Y., Kigasawa H., Ishida Y., Ohara A., Hanada R., Sako M., Sato T., Mizutani S., Horibe K., Ishii E. Infant acute lymphoblastic leukemia with *MLL* gene rearrangements: outcome following intensive chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2004;104(12):3527–34. doi: 10.1182/blood-2004-04-1390.
 45. Tomizawa D., Koh K., Sato T., Kinukawa N., Morimoto A., Isoyama K., Kosaka Y., Oda T., Oda M., Hayashi Y., Eguchi M., Horibe K., Nakahata T., Mizutani S., Ishii E. Outcome of risk-based therapy for infant acute lymphoblastic leukemia with or without an *MLL* gene rearrangement, with emphasis on late effects: a final report of two consecutive studies, MLL96 and MLL98, of the Japan Infant Leukemia Study Group. *Leukemia* 2007;21(11):2258–63. doi: 10.1038/sj.leu.2404903.
 46. Nagayama J., Tomizawa D., Koh K., Nagatoshi Y., Hotta N., Kishimoto T., Takahashi Y., Kuno T., Sugita K., Sato T., Kato K., Ogawa A., Nakahata T., Mizutani S., Horibe K., Ishii E.; Japan Infant Leukemia Study Group. Infants with acute lymphoblastic leukemia and a germline *MLL* gene are highly curable with use of chemotherapy alone: results from the Japan Infant Leukemia Study Group. *Blood* 2006;107(12):4663–5. doi: 10.1182/blood-2005-11-4728.
 47. Mann G., Attarbaschi A., Schrappe M., De Lorenzo P., Peters C., Hann I., De Rossi G., Felice M., Lausen B., Leblanc T., Szczepanski T., Ferster A., Janka-Schaub G., Rubnitz J., Silverman L.B., Stary J., Campbell M., Li C.K., Supiah R., Biondi A., Vora A., Valsecchi M.G., Pieters R. Improved outcome with hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup of infants with mixed-lineage-leukemia (*MLL*)-rearranged acute lymphoblastic leukemia: results from the Interfant-99 Study. *Blood* 2010;116:2644–50. doi: 10.1182/blood-2010-03-273532.
 48. Masetti R., Vendemini F., Zama D., Biagi C., Pession A., Locatelli F. Acute myeloid leukemia in infants: biology and treatment. *Front Pediatr* 2015;3:37. doi: 10.3389/fped.2015.00037.
 49. Salzer W.L., Jones T.L., Devidas M., Hilden J.M., Winick N., Hunger S., Carroll W.L., Camitta B., Dreyer Z.E. Modifications to induction therapy decrease risk of early death in infants with acute lymphoblastic leukemia treated on Children's Oncology Group P9407. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(5):834–9. doi: 10.1002/psc.24132.
 50. Koh K., Tomizawa D., Moriya Saito A., Watanabe T., Miyamura T., Hirayama M., Takahashi Y., Ogawa A., Kato K., Sugita K., Sato T., Deguchi T., Hayashi Y., Takita J., Takeshita Y., Tsurusawa M., Horibe K., Mizutani S., Ishii E. Early use of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for infants with *MLL* gene-rearrangement-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2015;29(2):290–6. doi: 10.1038/leu.2014.172.
 51. Driessen E.M., van Roon E.H., Spijkers-Hagelstein J.A., Schneider P., de Lorenzo P., Valsecchi M.G., Pieters R., Stam R.W. Frequencies and prognostic impact of RAS mutations in *MLL* rearranged acute lymphoblastic leukemia in infants. *Haematologica* 2013;98:937–44. doi: 10.3324/haematol.2012.067983.
 52. Suminoe A., Matsuzaki A., Hattori H., Koga Y., Kinukawa N., Ishii E., Hara T. mRNA expression of apoptosis-associated genes in infant acute lymphoblastic leukemia: low Fas expression is an independent predictor for poor prognosis. *Leukemia* 2004;18(2):365–8. doi: 10.1038/sj.leu.2403228.
 53. Stumpel D.J., Schneider P., van Roon E.H., Pieters R., Stam R.W. Absence of global hypomethylation in promoter hypermethylated Mixed Lineage Leukaemia-rearranged infant acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Cancer* 2013;49(1):175–84. doi: 10.1016/j.ejca.2012.07.013.
 54. Stumpel D.J., Schneider P., van Roon E.H., Pieters R., Stam R.W. Specific promoter methylation identifies different subgroups of *MLL*-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia, influences clinical outcome, and provides therapeutic options. *Blood* 2009;114:5490–8. doi: 10.1016/j.ejca.2012.07.013.
 55. Schafer E., Irizarry R., Negi S., McIntyre E., Small D., Figueroa M.E., Melnick A., Brown P. Promoter hypermethylation in *MLL*-r infant acute lymphoblastic leukemia: biology and therapeutic targeting. *Blood* 2010;115:4798–809. doi: 10.1182/blood-2009-09-243634.
 56. Stumpel D.J., Schotte D., Lange-Turenhout E.A., Schneider P., Seslija L., de Menezes R.X., Marquez V.E., Pieters R., den Boer M.L., Stam R.W. Hypermethylation of specific microRNA genes in *MLL*-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia: major matters at a micro scale. *Leukemia* 2011;25:429–39. doi: 10.1038/leu.2010.282.
 57. Nishi M., Eguchi-Ishimae M., Wu Z., Gao W., Iwabuchi H., Kawakami S., Tauchi H., Inukai T., Sugita K., Hamasaki Y., Ishii E., Eguchi M. Suppression of the let-7b microRNA pathway by DNA hypermethylation in infant acute lymphoblastic leukemia with *MLL* gene rearrangements. *Leukemia* 2013;27:389–97. doi: 10.1038/leu.2012.242.
 58. Stumpel D.J., Schneider P., Seslija L., Osaki H., Williams O., Pieters R., Stam R.W. Connectivity mapping identifies HDAC inhibitors for the treatment of t(4;11) positive infant acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2012;26:682–92. doi: 10.1038/leu.2011.278.
 59. Qazi S., Uckun F.M. Gene expression profiles of infant acute lymphoblastic leukaemia and its prognostically distinct subsets. *Br J Haematol* 2010;149:865–73. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08177.

Результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом в Российской детской клинической больнице

Е.Б. Мачнева¹, В.В. Константинова¹, Ю.В. Скворцова², А.Е. Буря¹, Н.В. Сидорова¹, Л.В. Ольхова¹,
А.В. Мезенцева¹, О.А. Филина¹, Е.А. Пристанкова¹, К.И. Киргизов^{1,2}, Е.В. Скоробогатова¹

¹Российская детская клиническая больница ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Ленинский просп., 117;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Елена Борисовна Мачнева lena.machneva@yandex.ru

Актуальность. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является единственным эффективным методом терапии для большинства пациентов с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом (ЮММЛ). Авторами статьи представлен опыт проведения ТГСК у пациентов с ЮММЛ в Российской детской клинической больнице.

Материалы и методы. Сорока двум пациентам с ЮММЛ выполнены 55 ТГСК за период с 2003 по 2019 г. Первичные ТГСК проведены 14 (33,3 %) пациентам от родственного HLA-идентичного донора, 1 (2,4 %) — от родственного 9/10 HLA-совместимого, 16 (38,1 %) — от неродственного HLA-идентичного, 6 (14,3 %) — от неродственного 9/10 HLA-совместимого, 5 (11,9 %) — от гаплоидентичного. Источником гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) при первичных ТГСК для 22 (52,4 %) больных был костный мозг (КМ), для 13 (31,0 %) — периферические стволовые клетки крови (ПСКК), для 4 (9,5 %) — пуповинная кровь (ПК), для 3 (7,1 %) — КМ в сочетании с ПК. Двадцать два (52,4 %) пациента получили миелоаблативный бусульфан-содержащий режим кондиционирования, 20 (47,6 %) — треосульфан-содержащий.

Результаты. Общая выживаемость (ОВ) пациентов за все время наблюдения составила $53 \pm 8,3$ %; трансплантационная летальность (ТЛ) — $21,2 \pm 6,8$ %, безрецидивная выживаемость (БРВ) — $72,0 \pm 7,7$ %, бессобытийная выживаемость (БСВ) — $49,4 \pm 7,8$ %. Факторами, негативно влияющими на результаты ТГСК у пациентов с ЮММЛ, явились прогрессия основного заболевания на момент проведения ТГСК, неполная совместимость донора ГСК, использование ПК в качестве источника ГСК.

Заключение. Показатели ОВ, БСВ, БРВ пациентов с ЮММЛ после ТГСК невысоки. Причиной неудач лечения являются ТЛ, неприживление трансплантата и рецидивы после трансплантации. Для улучшения результатов лечения пациентов с ЮММЛ необходим тщательный подбор донора и источника ГСК, максимально возможное снижение токсичности режимов кондиционирования.

Ключевые слова: ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, кондиционирование, выживаемость, костный мозг, пуповинная кровь

Для цитирования: Мачнева Е.Б., Константинова В.В., Скворцова Ю.В., Буря А.Е., Сидорова Н.В., Ольхова Л.В., Мезенцева А.В., Филина О.А., Пристанкова Е.А., Киргизов К.И., Скоробогатова Е.В. Результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом в Российской детской клинической больнице. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(2):20–9.

The results of hematopoietic stem cell transplantation in patients with juvenile myelomonocytic leukemia at the Russian Children's Clinical Hospital

E.B. Machneva¹, V.V. Konstantinova¹, Yu.V. Skvortsova², A.E. Burya¹, N.V. Sidorova¹, L.V. Olkhova¹,
A.V. Mezentseva¹, O.A. Filina¹, E.A. Pristanskova¹, K.I. Kirgizov^{1,2}, E.V. Skorobogatova¹

¹Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Pros., 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

Relevance. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the only effective treatment method for the majority of patients with juvenile myelomonocytic leukemia (JMML). The authors of the article presented the experience of conducting HSCT in patients with JMML in the Russian Children's Clinical Hospital.

Materials and methods. 55 HSCT for the period from 2003 to 2019 were performed in forty-two patients with JMML. 14 (33.3 %) patients from a related HLA-identical donor were given primary HSCT, 1 (2.4 %) from a related 9/10 HLA-compatible, 16 (38.1 %) — from unrelated HLA-identical, 6 (14.3 %) — from unrelated 9/10 HLA-compatible, 5 (11.9 %) — from haploidentical. The source of hematopoietic stem cells (HSC) in primary HSCT for 22 (52.4 %) patients was bone marrow (BM), for 13 (31.0 %) — peripheral blood stem cells (PBSC), for 4 (9.5 %) — cord blood (CB), for 3 (7.1 %) — BM in combination with CB. Twenty-two (52.4 %) patients received a myeloablative busulfan-containing conditioning regimen, 20 (47.6 %) — treosulfan-containing.

Results. The overall survival (OS) of patients for the entire observation period was 53 ± 8.3 %; transplantation lethality (TL) — 21.2 ± 6.8 %, relapse-free survival (RFS) — 72.0 ± 7.7 %, event-free survival (EFS) — 49.4 ± 7.8 %. The factors negatively influencing the results

of HSCT in patients with JMML were the progression of the underlying disease at the time of HSCT, incomplete compatibility of the HSC donor, the use of CB as a source of HSC.

Conclusion. Indicators of OS, RFS, EFS patients with JMML after HSCT are low. The reasons for treatment failure are TL, graft failure and relapse after transplantation. To improve the results of treatment of patients with JMML, careful selection of the donor and the source of HSC, the maximum possible reduction in the toxicity of conditioning regimens is necessary.

Key words: juvenile myelomonocytic leukemia, hematopoietic stem cell transplantation, conditioning, survival, bone marrow, cord blood

For citation: Machneva E.B., Konstantinova V.V., Skvortsova Yu.V., Burya A.E., Sidorova N.V., Olkhova L.V., Mezentsева A.V., Filina O.A., Pristanskova E.A., Kirgizov K.I., Skorobogatova E.V. The results of hematopoietic stem cell transplantation in patients with juvenile myelomonocytic leukemia at the Russian Children's Clinical Hospital. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(2):20–9.

Информация об авторах

Е.Б. Мачнева: к.м.н., врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2395-4045>
В.В. Константинова: врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: veronika_md@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2652-8642>
Ю.В. Скворцова: д.м.н., врач-гематолог, заместитель заведующего отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 2 НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: yuscvo@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0566-053X>
А.Е. Буря: врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: burya.a.e@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-4170-7152>
Н.В. Сидорова: врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: valerevna25@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3797-5808>
Л.В. Ольхова: врач-онколог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: bmt@rdkb.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2136-3287>
А.В. Мезенцева: врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: mezentsева_a_v@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3211-6158>
О.А. Филина: к.м.н., врач-трансфузиолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: bmt@rdkb.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2136-3287>
Е.А. Пристанкова: заведующая отделением гематологии и химиотерапии № 1 Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: eprist82@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4569-657X>
К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора Института управления и трансляционной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: kirgiz-off@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>
Е.В. Скоробогатова: д.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: skorobog.e@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4431-1444>

Information about the authors

E.B. Machneva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2395-4045>
V.V. Konstantinova: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: veronika_md@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2652-8642>
Yu.V. Skvortsova: Dr. of Sci. (Med.), Hematologist, Deputy Head of the Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation No. 2 Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: yuscvo@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0566-053X>
A.E. Burya: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: burya.a.e@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-4170-7152>
N.V. Sidorova: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: valerevna25@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3797-5808>
L.V. Olkhova: Oncologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: rylkova87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7531-6443>
A.V. Mezentsева: Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: mezentsева_a_v@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3211-6158>
O.A. Filina: Cand. of Sci. (Med.), Transfusiologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: bmt@rdkb.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2136-3287>
E.A. Pristanskova: Head of the Department of Hematology and Chemotherapy № 1 at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: eprist82@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4569-657X>
K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director of the Institute of Management and Translational Medicine Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kirgiz-off@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>
E.V. Skorobogatova: Dr. of Sci. (Med.), Head of Bone Marrow Transplantation Department at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: skorobog.e@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4431-1444>

Вклад авторов

Е.Б. Мачнева: сбор материала и анализ полученных данных, статистическая обработка, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме
В.В. Константинова: сбор материала и анализ полученных данных, анализ научного материала, разработка дизайна статьи
Ю.В. Скворцова: сбор материала и анализ полученных данных, научное редактирование статьи
А.Е. Буря: анализ научного материала, разработка дизайна статьи
Н.В. Сидорова: сбор материала и анализ полученных данных, анализ научного материала
Л.В. Ольхова: анализ научного материала, разработка дизайна статьи
А.В. Мезенцева: сбор материала, обзор публикаций по теме статьи
О.А. Филина: анализ научного материала, статистическая обработка, разработка дизайна статьи
Е.А. Пристанкова: сбор материала и анализ полученных данных, анализ научного материала
К.И. Киргизов: сбор материала и анализ полученных данных, анализ научного материала, разработка дизайна статьи, литературное редактирование

Е.В. Скоробогатова: сбор материала и анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

Authors' contributions

E.B. Machneva: collecting material and analyzing the data obtained, statistical processing, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the manuscript, compiling a resume

V.V. Konstantinova: collecting material and analyzing the data obtained, analyzing scientific material, article design development

Yu.V. Skvortsova: collecting material and analyzing the data obtained, scientific editing of the article

A.E. Burya: analysis of scientific material, article design development

N.V. Sidorova: collecting material and analyzing the data obtained, analysis of scientific material

L.V. Olkhova: analysis of scientific material, article design development

A.V. Mezentsheva: material collection, review of publications on the topic of the article

O.A. Filina: analysis of scientific material, statistical processing, article design development

E.A. Pristanskova: collecting material and analyzing the data obtained, analyzing scientific material

K.I. Kirgizov: collection of material and analysis of the data obtained, analysis of scientific material, article design development, literary editing

E.V. Skorobogatova: collection of material and analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, article design development, scientific edition of the article

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Актуальность

Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ) является редким, часто фатальным заболеванием детей раннего возраста, которое, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), носит черты миелопролиферации и миелодисплазии [1, 2]. Клинически ЮММЛ характеризуется избыточной пролиферацией моноцитарных клеток, которые могут проникать в органы и ткани, включая селезенку, печень, желудочно-кишечный тракт и легкие. Заболеваемость ЮММЛ составляет примерно 1–2 на 100 000, средний возраст выявления заболевания — 1,8 года [3, 4].

Исторически диагностика ЮММЛ сложна, так как у пациентов могут присутствовать симптомы, характерные для других онкогематологических заболеваний или вирусных инфекций. За счет этого, а также вследствие редкой встречаемости ЮММЛ, всегда представлялся сложным выбор его наиболее точных диагностических критериев. В настоящее время почти полностью определен геномный ландшафт ЮММЛ, поэтому молекулярные исследования играют решающую роль в установлении диагноза. Обнаружение мутации в генах *NFI*, *NRAS*, *KRAS*, *PTPN11* или *CBL* в большинстве случаев подтверждает диагноз ЮММЛ [3, 4].

Международные диагностические критерии ЮММЛ включают клинические и лабораторные признаки, а также молекулярные исследования (табл. 1).

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) до настоящего времени остается единственным эффективным методом терапии для большинства пациентов с ЮММЛ. При этом 5-летние безрецидивная (БРВ) и общая (ОВ) выживаемости у детей с ЮММЛ после ТГСК невысокие — в среднем около 52 % и 64 % соответственно (в основном из-за рецидива после ТГСК) [5–7]. Различные центры публикуют собственные данные по результатам ТГСК у больных ЮММЛ, при этом приводятся различные по размеру когорты пациентов, а ОВ колеблется в широких пределах от 25 до 72 % [8]. Нет и единой системы стратификации риска для

пациентов с ЮММЛ как в момент установки диагноза, так и при проведении ТГСК. Несмотря на то, что были выявлены различные факторы, определявшие худшие результаты лечения ЮММЛ, они редко совпадали в разных исследованиях [8]. Так, более старший возраст на момент установления диагноза в большинстве исследований (по одним данным — старше 1,4 года, по другим — старше 2 или 4 лет) обуславливал худший прогноз [7, 9–12]. В отношении гендерных различий отдельные исследования указывают на неблагоприятный прогноз для пациентов женского пола [7], однако эти данные не подтверждены в большинстве других исследований. В части исследований показано влияние на неблагоприятный прогноз у больных с ЮММЛ наличия моносомии 7 и мутации в гене *PTPN11* [10, 11], однако в других исследованиях эти данные не подтвердились. Те же противоречивые результаты получены в отношении таких факторов риска, как совместимость донора, низкое содержание тромбоцитов и повышенное содержание фетального гемоглобина в крови на момент установления диагноза [7, 9–12]. Нет единых данных по выбору оптимального режима кондиционирования перед ТГСК, однако авторы публикаций, освещающих наиболее обширный опыт проведения трансплантаций у пациентов с ЮММЛ, отмечают целесообразность применения миелоаблативного режима, а также разработки методов по возможному снижению токсичности кондиционирования [8].

По мере улучшения методов молекулярной диагностики и появления новых лабораторных методов основной целью исследований в перспективе представляется разработка системы стратификации риска для пациентов с ЮММЛ на основе генетического ландшафта [8]. Кроме того, для создания единых диагностических и терапевтических подходов и улучшения показателей выживаемости пациентов с ЮММЛ необходимо дальнейшее накопление и объединение опыта различных центров.

В статье представлен 15-летний опыт проведения ТГСК у пациентов с ЮММЛ в Российской детской клинической больнице (РДКБ).

Таблица 1. Критерии диагностики ЮММЛ [1]

Первая группа критериев — основные действующие критерии ВОЗ (должны присутствовать все)	Вторая группа критериев (должен присутствовать хотя бы один)*	Третья группа критериев (должны присутствовать минимум 2 критерия, если отсутствуют критерии 2-й группы)*
- Отсутствие транскрипта <i>BCR/ABL</i> - Содержание моноцитов в периферической крови $> 1 \times 10^9/\text{мкл}$ - Содержание бластов в костном мозге $< 20\%$ - Спленомегалия (лишь у 7 % больных ЮММЛ не определяется спленомегалия, но практически у всех пациентов она развивается в течение нескольких недель или месяцев после первоначальной презентации)	- Соматическая мутация в генах <i>RAS</i>, <i>PTPN11</i> или <i>CBL</i> - Клинический диагноз нейрофиброматоз I типа или мутация в гене <i>NFI</i> - Моносомия 7	- Количество лейкоцитов в периферической крови $> 10 \times 10^9/\text{мкл}$ - Миелоидные предшественники в периферической крови - Повышение содержания фетального гемоглобина - Клональная цитогенетическая аномалия, за исключением моносомии 7 - Гиперчувствительность к гранулоцитарно-макрофагальному колониестимулирующему фактору

Примечание. * — диагноз верифицируется в случае присутствия у пациентов всех критериев 1-й группы и хотя бы одного критерия 2-й группы. При отсутствии критериев 2-й группы необходимо присутствие всех критериев 1-й группы и хотя бы 2 критериев 3-й группы.

Table 1. Criteria for diagnosis JMML [1]

The first group of criteria — the main criteria of the current WHO (must attend all)	The second group of criteria (must be present at least one)*	The third group of criteria (must be present at least 2 criteria, if there are no criteria of the 2 nd group)*
- No transcript <i>BCR/ABL</i> - The content of monocytes in peripheral blood $> 1 \times 10^9/\mu\text{l}$ - Blasts in the bone marrow $< 20\%$ - Splenomegaly (only in 7 % of patients with JMML, splenomegaly is not detected, but in almost all patients it develops within a few weeks or months after the initial presentation)	- Somatic mutation in genes <i>RAS</i>, <i>PTPN11</i> or <i>CBL</i> - Clinical diagnosis of neurofibromatosis type I or mutation in the gene <i>NFI</i> - Monosomy 7	- The number of leukocytes in the peripheral blood $> 10 \times 10^9/\mu\text{l}$ - Myeloid progenitor cells in peripheral blood - Increased fetal hemoglobin content - Clonal cytogenetic anomaly, except for monosomy 7 - Hypersensitivity to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

Note. * — the diagnosis is verified if all criteria of the 1st group and at least one criterion of the 2nd group are present in patients. In the absence of criteria of the 2nd group, the presence of all criteria of the 1st group and at least 2 criteria of the 3rd group is necessary.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ данных наблюдения за пациентами с ЮММЛ после ТГСК, осуществленных в РДКБ за период с 2003 по 2019 г. В нашем исследовании мы проанализировали возможное влияние на показатели выживаемости больных после ТГСК таких факторов, как пол, режим кондиционирования (бусульфан-содержащий (Bu) против трео-сульфан-содержащего (Тreo)), совместимость донора, источник гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), наличие неблагоприятной мутации в гене *PTPN11*, статус основного заболевания на момент проведения ТГСК.

За весь период наблюдения 42 пациентам (31 мальчик и 11 девочек) проведены 55 алло-ТГСК: 42 первичных и 13 повторных (1 больному потребовалось выполнение 2 повторных трансплантаций). Возраст детей на момент ТГСК составил от 6 месяцев до 5 лет (медиана возраста — 2,5 года). Диагноз ЮММЛ всем пациентам был верифицирован в соответствии с международными критериями (см. табл. 1). Медиана наблюдения за больными после ТГСК составила 18 мес.

Среди 18 пациентов, которым проводилось молекулярное исследование, у 11 (61,1 %) обнаружена мутация в гене *PTPN11*. Клинические признаки нейрофиброматоза выявлены у 4 детей, среди которых у 1 больного диагноз подтвержден генетически (выявлена мутация в гене *NFI*).

Все пациенты до трансплантации получали химиотерапию (ХТ), режим которой зависел от клинической ситуации и длительности предтрансплантационного периода; 7 больным была выполнена спленэктомия.

Девять пациентов получали только дифференцировочную терапию — 13-цис-Ретиноевую кислоту в дозе 100 мг/м²/сут ежедневно и низкие дозы цитозин-арабинозида (20 мг/м²/сут). Двенадцать пациентов помимо дифференцировочной терапии 13-цис-Ретиноевой кислотой и цитозин-арабинозидом получали циторедуктивную терапию препаратами гидроксимочевины, а также 6-меркаптопурин. Два больных получали только высокодозную ХТ, 19 пациентов — сочетание высокодозной ХТ и дифференцировочной терапии. Высокодозная терапия была представлена у большинства больных ($n = 17$) курсами FLAM (флударабин 30 мг/м²/сут № 5, цитозин-арабинозид 2000 мг/м²/сут № 5, митоксантрон 10 мг/м² № 3) и лишь у 2 — ADE (цитозин-арабинозид 200 мг/м²/сут № 7, этопозид 150 мг/м² № 3, даунорубин 45 мг/м² № 3).

На момент ТГСК у 13 (31,0 %) пациентов констатирована прогрессия основного заболевания, у 29 (69,0 %) — стабильное заболевание (отсутствие клинических и лабораторных критериев ЮММЛ). Характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Первичные ТГСК от родственного полностью HLA-совместимого донора (СРД) были проведены 14 (33,3 %) пациентам, от родственного 9/10 HLA-совместимого (9/10 СРД) — 1 (2,4 %), от неродственного полностью HLA-совместимого (СНД) — 16 (38,1 %), от неродственного 9/10 HLA-совместимого (9/10 СНД) — 6 (14,3 %), от гаплоидентичного донора (ГИД) — 5 (11,9 %) больным. Среди пациентов, которым была проведена ТГСК от ГИД, у 3 выполнялась CD3/CD19-деплегия, у 2 — посттрансплантационное введение циклофосфамида. Источником ГСК при

Таблица 2. Характеристики пациентов с ЮММЛ

Table 2. Characteristics of patients with JMML

Характеристика Characteristic	Значение Value	
	абс. abs.	%
Всего Total	42	100
Пол: Gender:		
мужской male	31	73,8
женский female	11	26,2
Возраст на момент проведения ТГСК: Age at the time of HSCT:	6 мес — 5 лет 6 months — 5 years	
разброс scatter	2,5 года 2.5 years	
медiana median		
Статус основного заболевания на момент проведения ТГСК: The status of the underlying disease at the time of HSCT:		
прогрессия progression	13	31,0
стабильное заболевание stable disease	29	69,0
Пациенты с повторными ТГСК: Patients with repeated HSCT:		
1 повторная ТГСК 1 repeated HSCT	10	23,8
2 повторных ТГСК 2 repeated HSCT	1	2,4
Наличие мутации в гене PTPN11 (среди 18 обследованных пациентов) The presence of mutations in the gene PTPN11 (among 18 patients examined)	11	61,1

первичных ТГСК являлись: костный мозг (КМ) — для 22 (52,4 %) пациентов, периферические стволовые клетки крови (ПСКК) — для 13 (31,0 %), пуповинная кровь (ПК) — для 4 (9,5 %), КМ в сочетании с ПК — для 3 (7,1 %). Всем больным перед ТГСК проводились миелоаблативные режимы кондиционирования: Ви — в 22 (52,4 %) случаях, Трео — в 20 (47,6 %). Все пациенты получали терапию в целях профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) в зависимости от вида ТГСК и клинической ситуации: циклоспорином А (монотерапия или в комбинации с метотрексатом или микофенолата мофетилем) или сиролимусом, или такролимусом, а также применялось введение ритуксимаба на день –1. Стандартная профилактика инфекционных осложнений проводилась всем пациентам: назначение вориконазола в целях профилактики грибковых осложнений, сульфаметоксазола/триметоприма — для профилактики пневмоцистной инфекции, валацикловира для контроля герпетической инфекции, антибактериальных препаратов — в зависимости от клинической ситуации. Для профилактики веноокклюзивной болезни назначался гепарин до дня +21 в дозе 100 ЕД/кг/сут.

Период наблюдения за пациентами составил от 1 до 161 мес (медиана наблюдения — 18 мес). Показатели выживаемости рассчитывались по методу Каплана–Майера, их сравнение выполняли при помощи критерия log-rank (Кокса–Мантела). Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$. ОВ рассчитывалась от даты ТГСК до смерти пациента по любой причине, бессобытийная выживаемость (БСВ) — от даты ТГСК до наступления любого из неблагоприятных событий (смерть по любой причине, рецидив основного заболевания, неприживление или отторжение трансплантата), цензурирование живущих на момент анализа данных больных проводилось 15.03.2019 г., пациенты, контакт с которыми был утерян, цензурированы датой последнего контакта. Статистический анализ данных проводился с использованием программы IBM® SPSS Statistics, версия 23.0.

Результаты

После первичной ТГСК у 36 (85,7 %) пациентов достигнуто первичное приживление трансплантата, у 6 (14,3 %) больных восстановления гемопоэза после ТГСК не зафиксировано (неприживление трансплантата). Медиана восстановления лейкопоэза составила 18 (8–36) дней. Среди пациентов, у которых констатировано первичное неприживление трансплантата, 2 были трансплантированы от 9/10 СНД, 3 — от ГИД (2 пациента после гаплоидентичной ТГСК (гапло-ТГСК) с CD3/CD19-деплецией и 1 — после гапло-ТГСК с посттрансплантационным введением циклофосамида) и лишь 1 — от СРД. Один больной с отсутствием приживления трансплантата умер через месяц после ТГСК от тяжелой грибковой инфекции. Пяти пациентам с первичным неприживлением трансплантата были выполнены повторные ТГСК от альтернативного донора. Так, 1 больной с отсутствием функции трансплантата после первичной гаплоидентичной трансплантации КМ (с посттрансплантационным введением циклофосамида) от матери был повторно трансплантирован от гаплоидентичного отца (в качестве источника ГСК использовался КМ с посттрансплантационным введением циклофосамида). В результате у пациента зафиксировано восстановление гемопоэза и функционирование трансплантата без признаков прогрессии основного заболевания и тяжелых осложнений. Еще 1 больной с отсутствием восстановления гемопоэза после ТГСК от гаплоидентичной матери (ПСКК с выполнением CD3/CD19-деплеции) был повторно трансплантирован (кондиционирование перед 1-й ТГСК включало Ви, перед повторной — Трео) от СНД (КМ) — у пациента было зафиксировано восстановление гемопоэза и функционирование трансплантата, он жив без признаков прогрессии основного заболевания и тяжелых осложнений. Еще 1 больному с пер-

вичным неприживлением трансплантата после гаплогенной трансплантации ПСКК от сводного брата с CD3/CD19-деплецией была проведена повторная гаплогенная трансплантация ПСКК от матери с CD3/CD19-деплецией (режим кондиционирования перед 1-й ТГСК включал Bu, перед 2-й — Treo), после чего констатируется успешное функционирование трансплантата, однако пациент умер от тяжелых инфекционных осложнений в посттрансплантационном периоде. Два больных с неприживлением трансплантата после ТГСК от 9/10 СНД (у 1 — ПК, у другого — КМ) получили повторную ТГСК (в 1-м случае — от СНД, во 2-м — от ГИД с посттрансплантационным введением циклофосфида, кондиционирование перед 1-й ТГСК включало Treo, перед повторной — Bu), после чего было зафиксировано восстановление гемопоэза, однако оба пациента умерли от прогрессии основного заболевания в раннем посттрансплантационном периоде.

ОВ пациентов с ЮММЛ после ТГСК за все время наблюдения составила $53 \pm 8,3 \%$ (рис. 1). Из всех пациентов умерли 18 (42,9 %): в 6 случаях причиной летального исхода стали инфекционные осложнения, в 10 случаях — рецидив и прогрессия основного заболевания, в 2 — тяжелая хроническая РТПХ. Таким образом, 8 больных умерли от причин, связанных с ТГСК (инфекционно-токсические осложнения, РТПХ), а трансплантационная летальность (ТЛ) составила $21,2 \pm 6,8 \%$ (см. рис. 1).

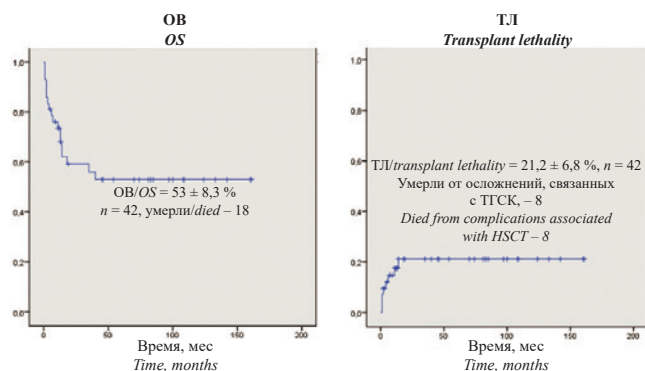


Рис. 1. ОВ и ТЛ пациентов с ЮММЛ после ТГСК

Fig. 1. OS and transplant lethality of patients with JMML after HSCT

БРВ пациентов за весь период наблюдения составила $72,0 \pm 7,7 \%$ (рис. 2). Рецидив (клинико-гематологический, гематологический или молекулярный) основного заболевания констатируется у 10 (23,8 %) пациентов после ТГСК: 1 из них жив после выполнения повторной трансплантации; 7 больных также в качестве терапии рецидива получили повторную ТГСК, но умерли в разные сроки от инфекционных осложнений или прогрессии основного заболевания; 1 пациент получил повторную трансплантацию дважды в целях терапии рецидива (молекулярного), однако умер вследствие рефрактерного течения ЮММЛ; 1 ребенок умер от рецидива основного заболевания без выполнения повторной ТГСК.

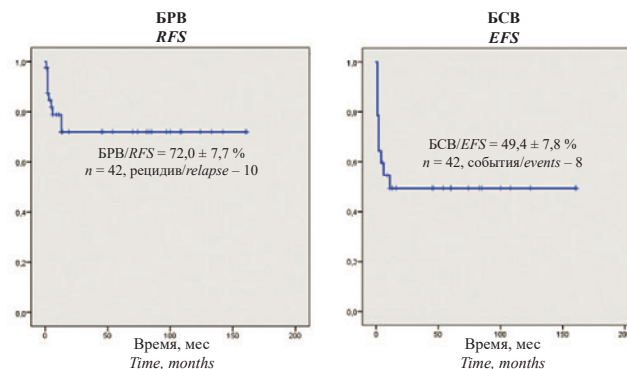


Рис. 2. БРВ и БСВ пациентов с ЮММЛ после ТГСК

Fig. 2. RFS and EFS of patients with JMML after HSCT

Среди пациентов, получивших в качестве терапии рецидива основного заболевания повторную ТГСК, в большинстве случаев донор и источник ГСК отличались при первичной и повторной трансплантации. Так, 2 больных при первичной ТГСК получили ПСКК от СРД (сестры/брата), при повторной трансплантации в обоих случаях в качестве источника ГСК был использован КМ от гаплогенной матери (с посттрансплантационным введением циклофосфида), однако оба пациента умерли в разные сроки после повторной ТГСК от рецидива основного заболевания. Еще 2 больных в качестве терапии рецидива основного заболевания после трансплантации ПК (1 — от 9/10 HLA-совместимого, другой — от СНД) получили повторную трансплантацию КМ от СНД (режим кондиционирования у 1-го пациента перед первичной ТГСК включал Bu, перед повторной — Treo, у 2-го ребенка перед обеими ТГСК использовался Bu), однако оба пациента умерли через несколько месяцев после повторной трансплантации от рецидива основного заболевания. Один больной, получивший в качестве лечения рецидива основного заболевания после неродственной трансплантации КМ от HLA-идентичного донора гаплогенную трансплантацию (с посттрансплантационным введением циклофосфида) КМ от матери (режим кондиционирования перед первичной ТГСК включал Bu, перед повторной — Treo), жив без признаков прогрессии основного заболевания и тяжелых осложнений. Пациенту, у которого рецидив наступил как после первичной, так и после повторной трансплантации ПСКК от 1 СРД, была выполнена 3-я трансплантация КМ (режим кондиционирования во всех случаях включал Treo) от ГИД (с посттрансплантационным введением циклофосфида), однако рецидив основного заболевания, наступивший и после 3-й ТГСК, привел к летальному исходу.

БСВ пациентов составила $49,4 \pm 7,8 \%$ (см. рис. 2). Медиана наступления неблагоприятного события — 11 мес. В общей сложности после ТГСК без признаков неприживления, отторжения трансплантата или прогрессии основного заболевания жив 21 (50,0 %) пациент.

Оценка влияния факторов на результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом

Наиболее важным для нас представлялся анализ влияния режима кондиционирования на результаты ТГСК, в частности сравнение режима Вu с Treo. Однако проведенный анализ показал отсутствие статистически значимых различий в ОВ (рис. 3) между группами пациентов, получивших Вu — $48,7 \pm 11,7\%$ и Treo — $56,5 \pm 11,8\%$ ($p = 0,654$). Медиана выживаемости достигнута только в группе пациентов, получивших Вu, она составила 18 мес. Также не выявлено различий в БРВ ($p = 0,547$) между группами больных, получивших Вu ($67,9 \pm 11,0\%$) и Treo ($76,3 \pm 10,6\%$). Не выявлено значимых различий и в показателях БСВ ($p = 0,171$, см. рис. 3) между группами пациентов, получивших Вu ($40,9 \pm 10,5\%$) и Treo ($58,9 \pm 11,2\%$); медиана наступления неблагоприятного события достигнута только в группе больных, получивших Вu, она составила 6 мес.

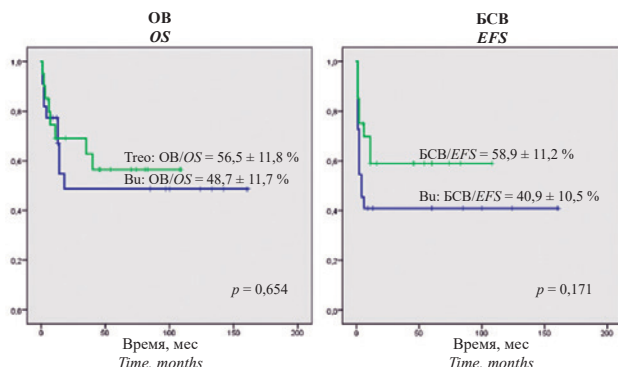


Рис. 3. ОВ и БСВ пациентов с ЮММЛ после ТГСК, получивших Вu и Treo
Fig. 3. OS and EFS of patients with JMML after HSCT who received Bu and Treo

Также было проанализировано потенциальное влияние на выживаемость пациентов с ЮММЛ после ТГСК таких факторов, как пол, наличие мутации в гене *PTRN11*, совместимость донора, источник основного заболевания на момент ТГСК (табл. 3).

Не выявлено значимых различий в показателях выживаемости между пациентами мужского и женского пола ($p > 0,05$, см. табл. 3): из 11 девочек, получивших трансплантацию, живы 4 (36,4 %), из 31 мальчика — живы 20 (64,5 %). Влияние источника ГСК на выживаемость пациентов было статистически значимо лишь в отношении БРВ (рис. 4, см. табл. 3) — она была значимо выше в случае применения в качестве источника ГСК КМ (лучшие показатели БРВ) по сравнению с ПК (худшие показатели БРВ, $p = 0,008$). При этом оценить БРВ в группе больных, получивших КМ + ПК, не представлялось возможным из-за малого ее размера ($n = 3$) и отсутствия в ней случаев рецидива после ТГСК.

Значимых различий в ОВ и БСВ между группами пациентов, получивших различные источники ГСК, выявлено не было, хотя лучшие показатели выживаемости показаны в группе больных, получивших в качестве источника ГСК КМ (см. табл. 3).

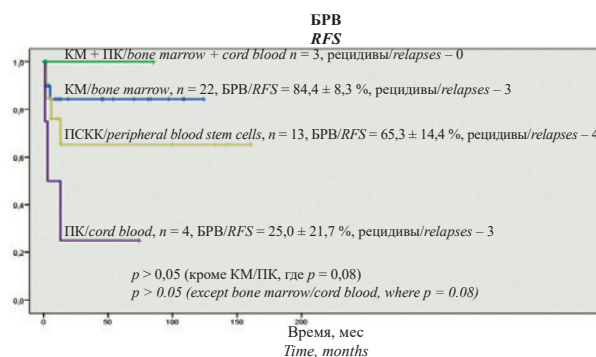


Рис. 4. БРВ пациентов с ЮММЛ после ТГСК в зависимости от источника ГСК
Fig. 4. RFS of patients with JMML after HSCT depending on the source of hematopoietic stem cells

При оценке влияния HLA-совместимости донора на результаты ТГСК статистически значимо выше была БСВ пациентов в случае трансплантации от СНД ($68,8 \pm 11,6\%$) по сравнению с ТГСК от ГИД ($20,0 \pm 17,9\%$), $p = 0,037$ (см. табл. 3, рис. 5). БРВ была значимо выше в случае трансплантации от СНД ($92,3 \pm 7,4\%$) по сравнению с трансплантацией от СРД ($53,6 \pm 14,5\%$), $p = 0,024$.

Оценить выживаемость в группе пациентов, получивших ТГСК от 9/10 СРД, не представлялось возможным из-за малого размера группы ($n = 1$).

При анализе влияния на показатели выживаемости пациентов наличия или отсутствия неблагоприятной мутации в гене *PTRN11*, статистически значимых различий не получено (см. табл. 3).

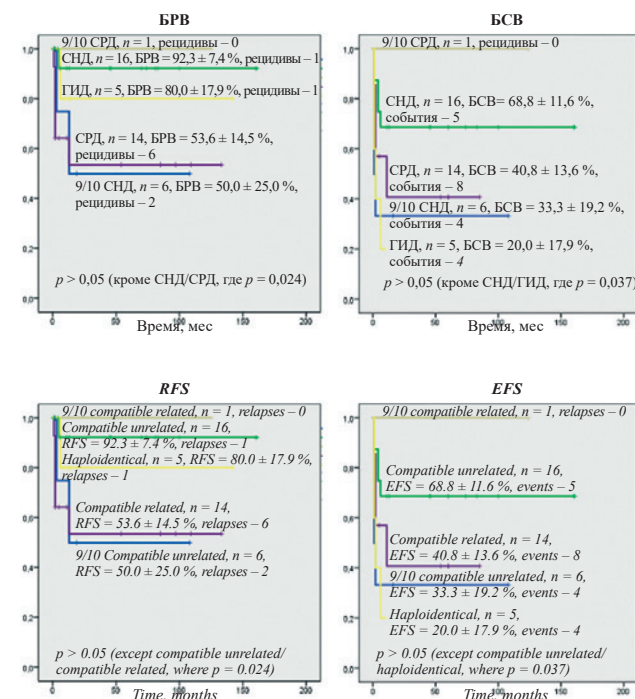


Рис. 5. БРВ и БСВ пациентов с ЮММЛ после ТГСК в зависимости от совместимости донора
Fig. 5. RFS and EFS of patients with JMML after HSCT depending on the compatibility of the donor

Таблица 3. Анализ потенциальных факторов прогноза выживаемости пациентов с ЮММЛ после ТГСК за весь период наблюдения
Table 3. Analysis of the potential prognostic factors of survival of patients with JMML after HSCT for the entire observation period

Показатель <i>Indicator</i>	ОВ <i>OS</i>		БСВ <i>EFS</i>		БРВ <i>RFS</i>	
	ОВ, % <i>OS</i>	Log-rank, <i>p</i>	БСВ, % <i>EFS</i>	Log-rank, <i>p</i>	БРВ, % <i>RFS</i>	Log-rank, <i>p</i>
Пол: Gender:						
мужской <i>male</i>	60,6 ± 9,5	0,225	54,3 ± 9,0	0,418	75,3 ± 8,9	0,674
женский <i>female</i>	36,4 ± 14,5		36,4 ± 14,5		71,0 ± 8,8	
Источник ГСК: Source of hematopoietic stem cells:						
КМ <i>bone marrow</i>	71,8 ± 9,9	> 0,05	63,6 ± 10,3	> 0,05	84,4 ± 8,3	КМ/ПК = 0,008, в остальных случаях > 0,05 <i>bone marrow/ cord blood = 0.008, in other cases > 0.05</i>
ПСКК <i>peripheral blood stem cells</i>	42,0 ± 14,3		34,6 ± 13,8		65,3 ± 14,4	
ПК <i>cord blood</i>	25,0 ± 21,7		25,0 ± 21,7		25,0 ± 21,7	
КМ + ПК <i>bone marrow + cord blood</i>	33,3 ± 27,2		33,3 ± 27,2		—	
Донор: Donor:						
СРД <i>compatible related</i>	40,8 ± 13,6	> 0,05	40,8 ± 13,6	9/10 СНД/ ГИД = 0,032, в остальных случаях > 0,05 <i>9/10 compatible unrelated/ haploidentical = 0.032, in other cases > 0.05</i>	53,6 ± 14,5	СНД/СРД = 0,024, в остальных случаях > 0,05 <i>compatible unrelated/ compatible related = 0.024, in other cases > 0.05</i>
9/10 СРД <i>9/10 compatible related</i>	—		—		—	
СНД <i>compatible unrelated</i>	68,8 ± 11,6		68,8 ± 11,6		92,3 ± 7,4	
9/10 СНД <i>9/10 compatible unrelated</i>	33,3 ± 19,2		33,3 ± 19,2		50,0 ± 25,0	
ГИД <i>haploidentical</i>	33,3 ± 27,2		20,0 ± 17,9		80,0 ± 17,9	
Мутация в гене PTPN11: Mutation in the PTPN11 gene:						
есть <i>there is</i>	61,4 ± 19,7	0,210	63,6 ± 14,5	0,269	81,8 ± 11,6	0,507
нет <i>not</i>	25,7 ± 20,8		17,9 ± 16,0		41,7 ± 30,4	
Статус основного заболевания на момент проведения ТГСК: The status of the underlying disease at the time of HSCT:						
прогрессия <i>progression</i>	28,8 ± 13,1	0,014	23,1 ± 11,7	0,032	60,2 ± 16,8	0,42
стабильное заболевание <i>stable disease</i>	64,4 ± 9,7		61,9 ± 9,1		76,4 ± 8,5	

При анализе влияния статуса основного заболевания на выживаемость пациентов выявлены значимо лучшие показатели ОВ и БСВ в группе пациентов, у которых на момент проведения ТГСК констатировано стабильное заболевание по сравнению с группой детей, у которых отмечена прогрессия основного заболевания (см. табл. 3, рис. 6).

Обсуждение

Проблема получения достоверных данных по результатам лечения ЮММЛ, в том числе по результатам ТГСК у этих пациентов, связана, прежде всего, с редкостью данного заболевания. Вследствие этого чаще всего проводится ретроспективный анализ небольших по размеру когорт пациентов, а потому и уровень доказательности тех или иных выводов оказывается недостаточно высоким. Тем не менее за последние десятилетия многими центрами накоплен

определенный опыт проведения ТГСК у пациентов с ЮММЛ.

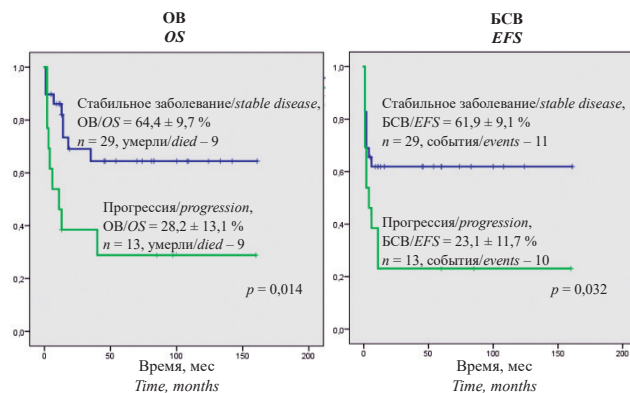


Рис. 6. ОВ и БСВ пациентов с ЮММЛ после ТГСК в зависимости от статуса основного заболевания на момент проведения ТГСК

Fig. 6. OS and EFS of patients with JMML depending status of the underlying disease at the time of HSCT

В нашем исследовании продемонстрированы показатели ОВ, БРВ и БСВ, сходные с данными, полученными в крупных зарубежных исследованиях [8, 9].

Смертность от причин, связанных с трансплантацией (ТЛ), в нашем исследовании достаточно высока и составляет 21,2 %, однако она также аналогична данным, представленным другими центрами, в том числе и зарубежными. Так, по данным исследования F. Locatelli et al. (2013), включавшего 110 пациентов, ТЛ больных ЮММЛ после ТГСК составила также 22 % [9]. По нашим данным, смертность, связанная с трансплантацией, была обусловлена в большем числе случаев тяжелыми инфекционными осложнениями (75 % всей ТЛ), в меньшей степени — тяжелой РТПХ (25 % от ТЛ).

Несмотря на достаточно большое число рецидивов (23,8 %), БРВ в нашем исследовании оказалась относительно высокой ($72,0 \pm 7,7$ %) по сравнению с аналогичными исследованиями других центров, где БРВ составляла около 55 % [8, 9]. Рецидивы по-прежнему являются одной из основных причин неудач лечения у пациентов с ЮММЛ.

БСВ больных ЮММЛ после ТГСК остается низкой и составляет, по нашим данным, всего $49,4 \pm 7,8$ %, что обусловлено помимо высокой ТЛ и частоты рецидивов также значительным числом пациентов с первичным неприживлением трансплантата (14,3 %). Полученные цифры практически не уступают данным других центров, согласно которым БСВ остается на уровне 52 % [8, 9]. Частота первичного неприживления трансплантата в нашем исследовании, вероятнее всего, связана с неполной совместимостью донора: из 6 пациентов с неприживлением трансплантата 3 получили ТГСК от ГИД, 2 — от 9/10 СНД и лишь 1 — от СРД.

Относительно небольшое число пациентов ($n = 42$), включенных в исследование, связанное с редкой встречаемостью ЮММЛ, диктует необходимость осторожной трактовки результатов анализа влияния потенциально неблагоприятных факторов на результаты ТГСК у больных ЮММЛ.

Доказана значимость влияния статуса основного заболевания на момент ТГСК: значимо худшие показатели ОВ и БСВ получены в группе пациентов, у которых на момент трансплантации констатирована прогрессия основного заболевания.

При анализе влияния источника ГСК на результаты трансплантации при ЮММЛ продемонстрированы лучшие показатели БРВ у пациентов, получивших КМ, по сравнению с пациентами, получившими в качестве источника ГСК ПК. Данные результаты, возможно, связаны с недостаточным эффектом «трансплантат против лейкемии», который демонстрируют трансплантаты ПК. Однако к оценке полученных результатов следует подходить критично, так как группа пациентов, получивших в качестве ГСК ПК, крайне мала ($n = 4$), что может влиять на репрезентативность данных.

Лучшие результаты БСВ пациентов, получивших трансплантацию от СНД, по сравнению с больными, трансплантированными от ГИД, продемонстрированы при оценке влияния совместимости донора на результа-

ты ТГСК. Подобные результаты представляются логичными, так как при гаплоидентичных трансплантациях (2 пациента после гапло-ТГСК с CD3/CD19-деплецией и 1 — после гапло-ТГСК с посттрансплантационным введением циклофосфида) продемонстрировано и возрастание случаев первичного неприживления трансплантата, что, безусловно, повлияло на БСВ. Значимо более высокая БРВ, выявленная в группе больных, перенесших трансплантацию от СНД, по сравнению с трансплантацией от СРД, связана, вероятнее всего, с более выраженным эффектом «трансплантат против лейкемии» трансплантата от неродственного донора.

В настоящее время одним из наиболее важных вопросов при лечении пациентов с ЮММЛ является выбор оптимального режима кондиционирования, который бы обеспечивал высокую вероятность восстановления функции трансплантата и низкую вероятность рецидива и иммунных осложнений после ТГСК, и в то же время был бы минимально токсичным для больного. Нами не получено убедительных данных в пользу влияния режима кондиционирования (Ви против Трео) на результаты ТГСК. Однако следует отметить, что показатели ОВ и БСВ были выше у пациентов, получивших Трео, по сравнению с группой больных, получивших Ви. Возможно, статистически значимых различий в данном случае не получено за счет небольшого числа пациентов в сравниваемых группах.

В нашем исследовании, как и в ряде исследований других центров [8], не получено достоверных данных в пользу влияния на результаты лечения пациентов с ЮММЛ таких факторов, как пол и наличие мутации в гене *PTPN11*. Возможно, отсутствие различий в показателях выживаемости в группе детей с мутацией в гене *PTPN11* и в группе без нее связано с тем, что нами не были учтены другие неблагоприятные мутации, характерные для ЮММЛ, также значимо влияющие на показатели выживаемости пациентов.

Заключение

ТГСК является эффективным методом радикального лечения пациентов с ЮММЛ. Основными причинами неудач при проведении трансплантации у этих пациентов служат высокие показатели рецидивов основного заболевания после ТГСК, ТЛ, большое число случаев неприживления трансплантата.

Таким образом, для улучшения результатов трансплантации у пациентов с ЮММЛ важными факторами являются тщательный подбор донора (предпочтительны СНД или СРД) и источника ГСК, режима кондиционирования с возможно меньшей токсичностью. Учитывая научные достижения последних лет по расшифровке генетических основ ЮММЛ и увеличение опыта применения таргетных и иммунных препаратов в лечении онкогематологических заболеваний, целью научных исследований в ближайшее время может стать разработка методов предтрансплантационной терапии пациентов с ЮММЛ, приводящей к стабилизации основного заболевания, что значимо улучшит результаты трансплантации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Loh M.L. Childhood myelodysplastic syndrome: focus on the approach to diagnosis and treatment of juvenile myelomonocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:357–62. doi.org/10.1182/asheducation-2010.1.357.
2. Tasian S.K., Casas J.A., Posocco D., Gandre-Babbe S., Gagne A.L., Liang G., Loh M.L., Weiss M.J., French D.L., Chou S.T. Mutation-specific signaling profiles and kinase inhibitor sensitivities of juvenile myelomonocytic leukemia revealed by induced pluripotent stem cells. *Leukemia*. 2018;33(1):181–90. doi.org/10.1038/s41375-018-0169-y.
3. Chang T.Y., Dvorak C.C., Loh M.L. Bedside to bench in juvenile myelomonocytic leukemia: insights into leukemogenesis from a rare pediatric leukemia. *Blood* 2014;124(16):2487–97. doi.org/10.1182/blood-2014-03-300319.
4. Hasle H. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders of childhood. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016(1):598–604. doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.598.
5. Yabe M., Ohtsuka Y., Watanabe K., Inagaki J., Yoshida N., Sakashita K., Kakuda H., Yabe H., Kurosawa H., Kudo K., Manabe A. Transplantation for juvenile myelomonocytic leukemia: a retrospective study of 30 children treated with a regimen of busulfan, fludarabine, and melphalan. *Int J Hematol* 2015;101(2):184–90. doi.org/10.1007/s12185-014-1715-7.
6. Woods W.G., Barnard D.R., Alonzo T.A., Buckley J.D., Kobrinsky N., Arthur D.C., Sanders J., Neudorf S., Gold S., Lange B.J. Prospective study of 90 children requiring treatment for juvenile myelomonocytic leukemia or myelodysplastic syndrome: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 2002;20(2):434–40. doi.org/10.1200/jco.2002.20.2.434.
7. Locatelli F., Nollke P., Zecca M., Korthof E., Lanino E., Peters C., Pession A., Kabisch H., Uderzo C., Bonfim C.S., Bader P., Dilloo D., Stary J., Fischer A., Révész T., Führer M., Hasle H., Trebo M., van den Heuvel-Eibrink M.M., Fenu S., Strahm B., Giorgiani G., Bonora M.R., Duffner U., Niemeyer C.M.; European Working Group on Childhood MDS; European Blood and Marrow Transplantation Group. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children with juvenile myelomonocytic leukemia (JMML): results of the EWOG-MDS/EBMT trial. *Blood* 2005;105(1):410–9. doi.org/10.1182/blood-2004-05-1944.
8. Dvorak C.C., Loh M.L. Juvenile myelomonocytic leukemia: molecular pathogenesis informs current approaches to therapy and hematopoietic cell transplantation. *Front Pediatr* 2014;2:25. doi.org/10.3389/fped.2014.00025.
9. Locatelli F., Crotta A., Ruggeri A., Eapen M., Wagner J., Macmillan M., Zecca M., Kurtzberg J., Bonfim C., Vora A., Díaz de Heredia C., Teague L., Stein J., O'Brien T.A., Bittencourt H., Madureira A., Strahm B., Peters C., Niemeyer C., Gluckman E., Rocha V. Analysis of risk factors influencing outcomes after cord blood transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukemia: a EUROCORD, EBMT, EWOG-MDS, CIBMTR study. *Blood* 2013;122(12):2135–41. doi.org/10.1182/blood-2013-03-491589.
10. Yoshida N., Yagasaki H., Xu Y., Matsuda K., Yoshimi A., Takahashi Y., Hama A., Nishio N., Muramatsu H., Watanabe N., Matsumoto K., Kato K., Ueyama J., Inada H., Goto H., Yabe M., Kudo K., Mimaya J., Kikuchi A., Manabe A., Koike K., Kojima S. Correlation of clinical features with the mutational status of GM-CSF signaling pathway-related genes in juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatr Res* 2009;65(3):334–40. doi.org/10.1203/pdr.0b013e3181961d2a.
11. Bresolin S., Zecca M., Flotho C., Trentin L., Zangrando A., Sainati L., Stary J., de Moerloose B., Hasle H., Niemeyer C.M., Te Kronnie G., Locatelli F., Basso G. Gene expression-based classification as an independent predictor of clinical outcome in juvenile myelomonocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28(11):1919–27. doi.org/10.1200/jco.2009.24.4426.
12. Passmore S.J., Chessells J.M., Kempinski H., Hann I.M., Brownbill P.A., Stiller C.A. Paediatric myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukaemia in the UK: a population-based study of incidence and survival. *Br J Haematol* 2003;121(5):758–67. doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04361.x.

Статья поступила в редакцию: 20.03.2019. Принята в печать: 05.04.2019.

Article was received by the editorial staff: 20.03.2019. Accepted for publication: 05.04.2019.

РЖДГиО



Подписка на журнал для стран СНГ

Уважаемые коллеги, появилась возможность оформить **ПЛАТНУЮ** подписку на «Российский журнал детской гематологии и онкологии» (РЖДГиО) для стран ближнего зарубежья и СНГ!

Вы можете воспользоваться любым удобным ресурсом для онлайн-оформления данной услуги:

- www.pressa-rf.ru — официальный сайт объединенного каталога «Пресса России»;

- www.press-med.ru — интернет-магазин медицинских книг и профессиональной периодики для врачей;
- www.akc.ru — агентство по распространению зарубежных изданий.

Или прийти в любое отделение Почты России и оформить подписку по каталогу «Пресса России». Индекс издания — 93505.

Результаты применения препарата Октофактор у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами гемофилии А (данные проспективного, многоцентрового, открытого, наблюдательного исследования)

Н.И. Зозуля¹, О.И. Яструбинская¹, С.С. Беляева², В.М. Потапова³, И.Л. Давыдкин⁴, И.В. Куртов⁴, Т.В. Шелехова⁵, Т.В. Евзерова⁵, О.Г. Гладилина⁵, О.Н. Щербинина⁶, С.А. Волкова^{7,8}, А.С. Максимова^{9,10}, Н.В. Архипова¹¹, Н.Б. Есеева¹², М.Г. Смелянская¹³, В.З. Молодцова¹⁴, Т.А. Казанкова¹⁵, Е.Г. Кириллова¹⁶, В.Г. Челнов^{17,18}, Т.И. Поспелова¹⁹, Т.Н. Бабаева¹⁹, А.Н. Мамаев²⁰, А.П. Момот²¹, М.В. Косинова²², Н.В. Щербакова²², О.А. Лешина²³, А.С. Смирнова²⁴, Т.С. Короленко²⁵, А.А. Кучин²⁶, К.П. Новосёлов²⁷, Н.Б. Булиева²⁸, С.В. Морозов²⁸, Ф.Г. Перина^{29,30}, Н.Б. Косачева³¹, Г.Ш. Сафуанова³², Г.А. Галина³², Н.Х. Янтурин³³, А.Р. Сайтова³³, В.Э. Ботвиновский³⁴, М.А. Тимофеева³⁵, Е.В. Носкова³⁶, Н.И. Коняшина¹, Е.Э. Шиллер³⁷, А.М. Шустер³⁸, Д.А. Кудлай³⁹, А.Ю. Борозинцев³⁹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4; ²ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Россия, 308000, Белгород, ул. Некрасова, 8/9; ³ГБУЗ Владимирской области «Областная клиническая больница»; Россия, 600023, Владимир, Судогодское шоссе, 41; ⁴ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89; ⁵ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; ⁶ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»; Россия, 440071, Пенза, пр. Строителей, 37а; ⁷ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; Россия, 603005, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, 10/1; ⁸ООО «РОСТ-медицина-НН»; Россия, 603000, Нижний Новгород, ул. Малая Покровская, 2а; ⁹ГБУЗ «Городская клиническая больница № 16»; Россия, 420039, Казань, ул. Гагарина, 121; ¹⁰ООО ЛДЦ «БИОМЕД»; Россия, 420043, Республика Татарстан, Казань, ул. Калинина, 30; ¹¹БУ Чувашской Республики «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашской Республики; Россия, 428018, Чувашская Республика, Чебоксары, Московский проспект, 9; ¹²ГБУЗ «Ульяновская областная клиническая больница»; Россия, 432017, Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7; ¹³КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3а; ¹⁴КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.И. Сергеева» Минздрава Хабаровского края; Россия, 680009, Хабаровск, ул. Краснодарская, 9; ¹⁵БУЗ Омской области «Городская больница № 1 им. А.Н. Кабанова»; Россия, 644092, Омск, ул. Перелета, 7; ¹⁶БУЗ Омской области «Областная клиническая больница»; Россия, 644012, Омск, ул. Березовая, 3; ¹⁷ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница»; Россия, 634063, Томск, ул. И. Черных, 96; ¹⁸ООО «Медицинский центр «Эверест»; Россия, 634006, Томск, ул. Вокзальная, 21; ¹⁹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; ²⁰КГБУЗ «Краевая клиническая больница»; Россия, 656024, Барнаул, ул. Ляпидевского, 1; ²¹Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 656024, Барнаул, ул. Ляпидевского, 1/2; ²²ГБУЗ Кемеровской области «Кемеровская областная клиническая больница»; Россия, 650066, Кемерово, пр. Октябрьский, 22; ²³ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница № 1»; Россия, 400081, Волгоград, ул. Ангарская, 13; ²⁴ГБУЗ Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница»; Россия, 344015, Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 170; ²⁵ГБУЗ Республики Крым «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В.М. Ефетова»; Россия, 295023, Симферополь, ул. Беспалова, 49а; ²⁶ГБУЗ Республики Карелия «Республиканская больница им. В.А. Баранова»; Россия, 185019, Республика Карелия, Петрозаводск, ул. Пирогова, 3; ²⁷ГБУЗ «Новгородская областная клиническая больница»; Россия, 173008, Великий Новгород, ул. Павла Левитта, 14; ²⁸ГБУЗ «Калининградская областная клиническая больница»; Россия, 236016, Калининград, ул. Клиническая, 74; ²⁹ГБУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница»; Россия, 620149, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32; ³⁰ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье»; Россия, 620144, Екатеринбург, ул. Шейнкмана, 113; ³¹ГБУЗ Пермского края «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница»; Россия, 614990, Пермь, ул. Пушкина, 85; ³²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450005, Уфа, ул. Достоевского, 132; ³³ГБУЗ Республики Башкортостан «Городская клиническая больница № 13»; Россия, 450112, Уфа, ул. Нежинская, 28; ³⁴МАУЗ «Ордена Трудового Красного Знамени городская клиническая больница № 1»; Россия, 454048, Челябинск, ул. Воровского, 16; ³⁵ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России»; Россия, 610027, Киров, ул. Красноармейская, 72; ³⁶КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница»; Россия, 610027, Киров, ул. Воровского, 42; ³⁷ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1/9; ³⁸ООО «МБЦ «Генериум», Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский р., п. Вольгинский, ул. Владимирская, 14; ³⁹АО «ГЕНЕРИУМ»; Россия, 123112, Москва, ул. Тестовская, 10

Контактные данные: Надежда Ивановна Зозуля zozulya.n@blood.ru

Актуальность. В соответствии с руководством по клиническим исследованиям препаратов факторов свертывания крови VIII (FVIII) Европейского агентства по лекарственным средствам и руководством по фармаконадзору Евразийского экономического союза после регистрации нового препарата рекомендуется исследование его эффективности и безопасности на большой популяции пациентов в условиях стандартной медицинской практики для уточнения и выявления новых данных.

Материалы и методы. В ходе проспективного, многоцентрового, открытого, неконтролируемого наблюдательного исследования изучены эффективность и безопасность отечественного рекомбинантного FVIII с удаленным В-доменом (мороктоког альфа, Октофактор®, АО «ГЕНЕРИУМ») у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой гемофилии А в условиях стандартной медицинской практики (протокол исследования № КИ-51/15). Пациенты получали препарат в условиях стандартной медицинской практики в целях профилактики или по требованию. При профилактическом лечении Октофактор назначали пациентам согласно инструкции по медицинскому применению в разовой дозе 20–40 МЕ/кг каждые 2–3 дня. В случае возникновения кровотечений разовую дозу препарата Октофактор рассчитывали с учетом тяжести и локализации кровотечения в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Результаты лечения анализировали за период 52 ± 2 нед.

Основным параметром оценки эффективности была частота спонтанных кровотечений, возникших в течение 48–72 ч после введения препарата Октофактор. Дополнительные параметры оценки эффективности включали: степень тяжести спонтанных кровотечений, возникших на фоне профилактического лечения; количество введений и суммарную дозу препарата Октофактор для купирования 1 эпизода кровотечения; количество использованного препарата Октофактор за весь период наблюдения (52 ± 2 нед) и за 1 мес как для профилактики, так и для купирования возникших кровотечений; показатель эффективности терапии по шкале определения реакции на лечение острого гемартроза (Всемирная федерация гемофилии, WFH).

Результаты. По результатам скринингового обследования в исследование были включены 237 пациентов мужского пола в возрасте от 19 до 78 лет (средний возраст $35,2 \pm 11,1$ года) со среднетяжелой и тяжелой формой гемофилии А (FAS-популяция). Эффективность терапии оценивали у 202 пациентов, которые прошли все запланированные процедуры за период наблюдения (PP-популяция). Профилактическое лечение получали 193 (95,5 %) пациента, лечение по требованию — 9 (4,5 %) больных. Оценку эффективности лечения проводили на основании основных и дополнительных параметров. Основной параметр оценки эффективности — частота спонтанных кровотечений, возникших в течение 48–72 ч после введения препарата Октофактор, в течение 52 ± 2 нед составил $1,4 \pm 2,9$ случая. При этом доля спонтанных кровотечений, возникших в течение 48–72 ч после введения препарата Октофактор, составила 45,2 % от общего количества спонтанных кровотечений и 15,6 % от общего количества всех кровотечений у пациентов, получавших профилактическое лечение. Среди 608 спонтанных кровотечений, возникших у больных, получавших профилактическое лечение, 287 (47,2 %) кровотечений были легкими, 289 (47,5 %) — среднетяжелыми и 32 (5,3 %) — тяжелыми. Из 275 спонтанных кровотечений, возникших в течение 48–72 ч после введения исследуемого препарата с профилактической целью, 117 (42,5 %) эпизодов были легкими, 146 (53,1 %) — среднетяжелыми и 12 (4,4 %) — тяжелыми. При профилактическом введении средняя разовая доза препарата Октофактор составила $2036,3 \pm 884,7$ МЕ, или $27,3 \pm 11,2$ МЕ/кг, при лечении кровотечений на фоне профилактического лечения — $2227,7 \pm 1087$ МЕ, при лечении кровотечений у пациентов, получавших препарат только по требованию, — $2280,7 \pm 1037,2$ МЕ. Среднемесячное потребление препарата одним пациентом, находящимся на профилактическом лечении, составило $19,75 \pm 9,75$ тыс. МЕ, при этом среднемесячное потребление препарата для профилактики кровотечений одним пациентом составило $17,16 \pm 9,13$ тыс. МЕ, для купирования кровотечений на фоне профилактики — $3,87 \pm 3,97$ тыс. МЕ. Одному пациенту, получавшему лечение по требованию, ежемесячно в среднем требовалось $13,47 \pm 13,46$ тыс. МЕ препарата Октофактор. Для купирования 1 кровотечения в среднем требовалось $1,7 \pm 1,7$ введения препарата Октофактор, в группе профилактического лечения — $1,8 \pm 1,8$, а в группе лечения по требованию — $1,5 \pm 1,1$. В подавляющем большинстве случаев у пациентов обеих групп на всех визитах отмечалась отличная и хорошая реакция на лечение острого гемартроза по шкале WFH, в незначительном количестве эпизодов реакция была умеренной, и лишь в 1 случае острого гемартроза реакция на введение препарата отсутствовала. Безопасность терапии оценивали у 228 пациентов, получавших не менее 1 введения препарата Октофактор в ходе исследования (mITT-популяция). Были зарегистрированы 66 нежелательных явлений у 40 пациентов, из них 10 имели связь с применением препарата, наиболее значимыми из которых являлись образование ингибирующих антител к FVIII в низком титре (1,5 БЕ) у 1 больного и развитие аллергических реакций у 2 пациентов.

Выводы. В условиях стандартной медицинской практики были подтверждены эффективность и безопасность препарата Октофактор как для профилактического лечения, так и для лечения кровотечений по требованию у взрослых пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии А.

Ключевые слова: гемофилия А, рекомбинантный препарат фактора VIII с удаленным В-доменом, Октофактор, стандартная медицинская практика, профилактическое лечение, лечение по требованию, эффективность, безопасность

Для цитирования: Зозуля Н.И., Яструбинецкая О.И., Беляева С.С., Потапкина В.М., Давыдкин И.Л., Куртов И.В., Шелехова Т.В., Евзерова Т.В., Гладилина О.Г., Щербинина О.Н., Волкова С.А., Максимова А.С., Архипова Н.В., Есфеева Н.Б., Смелянская М.Г., Молодцова В.З., Казанкова Т.А., Кириллова Е.Г., Челнов В.Г., Поспелова Т.И., Бабаева Т.Н., Мамаев А.Н., Момот А.П., Косинова М.В., Щербакова Н.В., Лешина О.А., Смирнова А.С., Короленко Т.С., Кучин А.А., Новосёлов К.П., Булиева Н.Б., Морозов С.В., Перица Ф.Г., Косачева Н.Б., Сафьянова Г.Ш., Галина Г.А., Янтурина Н.Х., Саитова А.Р., Ботвиновский В.Э., Тимофеева М.А., Носкова Е.В., Коняшина Н.И., Шиллер Е.Э., Шустер А.М., Кудлай Д.А., Борозинцев А.Ю. Результаты применения препарата Октофактор у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами гемофилии А (данные проспективного, многоцентрового, открытого, наблюдательного исследования). Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(2):30–47.

The results of the use of Octofactor in patients with moderate and severe hemophilia A
(data from a prospective, multicenter, open-label, observational study)

N.I. Zozulya¹, O.I. Yastrubinskaya¹, S.S. Belyaeva², V.M. Potapkova³, I.L. Davydkin⁴, I.V. Kurtov⁴, T.V. Shelekhova⁵, T.V. Evzerova⁵, O.G. Gladilina⁵, O.N. Shcherbinina⁶, S.A. Volkova^{7, 8}, A.S. Maksimova^{9, 10}, N.V. Arkhipova¹¹, N.B. Esefiyeva¹², M.G. Smelyanskaya¹³, V.Z. Molostvova¹⁴, T.A. Kazankova¹⁵, E.G. Kirillova¹⁶, V.G. Chelnov^{17, 18}, T.I. Pospelova¹⁹, T.N. Babaeva¹⁹, A.N. Mamaev²⁰, A.P. Momot²¹, M.V. Kosinova²², N.V. Shcherbakova²², O.A. Leshina²³, A.S. Smirnova²⁴, T.S. Korolenko²⁵, A.A. Kuchin²⁶, K.P. Novoselov²⁷, N.B. Bulieva²⁸, S.V. Morozov²⁸, F.G. Perina^{29, 30}, N.B. Kosacheva³¹, G.Sh. Safuanova³², G.A. Galina³², N.Kh. Yanturina³³, A.R. Saitova³³, V.E. Botvinovskiy³⁴, M.A. Timofeeva³⁵, E.V. Noskova³⁶, N.I. Konyashina¹, E.E. Schiller³⁷, A.M. Shuster³⁸, D.A. Kudlay³⁹, A.Yu. Borozinets³⁹

¹Federal State-Funded Institution National Medical Research Center of Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novy Zykovsky Proezd, Moscow, 125167, Russia; ²Regional State-Funded Healthcare Institution St. Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital, 8/9 Nekrasova St., Belgorod, 308000, Russia; ³State-Funded Healthcare Institution of Vladimir Region Regional Clinical Hospital; 41 Sudogodskoe Sh., Vladimir, 600023, Russia; ⁴State-Funded Educational Institution of the Higher Professional Education Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia; 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; ⁵State-Funded Educational Institution of the Higher Professional Education V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia; 112 Kazachya St., Saratov, 410012, Russia; ⁶State-Funded Healthcare Institution Regional Oncology Center; 37a Stroiteley Pr., Penza, 440071, Russia; ⁷Federal State-Funded Educational Institution of the Higher Professional Education Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia; ⁸ROST-meditsina-NN LLC; 2a M. Pokrovskaya St., Nizhny Novgorod, 603000, Russia; ⁹Autonomous Public Health Care Institution Municipal Clinical Hospital No. 16; 121 Gagarina St., Kazan, 420039, Republic of Tatarstan, Russia; ¹⁰Medical and Diagnostic Center BIOMED LLC; 30 Kalinina St., Kazan, 420043, Republic of Tatarstan, Russia; ¹¹State-Funded Institution of the Republic of Chuvash Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Chuvash; 9 Moskovsky Pros., Cheboksary, 428018, Chuvash Republic, Russia; ¹²State Health Institution Ulyanovsk Regional Clinical Hospital; 7 Tretiego Internatsionala St., Ulyanovsk, 432017, Russia; ¹³Krai Government-Owned State-Funded Health Care Institution Regional Clinical Hospital; 3a Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; ¹⁴Krai Government-Owned State-Funded Health Care Institution Prof. S.I. Sergeev Regional Clinical Hospital No. 1, Ministry of Health of the Khabarovsk Krai; 9 Krasnodarskaya St., Khabarovsk, 680009, Russia; ¹⁵State-Funded Healthcare Institution of Omsk Region A.N. Kabanov City Hospital No. 1; 7 Pereleta St., Omsk, 644092, Russia; ¹⁶State-Funded Healthcare Institution of Omsk Region Regional Clinic Hospital; 3 Berezhovaya St., Omsk, 644012, Russia; ¹⁷Regional State Autonomous Healthcare Institution Tomsk Regional Clinical Hospital; 96 I. Chernykh St., Tomsk, 634063, Russia; ¹⁸Everest Medical Center LLC; 21 Vokzalnaya St., Tomsk, 634006, Russia; ¹⁹State-Funded Educational Institution of the Higher Professional Education Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 52 Krasny Pros., Novosibirsk, 630091, Russia; ²⁰Krai Government-Owned State-Funded Healthcare Institution Regional Clinical Hospital; 1 Lyapidevskogo St., Barnaul, 656024, Russia; ²¹Altai Branch of the Federal State-Funded Institution National Medical Research Center of Hematology, Ministry of Health of Russia; 1/2 Lyapidevskogo St., Barnaul, 656024, Russia; ²²State Autonomous Healthcare Institution of the Kemerovo Region Kemerovo Regional Clinical Hospital; 22 Oktyabrsky Pr., Kemerovo, 650066, Russia; ²³Government-Owned State-Funded Healthcare Institution Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1; 13 Angarskaya St., Volgograd, 400081, Russia; ²⁴Government-Owned State-Funded Healthcare Institution of the Rostov Region Rostov Regional Clinical Hospital; 170 Blagodatnaya St., Rostov-on-Don, 344015, Russia; ²⁵Government-Owned State-Funded Healthcare Institution of the Republic of Crimea V.M. Efetov Crimean Republican Clinical Oncology Center; 49a Bessalova St., Simferopol 295023, Russia; ²⁶Government-Owned State-Funded Healthcare Institution of the Republic of Karelia V.A. Baranov Republican Hospital; 3 Pirogova, Petrozavodsk, 185019, Republic of Karelia, Russia; ²⁷Government-Owned Regional State-Funded Healthcare Institution Novgorod Regional Clinical Hospital; 14 Pavla Levitta St., Veliky Novgorod, 173008, Russia; ²⁸Government-Owned State-Funded Healthcare Institution Kaliningrad Regional Clinical Hospital; 74 Klinicheskaya St., Kaliningrad, 236016, Russia; ²⁹State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region Regional Children's Clinical Hospital, 32 Serafimiy Deryabinoy St., Yekaterinburg, 620149, Russia; ³⁰European Medical Center UGMK-Zdorovye LLC; 113 Sheinkmana St., Yekaterinburg, 620144, Russia; ³¹Government-Owned State-Funded Healthcare Institution of the Perm Krai The Order "Badge of Honor" Perm Regional Clinical Hospital; 85 Pushkina St., Perm, 614990, Russia; ³²State-Funded Educational Institution of the Higher Professional Education Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 132 Dostoevskogo St., Ufa, 450005, Russia; ³³Government-Owned State-Funded Healthcare Institution of the Republic of Bashkortostan City Clinical Hospital No. 13; Ufa, 28 Nezhinskaya St., Ufa, 450112, Republic of Bashkortostan, Russia; ³⁴Municipal Autonomous Healthcare Institution Order of the Red Banner of Labor City Clinical Hospital No. 1, Chelyabinsk; 16 Vorovskogo St., Chelyabinsk, 454048, Russia; ³⁵Federal State Institution of Science Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the FMBA of Russia; 72 Krasnoarmeyskaya St., Kirov, 610027, Russia; ³⁶Krai Government-Owned Regional State-Funded Healthcare Institution Kirov Regional Clinical Hospital; 42 Vorovskogo St., Kirov, 610027, Russia; ³⁷Government-Owned State-Funded Healthcare Institution of Moscow Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia; ³⁸IBC Generium LLC, 14 Vladimirska St., Petushinsky District, Volginsky settlement, 601125, Vladimir Region, Russia; ³⁹JSC "GENERIUM"; 10 Testovskaya St., Moscow, 123112, Russia

Relevance. In accordance with the guidelines on the clinical investigation of clotting factor VIII products of the European Medicines Agency and guidelines on pharmacovigilance of the Eurasian Economic Union, after registration of a new drug, it is recommended to study its efficacy and safety on a large population of patients in a standard medical practice to clarify and identify new data.

Materials and methods. In a prospective, multicenter, open-label, uncontrolled observational study, the efficacy and safety of the domestic recombinant B-domain deleted blood clotting factor FVIII (FVIII) (moroctocog alfa, Octofactor®, JSC "GENERIUM") in patients with moderate and severe hemophilia A in the context of standard medical practice (study protocol number CI-51/15). Patients received the drug in terms of standard medical practice for the purpose of prophylactic treatment or on demand treatment. For prophylactic treatment

Octofactor was administered to patients according to the instructions for medical use in a single dose of 20–40 IU/kg every 2–3 days. In the case of bleeding a single dose of Octofactor was calculated taking into account the severity and localization of bleeding in accordance with the instructions for medical use. The results of the treatment were analyzed for a period of 52 ± 2 weeks.

The main parameter for evaluating the efficacy was the frequency of spontaneous bleeding that occurred within 48–72 hours after the administration of the Octofactor. Additional parameters for evaluating the efficacy included: the severity of spontaneous bleeding arising during the prophylactic treatment; the number of injections and the total dose of the Octofactor to stop 1 episode of bleeding; the amount of Octofactor used during the entire observation period (52 ± 2 weeks) and for 1 month both for prophylaxis and for stopping the bleeding that occurred; an indicator of the efficacy of therapy on the scale for determining the response to treatment of acute hemarthrosis (World Federation of Hemophilia, WFH).

Results. According to the results of the screening survey 237 male patients aged from 19 to 78 years old (mean age 35.2 ± 11.1 years) with moderate and severe hemophilia A (FAS-population) were included in the study. The efficacy of therapy was evaluated in 202 patients who underwent all the planned procedures during the observation period (PP-population). 193 (95.5 %) patients received prophylactic treatment, 9 (4.5 %) patients received on-demand treatment. Evaluation of the efficacy of treatment was carried out on the basis of basic and additional parameters. The main parameter for evaluating the efficacy – the frequency of spontaneous bleeding that occurred within 48–72 hours after the administration of the Octofactor – was 52 ± 2 weeks within 1.4 ± 2.9 cases. At the same time, the proportion of spontaneous bleeding that occurred within 48–72 hours after administration of the Octofactor preparation was 45.2 % of the total number of spontaneous bleeding and 15.6 % of the total number of all bleeding in patients who received prophylactic treatment. Among 608 spontaneous bleeding that occurred in patients receiving prophylactic treatment, 287 (47.2 %) of the bleeding were mild, 289 (47.5 %) were moderate and 32 (5.3 %) were heavy. Of the 275 spontaneous bleeding that occurred within 48–72 hours after administration of the study drug for prophylactic purposes, 117 (42.5 %) episodes were mild, 146 (53.1 %) were moderate, and 12 (4.4 %) were severe. With prophylactic administration the average single dose of the Octofactor was 2036.3 ± 884.7 IU, or 27.3 ± 11.2 IU/kg, in the treatment of bleeding occurred during prophylactic treatment – 2227.7 ± 1087 IU, in the treatment of bleeding in patients receiving the drug only on demand – 2280.7 ± 1037.2 IU. The average monthly intake of the drug by one patient in prophylactic treatment was 19.75 ± 9.75 thousand IU, while the average monthly consumption of the drug for preventing bleeding from one patient was 17.16 ± 9.13 thousand IU for stopping bleeding against the background prevention – 3.87 ± 3.97 thousand IU. One patient who received on-demand treatment had an average monthly average of 13.47 ± 13.46 thousand IU of the Octofactor preparation. For stopping 1 bleeding, on average, 1.7 ± 1.7 injections of the Octofactor preparation were required, in the prophylactic treatment group – 1.8 ± 1.8 , and in the on-demand treatment group – 1.5 ± 1.1 . In the overwhelming majority of cases, patients of both groups showed excellent and good response to all treatment of acute hemarthrosis on the scale of the WFH on all visits, the reaction was moderate in a few episodes, and only in 1 case of acute hemarthrosis there was no response to the drug administration. The safety of therapy was evaluated in 228 patients who received at least 1 Octofactor administration during the study (mITT-population). There were 66 adverse events in 40 patients, 10 of them were associated with the use of the drug, the most significant of which were the formation of inhibiting antibodies to FVIII in low titer (1.5 U) in 1 patient and the development of allergic reactions in 2 patients.

Conclusions. Under the conditions of standard medical practice the efficacy and safety of Octofactor was confirmed for both prophylactic treatment and on-demand bleeding treatment in adult patients with severe and moderate hemophilia A.

Key words: hemophilia A, recombinant B-domain deleted factor VIII product, Octofactor, standard medical practice, prophylactic treatment, on-demand treatment, efficacy, safety

For citation: Zozulya N.I., Yastrubinskaya O.I., Belyaeva S.S., Potapkova V.M., Davydkin I.L., Kurtov I.V., Shelekhova T.V., Evzerova T.V., Gladilina O.G., Shcherbinina O.N., Volkova S.A., Maksimova A.S., Arkhipova N.V., Esefiya N.B., Smelyanskaya M.G., Molostvova V.Z., Kazankova T.A., Kirillova E.G., Chelnov V.G., Pospelova T.I., Babaeva T.N., Mamaev A.N., Momot A.P., Kosinova M.V., Shcherbakova N.V., Leshina O.A., Smirnova A.S., Korolenko T.S., Kuchin A.A., Novoselov K.P., Bulieva N.B., Morozov S.V., Perina F.G., Kosacheva N.B., Safuanova G.Sh., Galina G.A., Yanturina N.Kh., Saitova A.R., Botvinovskiy V.E., Timofeeva M.A., Noskova E.V., Konyashina N.I., Schiller E.E., Shuster A.M., Kudlay D.A., Borozinets A.Yu. The results of the use of Octofactor in patients with moderate and severe hemophilia A (data from a prospective, multicenter, open-label, observational study). *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2019;6(2):30–47.

Информация об авторах

Н.И. Зозуля: д.м.н., заведующая отделом коагулопатий НМИЦ гематологии Минздрава России, e-mail: zozulya.n@blood.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7074-0926>

О.И. Яструбинская: к.м.н., врач-гематолог отдела коагулопатий НМИЦ гематологии Минздрава России, e-mail: yastrubinskaya.o@blood.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8986-7572>

С.С. Беляева: к.м.н., заведующая гематологическим отделением Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа, e-mail: haemo@list.ru

В.М. Потапова: к.м.н., врач-гематолог Владимирской областной клинической больницы, e-mail: potapkovavalmih@mail.ru

И.Л. Давыдкин: д.м.н., профессор, проректор по научно-исследовательской работе СамГМУ, e-mail: dagi2006@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0645-7645>

И.В. Куртов: к.м.н., заведующий отделением гематологии № 1 Клиники госпитальной терапии СамГМУ, e-mail: sam-med@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0420-5735>

Т.В. Шелехова: д.м.н., профессор, заведующая кафедрой профпатологии и гематологии СГМУ им. В.И. Разумовского, e-mail: shelekhova@mail.ru

Т.В. Евзерова: к.м.н., доцент кафедры профпатологии и гематологии СГМУ им. В.И. Разумовского, e-mail: e_raikina@inbox.ru

О.Г. Гладиллина: врач-гематолог-онколог детского отделения Клиники гематологии им. В.Я. Шустова СГМУ им. В.И. Разумовского, e-mail: oks.gladilina68@yandex.ru

О.Н. Щербинина: врач-гематолог диспансерного отделения Пензенского областного онкологического диспансера, e-mail: alxj@yandex.ru

С.А. Волкова: к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ПИМУ, e-mail: vsvetl@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6476-7281>

А.С. Максимова: заведующая городским гематологическим кабинетом Городской клинической больницы № 16, e-mail: maxanna17@mail.ru

Н.В. Архипова: врач-гематолог консультативного отделения клинко-диагностического центра РКБ Минздрава Чувашской Республики, e-mail: arkhipova.natalia2013@yandex.ru

Н.Б. Есеева: заведующая гематологическим отделением Ульяновской областной клинической больницы, e-mail: nataiya.es@gmail.com
 М.Г. Смелянская: врач-гематолог Красноярской краевой клинической больницы, e-mail: dionagamlet@yandex.ru
 В.З. Молостова: заместитель главного врача, врач-гематолог краевой клинической больницы № 1 им. проф. С.И. Сергеева Минздрава Хабаровского края, e-mail: khhemlev@mail.ru
 Т.А. Казанкова: врач-гематолог Омской городской больницы № 1 им. А.Н. Кабанова, e-mail: tatyana kazankova@yandex.ru
 Е.Г. Кириллова: заведующая отделением гематологии Омской областной клинической больницы, e-mail: KEG62@bk.ru
 В.Г. Челнов: врач-гематолог Томской областной клинической больницы, e-mail: chelnovvg@mail.ru
 Т.И. Поспелова: д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ НГМУ, e-mail: postatgem@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-6791-0314>
 Т.Н. Бабаева: ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ НГМУ, e-mail: babaeva_tatyana@inbox.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2708-1133>
 А.Н. Мамасев: д.м.н., заведующий централизованной лабораторией патологии гемостаза Алтайской краевой клинической больницы, e-mail: amamaev@yandex.ru
 А.П. Момот: д.м.н., профессор, директор Алтайского филиала НМИЦ гематологии, e-mail: xuzan@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8413-5484>
 М.В. Косинова: заведующая отделением гематологии Кемеровской областной клинической больницы, e-mail: mvkosinova@yandex.ru
 Н.В. Щербакова: врач-гематолог Кемеровской областной клинической больницы, e-mail: kemgemo42@mail.ru
 О.А. Лешина: врач-гематолог Волгоградской областной клинической больницы № 1, e-mail: Leshina.olga@gmail.com
 А.С. Смирнова: врач-гематолог Ростовской областной клинической больницы, e-mail: anna_s_doc@mail.ru
 Т.С. Короленко: врач-гематолог Крымского республиканского онкологического клинического диспансера им. В.М. Ефетова, e-mail: dr.korolenko@gmail.com
 А.А. Кучин: врач-гематолог Республиканской больницы им. В.А. Баранова Республики Карелия, e-mail: sabrewulf27@mail.ru
 К.П. Новосёлов: врач-гематолог Новгородской областной клинической больницы, e-mail: gematolog53@mail.ru
 Н.Б. Булиева: д.м.н., врач-гематолог Калининградской областной клинической больницы, e-mail: nat-bulieva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4824-9484>
 С.В. Морозов: врач-ординатор Калининградской областной клинической больницы, e-mail: sm9310@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8561-4711>
 Ф.Г. Перина: врач-гематолог Свердловской областной детской клинической больницы, e-mail: perinafg@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3531-1664>
 Н.Б. Косачева: к.м.н., врач-гематолог Пермской краевой клинической больницы, e-mail: Jeneric@mail.ru
 Г.Ш. Сафьянова: д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии ИДПО БГМУ, e-mail: SafyanovaGSH@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2627-0626>
 Г.А. Галина: врач-ординатор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии ИДПО БГМУ, e-mail: galima6666@gmail.com
 Н.Х. Янтурина: заместитель главного врача по медицинской части Городской клинической больницы № 13 г. Уфы, e-mail: nelly13hosp@yandex.ru
 А.Р. Саитова: врач-гематолог Городской клинической больницы № 13 г. Уфы, e-mail: aissaiss@yandex.ru
 В.Э. Ботвиновский: врач-гематолог Городской клинической больницы № 1 г. Челябинска, e-mail: botvinovsky@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6608-1662>
 М.А. Тимофеева: к.м.н., научный сотрудник Кировского научно-исследовательского института гематологии и переливания крови, e-mail: timofeevamaragaret@list.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4046-5593>
 Е.В. Носкова: врач-гематолог Кировской областной клинической больницы, e-mail: gemat1@mail.ru
 Н.И. Коняшина: к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики экспресс-лаборатории отделения реанимации и интенсивной терапии НМИЦ гематологии, e-mail: konyashinan@mail.ru
 Е.Э. Шиллер: врач-гематолог, врач консультативно-диагностической лаборатории Морозовской детской городской клинической больницы ДЗМ, e-mail: k.shiller@yandex.ru
 А.М. Шустер: к.б.н., президент ООО «МБЦ «Генериум», e-mail: alex@ibcgenerium.ru
 Д.А. Кудлай: д.м.н., профессор, генеральный директор АО «ГЕНЕРИУМ», e-mail: dakudlay@generium.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>
 А.Ю. Борозинцев: к.м.н., медицинский советник АО «ГЕНЕРИУМ», e-mail: a.borozinets@generium.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4863-8471>

Information about the authors

N.I. Zozulya: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Coagulopathy Department at the National Medical Research Center of Hematology, Ministry of Health of Russia, e-mail: zozulya.n@blood.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7074-0926>
 O.I. Yastrubinskaya: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist of the Coagulopathy Department at the National Medical Research Center of Hematology, Ministry of Health of Russia, e-mail: yastrubinskaya.o@blood.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8986-7572>
 S.S. Belyaeva: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Hematology Department at the St. Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital, e-mail: haemo@list.ru
 V.M. Potapkov: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist of the Vladimir Regional Clinical Hospital, e-mail: potapkovavalmih@mail.ru
 I.L. Davydkin: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Research and Development of Samara State Medical University, e-mail: dagi2006@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0645-7645>
 I.V. Kurtov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Hematology Department No. 1 of the Hospital Therapy Clinic of Samara State Medical University, e-mail: sam-med@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0420-5735>
 T.V. Shelekhova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Occupational Pathology and Hematology, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, e-mail: shelexova@mail.ru
 T.V. Evzerova: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Occupational Pathology and Hematology at V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, e-mail: e_raikina@inbox.ru
 O.G. Gladilina: Hematologist-oncologist of the Children's Department of the V.Ya. Shustov Hematology Clinic at V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, e-mail: oks.gladilina68@yandex.ru
 O.N. Shcherbinina: Hematologist at the Dispensary Department of the Penza Regional Oncology Center, e-mail: abxj@yandex.ru
 S.A. Volkova: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Volga Research Medical University, e-mail: vsvetl@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6476-7281>
 A.S. Maksimova: Head of the City Hematology Office of the City Clinical Hospital No. 16, e-mail: maxanna17@mail.ru
 N.V. Arkhipova: Hematologist at the Consultative Department of the Clinical Diagnostic Center of the Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Chuvash Republic, e-mail: arkipova.natalia2013@yandex.ru
 N.B. Eseeva: Head of the Hematology Department of the Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, e-mail: nataiya.es@gmail.com
 M.G. Smelyanskaya: Hematologist of the Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, e-mail: dionagamlet@yandex.ru
 V.Z. Molostova: Deputy Chief Physician, Hematologist of the Prof. S.I. Sergeev Regional Clinical Hospital No. 1, Ministry of Health of the Khabarovsk Krai, e-mail: khhemlev@mail.ru
 T.A. Kazankova: Hematologist of A.N. Kabanov Omsk City Hospital No. 1, e-mail: tatyana kazankova@yandex.ru
 E.G. Kirillova: Head of Hematology Department, Omsk Regional Clinical Hospital, e-mail: KEG62@bk.ru
 V.G. Chelnov: Hematologist of the Tomsk Regional Clinical Hospital, e-mail: chelnovvg@mail.ru
 T.I. Pospelova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Faculty of Continuing Medical Education, Novosibirsk State Medical University, e-mail: postatgem@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-6791-0314>
 T.N. Babaeva: Assistant of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Faculty of Continuing Medical Education, Novosibirsk State Medical University, e-mail: babaeva_tatyana@inbox.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2708-1133>

A.N. Mamaev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Centralized Laboratory of Pathology of Hemostasis of the Altai Regional Clinical Hospital, e-mail: amamaev@yandex.ru
A.P. Momot: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Altai branch of the National Medical Research Center of Hematology, Ministry of Health of Russia, e-mail: xyzan@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8413-5484>
M.V. Kosinova: Head of Hematology Department, Kemerovo Regional Clinical Hospital, e-mail: mvkosinova@yandex.ru
N.V. Shcherbakova: Hematologist, Kemerovo Regional Clinical Hospital, e-mail: kemgemo42@mail.ru
O.A. Leshina: Hematologist, Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1, e-mail: Leshina.olga@gmail.com
A.S. Smirnova: Hematologist, Rostov Regional Clinical Hospital, e-mail: anna_s_doc@mail.ru
T.S. Korolenko: Hematologist, V.M. Efetov Crimean Republican Oncological Clinical Dispensary, e-mail: dr.korolenko@gmail.com
A.A. Kuchin: Hematologist, V.A. Baranov Republican Hospital of the Republic of Karelia, e-mail: sabrewulf27@mail.ru
K.P. Novoselov: Hematologist, Novgorod Regional Clinical Hospital, e-mail: gematolog53@mail.ru
N.B. Bulieva: Dr. of Sci. (Med.), Hematologist, Kaliningrad Regional Clinical Hospital, e-mail: nat-bulieva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4824-9484>
S.V. Morozov: Resident Doctor of the Kaliningrad Regional Clinical Hospital, e-mail: sm9310@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8561-4711>
F.G. Perina: Hematologist, Sverdlovsk Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: perinafg@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3531-1664>
N.B. Kosacheva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist of the Perm Regional Clinical Hospital, e-mail: Jeneric@mail.ru
G.Sh. Safuanova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy and General Medical Practice with Geriatrics Course, Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University, e-mail: SafuanovaGSH@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2627-0626>
G.A. Galina: Resident Doctor, Department of Therapy and General Medical Practice with Geriatrics Course, Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University, e-mail: galima6666@gmail.com
N.Kh. Yanturina: Deputy Chief Medical Officer of the Ufa City Clinical Hospital No. 13, e-mail: nelly13hosp@yandex.ru
A.R. Saitova: Hematologist, Ufa City Clinical Hospital No. 13, e-mail: aissaiss@yandex.ru
V.E. Botvinovskiy: Hematologist, Chelyabinsk City Clinical Hospital No. 1, e-mail: botvinovsky@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6608-1662>
M.A. Timofeeva: Cand. of Sci. (Med.), Researcher at the Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, e-mail: timofeevamargaret@list.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4046-5593>
E.V. Noskova: Hematologist, Kirov Regional Clinical Hospital, e-mail: gemat1@mail.ru
N.I. Konyashina: Cand. of Sci. (Med.), Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Express Laboratory of the Resuscitation and Intensive Therapy Department of the National Medical Research Center of Hematology, Ministry of Health of Russia, e-mail: konyashinan@mail.ru
E.E. Schiller: Hematologist, Doctor of the Consultative and Diagnostic Laboratory of the Morozov Children's City Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: k.shiller@yandex.ru
A.M. Shuster: Cand. of Sci. (Biol.), President of IBC Generium LLC, e-mail: alex@ibcgenerium.ru
D.A. Kudlay: Dr. of Sci. (Med.), Professor, General Director of "GENERIUM", e-mail: dakudlay@generium.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>
A.Yu. Borozinets: Cand. of Sci. (Med.), Medical Advisor, "GENERIUM", e-mail: a.borozinets@generium.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4863-8471>

Вклад авторов

Н.И. Зозуля: сбор и интерпретация данных, координация сбора данных, анализ полученных данных, написание текста рукописи, научное редактирование статьи
О.И. Яструбинская, С.С. Беляева, В.М. Потапова, И.В. Куртов, Т.В. Шелехова, Т.В. Евзерова, О.Г. Гладиллина, О.Н. Щербинина, С.А. Волкова, А.С. Максимова, Н.В. Архипова, Н.Б. Есефьева, М.Г. Смелянская, В.З. Молостова, Т.А. Казанкова, Е.Г. Кириллова, В.Г. Челнов, Т.И. Пospelova, Т.Н. Бабаева, А.Н. Мамаев, М.В. Косинова, Н.В. Шербакова, О.А. Лешина, А.С. Смирнова, Т.С. Короленько, А.А. Кучин, К.П. Новоселов, Н.Б. Булиева, С.В. Морозов, Ф.Г. Перица, Н.Б. Косачева, Г.Ш. Сафуанова, Г.А. Галина, Н.Х. Янтурина, А.Р. Сaitova, В.Э. Ботвиновский, М.А. Тимофеева, Е.В. Носкова: сбор и интерпретация данных
И.Л. Давыдкин, А.П. Момот: интерпретация и анализ данных
Н.И. Коняшина, Е.Э. Шиллер: выполнение коагулологических лабораторных исследований, сбор и интерпретация лабораторных данных
А.М. Шустер, Д.А. Кудлай: анализ научного материала
А.Ю. Борозинетс: обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, анализ полученных данных

Authors' contributions

N.I. Zozulya: data collection and interpretation, data collection coordination, analysis of the obtained data, article writing, scientific editing of the article
O.I. Yastrubinskaya, S.S. Belyaeva, V.M. Potapova, I.V. Kurtov, T.V. Shelekhova, T.V. Evzerova, O.G. Gladilina, O.N. Shcherbinina, S.A. Volkova, A.S. Maksimova, N.V. Arkhipova, N.B. Esefjeva, M.G. Smelyanskaya, V.Z. Molostova, T.A. Kazankova, E.G. Kirillova, V.G. Chelnov, T.I. Pospelova, T.N. Babaeva, A.N. Mamaev, M.V. Kosinova, N.V. Shcherbakova, O.A. Leshina, A.S. Smirnova, T.S. Korolenko, A.A. Kuchin, K.P. Novoselov, N.B. Bulieva, S.V. Morozov, F.G. Perina, N.B. Kosacheva, G.Sh. Safuanova, G.A. Galina, N.Kh. Yanturina, A.R. Saitova, V.E. Botvinovskiy, M.A. Timofeeva, E.V. Noskova: data collection and interpretation
I.L. Davydkin, A.P. Momot: data interpretation and analysis
N.I. Konyashina, E.E. Schiller: coagulation laboratory tests, collection and interpretation of laboratory data
A.M. Shuster, D.A. Kudlay: analysis of research material
A.Yu. Borozinets: reviewing of publications of the article's theme, preparation of references, analysis of the obtained data

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

Финансирование. Исследование проведено при спонсорской поддержке АО «ГЕНЕРИУМ». / **Funding.** The study was performed with the sponsorship of JSC "GENERIUM".

Октофактор® — рекомбинантный фактор свертывания крови VIII (FVIII) с удаленным В-доменом (B-domain deleted rFVIII-BDDrFVIII, мороктоког альфа) для лечения пациентов с гемофилией А был синтезирован в России (АО «ГЕНЕРИУМ») в 2010 г. момента создания препарата был проведен ряд доклинических и клинических исследований, в ходе которых были всесторонне изучены фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата, а также его эффективность для профилактики и остановки кровотечений у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А [1–6]. На

основании результатов сравнительного исследования эффективности и безопасности препарата Октофактор у пациентов старше 18 лет (II–III фаза, протокол № КИ-16/11) Минздравом России было выдано регистрационное удостоверение для медицинского применения препарата в РФ (ЛП-002015 от 26.02.2013) [3, 4]. Октофактор совместно с препаратами Коагил-VII (эптаког альфа активированный) и Иннона-фактор (нонаког альфа) является рекомбинантным инновационным отечественным препаратом для лечения гемофилии в рамках федеральной программы «7 нозологий» [5, 7–13].

Согласно руководству Европейского агентства лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) по клиническим исследованиям препаратов FVIII от 21.05.2015, оценка безопасности и эффективности нового препарата FVIII должна быть ступенчатой и сначала проводится у 20 ранее леченых пациентов старше 12 лет, при этом должно быть не менее 50 дней введения препарата [14]. В исследовании II–III фазы была проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности препарата Октофактор на протяжении 26 нед лечения (более 50 дней введения) у 9 пациентов старше 18 лет [3]. В мае 2015 г. завершились клинические исследования IV фазы по изучению эффективности и безопасности препарата Октофактор у пациентов с тяжелой формой гемофилии А по протоколу № КИ-29/14: «Перспективное, многоцентровое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Октофактор у детей в возрасте от 12 до 18 лет с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А» (11 пациентов) [15] и по протоколу № КИ-30/14: «Перспективное, многоцентровое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Октофактор у больных тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А» (30 пациентов старше 18 лет) [16]. Таким образом, общее число ранее леченых пациентов старше 12 лет, получивших не менее 50 введений исследуемого препарата, составило 50 человек, что соответствует требованиям регистрационного этапа согласно руководству EMA по клиническим исследованиям препаратов FVIII от 21.05.2015 [14].

С учетом ранее полученных данных по эффективности и безопасности препарата Октофактор в соответствии с рекомендациями EMA и Правилами по надлежащей практике фармаконадзора Евразийского экономического союза (2016) было запланировано проведение пострегистрационного неинтервенционного исследования с наблюдением не менее чем 200 леченых пациентов с гемофилией А в ходе не менее чем 100 дней введения препарата [14, 17, 18]. Данная статья посвящена результатам этого проспективного, многоцентрового, открытого, неконтролируемого наблюдательного исследования эффективности и безопасности препарата Октофактор у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами гемофилии А в условиях стандартной медицинской практики (протокол исследования № КИ-51/15).

Целью исследования был сбор и анализ данных об эффективности и безопасности применения препарата Октофактор при лечении больных гемофилией А среднетяжелой и тяжелой форм в условиях стандартной медицинской практики.

Задачи исследования:

1. Оценить эффективность препарата Октофактор при профилактическом лечении.
2. Оценить эффективность препарата Октофактор для остановки кровотечений, возникших на фоне профилактического лечения, или при лечении по требованию.

3. Оценить иммуногенность препарата Октофактор на фоне профилактического лечения или лечения по требованию.

4. Оценить безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении или лечении по требованию.

Пациенты и методы

Наблюдательное исследование проводили в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Форталеа, Бразилия, октябрь 2013 г.), Федеральными законами РФ «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 12.04.2010, «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» № 271-ФЗ от 11.10.2010 и «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» № 323-ФЗ от 21.11.2011, Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (утвержден Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.09.2005 № 232-ст), Приказом Минздрава России № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» от 01.04.2016, Правилами надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 за № 87. Исследование было одобрено Межвузовским комитетом по этике (г. Москва) и локальными этическими комитетами по решению ряда центров.

Каждый пациент до начала исследования (на этапе скрининга до выполнения каких-либо процедур, связанных с исследованием) получил информационный листок с описанием исследования и дал добровольное письменное подтверждение своего согласия на участие в нем.

В исследовании приняли участие 30 клинических центров РФ, в каждом из которых исследованием руководил главный исследователь. Набор пациентов в каждом из исследовательских центров проводили на основании реестра пациентов с гемофилией А, получающих препарат Октофактор по федеральной программе «7 нозологий».

Дата начала исследования (дата включения первого пациента) – 09.01.2016, дата окончания исследования (дата завершения участия в исследовании последнего пациента) – 01.09.2017.

Спонсор исследования – АО «ГЕНЕРИУМ», Россия.

Для оценки соответствия пациентов критериям включения/невключения на этапе скрининга собирали демографические данные пациента (пол, дата рождения/возраст, раса) и полный медицинский анамнез: семейный анамнез гемофилии, информация о дефекте гена (при наличии), наличие ингибиторов (за последний год), количество кровотечений за последний год, сопутствующие заболевания, хирургические вмешательства и аллергологический анамнез. Все впервые выявленные на этапе скрининга диагнозы и состояния относили к данным медицинского анамнеза. Скрининговое обследование (физикальный

осмотр, регистрация показателей жизненно важных функций (измерение артериального давления (АД), температуры тела, подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС) и частоты дыхания (ЧД)), определение активности FVIII и ингибитора к FVIII, выполнение общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи) для отбора пациентов в исследование проводили после отмывочного периода продолжительностью примерно 72 ч.

Включение больных в исследование проводили по результатам оценки соответствия их критериям отбора с учетом результатов скринингового обследования.

Критерии включения пациентов в исследование:

- лечение препаратом Октафактор в стандартной медицинской практике;
- тяжелая или среднетяжелая форма гемофилии А (активность FVIII 5 % и менее);
- возраст 18 лет и старше на момент отбора в исследование;
- предшествующее применение препаратов FVIII (150 дней введения и более);
- отсутствие ингибитора к FVIII при проведении скрининга и в анамнезе заболевания (титр ингибитора менее 0,6 БЕ по результатам пробы Неймеген);
- подписание пациентом информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения пациентов в исследование:

- наличие признаков тромбозов, фибринолиза или синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания;
- инфицированность вирусом иммунодефицита человека по данным последнего обследования в течение 6 мес или на этапе скрининга;
- наличие в анамнезе пациента аллергических реакций на введение морноктога альфа;
- тяжелые соматические заболевания, которые, по мнению исследователя, могут повлиять на безопасность пациента и его способность соблюдать требования протокола;
- психические заболевания, тяжелые когнитивные расстройства, алкогольная или наркотическая зависимость;
- участие в другом клиническом исследовании на момент скрининга.

На этапе скрининга были обследованы 242 пациента, из них критериям включения в исследование соответствовали 237 больных. По разным причинам досрочно завершили исследование 35 пациентов, каждый из них получил менее 100 дней введения препарата Октафактор. Все визиты и процедуры настоящего исследования выполнили 202 человека.

Октафактор вводили в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата внутривенно струйно медленно. При профилактическом лечении назначенная разовая доза препарата Октафактор составляла 20–40 МЕ/кг, которую было рекомендовано вводить каждые 2–3 дня. В некоторых случаях, например у молодых пациентов, рассматривали возможность сокращения интервалов между введениями или повышения дозы препарата.

В случае возникновения кровотечений на фоне профилактического лечения разовую дозу препарата Октафактор рассчитывали согласно инструкции с учетом тяжести и локализации кровотечения и необходимого повышения активности FVIII (табл. 1) по формуле [19–23]:

$$\text{Необходимое количество препарата (в МЕ)} = \frac{\text{Масса тела (в кг)} \times \text{Необходимое повышение активности FVIII (\% или МЕ/дл)} \times 0,5}{\text{Активность FVIII (\% или МЕ/дл)}}$$

В каждом конкретном случае количество введенного препарата и кратность введения определяли клинической эффективностью и соотносили со шкалой определения реакции на лечение острого гемартроза Всемирной федерации гемофилии (World Federation of Hemophilia, WFH, 2012 г.; табл. 2) [23]. Степень тяжести возникшего кровотечения и количество введенного препарата Октафактор больной фиксировал в дневнике пациента.

В исследовании использовались различные серии препарата Октафактор. Пациент получал его по федеральной программе «7 нозологий» в количестве, назначенном врачом для лечения в условиях рутинной клинической практики.

В соответствии с руководством ЕМЕА [14] период лечения составил 52 ± 2 нед от визита 0 (скрининг — 1-й день исследования) до визита 5 (окончание исследова-

Таблица 1. Необходимое повышение активности FVIII и кратность введения препарата (цит. по [19] с модификациями)

Table 1. Required increase in the FVIII activity and frequency of drug administration (cit. according to [19] with modifications)

Тяжесть кровотечения Severity of bleeding	Характеристика кровотечения Characteristic of bleeding	Необходимое повышение активности FVIII, кратность введения препарата The required increase in the FVIII activity, the frequency of drug administration
Легкое Mild	Несильные поверхностные кровотечения, начальные признаки гемартроза или кровоизлияния в мышцу Mild superficial bleeding, initial signs of hemarthrosis or bleeding in the muscle	20–40 %, или 20–40 МЕ/дл, каждые 12–24 ч, минимально в течение одних суток 20–40 %, or 20–40 IU/dl, every 12–24 h, minimum for one day
Среднетяжелое Moderate	Гемартроз, значительные кровоизлияния в мышцу, гематома Hemarthrosis, significant bleeding in the muscle, hematoma	30–60 %, или 30–60 МЕ/дл, каждые 12–24 ч, минимально в течение 3–4 сут 30–60 %, or 30–60 IU/dl, every 12–24 h, minimum 3–4 days
Тяжелое Severe	Угрожающие жизни кровотечения (глоточные, внутрибрюшные), кровоизлияние в мозг, гемоторакс Life-threatening bleeding (pharyngeal, intra-abdominal), cerebral bleeding, hemothorax	60–100 %, или 60–100 МЕ/дл, каждые 8–12 ч до полной остановки кровотечения или каждые 8–24 ч до устранения угрозы жизни 60–100 %, or 60–100 IU/dl, every 8–12 h until complete stop of bleeding or every 8–24 h until the risk to life is eliminated

Таблица 2. Определение реакции на лечение острого гемартроза по шкале WFH (цит. по [23])

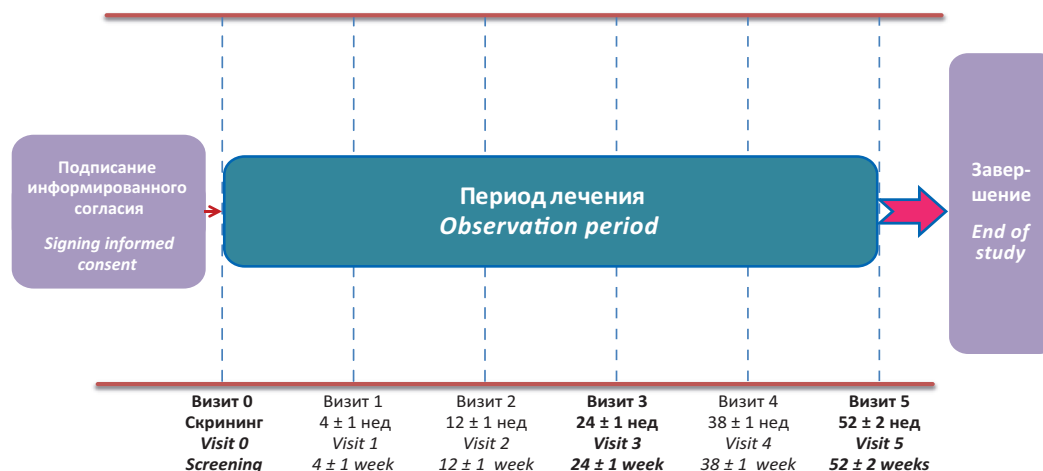
Table 2. Determination of the reaction to the treatment of acute hemarthrosis on the WFH scale (cit. according [23])

Реакция Reaction	Характеристика Parameter
Отличная Excellent	Полное облегчение боли в течение 8 ч и/или полное исчезновение признаков кровоизлияния после первоначальной инъекции и отсутствие необходимости в дальнейшей заместительной терапии в течение 72 ч <i>Complete relief of pain within 8 h and/or complete arrest of bleeding after the initial injection and no need for further replacement therapy for 72 h</i>
Хорошая Good	Значительное облегчение боли и/или улучшение признаков кровоизлияния в течение приблизительно 8 ч после одной инъекции, но есть необходимость во введении еще одной дозы препарата в течение 72 ч для полной регрессии <i>Significant relief of pain and/or improvement in signs of bleeding for approximately 8 h after a single injection, but there is a need to administer another dose of the drug within 72 h for complete regression</i>
Умеренная Moderate	Умеренное облегчение боли и/или улучшение признаков кровоизлияния приблизительно в течение 8 ч после первоначальной инъекции, но есть необходимость во введении еще одной дозы препарата в течение 72 ч, но без полной регрессии симптомов <i>Moderate relief of pain and/or improvement in signs of bleeding approximately 8 h after the initial injection, but there is a need to administer another dose of the drug within 72 h, but without complete regression of symptoms</i>
Отсутствие реакции None reaction	Никакого улучшения или минимальное улучшение, или ухудшение состояния приблизительно в течение 8 ч после первоначальной инъекции <i>None improvement or minimal improvement, or deterioration, approximately 8 h after the initial injection</i>

дования) и включал все введения исследуемого препарата Октофактор за этот период. Кроме 2 основных визитов (скрининг и окончание исследования) в ходе исследования были запланированы несколько промежуточных визитов: визит 1 — 4 ± 1 нед (по необходимости); визит 2 — 12 ± 1 нед (по необходимости); визит 3 — 24 ± 1 нед (рекомендовался); визит 4 — 38 ± 1 нед (по необходимости). Дизайн исследования представлен на рисунке. Количество визитов между скринингом и окончанием исследования зависело от необходимости посещения пациентом лечебного учреждения и определялось непосредственно лечащим врачом.

В период наблюдения на каждом этапе исследования (визите) в рамках рутинной клинической практики проводили физикальный осмотр, измерение массы тела, оценку показателей жизненно важных функций, общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, активности FVIII и активности ингибитора к FVIII, оценку реакции на лечение острого гемартроза по шкале WFH [23]. Также учитывалась информация

о введениях препарата и случаях кровотечений из дневников пациентов, оценивалось наличие или отсутствие нежелательных явлений (НЯ) и сопутствующей терапии. В течение периода лечения препаратом Октофактор пациенты вели дневник, в который вносили следующую информацию: сведения обо всех введениях исследуемого препарата (дата и время введения, разовая доза в МЕ, количество использованных флаконов, номер серии препарата и цель введения препарата — профилактика, лечение по требованию, дополнительная профилактика, кратность введения препарата); все случаи кровоточивости, их продолжительность, локализация, тип (внутреннее или наружное, спонтанное или посттравматическое), тяжесть (легкая, средняя, тяжелая), которую пациент отмечал в дневнике после оценки врачом-исследователем по телефону или во время визита; количество инъекций и доза препарата, которые потребовались для купирования развившегося кровотечения; любые проблемы и неудобства, возникшие в ходе исследования; информацию о сопутствующем медикаментозном и немедикаментозном лечении.



Дизайн наблюдательного исследования эффективности и безопасности препарата Октофактор у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами гемофилии А в условиях стандартной медицинской практики

Design of an observational study of the efficacy and safety of Octofactor in patients with moderate and severe hemophilia A under conditions of standard medical practice

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

- реакция гиперчувствительности, связанная с введением препарата Октофактор;
- появление ингибитора к FVIII (титр 0,6 БЕ и более по результатам пробы Неймеген), подтвержденное повторным исследованием;
- развитие серьезного НЯ, связанного с введением препарата Октофактор;
- отказ больного от участия в исследовании;
- начало приема пациентом другого исследуемого препарата;
- решение врача-исследователя о досрочном прекращении участия больного в исследовании, если, по мнению исследователя, дальнейшее участие пациента в исследовании может нанести вред его здоровью или если, по мнению исследователя, пациент не может выполнять процедуры исследования.

Основным критерием эффективности являлось количество спонтанных кровотечений, возникших в течение 48–72 ч после введения препарата Октофактор, на протяжении 52 ± 2 нед профилактического лечения, дополнительными критериями — степень тяжести спонтанных кровотечений, возникших на фоне профилактического лечения; количество введений и суммарная доза препарата Октофактор для купирования 1 эпизода кровотечения с учетом его степени тяжести; количество использованного препарата Октофактор (количество введений, доза препарата на 1 кг массы тела) за весь период наблюдения (52 ± 2 нед) и за 1 мес как для профилактики, так для купирования возникших кровотечений; показатель эффективности терапии по шкале определения реакции на лечение острого гемартроза (шкала WFH 2012 г., [23]) на различных визитах.

Активность FVIII и ингибитора к FVIII оценивали в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению гемофилии на этапе скрининга (неделя 0), во время 3-го визита (24 ± 1 нед) и при окончании исследования (визит 5, 52 ± 2 нед) [24]. Показатели определяли в центральной лаборатории с использованием унифицированного одностадийного клоттингового метода в оценке активности FVIII, а также пробы Бетезда в модификации Неймеген (пробы Неймеген) для оценки активности ингибитора к FVIII.

Оценку безопасности препарата Октофактор проводили на основании следующих критериев:

- частота НЯ и серьезных НЯ по данным субъективных жалоб, дневников пациентов, физикального осмотра, показателей жизненно важных функций, результатов лабораторных исследований;
- частота аллергических реакций;
- частота образования ингибирующих антител к FVIII (титр 0,6 БЕ и более по результатам пробы Неймеген, подтвержденный повторным исследованием);

- частота возникновения клинических признаков тромботических и тромбоэмболических осложнений.

Оценку безопасности терапии препаратом Октофактор проводили у больных, которые получили хотя бы 1 дозу исследуемого препарата, в анализ безопасности препарата Октофактор включены 228 пациентов (Modified Intent-to-Treat, mITT-популяция).

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программы Stata 14. В анализ включали данные только имеющихся наблюдений, отсутствующие значения не восстанавливали. Значения показателей представлены в виде среднего (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD), медианы (Me) и минимального и максимального значений.

Для оценки динамики показателей между визитами использовали тест Фридмана. При выявлении статистически значимых различий *post hoc* попарное сравнение проводили с помощью теста Уилкоксона или парного t-теста в зависимости от типа распределения данных. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Представление данных в отчетных документах проводили в соответствии общепринятыми рекомендациями [25].

Результаты исследования и их обсуждение

По данным скринингового обследования критериям включения в исследование соответствовали 237 пациентов мужского пола в возрасте от 19 до 78 лет (средний возраст — $35,2 \pm 11,1$ года) с тяжелой (148, или 62,4 %) и среднетяжелой (89, или 37,6 %) гемофилией А. Масса тела пациентов составляла от 45 до 120 кг (средняя — $74,7 \pm 13,5$ кг).

Более чем у половины (51,5 %) пациентов кровоизлияния (кровотечения) за 1 год, предшествовавший исследованию, наблюдались 1 раз и более в месяц, у 74 (31,2 %) больных геморрагические проявления отмечались 1 раз и более в неделю (табл. 3). Наиболее частыми видами кровотечений у пациентов были посттравматический гемартроз (у 140, или 59,1 %), спонтанный гемартроз (у 138, или 58,2 %), посттравматическая гематома (у 125, или 52,7 %). Заместительную терапию препаратами FVIII получали 215 (90,7 %) пациентов, из них у 161 (74,9 %) больного терапия проводилась в целях профилактики, у 54 (25,9 %) — по требованию (см. табл. 3). Препараты мороктокога альфа или октокога альфа получали 16 (7,4 %) и 15 (7 %) пациентов соответственно.

На этапе скрининга показатели жизненно важных функций у большинства пациентов были в норме. У 7 (3 %) больных было выявлено клинически значимое повышение АД, у 2 (0,8 %) пациентов — клинически значимая тахикардия.

При проведении скрининга среднее значение активности FVIII составило $3,87 \pm 6,55$ %, на визите 3 — $5,11 \pm 8,91$ %, на визите 5 — $4,82 \pm 8,56$ %.

Ингибиторов к FVIII (титр 0,6 БЕ и более) во время скрининга не выявлено.

Таблица 3. Давность установления диагноза, частота геморрагического синдрома за год, предшествовавший включению в исследование

Table 3. The time after diagnosis determination, the frequency of the hemorrhagic syndrome in 1 year prior to inclusion in the study

Показатель Indicator	Число пациентов Number of patients	
	абс. abs.	%
Давность установления диагноза, годы (n = 237): Time after diagnosis, years (n = 237):		
менее 10 less than 10	3	1,3
10–19	9	3,8
20–29	80	33,8
30–39	79	33,3
40–49	41	17,3
50 и более 50 or more	25	10,5
Тяжесть гемофилии А: Hemophilia A severity:		
тяжелая severe	148	62,4
среднетяжелая moderate	89	37,6
Частота геморрагических проявлений (n = 237): Frequency of bleeding manifestations (n = 237):		
1 раз в день и более once a day or more	4	1,7
1 раз в неделю и более once a week or more	74	31,2
1 раз в месяц и более once a month or more	122	51,5
1 раз в год и более once a year or more	19	8,0
менее 1 раза в год или отсутствие геморрагических проявлений less than once a year or none bleeding manifestations	18	7,6
Предшествующая заместительная терапия (n = 215): Prior replacement therapy (n = 215):		
в целях профилактики for prevention	161	74,9
по требованию on demand	54	25,1

Эффективность

Завершили исследование и выполнили все запланированные процедуры за период наблюдения 202 пациента (РР-популяция), из них 193 (95,5 %) получали профилактическое лечение, 9 (4,5 %) – лечение по требованию.

Среди 193 пациентов, получавших препарат с профилактической целью, кровотечения отмечались у 128 (66,3 %) больных. Спонтанные кровотечения регистрировались в 608 (34,4 %) случаях, тогда

как посттравматические кровотечения были зафиксированы в 1158 (65,6 %) наблюдениях. Для оценки эффективности проводимого профилактического лечения отдельно анализировали спонтанные кровотечения, возникшие в течение 48–72 ч после введения препарата. Общее число кровотечений, возникших в течение 48–72 ч после введения препарата, составило 746 (42,2 %) у 110 пациентов, из них 275 (36,9 %) кровотечений были спонтанными (у 74 больных) и 471 (63,1 %) кровотечение – посттравматическим (у 90 пациентов). Таким образом, доля спонтанных кровотечений, возникших в течение 48–72 ч после введения препарата Октофактор, составила 45,2 % от общего количества спонтанных кровотечений и 15,6 % от общего количества всех кровотечений у пациентов, получавших профилактическое лечение. В группе больных, получавших препарат по требованию, были зарегистрированы 489 эпизодов кровотечений, из них 351 (71,8 %) эпизод был спонтанным и 138 (28,2 %) – посттравматическими (табл. 4). Таким образом, у пациентов, получавших профилактическое лечение, преобладали посттравматические кровотечения, а у больных, получавших лечение по требованию, – спонтанные.

У пациентов, получавших профилактическое лечение, чаще всего возникали гемартрозы коленных, голеностопных и локтевых суставов как среди всех кровотечений, так и среди кровотечений, зарегистрированных в течение 48–72 ч после введения препарата Октофактор. Кровоизлияния в эти же суставы также чаще наблюдались у больных, получавших лечение по требованию (табл. 5).

В группе пациентов, получавших лечение в целях профилактики, среднее количество спонтанных кровотечений было меньше среднего количества посттравматических эпизодов – $3,2 \pm 4,6$ и $6,0 \pm 10,5$ соответственно (табл. 6). Среднее количество спонтанных кровотечений, возникших в течение 48–72 ч после введения препарата Октофактор с профилактической целью (основной критерий эффективности), составило $1,4 \pm 2,9$, при этом медиана была равна 0, а диапазон количества кровотечений составил 0–23, что свидетельствует о низкой их частоте.

В группе пациентов, получавших лечение по требованию, среднее количество кровотечений составило $54,3 \pm 41,4$. Среднее количество спонтанных кровотечений было больше среднего количества посттравматических эпизодов – $39,0 \pm 40,8$ и $15,3 \pm 13,2$ соответственно (см. табл. 6).

У пациентов, получавших профилактическое лечение, 973 (55,1 %) эпизода кровотечений были легкими, 708 (40,1 %) – среднетяжелыми и 85 (4,8 %) – тяжелыми. Среди спонтанных кровотечений, возникших у пациентов этой группы, 287 (47,2 %) были легкими, 289 (47,5 %) – среднетяжелыми и 32 (5,3 %) – тяжелыми (дополнительный критерий эффективности). Из 275 спонтанных кровотечений, возникших в течение 48–72 ч после введения исследуемого препарата с профилактической целью, 117 (42,5 %) эпизодов

Таблица 4. Количество кровотечений, зарегистрированных в ходе исследования

Table 4. The number of bleeding episodes during the study

Вид кровотечения Type of bleedings	Количество эпизодов кровотечений Number of bleeding episodes					
	Профилактическое лечение Preventive treatment				Лечение по требованию On-demand treatment	
	Все кровотечения All bleeding episodes		Кровотечения, возникшие в течение 48—72 ч после введения препарата Октофактор Bleedings that occurred within 48—72 h after administration of Octofactor			
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%
Спонтанное Spontaneous	608	34,4	275	36,9	351	71,8
Посттравматическое Posttraumatic	1158	65,6	471	63,1	138	28,2
Всего Total	1766	100	746	100	489	100

были легкими, 146 (53,1 %) – среднетяжелыми и 12 (4,4 %) – тяжелыми. У пациентов, получавших лечение по требованию, 362 (74 %) эпизода кровотечений были легкими, 118 (24,1 %) – среднетяжелыми, 9 (1,9 %) – тяжелыми (табл. 7).

За время проведения исследования было выдано и введено 52 419,96 тыс. МЕ препарата Октофактор, из них 50 880,46 тыс. МЕ было потрачено на профилактическое лечение (в среднем $263,6 \pm 129,3$ тыс. МЕ препарата на 1 пациента) и 1539,5 тыс. МЕ препарата – на лечение по требованию (в среднем $171,1 \pm 166,4$ тыс. МЕ препарата на 1 больного). В группе пациентов, получавших профилактическое лечение, непосредственно на профилактику кровотечений было потрачено 44 251,96 тыс. МЕ препарата (в среднем $229,3 \pm 125,5$ тыс. МЕ препарата на 1 пациента), и 6607,5 тыс. МЕ препарата – на купирование кровотечений, возникших на фоне профилактического введения препарата (в среднем $51,2 \pm 51,9$ тыс. МЕ на 1 больного), в отношении 21 тыс. МЕ препарата, потраченных пациентами этой группы, цель введения препарата в дневниках указана не была. Таким образом, при лечении по требованию для купирования кровотечений требовалось вводить примерно в 3 раза больше препарата, чем для купирования кровотечений, возникших на фоне профилактического лечения (в среднем $171,1 \pm 166,4$ и $51,2 \pm 51,9$ тыс. МЕ на 1 пациента соответственно).

Среднемесячное потребление препарата 1 больным, находящимся на профилактическом лечении, составило $19,75 \pm 9,75$ тыс. МЕ, при этом среднемесячное потребление препарата для профилактики 1 пациентом составило $17,16 \pm 9,13$ тыс. МЕ, для купирования эпизодов кровотечений на фоне профилактики – $3,87 \pm 3,97$ тыс. МЕ. Одному пациенту, получавшему лечение по требованию, ежемесячно в среднем требовалось $13,47 \pm 13,46$ тыс. МЕ препарата Октофактор, что было примерно в 4 раза больше того количества препарата, которое требовалось 1 больному для купирования кровотечений, возникших на фоне профилактического лечения.

При профилактическом лечении средняя разовая доза препарата Октофактор составила $2036,3 \pm 884,7$ МЕ, или $27,3 \pm 11,2$ МЕ/кг, при лечении эпизодов кровотечений на фоне профилактического лечения – $2227,7 \pm 1087,0$ МЕ, при лечении эпизодов кровотечений у 9 пациентов, получавших препарат только по требованию, – $2280,7 \pm 1037,2$ МЕ. Таким образом, дозы для купирования кровотечений в обеих группах больных оказались сопоставимыми.

За все время исследования 193 пациентам, находящимся на профилактическом лечении, были выполнены 21 732 введения в целях профилактики кровотечений (в среднем – $112,6 \pm 48,1$ введения) и 2966 введений для купирования развившихся кровотечений (в среднем – $23,0 \pm 21,6$ введения). Девять пациентов, получавших препарат по требованию, получили 675 введений (в среднем – $75,1 \pm 47,8$ введения).

Для купирования 1 кровотечения требовалось в среднем $1,7 \pm 1,7$ введения препарата Октофактор, в группе профилактического лечения этот показатель составил $1,8 \pm 1,8$, а в группе лечения по требованию – $1,5 \pm 1,1$. Разница в количестве введений препарата между группами, скорее всего, была обусловлена разной тяжестью кровотечений – в группе пациентов, получавших лечение только по требованию, отмечались преимущественно легкие кровотечения.

В группе профилактического лечения для купирования легких кровотечений продолжительностью от 1 до 2 дней требовались 1–2 инъекции (МЕ) препарата в дозе 2000–3000 МЕ (МЕ), для купирования среднетяжелых и тяжелых кровотечений продолжительностью от 1 до 2 дней – 1–2 инъекции (МЕ) препарата в суммарной дозе 2000–4000 МЕ (МЕ). При кровотечениях длительностью 3–4 дня суммарная доза препарата составляла 4000–9500 МЕ (МЕ) в зависимости от степени тяжести. При кровотечениях длительностью 5 дней и более суммарная доза препарата (МЕ) составила 9000, 8000 или 15 000 МЕ в зависимости от степени тяжести геморрагического эпизода.

Таблица 5. Локализация кровотечений, зарегистрированных у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии А, в зависимости от вида лечения

Table 5. Bleeding localization in patients with severe and moderate hemophilia A, depending on the type of treatment

Локализация кровотечения <i>Bleeding localization</i>	Количество эпизодов <i>Number of episodes</i>					
	Профилактическое лечение <i>Preventive treatment</i>				Лечение по требованию <i>On-demand treatment</i>	
	<i>Все кровотечения All bleeding episodes</i>		<i>Кровотечения, возникшие в течение 48–72 ч после введения препарата Октофактор Bleedings that occurred within 48–72 h after administration of Octofactor</i>			
	абс. <i>abs.</i>	%	абс. <i>abs.</i>	%	абс. <i>abs.</i>	%
Правый коленный сустав <i>Right knee joint</i>	238	13,5	115	15,4	45	9,2
Левый коленный сустав <i>Left knee joint</i>	283	16,0	145	19,4	64	13,1
Правый голеностопный сустав <i>Right ankle joint</i>	206	11,7	79	10,6	32	6,5
Левый голеностопный сустав <i>Left ankle joint</i>	140	7,9	58	7,8	57	11,7
Правый локтевой сустав <i>Right elbow joint</i>	181	10,2	73	9,8	88	18,0
Левый локтевой сустав <i>Left elbow joint</i>	227	12,9	79	10,6	39	8,0
Правый плечевой сустав <i>Right shoulder joint</i>	47	2,7	27	3,6	25	5,1
Левый плечевой сустав <i>Left shoulder joint</i>	37	2,1	19	2,5	25	5,1
Правый тазобедренный сустав <i>Right hip joint</i>	26	1,5	8	1,1	22	4,5
Левый тазобедренный сустав <i>Left hip joint</i>	35	2,0	23	3,1	22	4,5
Подкожная гематома <i>Subcutaneous hematoma</i>	66	3,7	22	2,9	3	0,6
Внутримышечная гематома <i>Intramuscular hematoma</i>	43	2,4	13	1,8	14	2,9
Носовое кровотечение <i>Nasal bleeding</i>	38	2,1	14	1,9	15	3,1
Кровотечения из слизистой полости рта <i>Bleeding from the oral mucosa</i>	79	4,5	30	4,0	33	6,7
Желудочно-кишечное кровотечение <i>Gastrointestinal bleeding</i>	12	0,7	3	0,4	1	0,2
Раневое кровотечение <i>Bleeding from a wound</i>	26	1,5	8	1,1	3	0,6
Почечное кровотечение <i>Renal bleeding</i>	19	1,1	4	0,5	0	0
Другие <i>Other</i>	63	3,5	26	3,5	1	0,2
<i>Всего Total</i>	<i>1766</i>	<i>100</i>	<i>746</i>	<i>100</i>	<i>489</i>	<i>100</i>

Таблица 6. Количество кровотечений, зарегистрированных у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии А, получавших лечение препаратом Октофактор
Table 6. The number of bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia A treated with Octofactor

Значение показателя Parameter value	Профилактическое лечение Preventive treatment					Лечение по требованию On-demand treatment		
	Все виды кровотечений All types of bleedings		Спонтанные кровотечения Spontaneous bleedings		Посттравматические кровотечения Posttraumatic bleedings	Все эпизоды кровотечений All bleeding episodes	Спонтанные кровотечения Spontaneous bleedings	Посттравматические кровотечения Posttraumatic bleedings
	Все эпизоды кровотечений All bleeding episodes	Кровотечения в течение 48–72 ч после введения препарата Октофактор Bleedings within 48–72 h after administration of Octofactor	Все эпизоды кровотечений All bleeding episodes	Кровотечения в течение 48–72 ч после введения препарата Октофактор Bleedings within 48–72 h after administration of Octofactor				
Абсолютное Absolute	1766	746	608	275	1158	489	351	138
Среднее (M ± SD) Mean (M ± SD)	9,2 ± 12,3	3,9 ± 6,2	3,2 ± 4,6	1,4 ± 2,9	6,0 ± 10,5	54,3 ± 41,4	39,0 ± 40,8	15,3 ± 13,2
Медиана (Mc) Median (Me)	4	1	1	0	1	44	18	9
Разброс Range	0–56	0–39	0–32	0–23	0–53	9–119	0–96	0–36

Таблица 7. Тяжесть кровотечений у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии А, получавших лечение препаратом Октофактор
Table 7. The severity of bleeding in patients with severe and moderate hemophilia A treated with Octofactor

Тяжесть кровотечения Severity of bleeding	Профилактическое лечение Preventive treatment					Лечение по требованию On-demand treatment				
	Все виды кровотечений All types of bleedings		Спонтанные кровотечения Spontaneous bleedings		Посттравматические кровотечения Posttraumatic bleedings	Все эпизоды кровотечений All bleeding episodes	Спонтанные кровотечения Spontaneous bleedings	Посттравматические кровотечения Posttraumatic bleedings	абс. abs.	%
	абс. abs.	%	Все эпизоды кровотечений All bleeding episodes	Кровотечения в течение 48–72 ч после введения препарата Октофактор Bleedings within 48–72 h after administration of Octofactor						
Леткое Mild	973	55,1	287	47,2	117	362	262	74,6	100	72,5
Среднетяжелое Moderate	708	40,1	289	47,5	146	118	81	23,1	37	26,8
Тяжелое Severe	85	4,8	32	5,3	12	9	8	2,3	1	0,7
Всего Total	1766	100	608	100	275	489	351	100	138	100

В группе пациентов, получавших лечение только по требованию, для купирования кровотечений любой степени тяжести продолжительностью от 1 до 2 дней требовались 1–2 инъекции (МЕ) препарата в суммарной дозе 2000–4000 МЕ (МЕ). При продолжительности кровотечений 3 дня и более количество введений и суммарная доза препарата для купирования 1 кровотечения разной степени тяжести варьировали в широких пределах и составляли от 2 до 7 введений и от 4000 до 29 000 МЕ соответственно.

В подавляющем большинстве случаев у пациентов обеих групп на всех визитах отмечались отличная и хорошая реакции на лечение острого гемартроза по шкале WFH, в незначительном количестве эпизодов реакция была умеренной, и лишь в 1 случае острого гемартроза на визите 3 реакция на введение препарата отсутствовала.

В ходе исследования была выявлена низкая приверженность к лечению у некоторых пациентов, получавших профилактическое лечение, которая заключалась в несоблюдении рекомендованных доз и интервалов между введениями препарата Октофактор. Так, анализ данных по фактически введенным дозам в целях профилактики за время исследования показал, что 22,9 % введений осуществлялись в меньшей (на 1000–2000 МЕ) дозе по сравнению с дозой, рекомендованной на визите скрининга. Также были выявлены случаи (14,3 %) увеличения (на 1000–2000 МЕ) рекомендованной во время скрининга дозы. Также было установлено, что более половины (51,8 %) введений препарата Октофактор в профилактических целях осуществлялись более чем через 72 ч после предыдущего введения препарата.

Безопасность

В ходе исследования были зарегистрированы 66 НЯ у 40 пациентов. Среди зарегистрированных НЯ преобладали клинические – 47 (71,2 %) случаев. По степени тяжести 29 (43,9 %) НЯ были легкими, 23 (34,9 %) – среднетяжелыми и 14 (21,2 %) – тяжелыми. Пятнадцать НЯ (кровотечение из варикозных вен, острый холецистит, деформация голеностопного сустава, появление ингибитора к FVIII, хронический бронхит, гнойный перипротезит левого тазобедренного сустава, аллергическая реакция, дисфункция левого желудочка, острый панкреатит, перикоронит, периодонтит, тромбоз периферической артерии, подкожные гематомы) были серьезными, все пациенты (кроме пациента с ингибитором к FVIII) с этими НЯ нуждались в госпитализации или ее продлении.

По мнению исследователей, 10 (15,2 %) НЯ (головокружение и аллергическая реакция – по 2 случая, появление ингибитора к FVIII, повышение АД, кашель, одышка, тошнота, рвота – по 1 случаю) были расценены как нежелательные реакции, связанные с исследуемым препаратом (табл. 8), 3 из них (одышка, сухой кашель и аллергическая реакция в виде крапивницы) имели определенную связь с исследуемым препаратом, еще 3 события – вероятную связь, 4 события – возможную связь. Остальные 33 (50 %) НЯ

Таблица 8. Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии А, получавших лечение препаратом Октофактор

Table 8. Adverse reactions reported in patients with severe and moderate hemophilia A treated with Octofactor

Нежелательные реакции <i>Adverse reactions</i>	Количество нежелательных реакций <i>Number of adverse reactions</i>	
	абс. <i>abs.</i>	%
Головокружение <i>Dizziness</i>	2	20
Аллергическая реакция <i>Allergic response</i>	2	20
Повышение АД <i>BP increase</i>	1	10
Тошнота <i>Nausea</i>	1	10
Рвота <i>Vomiting</i>	1	10
Кашель <i>Cough</i>	1	10
Одышка <i>Shortness of breath</i>	1	10
Появление ингибитора к FVIII <i>Occurrence of FVIII inhibitor</i>	1	10
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>10</i>	<i>100</i>

имели сомнительную связь с исследуемым препаратом и 23 (34,8 %) – условную связь. Улучшением без последствий завершились 42 (63,6 %) НЯ, тогда как 16 (24,2 %) продолжались, в 2 (3,1 %) случаях отмечалось ухудшение течения, исход 6 (9,1 %) НЯ был неизвестен. Возникновение 7 (10,6 %) НЯ привело к отмене исследуемого препарата, в 1 (1,5 %) случае (острый флегмонозный калькулезный холецистит) возникла необходимость увеличения дозы препарата.

Аллергические реакции на введение исследуемого препарата были зарегистрированы у 2 (0,9 %) пациентов, в результате чего препарат был отменен, и больные досрочно завершили участие в исследовании.

Бессимптомное образование ингибирующих антител к FVIII было зарегистрировано у 1 (0,4 %) пациента – при обследовании во время 3-го визита титр ингибитора составил 1,5 БЕ. После этого препарат Октофактор был отменен, вместе с тем клиническое течение заболевания не изменилось. При повторном обследовании через несколько месяцев было установлено отсутствие ингибитора к FVIII.

Был выявлен 1 случай тромбоза периферической артерии, не связанный с применением препарата Октофактор, клинических признаков тромбоэмболических осложнений в исследовании не зарегистрировано.

При анализе показателей общего анализа крови во время скрининга клинически значимое снижение концентрации гемоглобина наблюдалось у 5 пациентов, гематокрита – у 3, эритроцитов – у 2. Во время

обследования на визите 3 снижение концентрации гемоглобина было зарегистрировано у 1 пациента, на визите 5 оно отмечалось у 2 больных, снижение гематокрита — у 1, уменьшение количества сегментоядерных нейтрофилов — у 1. Для сравнения показателей на визитах 3 и 5 с данными обследования во время скрининга был использован парный t-тест. Анализ выявил статистически значимое снижение гематокрита и количества эритроцитов на визите 3 по сравнению с данными скрининга ($p = 0,0335$ и $p = 0,0095$ соответственно), при этом средние значения этих показателей были в пределах референсных значений.

При анализе показателей биохимического анализа крови во время скрининга клинически значимое снижение концентрации глюкозы наблюдалось у 1 пациента, повышение концентрации общего билирубина — у 3, прямого билирубина — у 4, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) — у 7 больных, аспартатаминотрансферазы (АСТ) — у 5. Во время обследования на визите 3 повышение концентрации общего билирубина отмечалось у 1 пациента, прямого билирубина — у 4, повышение активности АЛТ — у 3, повышение активности АСТ — у 2 больных. На визите 5 повышение общего билирубина регистрировалось у 1 пациента, прямого билирубина — у 2, повышение активности АЛТ — у 2, АСТ — у 1. С помощью парного t-теста было выявлено статистически значимое по сравнению со скринингом снижение концентрации прямого билирубина на визите 5 ($p = 0,0258$) и креатинина на визите 3 ($p = 0,0130$), при этом средние значения данных показателей, так же как и других биохимических показателей, были в пределах референсных значений.

В общем анализе мочи во время скрининга протеинурия была выявлена у 1 пациента, глюкозурия — у 1, эритроцитурия — у 2, лейкоцитурия — у 1 больного. Клинически значимых отклонений показателей общего анализа мочи на визитах после скрининга не наблюдалось.

При физикальном осмотре были выявлены отклонения от нормы у незначительного числа пациентов. Чаще всего отмечались заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и органов зрения. На визитах обнаруживалась патология разных суставов разной степени выраженности — чаще всего гемофилическая артропатия коленных, локтевых и голеностопных суставов. При этом степень выраженность патологических изменений была меньше на визитах 3 и 5 по сравнению со скрининговым визитом.

Анализ показателей функции жизненно важных органов не выявил статистически значимых различий на визитах 3 и 5 по сравнению с исходными данными по систолическому и диастолическому АД, ЧСС и ЧД. На визитах 3 и 5 отмечалось статистически значимое повышение температуры тела ($p = 0,0004$ и $p < 0,0001$ соответственно), однако эти изменения не были клинически значимыми, а среднее значение этого показателя находилось в пределах нормы.

Таким образом, в ходе применения препарата Октофактор в течение 52 ± 2 нед у пациентов с тяже-

лой и среднетяжелой формами гемофилии А в рутинной клинической практике были зарегистрированы редкие случаи развития нежелательных реакций, наиболее значимыми из которых можно считать образование ингибирующих антител к FVIII в низком титре у 1 пациента и развитие 2 аллергических реакций.

Выводы

1. На фоне профилактического лечения препаратом Октофактор в течение года спонтанные кровотечения в течение 48–72 ч после введения препарата отсутствовали у большей части (61,7 %) пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии А.

2. При профилактическом лечении препаратом Октофактор отмечалась невысокая частота развития спонтанных кровотечений в течение 48–72 ч после введения препарата — 275 эпизодов, что составило 45,2 % от общего количества спонтанных кровотечений и 15,6 % от общего количества числа всех кровотечений за 1 год.

3. Среднее количество спонтанных кровотечений, возникших в течение 48–72 ч после введения препарата Октофактор, за 1 год при профилактическом лечении составило $1,4 \pm 2,9$.

4. Зарегистрированные спонтанные кровотечения на фоне профилактического лечения препаратом Октофактор были преимущественно легкими и среднетяжелыми и составили 287 (47,2 %) и 289 (47,5 %) случаев соответственно среди всех спонтанных кровотечений и 117 (42,5 %) и 146 (53,1 %) случаев соответственно среди спонтанных кровотечений, возникших через 48–72 ч после введения препарата.

5. Средняя разовая доза препарата Октофактор при профилактическом лечении составила $2036,3 \pm 884,7$ МЕ, или $27,3 \pm 11,2$ МЕ/кг, при лечении эпизодов кровотечений на фоне профилактического лечения — $2227,7 \pm 1087$ МЕ, при лечении эпизодов кровотечений у пациентов, получавших препарат только по требованию, — $2280,7 \pm 1037,2$ МЕ.

6. В подавляющем большинстве случаев у больных обеих групп на всех визитах отмечались отличная и хорошая реакции на лечение острого гемартроза по шкале WFH, в незначительном количестве эпизодов реакция была умеренной, и лишь в 1 случае острого гемартроза реакция на введение препарата отсутствовала.

7. В ходе профилактического лечения и лечения по требованию препаратом Октофактор отмечен высокий профиль безопасности на фоне незначительного количества нежелательных реакций (10 случаев), наиболее значимыми из которых явились образование ингибирующих антител к FVIII в низком титре у 1 пациента и развитие аллергических реакций у 2 больных.

8. Выявлено снижение приверженности к профилактическому лечению препаратом Октофактор у значимой части пациентов — увеличение интервалов между рекомендованными введениями более 72 ч (51,8 % случаев), уменьшение разовой дозы по сравнению с рекомендованной (22,9 % пациентов), что могло повлиять на эффективность лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Зоренко В.Ю., Мишин Г.В., Северова Т.В., Кудлай Д.А., Борозинцев А.Ю. Фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Октофактор (результаты I фазы клинического исследования у больных гемофилией А). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2013;12(2):30–7. [Zorenko V.Yu., Mishin G.V., Severova T.V., Kudlay D.A., Borozinets A.Yu. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of Octofactor in patients with hemophilia A: Results of phase I clinical study. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2013;12(2):30–7. (In Russ.)].
- Zorenko V.Yu., Mishin G.V., Severova T., Kudlay D.A., Borozinets A.S. Pharmacokinetic properties, safety and tolerability of new b-domain deleted recombinant factor VIII (Octofactor) in patients with severe and moderately severe hemophilia A. *Haemophilia* 2014;20(S3):24.
- Давыдкин И.Л., Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И., Куртов И.В., Носкова М.С., Гусякова О.А., Мишин Г.В., Северова Т.В., Шустер А.М., Кудлай Д.А., Лукьянов, Борозинцев А.Ю. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты I-й части клинического исследования II–III фазы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2013;12(3):29–37. [Davydkin I.L., Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Konstantinova V.N., Zalepukhina O.E., Klimova N.I., Kurtov I.V., Noskova M.S., Gussyakova O.A., Mishin G.V., Severova T.V., Shuster A.M., Kudlay D.A., Luk'yanov S.V., Borozinets A.Yu. Efficiency and safety of Octofactor in prevention of bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia A: Results of part 1 of phase II–III clinical trial. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2013;12(3):29–37. (In Russ.)].
- Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И., Куртов И.В., Авдошина М.С., Гусякова О.А., Мишин Г.В., Северова Т.В., Шустер А.М., Кудлай Д.А., Лукьянов, Борозинцев А.Ю. Эффективность и безопасность препарата Октофактор в лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 2-й части клинического исследования II–III фазы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2013;12(4):31–7. [Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Davydkin I.L., Konstantinova V.N., Zalepukhina O.E., Klimova N.I., Kurtov I.V., Avdoshina M.S., Gussyakova O.A., Mishin G.V., Severova T.V., Shuster A.M., Kudlay D.A., Luk'yanov S.V., Borozinets A.Yu. Efficiency and safety of Octofactor in the treatment of patients with severe and moderate hemophilia A: Results of part 2 of phase II–III clinical trial. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2013;12(4):31–7. (In Russ.)].
- Кудлай Д.А. Разработка и применение отечественных рекомбинантных препаратов факторов свертывания крови VII, VIII, IX у детей с гемофилией А и В. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2019;98(1):9–17. [Kudlay D.A. development and use of Russian recombinant blood coagulation factor VII, VIII, IX drugs in children with hemophilia A and B. *Pediatr. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* = *Pediatr. Journal named after G.N. Speransky* 2019;98(1):9–17. (In Russ.)].
- Shiller E., Vdovin V., Petrov V., Svirin P., Andreeva T., Bullikh A., Davydkin I., Shuster A., Kudlay D.A., Nikitin E. Safety and efficacy of new moroctocog alfa drug (Octofactor) in prophylactic treatment in adolescent patients with severe and moderate hemophilia A. *Blood* 2015;126(23):4703.
- Зоренко В.Ю., Мишин Г.В., Северова Т.В., Шустер А.М., Кудлай Д.А., Лукьянов С.В., Борозинцев А.Ю. Фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Иннонафактор (результаты I фазы клинического исследования у больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2014;13(4):39–49. [Zorenko V.Yu., Mishin G.V., Severova T.V., Shuster A.M., Kudlay D.A., Lukyanov S.V., Borozinets A.Yu. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of Innonafactor: Results of phase I clinical study in patients with severe and moderate hemophilia B. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2014;13(4):39–49. (In Russ.)].
- Zorenko V., Mishin G., Severova T., Shuster A., Kudlay D.A., Nikitin E. The pharmacokinetic properties, safety and tolerability of a new nonacog alfa (Innonafactor) in patients with hemophilia B. *Blood* 2015;126(23):4691.
- Andreeva T., Zorenko V., Davydkin I., Konstantinova V., Zalepukhina O., Klimova N., Mishin G., Kurtov I., Shamina M., Shuster A., Kudlay D.A., Nikitin E. Safety and efficacy of new nonacog alfa drug (Innonafactor) in prophylactic treatment in patients with severe and moderate hemophilia B. *Blood* 2015;126(23):3532.
- Davydkin I., Andreeva T., Zorenko V., Konstantinova V., Zalepukhina O., Klimova N., Mishin G., Kurtov I., Shamina M., Fatenkova E., Gussyakova O., Shuster A., Kudlay D., Lukyanov S., Borozinets A., Nikitin E., Klykova E. Safety and efficiency of new nonacog alfa drug in the treatment of bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia B. *Blood* 2015;126(23):4690.
- Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И., Мишин Г.В., Кречетова А.В., Куртов И.В., Шамина М.С., Фатенкова Е.С., Гусякова О.А., Шустер А.М., Кудлай Д.А., Лукьянов С.В., Борозинцев А.Ю. Эффективность и безопасность препарата Иннонафактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В (результаты I-й части клинического исследования II–III фазы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2015;14(1):65–75. [Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Davydkin I.L., Konstantinova V.N., Zalepukhina O.E., Klimova N.I., Mishin G.V., Krechetova A.V., Kurtov I.V., Shamina M.S., Fatenkova E.S., Gussyakova O.A., Shuster A.M., Kudlay D.A., Lukyanov S.V., Borozinets A.Yu. Efficiency and safety of Innonafactor in prevention of bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia B: Results of part 1 of phase II–III clinical trial. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2015;14(1):65–75. (In Russ.)].
- Давыдкин И.Л., Зоренко В.Ю., Андреева Т.А., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И., Мишин Г.В., Кречетова А.В., Куртов И.В., Шамина М.С., Фатенкова Е.С., Гусякова О.А., Шустер А.М., Кудлай Д.А., Лукьянов С.В., Борозинцев А.Ю. Эффективность и безопасность препарата Иннонафактор в лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В (результаты 2-й части клинического исследования II–III фазы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2015;14(2):50–8. [Davydkin I.L., Zorenko V.Yu., Andreeva T.A., Konstantinova V.N., Zalepukhina O.E., Klimova N.I., Mishin G.V., Krechetova A.V., Kurtov I.V., Shamina M.S., Fatenkova E.S., Gussyakova O.A., Shuster A.M., Kudlay D.A., Lukyanov S.V., Borozinets A.Yu. Efficiency and safety of Innonafactor in prevention of bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia B: Results of part 2 of phase II–III clinical trial. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2015;14(2):50–8. (In Russ.)].
- Shiller E., Petrov V., Svirin P., Vdovin V., Koltunov I., Bullikh A., Maschan M.A., Kudlay D.A., Klykova E. Prophylactic treatment with new recombinant factor IX Innonafactor (Russia) in adolescent and adult patients with Hemophilia B. *Blood* 2017;130(S1):4895.
- Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 rev. 1. 21 May 2015. 22 p. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187409.pdf.
- Вдовин В.В., Андреева Т.А., Давыдкин И.Л., Свирин П.В., Шиллер Е.Э., Петров В.Ю., Лавриченко И.А., Климова Н.И., Ким А.В., Куртов И.В., Шамина М.С., Гусякова О.А., Калинина Е.В., Шустер А.М., Кудлай Д.А. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении подростков с тяжелой гемофилией А. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2017;4(1):61–70. [Vdovin V.V., Andreeva T.A., Davydkin I.L., Svirin P.V., Shiller E.E., Petrov V.Yu., Lavrichenko I.A., Klimova N.I., Kim A.V., Kurtov I.V., Shamina M.S., Gussyakova O.A., Kalinina E.V., Shuster A.M., Kudlay D.A. The efficacy and safety of

- the drug Octofactor in prophylactic treatment of adolescents with severe hemophilia A. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2017;4(1):61–70. (In Russ.). doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-1-61-70.
16. Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И., Ким А.В., Мишин Г.В., Кречетова А.В., Куртов И.В., Шамина М.С., Гусякова О.А., Курапова М.В., Шустер А.М., Кудлай Д.А. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении у пациентов с тяжелой гемофилией А. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2018;5(3):60–73. [Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Davydkin I.L., Konstantinova V.N., Zalepukhina O.E., Klimova N.I., Kim A.V., Mishin G.V., Krechetova A.V., Kurtov I.V., Shamina M.S., Gussyakova O.A., Kurapova M.V., Shuster A.M., Kudlay D.A. Efficacy and safety of the drug Octofactor in prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2018;5(3):60–73. (In Russ.). doi: 10.17650/2311-1267-2018-5-3-60-73.
 17. Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, 2016. 385 с. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <http://pharmacopoeia.ru/wp-content/uploads/2016/11/Reshenie-Soveta-Evrazijskoj-ekonomicheskoy-komissii-87-ot-03.11.2016-g.-Ob-utverzhdenii-Pravil-nadlezhashhej-praktiki-farmakonadzora-Evrazijskogo-ekonomicheskogo-soyuza-.pdf>. [Rules of Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union, 2016. 385 p. Access mode: [Electronic resource]. URL: <http://pharmacopoeia.ru/wp-content/uploads/2016/11/Reshenie-Soveta-Evrazijskoj-ekonomicheskoy-komissii-87-ot-03.11.2016-g.-Ob-utverzhdenii-Pravil-nadlezhashhej-praktiki-farmakonadzora-Evrazijskogo-ekonomicheskogo-soyuza-.pdf>. (In Russ.).]
 18. Иванов Р., Секарёва Г., Кравцова О., Кудлай Д., Лукьянов С., Тихонова И., Дёмин А., Максимова Л., Никитина И., Обухов А., Зайцев Д., Степанов А., Носырева М., Самсонов М. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов). Фармакокинетика и фармакодинамика 2014;1:21–36. [Ivanov R., Sekarnva G., Kravtsova O., Kudlay D., Lukyanov S., Tikhonova I., Demin A., Maksumova L., Nikitina I., Obukhov A., Zaitsev D., Stepanov A., Nosyreva M., Samsonov M. Guidelines of research biosimilar drugs. Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics 2014;1:21–36. (In Russ.).]
 19. Румянцев А.Г., Румянцев С.А., Чернов В.М. Гемофилия в практике врачей различных специальностей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 136 с. [Rumyantsev A.G., Rumyantsev S.A., Chernov V.M. Hemophilia in practice of doctors of various specialties. M.: GEOTAR-Media, 2013. 136 p. (In Russ.).]
 20. Воробьев А.И., Плющ О.П., Баркаган З.С., Андреев Ю.Н., Бувеч Е.И., Кудрявцева Л.М., Копылов К.Г., Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю., Мамонтов В.Е., Селиванов Е.А., Шарыгин С.Л., Вдовин В.В., Свирин П.В., Жулев Ю.А., Воробьев П.А., Лукьянцева Д.В. Протокол ведения больных «Гемофилия». Проблемы стандартизации в здравоохранении 2006;3:18–74. [Vorobyov A.I., Plyushch O.P., Barkagan Z.S., Andreev Yu.N., Buevich E.I., Kudryavtseva L.M., Kopylov K.G., Polyanskaya T.Yu., Zorenko V.Yu., Mamontov V.E., Selivanov E.A., Sharygin S.L., Vdovin V.V., Svirin P.V., Zhulev Yu.A., Vorobyev P.A., Lukyantseva D.V. Protocol for Patients' Management "Hemophilia". Problemy standartizatsii v zdravookhraneni = Problems of Standardization in Healthcare 2006;3:18–74. (In Russ.).]
 21. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Левшин Н.Ю., Максимова О.Г., Кудлай Д.А. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: Патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика. 2-е изд. Новосибирск: ФГУП Издательство «Наука», 2018. 524 с. [Kuznik B.I., Sturov V.G., Levshin N.Yu., Maksimova O.G., Kudlay D.A. Hemorrhagic and thrombotic diseases and syndromes in children and adolescents: Pathogenesis, clinic, diagnosis, therapy and prevention. 2nd ed. Novosibirsk: Nauka Publishing House, 2018. 524 p. (In Russ.).]
 22. Косякова Ю.А., Прохуровская Е.В., Кудлай Д.А. Гемофилия. Современные представления о патогенезе и диагностике. Влияние функционального состояния микроциркуляции на развитие геморрагического синдрома. В кн.: Основы клинической гемостазиологии и гемореологии. Монография. Самара: ООО ИПК «Самарская Губерния», 2017. С. 227–242. [Kosyakova Yu.A., Prokhurovskaya E.V., Kudlay D.A. Hemophilia. Modern concepts of pathogenesis and diagnosis. The influence of the functional state of microcirculation on the development of hemorrhagic syndrome. In: Fundamentals of clinical hemostasiology and hemoreology. Monograph. Samara: ООО ИПК Samarskaya Guberniya, 2017. Pp. 227–242. (In Russ.).]
 23. Руководство по лечению гемофилии. 2-е изд. Издание ВФГ, Монреаль, 2012. 74 с. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1531.pdf>. [Guide to the treatment of hemophilia. 2nd ed. WFD publication, Montreal, 2012. 74 p. Access mode: [Electronic resource]. URL: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1531.pdf>. (In Russ.).]
 24. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофилии, 2018. 34 с. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://гемофилия.рф/law-law-stand/786-gemofiliya-klinicheskie-rekomendacii.html>. [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hemophilia, 2018. 34 p. Access mode: [Electronic resource]. URL: <https://гемофилия.рф/law-law-stand/786-gemofiliya-klinicheskie-rekomendacii.html>. (In Russ.).]
 25. Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Визуализация данных в презентациях, отчетах и исследованиях. М.: Практическая медицина, 2011. 40 с. [Mamaev A.N., Kudlay D.A. Data visualization in presentations, reports and studies. M.: Prakticheskaya meditsina, 2011. 40 p. (In Russ.).]

Статья поступила в редакцию: 21.03.2019. Принята в печать: 09.04.2019.
Article was received by the editorial staff: 21.03.2019. Accepted for publication: 09.04.2019.

Нерешенные вопросы оказания медицинской помощи пациентам с ингибиторной формой гемофилии в России

Н.И. Зозуля¹, В.М. Чернов², И.С. Тарасова², А.Г. Румянцев²

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; Россия, 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4;

²ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Надежда Ивановна Зозуля zozulya.n@blood.ru

Внедрение государственной программы «7 высокочастотных нозологий» и активная работа гематологов Российской Федерации (РФ) позволили значительно улучшить специализированную помощь детям и взрослым, больным гемофилией. Регистр больных гемофилией РФ на 25.10.2018 содержал сведения о 7433 пациентах, из них с гемофилией А — 6525 человек. Примерно у 400 пациентов была диагностирована ингибиторная форма гемофилии (ИФГ). Ингибитор преимущественно появлялся в детском и молодом возрасте (до 20 лет). В РФ достигнуто высокое обеспечение концентратов факторов свертывания крови для лечения гемофилии — 8,1 МЕ на душу населения по фактору VIII свертывания крови в 2018 г., что соответствует градации «полная интеграция в общество» по шкале, предложенной Всемирной федерацией гемофилии. Благодаря достаточной обеспеченности препаратами факторов свертывания имеется возможность проведения элиминации ингибитора с помощью индукции иммунной толерантности. Лечение с применением антиингибиторного коагулянтного комплекса и эптакога альфа (активированного) требует хорошего венозного доступа и не всегда бывает эффективным. У 67 % взрослых пациентов с тяжелой формой гемофилии при низком титре ингибитора результаты лечения остаются неудовлетворительными, так как количество кровотечений в год превышает 4. При высоком титре ингибитора неудовлетворительные результаты лечения отмечаются более чем у 1/3 больных, несмотря на проводимую профилактическую терапию препаратами с шунтирующим механизмом действия. В настоящее время проходят клинические исследования принципиально новых препаратов для лечения гемофилии, в том числе ИФГ. Одним из таких препаратов является эмицизумаб, который представляет собой биспецифичное гуманизированное моноклональное антитело, связывающее активированный фактор IX (FIXa) с FX для восполнения функции отсутствующего активированного FVIII. Эмицизумаб не нейтрализуется ингибиторами к FVIII, что позволяет с успехом использовать его при ИФГ А. Результаты исследований HAVEN 1 и HAVEN 2 показали преимущества применения эмицизумаба в профилактическом режиме у детей и взрослых с ИФГ А по сравнению с препаратами с шунтирующим механизмом действия.

Ключевые слова: гемофилия, ингибитор, частотные характеристики, лечение, индукция иммунной толерантности, антиингибиторный коагулянтный комплекс, эптаког альфа, эмицизумаб, эффективность, безопасность, качество жизни

Для цитирования: Зозуля Н.И., Чернов В.М., Тарасова И.С., Румянцев А.Г. Нерешенные вопросы оказания медицинской помощи пациентам с ингибиторной формой гемофилии в России. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(2):48–53.

Unsolved issues of providing medical care to patients with hemophilia with inhibitors in Russia

N.I. Zozulya¹, V.M. Chernov², I.S. Tarasova², A.G. Rumyantsev²

¹National Medical Research Center of Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novy Zykovsky Proezd, Moscow, 125167, Russia;

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

The implementation of the state program “7 high-cost nosologies” and the active work of Russian hematologists have significantly improved the specialized care for children and adults with Hemophilia. Russian hemophilia patient registry as of 10.25.2018 contained information about 7433 patients, of whom with hemophilia A — 6525 people. About 400 people were diagnosed with hemophilia with inhibitors. The inhibitor predominantly appeared at child and young age (up to 20 years). There is a high supply of coagulation factors concentrates for the treatment of hemophilia in the Russian Federation — 8.1 IU of coagulation factor VIII per capita in 2018, which corresponds to the graduation “full integration into society” according to the scale proposed by the World Hemophilia Federation. Due to the sufficient availability of coagulation factors, it is possible to conduct elimination of inhibitors by immune tolerance induction. Treatment with anti-inhibitor coagulant complex and eptacog alfa (activated) requires a good venous access and is not always effective. Treatment results remain unsatisfactory in 67 % of adult patients with severe hemophilia with low inhibitor titer due to the number of bleeding per year exceeds 4. Unsatisfactory treatment results are noted in more than 1/3 patients with a high inhibitor titer, despite the ongoing prophylaxis with bypassing agents. Currently, clinical studies of fundamentally new drugs for hemophilia treatment, including the inhibitory form, are ongoing. One such drug is emicizumab, which is a bispecific humanized monoclonal antibody that bridges activated factor IX and factor X to restore the function of missing activated factor VIII. Emicizumab is not neutralized by inhibitors to FVIII, which allows it to be successfully used in the inhibitory form of hemophilia A. The results of HAVEN 1 and HAVEN 2 studies showed the advantages of using emicizumab in prophylactic regimen in children and adults with the inhibitory form of hemophilia A compared with bypassing agents.

Key words: hemophilia, inhibitor, frequency characteristics, treatment, immune tolerance induction, anti-inhibitory coagulant complex, eptacog alfa, emicizumab, efficacy, safety, quality of life

For citation: Zozulya N.I., Chernov V.M., Tarasova I.S., Rumyantsev A.G. Unsolved issues of providing medical care to patients with hemophilia with inhibitors in Russia. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2019;6(2):48–53.

Информация об авторах

Н.И. Зозуля: д.м.н., заведующая отделом коагулопатий НИИ гематологии, e-mail: zozulya.n@blood.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7074-0926>
В.М. Чернов: д.м.н., профессор, заведующий научно-аналитическим отделом НИИ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: venmihcher@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4854-937X>
И.С. Тарасова: д.м.н., ученый секретарь Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий НИИ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: irtarsova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0402-4774>
А.Г. Румянцев: академик РАН, д.м.н., профессор, президент НИИ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и РОО НОДГО, главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Минздрава России, e-mail: Alexander.Rumyantsev@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>

Information about the authors

N.I. Zozulya: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Coagulopathies, National Medical Research Center of Hematology, Ministry of Health of Russia, e-mail: zozulya.n@blood.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7074-0926>
V.M. Chernov: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Scientific and Analytical Department, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: irtarsova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4854-937X>
I.S. Tarasova: Dr. of Sci. (Med.), Scientific Secretary, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: irtarsova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0402-4774>
A.G. Rumyantsev: Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, President of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, President of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists, Chief Freelance Pediatric Hematologist and Oncologist of the Ministry of Health of Russia, e-mail: Alexander.Rumyantsev@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>

Вклад авторов

Н.И. Зозуля: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи
В.М. Чернов: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, научная редакция статьи, литературное редактирование, составление резюме
И.С. Тарасова: научная редакция статьи, литературное редактирование
А.Г. Румянцев: научная редакция статьи, анализ научного материала

Authors' contributions

N.I. Zozulya: design of the article, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the manuscript
V.M. Chernov: design of the article, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, scientific edition of the article, literary editing, composing a resume
I.S. Tarasova: scientific edition of the article, literary editing
A.G. Rumyantsev: scientific edition of the article, analysis of scientific material

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Благодаря внедрению государственной программы «7 высокотратных нозологий» и активной работе медицинского гематологического сообщества в Российской Федерации (РФ) за последние 15 лет был достигнут значительный прогресс в лекарственном обеспечении пациентов с редкими заболеваниями, в том числе с гемофилией [1].

Обеспеченность концентратами факторов свертывания крови неуклонно росла с 2004 г. и в настоящее время по фактору свертывания крови VIII (FVIII) она составляет 8,1 МЕ на душу населения в год (рис. 1) [2].

Для оценки доступа больных к заместительной терапии Всемирная федерация гемофилии (World Federation of Hemophilia, WFH) предложила использовать такой показатель, как количество МЕ фактора свертывания крови на каждого жителя страны в год [3]. Были предусмотрены следующие градации:

- борьба за выживание — 0–1 МЕ на душу населения в год;
- функциональная независимость — 1–3 МЕ на душу населения в год;

- целостность суставов — 3–6 МЕ на душу населения в год;
- полная интеграция в общество — 5–7 МЕ на душу населения в год.

Таким образом, в РФ удалось в кратчайшие сроки достичь такой обеспеченности FVIII, которая позволяет полностью интегрировать больных гемофилией в общество и приблизиться по этому показателю к наиболее развитым странам [4] (рис. 2).

Повсеместно внедрен в практику профилактический режим терапии гемофилии в целях предотвращения спонтанных кровотечений и развития артропатий.

Высокое качество оказываемой медицинской помощи и обеспеченность препаратами свертывания крови позволили существенно повысить продолжительность и качество жизни пациентов с гемофилией в РФ [5].

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении заболевания, ведение пациентов с ингибиторной формой гемофилии (ИФГ) представляет определенные трудности. Общее число больных с гемофилией в РФ, по данным Минздрава России на

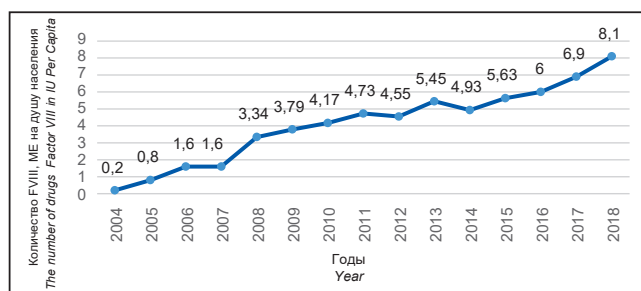


Рис. 1. Динамика обеспеченности больных гемофилией А препаратами FVIII в РФ в МЕ на душу населения в год (цит. по [1])

Fig. 1. Dynamics of FVIII availability for patients with hemophilia A in Russia in IU Per Capita per year [1]

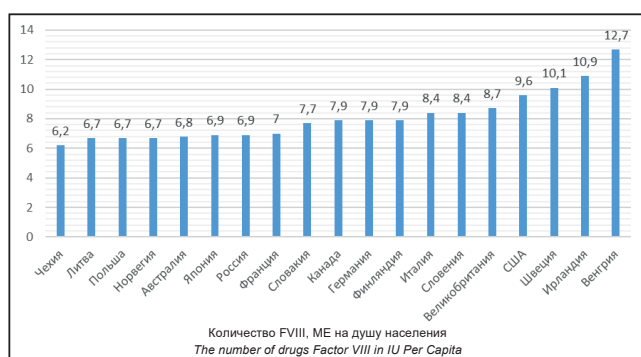


Рис. 2. Страны, в которых обеспеченность больных гемофилией А препаратами FVIII в 2017 г. составляет больше 6 МЕ на душу населения (по данным ежегодного отчета WFH за 2017 г.; цит. по [2])

Fig. 2. Countries where FVIII availability for patients with hemophilia A in 2017 is more than 6 IU Per Capita [2]

25.10.2018, составляет 7433, из них с гемофилией А – 6525 человек, из которых 30,8 % – дети [1]. При этом пациентов с диагностированной ИФГ насчитывается не более 400 человек [1]. Следует отметить, что в 66 % случаев ИФГ ингибитор появляется в детском и молодом возрасте (до 20 лет), более 40 % больных с ИФГ – это дети в возрасте до 10 лет [6].

Варианты лечения пациентов с ИФГ зависят от титра ингибитора, клинического фенотипа заболевания и ответа на проводимую терапию. В лечении ИФГ могут использоваться: индукция иммунной толерантности (ИИТ), препараты с шунтирующим механизмом действия в профилактическом режиме или по требованию [4].

Все существующие на сегодняшний день препараты для заместительной терапии у больных гемофилией вводятся внутривенно, что сопряжено с определенными трудностями и ограничениями. Возрастные анатомические особенности вен, воспалительные и склеротические изменения венозной стенки, артропатии, затрудняющие проведение инфузии без посторонней помощи, могут приводить к пропуску очередного введения препарата, тем самым снижая эффективность проводимой терапии и повышая вероятность возникновения угрожающих жизни кровотечений. Для больных с ИФГ, лечение которых предусматривает большее число инфузий, проблема венозного доступа особенно актуальна.

По данным online-анкетирования, проведенного в феврале–апреле 2018 г. компанией “MAR Consult”

среди 53 специалистов, наблюдающих пациентов с гемофилией А в 37 регионах РФ, 22 % взрослых пациентов с неингибиторной формой гемофилии и 33 % взрослых пациентов с тяжелой ИФГ имели проблемы с венозным доступом. В педиатрической практике такие проблемы, по данным анкетирования, встречались гораздо чаще – у 51 % пациентов [7].

Результаты анкетирования больных в свою очередь свидетельствуют о том, что плохой венозный доступ является ведущей причиной эпизодического отказа от профилактического лечения: 40 % пациентов с ИФГ пропускают очередную инфузию из-за сложности с проведением внутривенных инфузий [5, 8].

Помимо затрудненного венозного доступа актуальной для пациентов с ИФГ остается проблема большого количества кровотечений. По данным анкетирования, медиана спонтанных кровотечений в месяц у больных с ИФГ составляет 3, что в 1,5 раза больше аналогичного показателя у пациентов с неингибиторной формой гемофилии [5]. В свою очередь WFH считает, что целью профилактической терапии является полное отсутствие спонтанных кровотечений [9]. Среди пациентов с ИФГ в РФ только у 17 % отсутствовали эпизоды спонтанных кровотечений [8].

Данные анкетирования пациентов согласуются с результатами клинических исследований по оценке безопасности и эффективности препаратов с шунтирующим механизмом действия: медиана кровотечений за 1 мес при применении эптакта альфа (активированного) по требованию составила 5,6, в режиме профилактики – 3 [10]. Назначение антиингибиторного коагулянтного комплекса (АИКК) больным с ИФГ также не позволяет контролировать кровотечения: медиана частоты кровотечений в год при применении АИКК по требованию составила 28,7, в профилактическом режиме – 7,9 (рис. 3) [11]. Для того чтобы качество жизни пациентов с гемофилией не отличалось от общепопуляционного, количество кровотечений в год у больных с ингибиторами не должно превышать 2 [12].

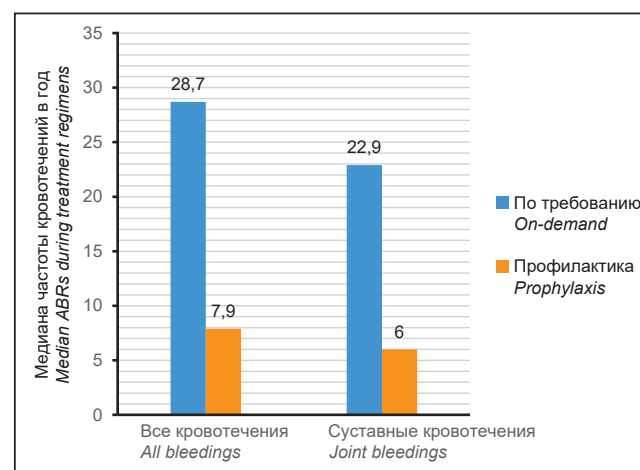


Рис. 3. Частота кровотечений в год (Ме) у больных с ИФГ при применении АИКК в целях профилактики и по требованию (цит. по [11])

Fig. 3. Annualised bleedings rate (Me) for patients with hemophilia A with inhibitors on a PCC treatment in prophylaxis or on-demand regimen

По данным проведенного опроса врачей, более чем у половины (67 %) взрослых пациентов с тяжелой формой гемофилии при низком титре ингибитора результат лечения остается неудовлетворительным, поскольку количество кровотечений в год превышает 4, несмотря на применение препаратов с шунтирующим механизмом действия по требованию.

При высоком титре ингибитора неудовлетворительный результат лечения отмечается более чем у 1/3 взрослых пациентов с тяжелой формой гемофилии, несмотря на проводимую профилактическую терапию препаратами с шунтирующим механизмом действия: у 43 % больных на фоне терапии эптакогом альфа (активированным) и у 33 % пациентов на фоне терапии АИКК [7].

Результаты лечения детей с тяжелой формой гемофилии с низким титром ингибитора также остаются неудовлетворительными: более 4 кровотечений в год отмечаются у 1/3 детей на фоне профилактической терапии эптакогом альфа (активированным) и у половины детей на фоне профилактической терапии АИКК [7].

Проведение ИИТ высокоэффективно (82 %) [13], однако имеется ряд ограничений. По данным анкетирования пациентов, в 2017 г. в РФ 32 % больных с ИФГ А получали препараты FVIII в режиме ИИТ [8]. Среди основных причин отказа от проведения ИИТ опрошенные врачи указывали некомплаентность пациентов (38 % взрослых и 50 % детского возраста), в том числе связанную с затрудненным венозным доступом и необходимостью часто проводить внутривенные инфузии (от 182 до 730 внутривенных инфузий в год в зависимости от протокола ИИТ), сложности лабораторного мониторинга, а также другие причины [7].

Таким образом, лечение пациентов с ИФГ является трудной задачей для гематолога, арсенал доступных лекарственных средств ограничен, результаты их использования не всегда отвечают запросам врача и пациента, а в некоторых случаях врач не может использовать их.

По данным инструкций по медицинскому применению, результатов клинических исследований и опубликованных клинических случаев, на фоне терапии препаратами с шунтирующим механизмом действия были зафиксированы следующие реакции гиперчувствительности: крапивница, отек Квинке, бронхоспазм, анафилактический шок. Некоторые из них были расценены как серьезные нежелательные явления и привели к отмене препаратов [11, 14–17].

С учетом перечисленных выше фактов становится очевидной необходимость разработки и внедрения инновационных подходов к лечению пациентов с ИФГ. В настоящее время проводятся клинические исследования принципиально новых препаратов для лечения гемофилии, в том числе и ингибиторной формы, таких как эмицизумаб (моноклональное антитело — миметик FVIII), фитусиран (малая интерферирующая РНК — олигонуклеотид, препятствующий синтезу антитромбина), концизумаб (моноклональное антитело против ингибитора пути тканевого фактора). Все перечислен-

ные препараты вводятся подкожно. Фитусиран и концизумаб пока не зарегистрированы для применения ни в одной стране мира. Эмицизумаб зарегистрирован в США для лечения пациентов как с ИФГ, так и с неингибиторной формой гемофилии А, в Европе и России — для лечения больных с ИФГ А [17, 18].

Эмицизумаб представляет собой биспецифичное гуманизированное моноклональное антитело и связывает активированный FIX с FX для восполнения функции отсутствующего активированного FVIII, восстанавливает нормальный процесс свертывания крови, не нейтрализуется ингибиторами к FVIII. Препарат вводят подкожно 1 раз в неделю. Эмицизумаб показан пациентам с гемофилией А с ингибиторами к FVIII в качестве профилактики для предотвращения или уменьшения частоты кровотечений. Препарат можно вводить больным любого возраста [17].

Для оценки эффективности и безопасности эмицизумаба при гемофилии А была разработана и проведена программа клинических исследований HAVEN. В ходе 2 исследований III фазы (HAVEN 1 и HAVEN 2) были изучены: клиническая эффективность и влияние на качество жизни, безопасность и фармакокинетика эмицизумаба у пациентов с ИФГ А. В исследовании HAVEN 1 принимали участие подростки в возрасте 12 лет и старше и взрослые пациенты, в исследовании HAVEN 2 — дети в возрасте от 1 года до 12 лет, а также подростки в возрасте от 12 до 17 лет, масса тела которых не превышала 40 кг [19, 20].

В исследование HAVEN 1 были включены 109 подростков и взрослых пациентов с ИФГ А. Пациенты, которые ранее получали эпизодическое лечение препаратами с шунтирующим механизмом действия, были рандомизированы в соотношении 2:1 на тех, которые получали эмицизумаб в целях профилактики (группа А), и тех, которые не получали профилактического лечения (группа В). Основной целью исследования было сравнение количества кровотечений в группах А и В. Пациенты, которые ранее получали профилактическое лечение препаратами с шунтирующим механизмом действия, получали эмицизумаб в профилактических целях (группа С). У больных, которые согласно рандомизации получали эмицизумаб в профилактических целях (группа А, $n = 35$), количество кровотечений, потребовавших лечения в год, составило 2,9 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,7–5,0), у больных, которые не получали профилактику (группа В, $n = 18$) — 23,3 (95 % ДИ 12,3–43,9). Таким образом, профилактическое лечение эмицизумабом оказалось на 87 % эффективнее ($p < 0,001$). Кровотечения отсутствовали у 22 (63 %) пациентов группы А и у 1 (6 %) больного группы В. У 24 пациентов группы С, которые участвовали в неинтервенционном исследовании, профилактическое лечение эмицизумабом привело к снижению частоты кровотечений на 79 % по сравнению с частотой кровотечений, которая наблюдалась при профилактическом лечении препаратами с шунтирующим механизмом действия [19].

Результаты применения эмицизумаба у пациентов детского возраста в ходе исследования HAVEN 2 ($n = 88$) продемонстрировали еще более значимые изменения при применении эмицизумаба: частота кровотечений, потребовавших лечения в год при применении эмицизумаба 1 раз в неделю, составила 0,3. Медиана годовой частоты потребовавших лечения спонтанных кровотечений, гемартрозов, кровоизлияний в суставы-мишени была равна нулю, медиана годовой частоты всех кровотечений, как потребовавших, так и не потребовавших лечения – 0,6. У 76,9 % больных кровотечения отсутствовали. Во всех группах за весь период наблюдения не было ни одного пациента, у которого количество потребовавших лечения кровотечений превысило бы 3, при этом среди возникших кровотечений, потребовавших лечения, 83,3 % были травматическими и только 16,7 % – спонтанными. Применение эмицизумаба позволило на 99 % снизить годовую частоту кровотечений, требующих лечения, по сравнению с аналогичным показателем на предшествующей терапии препаратами с шунтирующим механизмом действия [20].

Эмицизумаб обладает благоприятным профилем безопасности, значительно повышает качество жизни пациентов: уменьшаются боль при движении, болезненная отечность, боль в суставах, больным становится легче ходить [21]. По данным анкетирования пациентов, лишь 16,3 % больных с ИФГ не чувствуют боли и дискомфорта, при этом доля таких пациентов снижается (на 3,7 % в 2017 г. по сравнению с результатами анкетирования 2010 г.) [5]. Большое число пациентов, испытывающих боль, по мнению врачей, объясняется развитием артропатии уже в детском возрасте у 64 % пациентов с ИФГ в РФ. По мере взросления доля пациентов с артропатией увеличивается и составляет 75 % среди взрослых больных со среднетяжелой ИФГ А и 90 % среди взрослых пациентов с тяжелой ИФГ А [7], что свидетельствует о недостаточном контроле гемартрозов с помощью применяемой терапии.

Применение эмицизумаба снижает количество пропущенных учебных дней: доля пациентов, ни разу не пропустивших учебу на фоне терапии эмицизумабом, увеличилась с 27,5 до 83,3 % за 24 нед наблюдения [22]. На фоне стандартной терапии в РФ 46 % детей и 54 % взрослых с ИФГ А пропускают по состоянию здоровья 30 учебных или рабочих дней в году и более [7].

Программа клинических исследований фазы III по фитусирану носит название ATLAS, результаты этих исследований пока не опубликованы. Исследования фазы III по концизумабу пока не начаты [18].

Ревolutionный прорыв в лечении гемофилии ожидается в результате применения генной терапии. При этом для доставки генной кассеты, как правило, используется вектор на базе аденоассоциированного вируса. На сегодняшний день на ClinicalTrials.gov зарегистрировано 29 исследований генной терапии при гемофилии А и В. Вопросы безопасности, долгосрочной эффективности, этичности и стоимости генной терапии пока остаются открытыми и требуют дальнейшего изучения, однако возможность излечения пациентов с гемофилией заставляет продолжать исследования в данном направлении [18].

Готовность профессионального гематологического сообщества к внедрению инновационных высокотехнологичных технологий, повышающих качество жизни пациентов с ИФГ, положительный опыт работы с препаратами с принципиально новым механизмом действия, вводимыми подкожно, полученный российскими экспертами, участвовавшими в клинических исследованиях, позволяет надеяться на широкое внедрение новейших препаратов для лечения ИФГ А в клиническую практику при поддержке государства. Находясь в авангарде мирового гематологического сообщества, мы ставим перед собой амбициозные цели и приложим все усилия для того, чтобы пациенты с гемофилией в РФ имели доступ к самому передовому лечению и оставались полноценными членами общества.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Материалы Всероссийского форума «10 лет программе «7 высокочастотных нозологий» от 09.11.2018. [Materials of the All-Russian Forum "10 years of the program "7 high-cost nosologies" from 09.11.2018. (In Russ.)].
2. World Federation Of Hemophilia Report On The Annual Global Survey, 2017. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.wfh.org/en/data-collection>.
3. Румянцев А.Г., Румянцев С.А., Чернов В.М. Гемофилия в практике врачей различных специальностей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 136 с. [Rumyantsev A.G., Rumyantsev S.A., Chernov V.M. Hemophilia in practice of doctors of various specialties. M.: GEOTAR-Media, 2013. 136 p. (In Russ.)].
4. Зозуля Н.И., Кумскова М.А., Полянская Т.Ю., Свириной П.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофилии. НГО, 2018. 34 с. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://гемофилия.рф/law/law-stand/786-gemofiliya-klinicheskie-rekomendacii.html>. [Zozulya N.I., Kumsikova M.A., Polyanskaya T.Yu., Svirin P.V. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hemophilia. NGO, 2018. 34 p. Access mode: [Electronic resource]. URL: <https://гемофилия.рф/law/law-stand/786-gemofiliya-klinicheskie-rekomendacii.html>. (In Russ.)].
5. Воробьев П.А., Краснова Л.С., Воробьев А.П., Зыкова А.Б., Жулёв Ю.А., Зозуля Н.И. Эпидемиология, экономика и качество жизни больных гемофилией в России в 2007–2017 гг.: результаты применения стандартизации в терапии. Проблемы стандартизации в здравоохранении 2018;9–10:15–34. [Vorobyev P.A., Krasnova L.S., Vorobyev A.P., Zyikova A.B., Zhulyov Yu.A., Zozulya N.I. Epidemiology, economics and quality of life of patients with hemophilia in Russia for 2007–2017: results of standardization use in therapy. Problemy standartizatsii v zdravookhraneniі = Problems of Standardization in Healthcare 2018;9–10:15–34. (In Russ.)]. doi.org/10.26347/1607-2502201809-10026-034.
6. Зозуля Н.И., Андреева Т.А., Вдовин В.В., Перина Ф.Г. Регистр пациентов с ингибиторной формой гемофилии в Российской Федерации. Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины 2015;1:186–8. [Zozulya N.I., Andreeva T.A., Vdovin V.V., Perina F.G. Register of patients with inhibitor hemophilia in the Russian Federation. Aktual'nyye voprosy transfuziologii i klinicheskoy meditsiny = Topical Issues of Transfusiology and Clinical Medicine 2015;1:186–8. (In Russ.)].
7. Данные исследования MAR Consult: опрос врачей, наблюдающих пациентов с гемофилией А, в регионах России в 2018 г. [Research data from MAR Consult: a survey of doctors observing patients with hemophilia A in the regions of Russia in 2018. (In Russ.)].
8. Отчет о проведении исследования эпидемиологии и качества жизни больных наследственными коагулопатиями в России (Гемофилия. Качество жизни. 2007–2017). Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://docs.google.com/viewer?url=https%3A%2F%2Fhemophilia.ru%2Findex.php%3Fdo%3Ddownload%26id%3D523%26viewonline%3D1>. [Report on the study of the epidemiology and quality of life of patients with hereditary coagulopathy in Russia (Hemophilia. Quality of life. 2007–2017). Access mode: [Electronic resource]. URL: <https://docs.google.com/viewer?url=https%3A%2F%2Fhemophilia.ru%2Findex.php%3Fdo%3Ddownload%26id%3D523%26viewonline%3D1>. (In Russ.)].
9. Bertamino M., Riccardi F., Banov L., Svahn J., Molinari A.C. Hemophilia Care in the Pediatric Age. J Clin Med 2017;6:54. doi: 10.3390/jcm6050054.
10. Konkle B.A., Ebbesen L.S., Erhardtson E., Bianco R.P., Lissitchkov T., Rusen L., Serban M.A. Randomized prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in haemophilia patients with inhibitors. J Thromb Haemost 2007;5(9):1904–13. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02663.x.
11. Antunes S.V., Tangada S., Stasyshyn O., Mamonov V., Phillips J., Guzman-Becerra N., Grigorian A., Ewenstein B., Wong W.Y. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. Haemophilia 2014;20:65–72. doi: 10.1111/hae.12246.
12. Valentino L., Epstein J., Xiong Y., Ito D., Li-McLeod J. The relationship between specific annual bleed rates and health outcomes among children with severe hemophilia A. Am J Hematol 2014;89:E49–E49.
13. Зозуля Н.И. Диагностика и лечение ингибиторной формы гемофилии. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. 228 с. [Zozulya N.I. Diagnosis and treatment of inhibitor hemophilia. Dissertation of ... Dr. of Sci. (Med.). M., 2010. 228 p. (In Russ.)].
14. Wyckoff T., Reed E.A., Desai N.D., Augoustides J.G. Possible anaphylaxis due to recombinant factor VIIa administration during thoracic aortic surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2012;26(2):e15–7. doi: 10.1053/j.jvca.2011.10.009.
15. Leissinger C., Gringeri A., Antmen B., Berntorp E., Biasoli C., Carpenter S., Cortesi P., Jo H., Kavakli K., Lassila R., Morfini M., Négrier C., Rocino A., Schramm W., Serban M., Uscatescu M.V., Windyga J., Zulfikar B., Mantovani L. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. N Engl J Med 2011;365:1684–92. doi: 10.1056/NEJMoal104435.
16. Siripassorn K., Chantaphakul H. Anaphylaxis to FEIBA with successful desensitization: case report. J Allergy Clin Immunol 2004;113:S311. doi.org/10.1016/j.jaci.2004.01.615.
17. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>.
18. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov>.
19. Oldenburg J., Mahlangu J.N., Kim B., Schmitt C., Callaghan M.U., Young G., Santagostino E., Kruse-Jarres R., Negrier C., Kessler C., Valente N., Asikanius E., Levy G.G., Windyga J., Shima M. Efficacy of emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. N Engl J Med 2017;377(9):809–18. doi: 10.1056/NEJMoal703068.
20. Young G., Liesner R., Sidonio R.F. Jr., Oldenburg J., Jimenez-Yuste V., Mahlangu J., Kruse-Jarres R., Wang M., Chang T., Uguen M., Doral M., Schmitt C., Levy G.G., Shima M., Mancuso M.E. Efficacy of emicizumab prophylaxis provides flexible and effective bleed control in children with hemophilia A with inhibitors: Results from the HAVEN 2 Study. Blood 2018;132:632. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-118153>.
21. Oldenburg J., Mahlangu J.N., Bujan W., Trask P., Callaghan M.U., Young G., Asikanius E., Peyvandi F., Santagostino E., Kruse-Jarres R., Negrier C., Kessler C., Xu J., Windyga J., Shima M., von Mackensen S. Efficacy of emicizumab prophylaxis and health-related outcomes in persons with haemophilia A (PwHA) with inhibitors: HAVEN 1 Study. EAHAD, 2018. P. 120. doi: 10.1111/hae.13618.
22. Mancuso M.E., Mahlangu J., Sidonio R., Al E. Efficacy of emicizumab prophylaxis in paediatric persons with haemophilia A (PwHA) with inhibitors: Impact on health-related outcomes and caregiver burden in the HAVEN 2 study. Haemophilia 2018;24(Suppl. 1):23–31.

Статья поступила в редакцию: 20.03.2019. Принята в печать: 06.04.2019.

Article was received by the editorial staff: 20.03.2019. Accepted for publication: 06.04.2019.

ALK и нейробластома: от молекулярной генетики до клиники

Н.А. Андреева, А.Е. Друй, Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, С.Р. Варфоломеева

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

Контактные данные: Наталья Александровна Андреева andreeva793@bk.ru

Нейробластома (НБ) — самая частая экстракраниальная эмбриональная опухоль у детей с разнообразными молекулярно-биологическими и клиническими характеристиками. Единого молекулярно-генетического механизма, участвующего в патогенезе НБ нет, что и обуславливает ее гетерогенность. Патогенетически важным событием в развитии НБ являются абберации гена ALK (Anaplastic lymphoma kinase), которые обнаруживаются у 70 % больных с семейной формой НБ и у 7–10 % пациентов со спорадическими случаями. Онкоген ALK кодирует одноименный рецептор, экспрессирующийся на мембране клеток центральной и периферической нервной системы, который находится в активированном состоянии при НБ. Описано негативное влияние аномалий гена ALK на прогноз при НБ у пациентов разных групп риска. Абберации гена ALK чаще выявляются при рецидиве и рефрактерном течении болезни. Ввиду своей тканеспецифичности белок ALK является идеальной мишенью для таргетной терапии. В данной статье представлен литературный обзор роли ALK при НБ.

Ключевые слова: нейробластома, дети, онкоген ALK, миссенс-мутации ALK, высокопроизводительное секвенирование, ALK-ингибиторы

Для цитирования: Андреева Н.А., Друй А.Е., Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Варфоломеева С.Р. ALK и нейробластома: от молекулярной генетики до клиники. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(2):54–60.

ALK and neuroblastoma: from molecular genetics to clinics

N.A. Andreeva, A.E. Druy, T.V. Shamanskaya, D. Yu. Kachanov, 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

Neuroblastoma (NB) is the most common extracranial embryonic tumor in children with a variety of molecular biological and clinical characteristics. There is no single molecular genetic mechanism involved in the pathogenesis of NB, which determines its heterogeneity. Pathogenetically important event in the development of NB are aberrations of ALK gene (Anaplastic lymphoma kinase), which are found in 70 % of patients with familial form of NB and in 7–10 % of patients with sporadic cases. ALK oncogene encodes a receptor of the same name, expressed on the membrane of cells of the central and peripheral nervous system, which is in the activated state in NB. The negative effect of ALK gene anomalies on the prognosis in patients with different risk groups of NB is described. ALK gene aberrations are more often detected during relapse and refractory course of the disease. Because of its tissue specificity, ALK protein is an ideal target for targeted therapy. This article presents a literature review of the role of ALK in NB.

Key words: neuroblastoma, children, ALK oncogene, ALK missense mutations, high-throughput sequencing, ALK inhibitors

For citation: Andreeva N.A., Druy A.E., Shamanskaya T.V., Kachanov D. Yu., Varfolomeeva S.R. ALK and neuroblastoma: from molecular genetics to the clinic. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(2):54–60.

Информация об авторах

Н.А. Андреева: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: andreeva793@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5626-218X>

А.Е. Друй: к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Dr-Druy@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

Т.В. Шаманская: к.м.н., ученый секретарь Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Д.Ю. Качанов: д.м.н., заведующий отделением клинической онкологии, заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru; SPIN-код: 9878-5540, <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, заместитель генерального директора — директор Института управления и трансляционной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, исполнительный директор ООО НОДГО, e-mail: clinoncology@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Information about the authors

N.A. Andreeva: Pediatric Oncologist, Department of Clinical Oncology Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: andreeva793@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5626-218X>

A.E. Druy: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Cytogenetics and Molecular Genetics Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Dr-Druy@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

T.V. Shamanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Academic Secretary of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

D. Yu. Kachanov: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Clinical Oncology and Department of Embryonic Tumor Research & Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru; SPIN-код: 9878-5540, <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>
S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), 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, e-mail: clinoncology@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Вклад авторов

Н.А. Андреева: анализ научного материала, анализ полученных данных, разработка дизайна статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме
 А.Е. Друй: анализ научного материала, анализ полученных данных, анализ данных секвенирования, разработка дизайна статьи, научная редакция статьи
 Т.В. Шаманская: анализ научного материала, анализ полученных данных, разработка дизайна статьи, научная редакция статьи
 Д.Ю. Качанов: анализ научного материала, анализ полученных данных, разработка дизайна статьи, дополнение текста рукописи, научная редакция статьи
 С.Р. Варфоломеева: анализ научного материала, анализ полученных данных, разработка дизайна статьи, научная редакция статьи, дополнение текста рукописи

Authors' contributions

N.A. Andreeva: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, design of the article, preparation of the list of references, writing the text of the manuscript, composing a resume
A.E. Druy: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, analysis of sequencing data, article design, scientific edition of the article
T.V. Shamanskaya: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, design of the article, scientific edition of the article
D. Yu. Kachanov: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, design of the article, manuscript text supplement, scientific edition of the article
S.R. Varfolomeeva: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, design of the article, manuscript text supplement, scientific edition of the article

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Нейробластома (НБ) – самая частая экстракраниальная солидная эмбриональная опухоль, развивающаяся из клеток-предшественников симпатической нервной системы, составляющая 6–10 % всех злокачественных новообразований (ЗНО) у детей, и 9–15 % – в структуре детской смертности от ЗНО [1, 2].

НБ представляет собой клинически гетерогенную группу опухолей. В ряде случаев она способна к спонтанной регрессии и дифференцировке, в то время как в других случаях отмечается агрессивное течение с быстрым прогрессированием и формированием лекарственной резистентности, несмотря на проводимую интенсивную многокомпонентную терапию. Гетерогенность отмечается и в показателях выживаемости пациентов: общая выживаемость пациентов прогностически благоприятных групп составляет 85–90 %, в то время как для пациентов с неблагоприятными факторами – менее 50 % [3, 4]. Такого рода гетерогенность при НБ обусловлена генетическими особенностями опухоли.

ALK как ген, предрасполагающий к развитию нейробластомы

В журнале Nature в 2008 г. были опубликованы результаты 4 исследовательских групп, параллельно доказавших вклад *ALK* в развитие НБ. Так, например, Y.P. Mossé et al. [5] пытались объяснить генетическую этиологию развития НБ. У 8 пациентов из 14 семей, в которых наблюдались семейные случаи НБ (у 2 детей и более в 1-й линии родства), была идентифицирована герминальная мутация гена *ALK*. Таким образом, *ALK* стал рассматриваться как онкоген, участвующий в патогенезе семейной формы НБ [5–8].

Далее был исследован 491 случай спорадической НБ. В 22,8 % наблюдений (122/491) было зарегистрировано увеличение количества копий большого участка короткого плеча 2-й хромосомы, включающего locus *ALK*. В 3,3 % (16/491) обнаружена амплификация гена *ALK* [5]. Таким образом, был доказан вклад гена *ALK* и в спорадические случаи заболевания.

В изучение генетической составляющей спорадических форм НБ огромный вклад внесло исследование полногеномного поиска ассоциаций (Genome-wide association studies, GWAS), которое включало анализ 720 случаев НБ и 2128 контрольных наблюдений для выделения ассоциирующихся с НБ полиморфизмов. Были выявлены аллели, коррелирующие с высокой (*ALK*, *TP53*, *PHOX2B* и т. д.) и низкой (*CASC15*, *BARD1*, *LMO1*, *LIN28B*, *HACE1*, *DUSP12*, *DDX4*, *IL31RA*, *HSD17B12*, *NEFL*, *NBP23*) степенью предрасположенности к развитию НБ [9].

Согласно базе данных Cosmic (Catalogue of Somatic Mutations in Cancer), при НБ самым частым геном, в котором встречаются соматические мутации, является *ALK*, на который приходится 7 % всех соматических мутаций при данном ЗНО. В остальных генах абберации встречаются несколько реже: *EPAS1* (3 %), *ATRX* (2 %), *NF1* (1 %), *PTPN11* (1 %), *TERT* (1 %), *ARID1A* (1 %), *MYCN* (1 %), *LRP1B* (1 %), *NRAS* (1 %), *CDKN2A* (1 %), *ZFH3* (1 %), *TP53* (1 %), *MET* (1 %), *VHL* (1 %), *FAT1* (1 %), *AR* (1 %), *ARID1B* (1 %) [10].

Высокая частота встречаемости нуклеотидных замен в гене *ALK* (7–10 % при спорадических случаях [3, 11], до 70 % – при семейных формах) позволяет рассматривать его как драйверный онкоген в развитии НБ [12]. Этот факт подтверждается экспериментальными данными на мышиных моделях, где

показано, что активирующие мутации *ALK* являются онкогенными факторами (*de novo*) в развитии НБ [3]. Так, более выраженная киназная активность мутированного *ALK* вела к трансформации клеток, способствуя формированию колоний на мягком агаре, а при подкожном введении этих клеток мышам линии Nude в 100 % случаев наблюдалось формирование подкожной опухолевой массы. Экспрессия мутантной формы *ALK* в развивающемся нервном гребне мышей приводила к развитию НБ [6].

Что такое *ALK*?

Ген *ALK* (Anaplastic Lymphoma Kinase — киназа анапластической лимфомы) открыт в 1994 г. и впервые описан в составе химерного гена *NPM-ALK* при анапластической крупноклеточной лимфоме, откуда и берет свое название [1]. Он локализован на 2-й хромосоме, в локусе 2p23, состоит из 29 экзонов и кодирует соответствующий тирозинкиназный рецептор. Рецептор *ALK* относится к суперсемейству рецепторов инсулиноподобных факторов роста и состоит из внеклеточного, трансмембранного и внутриклеточного регионов. Последний, в свою очередь включает юкстамембранный, тирозинкиназный (1122–1376) и С-концевой домены. *ALK* — это тканеспецифический рецептор, представленный главным образом на мембране дифференцирующихся клеток центральной и периферической нервных систем. Рецептор *ALK* активирует внутриклеточные сигнальные пути RAS/MAPK, PI3K/AKT и JAK/STAT [14], в компонентах которых также могут быть обнаружены мутации при НБ [15].

ALK является зависимым рецептором, который может проявлять разнонаправленные функции: проапоптотическую или антиапоптотическую соответственно в зависимости от отсутствия или наличия лиганда [3]. Лиганд-зависимая димеризация внеклеточного региона запускает фосфорилирование киназного домена рецептора *ALK*, который, в свою очередь, активирует вторичные мессенджеры — участники сигнальных путей. Таким образом передается пролиферативный сигнал внутрь клетки. Однако деление клетки может быть стимулировано через aberrantный рецептор *ALK* вне связи с лигандом. Их anomальное активирование происходит в результате мутаций в тирозинкинажном домене и амплификаций. Aberrantная форма *ALK* проявляет нерегулируемую киназную активность и приводит к фосфорилированию внутриклеточных белков-передатчиков пролиферативного сигнала [3, 14]. В то же время не все мутации *ALK* приводят к aberrantной киназной активности белка, и могут не участвовать в патогенезе заболевания, рассматриваясь в качестве «пассажирских» мутаций [12].

Аберрации *ALK* при нейробластоме

Большинство мутаций в гене *ALK*, обнаруживаемых при НБ, являются нуклеотидными заменами

(миссенс-мутациями, точечными мутациями) в тирозинкинажном домене рецептора. Основная доля миссенс-мутаций *ALK* приводит к замене аминокислот в белке в 3 позициях (hotspots): F1174, F1245, R1275, составляя 85 % всех мутаций *ALK* при НБ [9]. R1275Q — самая частая замена, представленная в 45 % семейных случаев и трети случаев sporadicческой НБ. Аминокислотные замены в позициях F1174 и F1245, как правило, обнаруживаются при sporadicческих случаях заболевания, и их частота составляет 30 % и 12 % соответственно.

Редким механизмом aberrantной активации *ALK* при НБ, встречающимся в 2–3 % случаях, являются амплификации гена, приводящие к повышению экспрессии белка и конституциональной киназной активации [12].

Влияние *ALK* на прогноз при нейробластоме

На сегодняшний день данных, свидетельствующих об ассоциации между уровнем экспрессии *ALK* и стандартными прогностическими факторами, такими как возраст, стадия, статус гена *MYCN*, плоидность ДНК, нет. Однако показано, что наличие мутации *ALK* выступает как предиктор плохого прогноза при НБ. Такое предположение сделано, исходя из анализа частоты встречаемости aberrаций *ALK* у больных различных групп. Так, в группе пациентов высокого риска частота мутаций *ALK* составляет 14 % [12], тогда как в общей группе больных НБ — не более 10 %. Несмотря на небольшой процент *ALK*-позитивных случаев при НБ, прослеживается влияние данного фактора на прогноз заболевания. S.C. Bresler et al. (2014) на 1596 диагностических образцах НБ показали, что мутации *ALK* коррелировали со снижением показателя выживаемости пациентов в группах промежуточного и высокого риска [16].

Интересным представляется тот факт, что в ряде работ показано влияние на прогноз не только aberrаций гена *ALK*, но и высокого уровня его экспрессии [17, 18]. Так, J.H. Schulte et al. на группе из 263 пациентов с НБ показали, что высокий уровень экспрессии мРНК *ALK* дикого типа был также ассоциирован с неблагоприятным прогнозом [18]. Полученные результаты указывают на то, что существуют альтернативные механизмы активации *ALK* при НБ помимо описанных выше мутаций и амплификаций [17].

Также отмечена более высокая частота встречаемости мутаций *ALK* у пациентов с рефрактерным течением и рецидивами НБ [19, 20]. Было обнаружено, что некоторые мутации, выявленные в рецидиве заболевания, встречаются и в первичной ткани опухоли, но с более низкой аллельной частотой, что свидетельствует об инициальном наличии поликлональной опухоли. Кроме того, в ткани опухоли при рецидиве отмечается возникновение *de novo* мутаций. Мутации *ALK* F1174 и R1275 были идентифицированы у 10 % (27/277) пациентов с аллельной частотой 0,56–40,41 % [21]. Таким образом, возможна роль мутаций *ALK* в каче-

стве онкогенного драйвера или события, определяющего субклональность опухоли [12].

O. Padovan-Merhar et al. проанализировали 151 случай НБ (44 — инициальных, 42 — после терапии 1-й линии, 59 — рецидивов, 6 — в неизвестной временной точке) и показали увеличение частоты нуклеотидных замен и других генетических aberrаций в рецидиве заболевания [11].

Мутации гена *ALK* часто сочетаются с амплификациями гена *MYCN*. Исследования на мышинных моделях и моделях рыб *Danio rerio* показывают совместный вклад этих 2 онкогенов в инициацию НБ. Часто ген *ALK* ко-амплифицируется с геном *MYCN*, что объясняется близостью их расположения в локусе 2p23-24 [7, 16].

На экспериментальных моделях установлено, что сочетание мутации *ALK*, в особенности F1174 [22], с амплификацией *MYCN* негативно влияет на прогноз, приводя к более быстрому формированию НБ с высокой агрессивностью и повышенной летальностью [23, 24]. У детей с НБ, сочетающей амплификацию *MYCN* с мутацией *ALK* F1174, летальность достигала 90 % (9 из 10 детей).

T. Ogura et al. (2012), проанализировав 19 случаев НБ с aberrациями *ALK* (16 — миссенс-мутации, 3 — амплификации), отметили связь между выявлением мутации *ALK* и прогрессией заболевания и, таким образом, установили роль *ALK* в ранней диагностике прогрессии НБ. Также авторами определены аминокислотные замены *ALK* в положениях F1174 и R1275 как коррелирующие с худшим прогнозом [19].

Значимые мутации в генах могут возникать и во время терапии заболевания. Использование высокопроизводительного секвенирования позволило установить, что частота соматических мутаций в опухоли значительно возрастает после химиолучевой терапии и опухолевый клон, присутствующий при рецидиве или прогрессии заболевания, обогащается нетипичными мутациями. В зависимости от патогенетического значения они могут быть «пассажирскими» (не имеющими значения) и «вторичными драйверами» (имеющими значение в прогрессии заболевания), которые потенциально могут быть значимыми в патогенезе прогрессии и являться мишенями для молекулярно-направленной (таргетной) терапии [12].

Клиническое значение *ALK*

В основе проведения индивидуализированного лечения лежит поиск предиктивных биологических маркеров, обуславливающих его эффективность. Выявление мишеней для таргетной терапии, в частности aberrаций гена *ALK*, является принципиально важным для назначения соответствующей терапии.

Для определения aberrаций гена *ALK* в настоящее время используется метод высокопроизводительного секвенирования, который позволяет одновременно анализировать большое количество генов в нескольких образцах, благодаря одновременному прочтению

последовательности множества коротких фрагментов ДНК.

Учитывая частоту встречаемости соматических мутаций гена *ALK* при НБ (7–10 %), роль *ALK* в развитии наследственных форм, а также доказанное на животных моделях значение *ALK* в качестве драйверной мутации при НБ и возможность воздействия на aberrантный рецептор, *ALK* представляет собой потенциальную мишень для таргетной терапии.

Сегодня для таргетной терапии *ALK*-позитивных опухолей применяются малые молекулы, ингибирующие ферментную активность тирозинкиназного домена *ALK* [1, 25, 26].

Ингибитором *ALK* 1-го поколения является кризотиниб — малая молекула, конкурентный ингибитор *ALK* и *MET*-киназной активности. Первоначально эта молекула была разработана как ингибитор с-*MET*, позже обнаружили способность ингибирования фосфорилирования *ALK* [27]. Кризотиниб имеет структуру аминопиридина и конкурентно связывается с активным аденозинтрифосфат-связывающим киназным участком [28].

В 2011 г. кризотиниб был одобрен Food and Drug Administration (FDA) для применения у пациентов с *ALK*-позитивным немелкоклеточным раком легкого на основании рандомизированных клинических исследований [14]. Исследования *in vitro* показали, что кризотиниб эффективен на клеточных линиях НБ с амплификацией *ALK* или мутацией *ALK* R1275Q, одним из наиболее распространенных вариантов aberrации *ALK* при семейной НБ [29]. В то же время, было обнаружено, что клетки, экспрессирующие *ALK* F1174L, относительно устойчивы к кризотинибу [5, 20, 30]. В опытах *in vivo* кризотиниб вызывал полную и устойчивую регрессию ксенотрансплантатов с мутацией *ALK* R1275Q, но оказывал ограниченное влияние на рост *ALK* F1174L-положительных опухолей [16, 20].

В сентябре 2009 г. Детской онкологической группой (Children's Oncology Group, COG) была запущена I фаза клинических исследований эффективности кризотиниба при различных детских ЗНО, при рецидивах, а также рефрактерном их течении вне зависимости от наличия мутаций в гене *ALK*. В это исследование включались и пациенты с НБ: как *ALK*-позитивные, так и негативные. Промежуточные результаты опубликованы в 2013 г. [20]. Оказалось, что из 11 больных с наличием мутации *ALK*, у 3 пациентов зафиксирован ответ на терапию: у 1 — полный ответ, у 2 — стабилизация заболевания. У 2 из них мутация в гене *ALK* носила герминальный характер. Среди 23 больных НБ без мутаций *ALK*, вошедших в данное исследование, у 9 также был зафиксирован ответ на терапию: у 1 пациента был отмечен полный ответ, у 8 — частичный ответ или стабилизация заболевания [20].

Неэффективность кризотиниба у большей части *ALK*-позитивных НБ объясняется тем, что имеются резистентные к кризотинибу мутации, например

ALK F1174L, частота которых превалирует при НБ, составляя 37 % всех мутаций *ALK*.

В настоящее время разработаны ингибиторы 2-го поколения, способные преодолеть резистентность к кризотинибу, включая церитиниб, бригаиниб (AP26113), алектиниб, лорлатиниб (PF-6463922), энсартиниб (X-396), энтректиниб (RXDX-101) и белизатиниб (TSR 011), которые были испытаны в клинических исследованиях на взрослых пациентах [31].

Церитиниб был одобрен FDA в 2014 г. для лечения пациентов с *ALK*-позитивным раком легкого, рецидивировавших после 1-й линии терапии. Он активен в отношении некоторых резистентных к кризотинибу мутаций, однако *ALK* F1174L обладает резистентностью и к церитинибу [32].

В настоящее время, по данным сайта clinicaltrials.gov, ведется 8 исследований по изучению эффективности применения ингибиторов *ALK* различных поколений при большом количестве ЗНО у детей, в том числе и при *ALK*-позитивных НБ, а также при рецидивах и рефрактерном течении НБ. Все эти исследования на момент написания настоящей статьи открыты для набора пациентов [33].

В 2017 г. группой NANT (New Approaches to Neuroblastoma Therapy) открыты клинические исследования, использующие лорлатиниб – *ALK*/*ROS*-ингибитор с повышенной активностью к различным мутациям *ALK*, в том числе резистентным к кризотинибу, церитинибу (NCT03107988). Также начата I фаза исследований энтректиниба (NCT02650401, NCT02097810), который рассматривается в качестве многообещающего лекарства, ингибирующего кроме *ALK* TrkB рецептор нейротрофина, высокоэкспрессированный при неблагоприятных формах НБ.

В качестве альтернативного варианта повышения клинической эффективности кризотиниба у пациентов с НБ рассматривается его назначение с другими препаратами, в частности комбинация кризотиниба с цитостатиками. В рамках доклинических исследований на стандартизованных клеточных линиях НБ, и клетках НБ, полученных от пациентов, был продемонстрирован синергичный цитотоксический эффект комбинации топотекана/циклофосфида и кризотиниба [34]. Следует отметить, что комбинация кризотиниба с 2 химиопрепаратами, обладающими доказанной активностью в отношении НБ, оказывала цитотоксический эффект как на моделях с кризоти-

ниб-чувствительными аберрациями *ALK*, так и при *de novo* резистентных мутациях. Синергизм кризотиниба и топотекана показан и в других исследованиях [35]. На основании данных работ COG в настоящее время проводит исследование III фазы у первичных пациентов с НБ группы высокого риска, в ходе которого больные с доказанными аберрациями гена *ALK* (мутации и/или амплификации) будут получать стандартную полихимиотерапию с параллельным приемом кризотиниба [36]. Результаты данного исследования позволят понять вклад кризотиниба в улучшение результатов терапии у пациентов группы высокого риска.

Несмотря на определенные результаты, требуются дополнительные исследования по изучению эффективности кризотиниба и других ингибиторов *ALK* на правильно подобранной когорте пациентов (необходима оценка предиктивных онкомаркеров) и возможности обхода путей резистентности к ингибиторам *ALK*, возникающих *de novo*.

Заключение

Мутации гена *ALK* являются самыми частыми соматическими мутациями при НБ с патогенетическим вкладом в развитие, течение и прогрессирование заболевания. Среди всех миссенс-мутаций гена *ALK* при НБ особое внимание привлекает мутация с.3824G>A, которая приводит к замене аминокислоты в положении R1275Q, как самая частая мутация при семейных случаях НБ, а также мутация с.3520T>C, р. F1174L как наиболее неблагоприятный вариант мутации *ALK* для прогноза при НБ.

ALK является идеальной мишенью для таргетной терапии НБ. Доклинические исследования ингибиторов *ALK* показали их высокую эффективность при *ALK*-позитивных опухолях. На момент написания статьи ведется 8 клинических исследований по изучению эффективности применения *ALK*-ингибиторов при НБ.

При проведении терапии ингибиторами *ALK* особое внимание необходимо уделить условиям их назначения. Так, целесообразно их применять только при наличии мутации/амплификации *ALK*. При этом ряд нуклеотидных замен определяют неэффективность препарата, например, мутация *ALK* F1174L является резистентной к кризотинибу. Таким образом, исчерпывающие знания о биологии опухоли необходимы для эффективного применения таргетной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schulte J.H., Schulte S., Heukamp L.C., Astrahantseff K., Stephan H., Fischer M., Schramm A., Eggert A. Targeted therapy for neuroblastoma: ALK inhibitors. *Klin Padiatr* 2013;225(6):303–8. doi: 10.1055/s-0033-1357132.
- Park J.R., Bagatell R., London W.B., Maris J.M., Cohn S.L., Mattay K.K., Hogarty M.; COG Neuroblastoma Committee. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(6):985–93. doi: 10.1002/pbc.24433.
- Johnsen J.I., Dyberg C., Fransson S., Wickstrom M. Molecular mechanisms and therapeutic targets in neuroblastoma. *Pharmacological Research* 2018;131:164–76. doi: 10.1016/j.phrs.2018.02.023.
- Whittle S.B., Smith V., Doherty E., Zhao S., McCarty S., Zage P.E. Overview and recent advances in the treatment of neuroblastoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017;17(4):369–86. doi: 10.1080/14737140.2017.1285230.
- Mossé Y.P., Laudenslager M., Longo L., Cole K.A., Wood A., Attiyeh E.F., Laquaglia M.J., Sennett R., Lynch J.E., Perri P., Laureys G., Speleman F., Kim C., Hou C., Hakonarson H., Torkamani A., Schork N.J., Brodeur G.M., Tonini G.P., Rappaport E., Devoto M., Maris J.M. Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature* 2008;455(7215):930–5. doi: 10.1038/nature07261.
- Chen Y., Takita J., Choi Y.L., Kato M., Ohira M., Sanada M., Wang L., Soda M., Kikuchi A., Igarashi T., Nakagawara A., Hayashi Y., Mano H., Ogawa S. Oncogenic mutations of ALK kinase in neuroblastoma. *Nature* 2008;455(7215):971–4. doi: 10.1038/nature07399.
- George R.E., Sanda T., Hanna M., Fröhling S., Luther W. 2nd, Zhang J., Ahn Y., Zhou W., London W.B., McGrady P., Xue L., Zozulya S., Gregor V.E., Webb T.R., Gray N.S., Gilliland D.G., Diller L., Greulich H., Morris S.W., Meyerson M., Look A.T. Activating mutations in ALK provide a therapeutic target in neuroblastoma. *Nature* 2008;455(7215):975–8. doi: 10.1038/nature07397.
- Janoueix-Lerosey I., Lequin D., Brugieres L., Ribeiro A., de Pontual L., Combaret V., Raynal V., Puisieux A., Schleiermacher G., Pierron G., Valteau-Couanet D., Frebourg T., Michon J., Lyonnet S., Amiel J., Delattre O. Somatic and germline activating mutations of the ALK kinase receptor in neuroblastoma. *Nature* 2008;455(7215):967–70. doi: 10.1038/nature07398.
- Tolbert V.P., Coggins G.E., Maris J.M. Genetic susceptibility to neuroblastoma. *Curr Opin Genet Dev* 2017;42:81–90. doi: 10.1016/j.gde.2017.03.008.
- Catalogue of somatic mutations in cancer (GRCh38 COSMIC v.87). Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/browse/tissue?hn=neuroblastoma&in=t&sn=autonom ic_ganglia&ss=all (дата обращения 09.01.2019).
- Padovan-Merhar O.M., Raman P., Ostrovnya I., Kalletla K., Rubnitz K.R., Sanford E.M., Ali S.M., Miller V.A., Mossé Y.P., Granger M.P., Weiss B., Maris J.M., Modak S. Enrichment of targetable mutations in the relapsed neuroblastoma genome. *PLoS Genetics* 2016;12(12):e1006501. doi: 10.1371/journal.pgen.1006501.
- Trigg R.M., Turner S.D. ALK in neuroblastoma: biological and therapeutic implications. *Cancers (Basel)* 2018;10(4):113. doi: 10.3390/cancers10040113.
- Buechner J., Tømte E., Haug B.H., Henriksen J.R., Løkke C., Flæstad T., Einvik C. Tumour-suppressor microRNAs let-7 and mir-101 target the proto-oncogene MYCN and inhibit cell proliferation in MYCN-amplified neuroblastoma. *Br J Cancer* 2011;105(2):296–303. doi: 10.1038/bjc.2011.220.
- Hallberg B., Palmer R.H. The role of the ALK receptor in cancer biology. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 3):iii4–iii15. doi: 10.1093/annonc/mdw301.
- Elefeld T.F., Oldridge D.A., Bernard V., Koster J., Colmet Daage L., Diskin S.J., Schild L., Bentahar N.B., Bellini A., Chicard M., Lapouble E., Combaret V., Legoix-Né P., Michon J., Pugh T.J., Hart L.S., Rader J., Attiyeh E.F., Wei J.S., Zhang S., Naranjo A., Gastier-Foster J.M., Hogarty M.D., Asgharzadeh S., Smith M.A., Guidry Auvil J.M., Watkins T.B., Zwijnenburg D.A., Ebus M.E., van Sluis P., Hakkert A., van Wezel E., van der Schoot C.E., Westerhout E.M., Schulte J.H., Tytgat G.A., Dolman M.E., Janoueix-Lerosey I., Gerhard D.S., Caron H.N., Delattre O., Khan J., Versteeg R., Schleiermacher G., Molenaar J.J., Maris J.M. Relapsed neuroblastomas show frequent RAS-MAPK pathway mutations. *Nat Genet* 2015;47(8):864–71. doi: 10.1038/ng.3333.
- Bresler S.C., Weiser D.A., Huwe P.J., Park J.H., Krytska K., Ryles H., Laudenslager M., Rappaport E.F., Wood A.C., McGrady P.W., Hogarty M.D., London W.B., Radhakrishnan R., Lemmon M.A., Mossé Y.P. ALK mutations confer differential oncogenic activation and sensitivity to ALK inhibition therapy in neuroblastoma. *Cancer Cell* 2014;26(5):682–94. doi: 10.1016/j.ccell.2014.09.019.
- Passoni L., Longo L., Collini P., Coluccia A.M., Bozzi F., Podda M., Gregorio A., Gambini C., Garaventa A., Pistoia V., Del Grosso F., Tonini G.P., Cheng M., Gambacorti-Passerini C., Anichini A., Fossati-Bellani F., Di Nicola M., Luksch R. Mutation-independent anaplastic lymphoma kinase overexpression in poor prognosis neuroblastoma patients. *Cancer Res* 2009;69(18):7338–46. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4419.
- Schulte J.H., Bachmann H.S., Brockmeyer B., Depreter K., Oberthür A., Ackermann S., Kahler Y., Pajtl K., Theissen J., Westermann F., Vandesompele J., Speleman F., Berthold F., Eggert A., Brors B., Hero B., Schramm A., Fischer M. High ALK receptor tyrosine kinase expression supersedes ALK mutation as a determining factor of an unfavorable phenotype in primary neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2011;17(15):5082–92. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2809.
- Ogura T., Hiyama E., Kamei N., Kamimatsuse A., Ueda Y., Ogura K. Clinical feature of anaplastic lymphoma kinase-mutated neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2012;47(10):1789–96. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2012.05.007.
- Mossé Y.P., Lim M.S., Voss S.D., Wilner K., Ruffner K., Laliberte J., Rolland D., Balis F.M., Maris J.M., Weigel B.J., Ingle A.M., Ahern C., Adamson P.C., Blaney S.M. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Lancet Oncol* 2013;14(6):472–80. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70095-0.
- Bellini A., Bernard V., Leroy Q., Rio Frio T., Pierron G., Combaret V., Lapouble E., Clement N., Rubie H., Thebaud E., Chastagner P., Defachelles A.S., Bergeron C., Buchbinder N., Taque S., Auvignon A., Valteau-Couanet D., Michon J., Janoueix-Lerosey I., Delattre O., Schleiermacher G. Deep sequencing reveals occurrence of subclonal ALK mutations in neuroblastoma at diagnosis. *Clin Cancer Res* 2015;21(21):4913–21. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0423.
- De Brouwer S., De Preter K., Kumps C., Zabrocki P., Porcu M., Westerhout E.M., Lakeman A., Vandesompele J., Hoebeek J., Van Maerken T., De Paepe A., Laureys G., Schulte J.H., Schramm A., Van Den Broecke C., Vermeulen J., Van Roy N., Beiske K., Renard M., Noguera R., Delattre O., Janoueix-Lerosey I., Kogner P., Martinsson T., Nakagawara A., Ohira M., Caron H., Eggert A., Cools J., Versteeg R., Speleman F. Meta-analysis of neuroblastomas reveals a skewed ALK mutation spectrum in tumors with MYCN amplification. *Clin Cancer Res* 2011;16(17): 4353–62. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2660.
- Berry T., Luther W., Bhatnagar N., Jamin Y., Poon E., Sanda T., Pei D., Sharma B., Vetharoy W.R., Hallsworth A., Ahmad Z., Barker K., Moreau L., Webber H., Wang W., Liu Q., Perez-Atayde A., Rodig S., Cheung N.K., Raynaud F., Hallberg B., Robinson S.P., Gray N.S., Pearson A.D., Eccles S.A., Chesler L., George R.E. The ALK (F1174L) mutation potentiates the oncogenic activity of MYCN in neuroblastoma. *Cancer Cell* 2012;22(1):117–30. doi: 10.1016/j.ccr.2012.06.001.
- Lopez-Delisle L., Pierre-Eugene C., Louis-Brennetot C., Surdez D., Raynal V., Baulande S., Boeva V., Grossetete-Lalami S., Combaret V., Peuchmaur M., Delattre O., Janoueix-Lerosey I. Activated ALK

- signals through the ERK-ETV5-RET pathway to drive neuroblastoma oncogenesis. *Oncogene* 2018;37(11):1417–29. doi:10.1038/s41388-017-0039-5.
25. Matthay K.K., George R.E., Yu A.L. Promising therapeutic targets in neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2012;18(10):2740–53. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1939.
 26. Carpenter E.L., Mossé Y.P. Targeting ALK in neuroblastoma – preclinical and clinical advancement. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9(7):391–9. doi: 10.1038/nrclinonc.2012.72.
 27. Rodig S.J., Shapiro G.I. Crizotinib, a small-molecule dual inhibitor of the c-Met and ALK receptor tyrosine kinases. *Curr Opin Investig Drugs* 2010;11(12):1477–90. PMID: 21154129.
 28. Felkali L., Banusz R., Kovalszky I., Sápi Z., Garami M., Papp G., Karácsi K., Varga E., Csóka M. The presence of ALK alterations and clinical relevance of crizotinib treatment in pediatric solid tumors. *Pathol Oncol Res* 2019;25(1):217–24. doi: 10.1007/s12253-017-0332-1.
 29. Azarova A.M., Gautam G., George R.E. Emerging importance of ALK in neuroblastoma. *Semin Cancer Biol* 2011;21(4):267–75. doi: 10.1016/j.semcancer.2011.09.005.
 30. Bresler S.C., Wood A.C., Haglund E.A., Courtright J., Belcastro L.T., Plegaria J.S., Cole K., Toporovskaya Y., Zhao H., Carpenter E.L., Christensen J.G., Maris J.M., Lemmon M.A., Mossé Y.P. Differential inhibitor sensitivity of anaplastic lymphoma kinase variants found in neuroblastoma. *Sci Transl Med* 2011;3(108):108ra114. doi: 10.1126/scitranslmed.3002950.
 31. Infarinato N.R., Park J.H., Krytska K., Ryles H.T., Sano R., Szigety K.M., Li Y., Zou H.Y., Lee N.V., Smeal T., Lemmon M.A., Mossé Y.P. The ALK/ROS1 inhibitor PF-06463922 overcomes primary resistance to crizotinib in ALK-driven neuroblastoma. *Cancer Discov* 2016;6(1):96–107. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-1056.
 32. Friboulet L., Li N., Katayama R., Lee C.C., Gainor J.F., Crystal A.S., Michellys P.Y., Awad M.M., Yanagitani N., Kim S., Pflerdekamper A.C., Li J., Kasibhatla S., Sun F., Sun X., Hua S., McNamara P., Mahmood S., Lockerman E.L., Fujita N., Nishio M., Harris J.L., Shaw A.T., Engelman J.A. The ALK inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small cell lung cancer. *Cancer Discov* 2014;4(6):662–73. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0846.
 33. Clinicaltrials.gov. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=neuroblastoma+alk&age_v=&age=0&gndr=&type=&rslt=&Search=Apply (дата обращения 10.12.2018).
 34. Krytska K., Ryles H.T., Sano R., Raman P., Infarinato N.R., Hansel T.D., Makena M.R., Song M.M., Reynolds C.P., Mossé Y.P. Crizotinib synergizes with chemotherapy in preclinical models of neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2016;22(4):948–60. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0379.
 35. Zhang L., Wu B., Baruchel S. Oral metronomic topotecan sensitizes crizotinib antitumor activity in ALK^{F1174L} drug-resistant neuroblastoma preclinical models. *Transl Oncol* 2017;10(4):604–11. doi: 10.1016/j.tranon.2017.04.008.
 36. A Phase 3 Study of ¹³¹I-Metaiodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG) or Crizotinib Added to Intensive Therapy for Children With Newly Diagnosed High-Risk Neuroblastoma (NBL). [Электронный ресурс]: <http://ClinicalTrials.gov>. Identifier: NCT03126916.

Статья поступила в редакцию: 10.03.2019. Принята в печать: 26.03.2019.

Article was received by the editorial staff: 10.03.2019. Accepted for publication: 26.03.2019.

РЖДГиО



Подписка на журнал для стран СНГ

Уважаемые коллеги, появилась возможность оформить **ПЛАТНУЮ** подписку на «Российский журнал детской гематологии и онкологии» (РЖДГиО) для стран ближнего зарубежья и СНГ!

Вы можете воспользоваться любым удобным ресурсом для онлайн-оформления данной услуги:

- www.pressa-rf.ru — официальный сайт объединенного каталога «Пресса России»;

- www.press-med.ru — интернет-магазин медицинских книг и профессиональной периодики для врачей;
- www.akc.ru — агентство по распространению зарубежных изданий.

Или прийти в любое отделение Почты России и оформить подписку по каталогу «Пресса России». Индекс издания — 93505.

«Жидкая биопсия» при опухолях мозга: состояние проблемы

О.И. Щербенко¹, Э.В. Кумирова², О.С. Регентова¹

¹ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86а;

²ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Олег Ильич Щербенко sherbenko@mail.ru

Возможности традиционных методов диагностики (лучевой и морфологической) опухолей мозга на сегодняшний день практически исчерпаны. Они доступны и наглядны, но имеют ряд недостатков: риск субъективизма при оценке изображений и микроскопической картины, ограниченные возможности существующей аппаратуры, необходимость использования инвазивных методик для получения материала. Кроме того, они не дают возможности индивидуализировать методы лечения, которые становятся доступны по мере углубления знаний о молекулярно-генетических особенностях опухолей. В последние годы разрабатывают метод «жидкой биопсии», который основан на определении клеток или других компонентов опухоли в биологических жидкостях. Этот метод показал свою информативность при ряде злокачественных опухолей внутренних органов. С его помощью удается идентифицировать генотип опухоли и на этой основе индивидуализировать процесс лечения, а также оценить его эффективность. Процесс поиска методов и разработки методик неинвазивной уточненной диагностики генотипов опухолей мозга в настоящее время находится в стадии развития. При помощи определения специфичных для каждой опухоли маркеров в периферической крови и спинномозговом ликворе уже сегодня можно идентифицировать наличие и состояние критически важных для генов IDH-1 и MGMT и приступить к решению проблемы индивидуализации терапии.

Ключевые слова: опухоли мозга, молекулярно-генетическая диагностика, клетки опухоли, экзосомы, нуклеиновые кислоты, индивидуализация лечения

Для цитирования: Щербенко О.И., Кумирова Э.В., Регентова О.С. «Жидкая биопсия» при опухолях мозга. Состояние проблемы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(2):61–7.

“Liquid biopsy” for brain tumors: state of problem

O.I. Shcherbenko¹, E.V. Kumirova², O.S. Regentova¹

¹Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia; 86a Profsoyuznaya St., Moscow, 117997, Russia;

²Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Machela St., Moscow, 117997, Russia

The possibilities of traditional methods of diagnosis (radiological and morphological) of brain tumors are now almost exhausted. With their availability and visibility, they have a number of drawbacks in the form of risks of subjectivity in the evaluation of images and microscopic pictures, limited capabilities of existing equipment, the need to use invasive techniques to obtain material. In addition, they do not meet the requirements for individualization of treatment methods, which becomes available as knowledge about the molecular genetic characteristics of tumors deepens. Developed in recent years, the method of “liquid biopsy”, based on the definition in the biological fluids of cells or other components of the tumor has shown its informative in a number of malignant tumors of internal organs. With its help, it is possible to identify the genotype of the tumor and on this basis to individualize the treatment process, as well as to evaluate its effectiveness. The process of finding methods and developing techniques for non-invasive diagnosis of refined genotypes of brain tumors is currently under development. By identifying tumor-specific markers in peripheral blood and cerebrospinal fluid, it is already possible to identify the presence and condition of IDH-1 and MGMT genes that are critical for gliomas and to start solving the problem of individualization of therapy.

Key words: brain tumors, molecular genetic diagnosis, tumor cells, exosomes, nucleic acids, individualization of treatment

For citation: Shcherbenko O.I., Kumirova E.V., Regent O.S. “Liquid biopsy” in brain tumors. State of the problem. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(2):61–7.

Информация об авторах

О.И. Щербенко: д.м.н., профессор, заведующий научно-организационным отделом РНЦРР, e-mail: sherbenko@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0786-5448>

Э.В. Кумирова: д.м.н., врач-детский онколог, заведующая отделом нейроонкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: k_ella2004@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>

О.С. Регентова: врач-радиотерапевт детского онкологического отделения радиотерапии и комплексных методов лечения РНЦРР, e-mail: olgagraudensh@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0219-7260>

Information about the authors

O.I. Shcherbenko: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific and Organizational Department Russian Scientific Centre of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sherbenko@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0786-5448>

E.V. Kumirova: Dr. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Head of Department of Neurooncology Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k_ella2004@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>

O.S. Regentova: Radiotherapist of the Children's Oncology Department of Radiotherapy and Complex Treatment Methods Russian Scientific Centre of Roentgenoradiology Ministry of Health of Russia, e-mail: olgagraudensh@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-0219-7260>

Вклад авторов

О.И. Щербенко: обоснование актуальности, анализ и систематизация информации
Э.В. Кумирова: редактирование и оформление статьи
О.С. Регентова: сбор информации

Authors' contributions

O.I. Shcherbenko: justification of relevance, analysis and systematization of information
E.V. Kumirova: editing and design article
O.S. Regentova: collection of information

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / *Funding.* The study was performed without external funding.

Введение

В последние 10 лет в методах диагностики и контроля течения злокачественных опухолей происходят поистине революционные изменения. В дополнение к традиционным методам клинического осмотра, обследования при помощи методов визуализации и гистологического исследования материала разработаны и широко применяются методики углубленного изучения структуры опухолей, в том числе на молекулярно-генетическом уровне. Получаемые данные позволяют разрабатывать и использовать методики индивидуализированной и таргетной терапии. Одно из перспективных направлений исследований в онкологии — развитие неинвазивных методов диагностики и контроля эффективности лечения опухолей, основанных на определении в биологических жидкостях (крови, спинномозговой жидкости, моче) маркеров, выделяемых практически всеми типами опухолей, позволяющих идентифицировать природу и оценить динамику патологии. Эти маркеры могут быть представлены в виде опухоле-специфических белков, отдельных клеток опухоли или их скоплений, а также нуклеиновых кислот, мелких молекул и др. Примером определения белковых продуктов опухоли могут служить реакции на выявление простатспецифического антигена, карциноэмбрионального антигена, СА-125 и др. Недостатком этих маркеров является возможность их присутствия в небольших концентрациях в крови здоровых людей [1, 2] и, напротив, наличие лишь в незначительных концентрациях при распространенном раке [3, 4], что лимитирует их специфичность и чувствительность.

Обнаружение новых биологических маркеров, свидетельствующих о генетических нарушениях при появлении и прогрессировании опухолей, положило начало широкому кругу исследований, направленных на выявление соматических мутаций, свойственных только определенному типу опухоли и не наблюдаемых в норме [5]. Наиболее информативно определение наличия этих мутаций при исследовании гистологических препаратов. Однако получение материала для гистологического исследования не всегда возможно, поэтому разрабатываются методики определения генетических маркеров опухоли в биологических жидкостях, получить которые значительно

проще, чем выполнить биопсию. Определение молекулярно-генетического профиля опухолей по жидким средам получило название «жидкая биопсия». Такие методики открывают перспективы для создания новых, неинвазивных методов диагностики и мониторинга опухолей [6].

Маркеры опухоли попадают в биологические жидкости с клетками новообразования, которые, отделяясь от основного массива и поступая в кровоток или ликворное пространство, циркулируют там. Источником получения информации могут быть также нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК) опухоли (ОНК) и их фрагменты, высвобождающиеся в результате спонтанной или индуцированной гибели клеток опухоли и поступающие в биологические жидкости [7, 8].

Новые методы определения ОНК в крови открывают возможности не только диагностики, но и оценки эффективности лечения. Определение ОНК в ряде случаев существенно опережает изменения, которые визуализируются при компьютерной томографии (КТ). Так, S.J. Dawson et al. диагностировали, по данным ОНК, рецидив рака молочной железы за 5 мес до того, как он был выявлен при КТ [9]. Аналогичные результаты получены при раке легкого [10, 11]. Это позволяет оценивать данные тесты как имеющие большие возможности по сравнению с традиционными методами диагностики и мониторинга злокачественных опухолей. С помощью данного метода можно определить минимальное остаточное заболевание, что уже доказано при опухолях системы гемопоеза [12]. Изменения в содержании ОНК в процессе лучевой терапии (ЛТ) или после ее окончания можно использовать для оценки эффекта и прогнозирования течения заболевания [13]. Поскольку полупериод жизни ОНК в крови составляет от 0,5 до 2 ч [14], степень изменений в концентрации ОНК после первых сеансов ЛТ позволяет оценить радиочувствительность опухоли, что показано на примере рака носоглотки [15]. Динамика уровня ОНК в процессе лечения может стать основанием для изменения программы лечения или подключения других методов.

Данный обзор, основанный на анализе публикаций, имеющихся в информационной системе MEDLINE, имеет своей целью представить состояние проблемы определения генотипа опухолей мозга при помощи метода «жидкой биопсии».

Молекулярная диагностика опухолей мозга

Положительные результаты исследований, направленных на определение в опухолях и биологических жидкостях маркеров при раке молочной железы, легкого, предстательной железы и др., создали платформу для проведения аналогичных исследований при опухолях мозга.

Диагностика и мониторинг течения опухолей мозга на данный момент в основном базируются на использовании морфологических и лучевых методов. Последние, несмотря на доступность и наглядность, обладают рядом существенных недостатков, обусловленных как техническими возможностями аппаратуры и опытом врача, так и влиянием различных факторов на качество получаемого изображения. С помощью КТ и магнитно-резонансной томографии (МРТ) часто затруднительно дифференцировать постлучевые изменения от рецидива опухоли. Воздействие ионизирующей радиации на ткань мозга приводит к отеку и может сопровождаться повышением накопления контраста, что дает повод для ошибочной диагностики рецидива опухоли в случаях так называемой псевдопрогрессии, которая фактически является проявлением локального нарушения гематоэнцефалического барьера или радиационного некроза [16]. Широко используемые при лечении опухолей мозга антиангиогенные препараты, напротив, могут уменьшать накопление контрастного вещества в опухоли за счет снижения проницаемости сосудистой стенки, что создает повод для ошибочного заключения об эффективности лечения [17]. Надо также учитывать, что методы лучевой диагностики, основанные на использовании ионизирующего излучения, сами по себе обладают канцерогенным эффектом [18], и их применение, особенно у детей, желательно ограничивать.

Оценка состояния процесса с помощью хирургической биопсии при опухолях мозга, особенно после проведенного химиолучевого лечения, связана с риском повреждения функционально важных структур мозга или развития кровоизлияния, которое может иметь даже фатальный характер. Кроме того, локальный забор материала для гистологического исследования не позволяет оценить состояние гетерогенности структуры опухоли, свойственной опухолям мозга [19].

Проведенные в последние годы молекулярно-генетические исследования опухолей мозга позволили выявить ряд полезных для диагностики и планирования лечения маркеров при различных морфологических вариантах. При глиомах, составляющих 64 % всех злокачественных опухолей центральной нервной системы, прогностическое значение имеет состояние гена *IDH1* и степень метилирования промотора гена 06 метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (*MGMT*). L. Mu et al. изучили методом иммуногистохимии наличие мутации гена *IDH1* R132H в 55 парах гистологических препаратов первичных и рецидивировавших астроцитарных опухолей. В 5 парах имела место пилоцитарная астроцитома; в 35 — астроцитома

II–III степени злокачественности и в 15 случаях — глиобластома. Во всех наблюдениях из парных проб извлекали ДНК и с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) изучали состояние гена *IDH1*. Установлено, что мутации гена *IDH1* R132H в группе больных с астроцитомой II–III степени злокачественности составили 68,6 % (у 24 из 35 больных), причем наличие мутации коррелировало с более длинным безрецидивным периодом, но это не влияло на показатели выживаемости. В препаратах пациентов с пилоцитарной астроцитомой и глиобластомой мутаций этого гена не выявлено. Изменений состояния гена *IDH1* при рецидиве опухоли, в том числе при повышении степени злокачественности, также не обнаружено [20].

Установлен также факт влияния на прогноз степени метилирования промотора гена фермента *MGMT* у больных со злокачественными глиомами. Этот фермент принимает участие в репарации повреждений молекул ДНК, защищая при этом клетки опухоли от цитотоксического действия химиопрепаратов: если промотор гена метилирован, т. е. к нему присоединена метильная группа CH₃, процессы репарации повреждений ДНК тормозятся и цитотоксический эффект ЛТ и химиотерапии усиливается. A. Lee et al. провели анализ результатов лечения 12 725 больных глиобластомой, у 626 (4,9 %) из которых ген *MGMT* был метилирован, а у 1037 (8,1 %) — нет. Медиана продолжительности жизни и 2-летняя выживаемость в 1-й группе составили соответственно 20 мес и 40,2 %, а во 2-й — 14,6 мес и 27,5 % [21].

В связи со сложностями получения материала из мозга для исследования генетического профиля опухоли по гистологическому препарату особое значение приобретает разработка малоинвазивных методик диагностики, среди которых ведущее место в настоящее время занимает методика «жидкой биопсии» с использованием в качестве объектов исследования периферической крови и спинномозговой жидкости.

Выявление в ликворе и крови больных с опухолями мозга циркулирующих клеток (ЦКО) стало доступно благодаря созданию современной лабораторной аппаратуры [22]. Большая часть опубликованных работ посвящена исследованиям наличия ЦКО при глиобластомах. Выделение ЦКО из общего количества клеток, присутствующих в ликворе или крови, технологически весьма сложный процесс. Традиционно используют метод «положительной селекции», основанный на определении белков на поверхности клетки при помощи антител [23]. Однако его применение возможно только при наличии на клетке белков, специфичных для данного вида опухоли. Другой вариант их изоляции — метод «отрицательной селекции», т. е. удаление из биологической жидкости клеток, не относящихся к данной опухоли [24]. F. Gao et al. использовали интегрированный клеточно-молекулярный способ обнаружения клеток глиобластомы в крови и выявили эти клетки у 24 (77 %) из 31 больного. Авторы пришли к выводу, что частота наличия клеток глиобластомы в кровотоке значительно выше,

чем выявление сформировавшихся метастазов при помощи МРТ [25]. Так, в исследовании С. Müller et al. клетки глиобластомы в крови выявили у 29 из 141 больного глиобластомой и диффузной глиомой [26]. К.М. MacArthur et al. с помощью определения промотора теломеразы на поверхности клеток обнаружили клетки опухоли у 8 (72 %) из 11 больных со злокачественной глиомой до лечения и у 1 (12 %) из 8 пациентов после ЛТ [27]. J.P. Sullivan et al. получили ЦКО у 13 (39 %) из 33 больных глиобластомой [28]. Эти клетки позволяют оценить генотип опухоли и решать проблему индивидуализации терапии, а также определить природу источника метастатического поражения мозга. J.G. Lohr et al. установили, что мутации в клетках рака предстательной железы, обнаруживаемых в пробах крови, в 90 % случаев позволяют точно определить их принадлежность именно к этой опухоли [29]. Культивирование выделенных ЦКО теоретически позволяет использовать полученные клеточные культуры для оценки эффективности цитотоксических препаратов. Ограничение в применении этого метода заключается в необходимости использовать для исследования только свежую пробу крови или ликвора, т. е. неотложно проводить анализ. Следовательно, такое исследование, требующее сложной аппаратуры и обученного персонала, можно выполнить только в отдельных крупных центрах, что ограничивает возможности его использования в широкой практике для мониторинга состояния опухоли.

Большие диагностические перспективы имеет и более сложный метод — обнаружение в биологических жидкостях принадлежащих данной опухоли молекул ДНК, РНК или их фрагментов. При опухолях мозга процесс поступления в плазму крови опухолевой ДНК затруднен наличием гематоэнцефалического барьера, через который большие частицы проходят с трудом. Однако в крови и других жидкостях обнаружены иные биомаркеры, в том числе специфичные для опухолей. В частности, последние исследования показали, что нормальные клетки и клетки опухолей мозга выделяют пузырьки, названные «экзосомами» (ЭС), размером от 30 до 2000 нм, проходящие через все биологические мембраны и содержащие фрагменты ДНК, специфичные для каждого вида клеток. В обзоре D.R. Santiago-Dieppa et al. описано, что биологические функции ЭС разнообразны: ремоделирование клеток, внутриклеточные коммуникации, изменение микроокружения опухоли, регулирование иммунных функций; ЭС рассматривают как возможный источник макромолекул для выполнения процесса «жидкой биопсии» при опухолях мозга [30]. J. Skog et al. сообщили, что ЭС могут быть изолированы из сыворотки крови больного с опухолью мозга, и в них могут быть обнаружены специфические альтерации в гене *EGFR* [31]. J.C. Akers et al. обнаружили эти пузырьки, содержащие фрагменты РНК глиобластомы, в ликворе больных с этой опухолью [32]. W.W. Chen et al. с помощью специально разработанной методики BEAM нашли эти элементы не только в ликворе, но

и в крови, и выделили из них фрагменты мутантного гена *IDH1*. По их данным, чувствительность этого метода по результатам исследования ликвора составляет 63 %, а специфичность — 100 %. По мнению авторов, предложенный метод представляется новым направлением в диагностике рака [33]. J.M. Figueroa et al. сообщили, что им удалось обнаружить онкоген *EGFRvII* в РНК внеклеточных ЭС с показателем чувствительности — 60 % и специфичности — 98% [34]. S.Y. Manda et al. провели аналогичное исследование с ЭС, полученными из плазмы, и установили, что возможность дифференцировки опухолевой РНК от нормальной составляет 80 % по критерию чувствительности и 78 % — по критерию специфичности [35]. Аналогичные результаты получили также J.C. Akers et al. при исследовании ЭС, полученных из спинномозговой жидкости [36].

Проблему для «жидкой биопсии» на основе выделения ЭС составляет сложный состав ЭС, полученных из крови. Так, установлено, что общая популяция везикул у ракового больного разнообразна и потенциально может включать несколько субпопуляций одновременно: 1) ЭС, высвобождающиеся из делящихся опухолевых клеток: эти везикулы имеют молекулярный профиль, аналогичный профилю опухолевых клеток, и могут информировать об опухолевом росте, эволюции или патогенезе рака; 2) ЭС, полученные из иммунных клеток: понимание и профилирование молекулярных характеристик между иммунными везикулами и производными от опухоли, которые, как было показано, иммуносупрессивны, также может информировать врачей о состоянии опухоли и/или ответе на терапию; 3) везикулы, полученные из нормальной стромы вокруг опухоли, а также из других органов, которые прямо или косвенно затронуты присутствием опухоли [37]. Необходимы дополнительные исследования для того чтобы точно разделить, изолировать и профилировать различные субпопуляции ЭС, чтобы определить поверхностные маркеры или другие молекулярные различия, дабы правильно дифференцировать источники и диагностическое значение обнаруженных везикул.

В исследовании Н. Shao et al. [38] продемонстрирована новая технология выявления опухолеассоциированных белков на поверхности ЭС. Она основана на использовании магнитных наночастиц с прикрепленными к ним маркерами белков глиобластомы. Полученную от больного глиобластомой кровь обрабатывают этим реактивом и исследуют при помощи миниатюрной магнитно-резонансной системы. Метод обладает высокой чувствительностью и позволяет не только выделить ЭС, происходящие из глиобластомы, но и определить наличие мутаций, вызванных терапевтическим воздействием. С его помощью можно оперативно оценить эффективность химиотерапии и при необходимости внести коррекцию в ее схемы.

Свободно циркулирующие ДНК и РНК (ЦНК) опухоли также стали объектом разработки методов

«жидкой биопсии» при опухолях мозга. Y. Wang et al. показали, что у всех больных с интракраниальными опухолями, прилежащими к цистернальным пространствам, а также у всех больных со злокачественными глиомами можно определить ЦНК в ликворе. Авторы обнаруживали ЦНК в ликворе у всех пациентов с медуллобластомами, эпендимомы и злокачественными глиомами. При других формах опухолей, не прилежащих к желудочковой системе, ЦНК не выявляли. Поэтому люмбальный ликвор может быть наиболее реальным объектом для определения генотипа опухоли мозга по содержащимся в нем ЦНК [39].

Обычно концентрация ЦНК в биологических жидкостях значительно меньше, чем в клетках или ткани опухоли. Этот показатель может составлять менее 100 нг/мл, т. е. в одной пробе может быть только несколько молекул. Кроме того, ЦНК представлена в крови не в виде целых молекул, а в виде их фрагментов, поэтому для их определения требуются очень точные методики, позволяющие повысить их концентрацию за счет очистки пробы от других элементов. Проводятся исследования, показывающие возможность обнаружения ЦНК в различных биожидкостях. T.Y. Huang et al. показали, что внеклеточная ЦНК может быть выделена из цереброспинальной жидкости, и по ней можно определить специфические мутации в вариантах гена гистона H3. Чувствительность теста (87,5 %) и его специфичность (100 %) были подтверждены иммуногистохимическим методом и секвенированием по Сэнгеру в 8 образцах опухолевой ткани [40]. J. Chen et al. показали, что ЦНК из опухоли у больных глиомой имеют более низкий по сравнению с контролем уровень метилирования элемента Alu, который является одним из самых коротких элементов в геномной ДНК и суррогатным маркером для оценки уровня метилирования всей геномной ДНК организма [41].

Стандартизация и воспроизводимость

Существует насущная потребность в стандартизации процесса получения материала для «жидкой

биопсии». Например, на результаты получения макромолекул при различных методах получения биологической жидкости могут влиять протоколы замораживания/оттаивания, способ сбора, время обработки, уровень гемолиза, экспозиция консерванта и условия хранения [42]. В случае ЭС метод подсчета везикул также может давать различные результаты [43], и эту переменную следует учитывать при анализе. Еще одна причина ограниченной воспроизводимости биомаркерных исследований — отсутствие стандартизированных рекомендаций, в каждом исследовании по-разному рассматриваются вопросы, касающиеся размеров когорта, влияния факторов лечения, а также выбора контрольных групп. Микрочипы, количественная ПЦР в режиме реального времени, РНК и цифровая капельная ПЦР — одни из наиболее часто используемых методов исследования биомаркеров, каждый из которых имеет свои преимущества, ограничения и недостатки. Необходимо обеспечить непрерывность технологии, используемой от начала до полной проверки анализа.

Заключение

Разработка и использование методики «жидкой биопсии» при опухолях мозга находятся в начале своего пути, но, несомненно, перспективны. Это особенно актуально в тех ситуациях, когда выполнение традиционной биопсии связано с высокой опасностью осложнений: в случаях диффузно растущих опухолей мозга, при состояниях после проведенного комплексного лечения. Выявление в крови и ликворе ЭС и фрагментов ДНК и РНК опухоли может стать существенным дополнением к традиционным методам диагностики и мониторинга течения опухолей мозга. Однако сфокусированный, рентабельный анализ биомаркеров из жидких биоматериалов будет возможен по мере того, как будущие исследования покажут, какие именно геномные изменения предоставляют важную клиническую информацию для выработки стратегии лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mazzucchelli R., Colanzi P., Pomante R., Muzzonigro G., Montironi R. Prostate tissue and serum markers. *Adv Clin Pathol* 2000;4(3):111–20. PMID: 11080790.
2. Ruibal-Morell A. CEA serum levels in non-neoplastic disease. *Int J Biol Markers* 1992;7(3):160–6. PMID: 1431339.
3. Ballehaninna U.K., Chamberlain R.S. Serum CA 19-9 as a biomarker for pancreatic cancer – a comprehensive review. *Indian J Surg Oncol* 2011;2(2):88–100. PMID: 22811878.
4. Wanebo H.J., Rao B., Pinsky C.M., Hoffman R.G., Stearns M., Schwartz M.K., Oettgen H.F. Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1978;299(9):448–51. doi: 10.1056/NEJM197808312990904.
5. Vogelstein B., Papadopoulos N., Velculescu V.E., Zhou S., Diaz L.A., Kinzler K.W. Cancer genome landscapes. *Science* 2013;339(6127):1546–58. doi: 10.1126/science.1235122.
6. Li M., Chen W.D., Papadopoulos N., Goodman S.N., Bjerregaard N.C., Laurberg S., Levin B., Juhl H., Arber N., Moinova H., Durkee K., Schmidt K., He Y., Diehl F., Velculescu V.E., Zhou S., Diaz L.A. Jr, Kinzler K.W., Markowitz S.D., Vogelstein B. Sensitive digital quantification of DNA methylation in clinical samples. *Nat Biotechnol* 2009;27(9):858–63. doi: 10.1038/nbt.1559.
7. Fleischhacker M., Schmidt B. Circulating nucleic acids (CNAs) and cancer – a survey. *Biochim Biophys Acta* 2007;1775(1):181–232. PMID: 17137717.
8. Alix-Panabieres C., Schwarzenbach H., Pantel K. Circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *Annu Rev Med* 2012;6(3–4):199–215. doi: 10.1146/annurev-med-062310-094219.
9. Dawson S.J., Tsui D.W., Murtaza M. Analysis of circulating tumor DNA to monitor metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2013;368:1199–209. doi: 10.1056/NEJMoal213261.
10. Oxnard G.R., Pawletz C.P., Kuang Y., Mach S.L., O'Connell A., Messineo M.M., Luke J.J., Butaney M., Kirschmeier P., Jackman D.M., Jänne P.A. Noninvasive detection of response and resistance in EGFR-mutant lung cancer using quantitative next-generation genotyping of cell-free plasma DNA. *Clin Cancer Res* 2014;20(6):1698–705. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2482.
11. Sorensen B.S., Wu L., Wei W., Tsai J., Weber B., Nexø E., Meldgaard P. Monitoring of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-sensitizing and resistance mutations in the plasma DNA of patients with advanced non-small cell lung cancer during treatment with erlotinib. *Cancer* 2014;120:3896–901. doi: 10.1002/cncr.28964.
12. Schrappe M. Detection and management of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014;2014(1):244–9. doi: 10.1182/asheducation-2014.1.244.
13. Cheng C., Omura-Minamisawa M., Kang Y., Hara T., Koike I., Inoue T. Quantification of circulating cell-free DNA in the plasma of cancer patients during radiation therapy. *Cancer Sci* 2009;100(2):303–9. doi: 10.1111/j.1349-7006.2008.01021.x.
14. Diehl F., Schmidt K., Choti M.A., Romans K., Goodman S., Li M., Thornton K., Agrawal N., Sokoll L., Szabo S.A., Kinzler K.W., Vogelstein B., Diaz L.A. Jr. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nature Med* 2008;14(9):985–90. doi: 10.1038/nm.1789.
15. Lo Y.M., Leung S.F., Chan L.Y., Chan A.T., Lo K.W., Johnson P.J., Huang D.P. Kinetics of plasma Epstein–Barr virus DNA during radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res* 2000;60(9):2351–5. PMID: 10811107.
16. Peca C., Pacelli R., Elefante A., Del Basso De Caro M.L., Vergara P., Mariniello G., Giamundo A., Maiuri F. Early clinical and neuroradiological worsening after radiotherapy and concomitant temozolomide in patients with glioblastoma: tumour progression or radionecrosis? *Clin Neurol Neurosurg* 2009;111(4):331–4. doi: 10.1016/j.clineuro.2008.11.003.
17. Neagu M.R., Huang R.Y., Reardon D.A., Wen P.Y. How treatment monitoring is influencing treatment decisions in glioblastomas. *Curr Treat Options Neurol* 2015;17(4):343. doi: 10.1007/s11940-015-0343-8.
18. Frush D.P., Donnelly L.F., Rosen N.S. Computed tomography and radiation risks: what pediatric health care providers should know. *Pediatrics* 2003;112(4):951–7. PMID: 14523191.
19. Patel A.P., Tirosh I., Trombetta J.J., Shalek A.K., Gillespie S.M., Wakimoto H., Cahill D.P., Nahed B.V., Curry W.T., Martuza R.L., Louis D.N., Rozenblatt-Rosen O., Suvà M.L., Regev A., Bernstein B.E. Single-cell RNA-seq highlights intratumoral heterogeneity in primary glioblastoma. *Science* 2014;344(6190):1396–401. doi: 10.1126/science.1254257.
20. Mu L., Xu W., Li Q., Ge H., Bao H., Xia S., Ji J., Jiang J., Song Y., Gao Q. *IDH1* R132H mutation is accompanied with malignant progression of paired primary recurrent astrocytic tumours. *J Cancer* 2017;8(14):2704–12. doi: 10.7150/jca.20665.
21. Lee A., Youssef I., Osborn V.W., Safdieh J., Becker D.J., Schreiber D. The utilization of *MGMT* promoter methylation testing in United States hospitals for glioblastoma and its impact on prognosis. *J Clin Neurosci* 2018;51(5):85–90. doi: 10.1016/j.jocn.2018.02.009.
22. Adamczyk L.A., Williams H., Frankow A., Ellis H.P., Haynes H.R., Perks C., Holly J.M., Kurian K.M. Current understanding of circulating tumor cells – potential value in malignancies of the central nervous system. *Front Neurol* 2015;10(6):174. doi: 10.3389/fneur.2015.00174.
23. Ferreira M.M., Ramani V.C., Jeffrey S.S. Circulating tumor cell technologies. *Mol Oncol* 2016;10(3):374–94. doi: 10.3389/fneur.2015.00174.
24. Pratt E.D., Huang C., Hawkins B.G., Gleghorn J.P., Kirby B.J. Rare cell capture in micro-fluidic devices. *Chem Eng Sci* 2011;66(7):1508–22. doi: 10.1016/j.ces.2010.09.012.
25. Gao F., Cui Y., Jiang H., Sui D., Wang Y., Jiang Z., Zhao J., Lin S. Circulating tumor cell is a common property of brain glioma and promotes the monitoring system. *Oncotarget* 2016;7(44):71330–40. doi: 10.18632/oncotarget.11114.
26. Müller C., Holtschmidt J., Auer M., Heitzer E., Lamszus K., Schulte A., Matschke J., Langer-Freitag S., Gasch C., Stoupiec M., Mauermann O., Peine S., Glatzel M., Speicher M.R., Geigl J.B., Westphal M., Pantel K., Riethdorf S. Hematogenous dissemination of glioblastoma multiforme. *Sci Transl Med* 2014;6(247):247–301. doi: 10.1126/scitranslmed.3009095.
27. Macarthur K.M., Kao G.D., Chandrasekaran S., Alonso-Basanta M., Chapman C., Lustig R.A., Wileyto E.P., Hahn S.M., Dorsey J.F. Detection of brain tumor cells in the peripheral blood by a telomerase promoter-based assay. *Cancer Res* 2014;74:2152–9. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0813.
28. Sullivan J.P., Nahed B.V., Madden M.W., Oliveira S.M., Springer S., Bhore D., Chi A.S., Wakimoto H., Rothenberg S.M., Sequist L.V., Kapur R., Shah K., Iafrate A.J., Curry W.T., Loeffler J.S., Batchelor T.T., Louis D.N., Toner M., Maheswaran S., Haber D.A. Brain tumor cells in circulation are enriched for mesenchymal gene expression. *Cancer Discov* 2014;4(11):1299–309. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0471.
29. Lohr J.G., Adalsteinsson V.A., Cibulskis K., Choudhury A.D., Rosenberg M., Cruz-Gordillo P., Francis J.M., Zhang C.Z., Shalek A.K., Satija R., Trombetta J.J., Lu D., Tallapragada N., Tahirova N., Kim S., Blumenstiel B., Sougnez C., Lowe A., Wong B., Auclair D., Van Allen E.M., Nakabayashi M., Lis R.T., Lee G.S., Li T., Chabot M.S., Ly A., Taplin M.E., Clancy T.E., Loda M., Regev A., Meyerson M., Hahn W.C.4, Kantoff P.W., Golub T.R., Getz G., Boehm J.S., Love J.C. Whole exome sequencing of circulating tumor cells provides a window into metastatic prostate cancer. *Nat Biotechnol* 2014;32(5):479–84. doi: 10.1038/nbt.2892.
30. Santiago-Dieppa D.R., Gonda D.D., Cheung V.J., Steinberg J.A., Carter B.S., Chen C.C. Extracellular vesicles as a platform for glioma therapeutic development. *Prog Neurol Surg* 2018;32(5):172–9. doi: 10.1159/000469689.
31. Skog J., Wurdinger T., van Rijn S., Meijer D.H., Gainche L., Sena-Esteves M., Curry W.T. Jr, Carter B.S., Krichevsky A.M., Breakefield X.O. Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers. *Nat Cell Biol* 2008;10(12):1470–6. doi: 10.1038/ncb1800.
32. Akers J.C., Ramakrishnan V., Kim R., Phillips S., Kaimal V., Mao Y., Hua W., Yang L., Fu C.C., Nolan J., Nakano I., Yang Y., Beaulieu M., Carter B.S., Chen C.C. miRNA contents of cerebrospinal fluid

- extracellular vesicles in glioblastoma patients. *J Neurooncol* 2015;123(2):205–16. doi: 10.1007/s11060-015-1784-3.
33. Chen W.W., Balaj L., Liao L.M. BEAMing and droplet digital PCR analysis of mutant *IDH1* mRNA in glioma patient serum and cerebrospinal fluid extracellular vesicles. *Mol Ther Nucleic Acids* 2013;2:e109. doi: 10.1038/mtna.2013.28.
34. Figueroa J.M., Skog J., Akers J., Komotar R., Jensen R., Ringel F., Yang I., Kalkanis S., Thompson R., LoGuidice L., Berghoff E., Parsa A., Liao L., Curry W., Cahill D., Bettgowda C., Lang F.F., Chiocia E.A., Henson J., Kim R., Breakefield X., Chen C., Messer K., Hochberg F., Carter B.S. Detection of wtEGFR amplification and EGFRvIII mutation in CSF-derived extracellular vesicles of glioblastoma patients. *Neuro Oncol* 2017;19(11):1494–502. doi: 10.1093/neuonc/nox085.
35. Manda S.V., Kataria Y., Tatireddy B.R., Ramakrishnan B., Ratnam B.G., Lath R., Ranjan A., Ray A. Exosomes as a biomarker platform for detecting epidermal growth factor receptor-positive high-grade gliomas. *J Neurosurg* 2017;128(4):1091–101. doi: 10.3171/2016.11.JNS161187.
36. Akers J.C., Hua W., Li H., Yang Z., Quan K., Zhu W., Li J., Figueroa J., Hirshman B.R., Miller B., Piccioni D., Ringel F., Komotar R., Messer K., Galasko D.R., Hochberg F., Mao Y., Carter B.S., Chen C.C. A cerebrospinal fluid microRNA signature as biomarker for glioblastoma. *Oncotarget* 2017;8(40):68769–79. doi: 10.18632/oncotarget.18332.
37. Fritz J.V., Heintz-Buschart A., Ghosal A., Wampach L., Etheridge A., Galas D., Wilmes P. Sources and functions of extracellular small RNAs in human circulation. *Annu Rev Nutr* 2016;36:301–36. doi: 10.1146/annurev-nutr-071715-050711.
38. Shao H., Chung J., Balaj L., Charest A., Bigner D.D., Carter B.S., Hochberg F.H., Breakefield X.O., Weissleder R., Lee H. Protein typing of circulating micro-vesicles allows real-time monitoring of glioblastoma therapy. *Nat Med* 2012;18(12):1835–40. doi: 10.1038/nm.2994.
39. Wang Y., Springer S., Zhang M., McMahon K.W., Kinde I., Dobbyn L., Ptak J., Brem H., Chaichana K., Gallia G.L., Gokaslan Z.L., Groves M.L., Jallo G.I., Lim M., Olivi A., Quinones-Hinojosa A., Rigamonti D., Riggins G.J., Sciubba D.M., Weingart J.D., Wolinsky J.P., Ye X., Oba-Shinjo S.M., Marie S.K., Holdhoff M., Agrawal N., Diaz L.A. Jr., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Vogelstein B., Bettgowda C. Detection of tumor-derived DNA in cerebrospinal fluid of patients with primary tumors of the brain and spinal cord. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112(31):9704–9. doi: 10.1073/pnas.1511694112.
40. Huang T.Y., Piunti A., Lulla R.R., Qi J., Horbinski C.M., Tomita T., James C.D., Shilatfard A., Saratsis A.M. Detection of Histone *H3* mutations in cerebrospinal fluid-derived tumor DNA from children with diffuse midline glioma. *Acta Neuropathol Commun* 2017;5(1):28. doi: 10.1186/s40478-017-0436-6.
41. Chen J., Huan W., Zuo H., Zhao L., Huang C., Liu X., Hou S., Qi J., Shi W. Alu methylation serves as a biomarker for non-invasive diagnosis of glioma. *Oncotarget* 2016;7(18):26099–106. doi: 10.18632/oncotarget.8318.
42. Akers J.C., Ramakrishnan V., Yang I., Hua W., Mao Y., Carter B.S., Chen C.C. Optimizing preservation of extracellular vesicular miRNAs derived from clinical cerebrospinal fluid. *Cancer Biomark* 2016;17(2):125–32. doi: 10.3233/CBM-160609.
43. Akers J.C., Ramakrishnan V., Nolan J.P., Duggan E., Fu C.-C., Hochberg F.H., Chen C.C., Carter B.S. Comparative analysis of technologies for quantifying extracellular vesicles (EVs) in clinical cerebrospinal fluids (CSF). *PLoS One* 2016;11(2):e0149866. doi: 10.1371/journal.pone.0149866.

Статья поступила в редакцию: 11.03.2019. Принята в печать: 02.04.2019.

Article was received by the editorial staff: 11.03.2019. Accepted for publication: 02.04.2019.

Внеорганный забрюшинный зрелый тератома у ребенка 12 лет

С.В. Каплунов¹, И.В. Иващенко¹, Г.Л. Снигур²

¹ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 400138, Волгоград, ул. имени Землячки, 78;

²ГБУЗ «Волгоградское областное патологоанатомическое бюро»; Россия, 400049, Волгоград, ул. Ангарская, 13

Контактные данные: Сергей Владимирович Каплунов serjvk@yandex.ru

Тератомы — герминогенно-клеточные опухоли, состоящие из производных 3 зародышевых листков и имеющие различный злокачественный потенциал — от доброкачественных зрелых форм, до незрелых эмбриональных и форм с соматическим типом malignancy.

В данной статье приведено описание клинического случая редкой локализации зрелой тератомы — забрюшинного пространства, а также пример мультидисциплинарного взаимодействия клиницистов, лучевых диагностов и патоморфологов в правильной дооперационной диагностике с помощью компьютерной томографии, успешном оперативном лечении и гистологической верификации внеорганный тератомы забрюшинного пространства.

Ключевые слова: зрелая тератома, забрюшинное пространство, диагностика, дети

Для цитирования: Каплунов С.В., Иващенко И.В., Снигур Г.Л. Внеорганный забрюшинный зрелый тератома у ребенка 12 лет. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(2):68–71.

Extraorgan retroperitoneal mature teratoma in a 12-year-old child

S.V. Kaplunov¹, I.V. Ivashchenko¹, G.L. Snigur²

¹Volgograd Regional Clinical Oncologic Dispensary; 78 Zemlyachki St., Volgograd, 400138, Russia;

²Volgograd Regional Pathoanatomical Bureau; 13 Angarskaya St., Volgograd, 400049, Russia

Teratomas are germ cell tumors consisting of derivatives of 3 germ layers and having various malignant potential — from benign mature forms to immature embryonic and forms with somatic type of malignancy.

This article describes the clinical case of rare localization of mature teratoma — retroperitoneal space, as well as an example of multidisciplinary interaction of clinicians, radiation diagnosticians and pathomorphologists in correct preoperative diagnosis using computed tomography, successful surgical treatment and histological verification of extraorgan teratoma of the retroperitoneal space.

Key words: mature teratoma, retroperitoneal space, diagnosis, children

For citation: Kaplunov S.V., Ivashchenko I.V., Snigur G.L. Extraorgan retroperitoneal mature teratoma in a 12-year-old child. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(2):68–71.

Информация об авторах

С.В. Каплунов: врач-детский хирург, врач-детский онколог детского онкологического отделения ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», e-mail: serjvk@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1950-8731>

И.В. Иващенко: врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», e-mail: irina.cherckasowa2011@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4897-9575>

Г.Л. Снигур: врач-патологоанатом ГБУЗ «Волгоградское областное патологоанатомическое бюро», e-mail: sgrigoryl@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8612-6186>

Information about the authors

S.V. Kaplunov: Pediatric Surgeon, Pediatric Oncologist Children's Oncology Department of the Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary, e-mail: serjvk@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-1950-8731>

I.V. Ivashchenko: Radiologist Radiology Department of the Volgograd Regional Clinical Oncology Center, e-mail: irina.cherckasowa2011@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4897-9575>

G.L. Snigur: Pathologist Doctor of the Volgograd Regional Pathoanatomical Bureau, e-mail: sgrigoryl@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8612-6186>

Вклад авторов

С.В. Каплунов: написание текста статьи, составление резюме, выполнение хирургического пособия, подготовка фотоматериалов, подготовка списка литературы

И.В. Иващенко: проведение и оценка КТ-визуализации

Г.Л. Снигур: гистологическое исследование опухоли, подготовка фотоматериалов

Authors' contributions

S.V. Kaplunov: writing the text of the manuscript, composing a resume, execution of surgical intervention, execution of photographic materials, preparation of a list of references

I.V. Ivashchenko: conduct and evaluation of CT study

G. L. Snigur: histological examination of the tumor, execution of photographic materials

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Зрелые тератомы — это образования, стоящие на стыке между пороком развития и опухолью. Тератомы относятся к новообразованиям, развивающимся из примордиальных (первичных) герминогенных (зародышевых) клеток, и включены в классификацию герминогенно-клеточных опухолей (ГКО). Мультипотентные герминогенные клетки являются источником развития тканей эмбриона и его гонад, поэтому в структуре тератом имеются участки, происходящие из всех 3 зародышевых листков: экто-, эндо- и мезодермы. Локализация ГКО зависит от нарушений маршрута миграции первичной герминогенной клетки из желточного мешка в эмбрион. Экстрагонадные ГКО располагаются в зоне срединной линии тела, что является отражением пути миграции зародышевых клеток в процессе эмбриогенеза [1].

Клиническое наблюдение

Пациент Б., 12 лет, поступил в детское онкологическое отделение ГБУЗ «ВОКОД» 24.03.2017. С октября 2016 г. у мальчика отмечаются периодические боли в животе, снижение аппетита, потеря массы тела составила около 4 кг за 6–9 мес. Во время ультразвукового исследования (УЗИ) в поликлинике по месту жительства было выявлено кистозно-солидное образование в верхнем этаже брюшной полости размером до 10 см в диаметре.

Клинически значимых патологических изменений в соматическом статусе при осмотре не обнаружено, масса (33 кг) и рост (145 см) соответствуют средневозрастным центильным параметрам. Пальпаторно в эпигастральной зоне определяется неподвижное образование размерами около 12 × 10 см без отчетливых контуров с выбуханием брюшной стенки над ним. Анамнез жизни и пренатальный период — без особенностей.

Лабораторных (биохимия, коагулограмма, общие анализы крови и мочи) значимых отклонений от референсных значений не выявлено. Альфа-фетопротеин — 1,9 МЕ/мл (норма до 5,5), β -ХГЧ — менее 1 мМЕ/мл (норма — до 5,3).

Рентгенография грудной клетки — без патологии. УЗИ тестискул — без очаговых образований. Фиброгастроскопия — слизистая пищевода и желудка не изменены, тело желудка в средней и нижней трети его сдавлено извне.

Компьютерная томография (КТ) брюшной полости с внутривенным контрастированием: в эпигастральной области имеется неоднородное кистозно-солидное образование размерами 10,7 × 8,8 × 12 см (объем — 587,5 см³) без признаков накопления контрастного вещества, структура солидного компонента преимущественно жировой плотности, имеются единичные участки кальцинации, кистозный компонент — двухкамерный (разделен перегородкой), плотность «жидкостного» содержимого в кистозном компоненте — от +2 до +20 НУ, образование отдавливает стенку желудка кпереди, тело и хвост поджелудочной железы расположены интимно по нижней поверхности образования, главный панкреатический проток не расширен, опухоль прилежит к печени и воротной вене, к селезенке и селезеночным

сосудам, к левой почке и левой почечной вене, к левому надпочечнику, чревный ствол на 1/2 окружен жировым компонентом опухоли, левая желудочная артерия проходит сквозь солидный компонент образования. Заключение: КТ-признаки внеорганный тератомы (рис. 1 и 2).

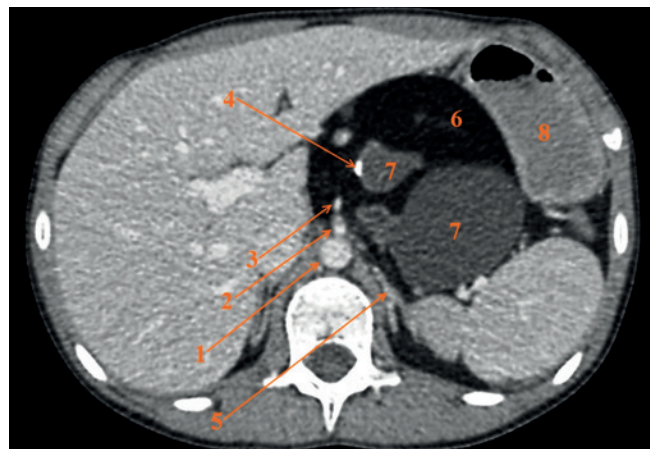


Рис. 1. Аксиальный КТ-срез на уровне основания чревного ствола: 1 — брюшная аорта; 2 — чревный ствол; 3 — левая желудочная артерия; окруженная солидным компонентом опухоли; 4 — кальцинат в структуре опухоли; 5 — левый надпочечник; 6 — жировой компонент опухоли; 7 — кистозный компонент опухоли; 8 — желудок

Fig. 1. Axial CT cut at the level of the base of the celiac trunk: 1 — abdominal aorta; 2 — celiac trunk; 3 — left gastric artery; surrounded by a solid component of the tumor; 4 — calcification in the structure of the tumor; 5 — left adrenal gland; 6 — fatty component of the tumor; 7 — cystic component of the tumor; 8 — stomach



Рис. 2. Аксиальный КТ-срез на уровне поджелудочной железы: 1 — селезеночная вена; 2 — брюшная аорта; 3 — нижняя полая вена; 4 — портальная вена; 5 — поджелудочная железа; 6 и 7 — 2 полости кистозного компонента опухоли

Fig. 2. Axial CT cut at the level of the pancreas: 1 — splenic vein; 2 — abdominal aorta; 3 — inferior vena cava; 4 — portal vein; 5 — pancreas; 6 and 7 — 2 cavities of the cystic component of the tumor

Пациент оперирован 06.04.2017: срединная лапаротомия, при ревизии брюшной полости асцитической жидкости, очаговых изменений в печени и большом сальнике, а также брюшинных диссеминаций не выявлено, объемное образование 12 × 11 × 9 см с плотной капсулой располагается под желудком и на своей нижней поверхности распластывает ткань поджелудочной железы, связи с желудком и печенью у образования нет, «основание» опухоли уходит к зоне чревного ствола, после рассе-

чения желудочно-ободочной связки от опухоли отделена вся ткань поджелудочной железы с селезеночной веной и артерией, далее выполнена мобилизация печеночного края опухоли, при этом прецизионно от опухоли отделена общая печеночная артерия (на 2/3–1/2 окруженная жировым компонентом тератомы), далее выход на зону чревного ствола и визуализация левой желудочной артерии (которая проходит в солидном компоненте опухоли) — перевязана и пересечена у входа в опухоль, далее проведено окончательное отделение опухоли от зоны чревного ствола и аорты, где образование было связано наиболее плотными спаечными тяжами. Опухоль удалена единым блоком и без повреждения капсулы.

Препарат: кистозно-солидная опухоль, кистозный двухкамерный компонент заполнен кашеподобным серо-бурым содержимым, солидный компонент представлен жировой тканью, в опухоли имеются также единичные хрящевые и костные фрагменты, волосы, выстилка кист имеет ворсинчатую поверхность (рис. 3 и 4). Гистологическое исследование — все компоненты опухоли соответствуют зрелой тератоме (рис. 5). Иммуногистохимическое исследование не проводилось.

Окончательный диагноз: зрелая тератома забрюшинного пространства (ТЗП), T1bN0M0, R0-резекция.

Послеоперационный период гладкий, заживление раны первичное. Пациент отслежен на протяжении 1,5 года (УЗИ-контроль 1 раз в 6 мес) — рецидива не отмечено.

Обсуждение

Наиболее частая локализация тератом — крестцово-копчиковая область и яичники (51–60 %), на забрюшинное пространство может приходиться до 11 % [2]. ТЗП составляют до 10–11 % всех первичных опухолей данной локализации [3–5]. Некоторые авторы указывают на преобладание левосторонней локализации забрюшинных тератом и расположение их ближе к диафрагме, чем к тазовой области, с указанием, что от 10 до 25 % ТЗП имеют злокачественный (незрелый) характер [5, 6]. В настоящее время для определения степени незрелости тератомы используется классификация AFIP (Armed Forces Institute of Pathology), одобренная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), которая основа-

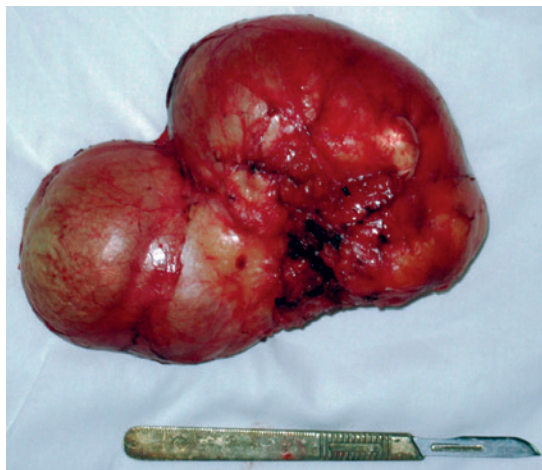


Рис. 3. Макропрепарат. Вид удаленной опухоли
Fig. 3. Macrodrug. Type of tumor removed

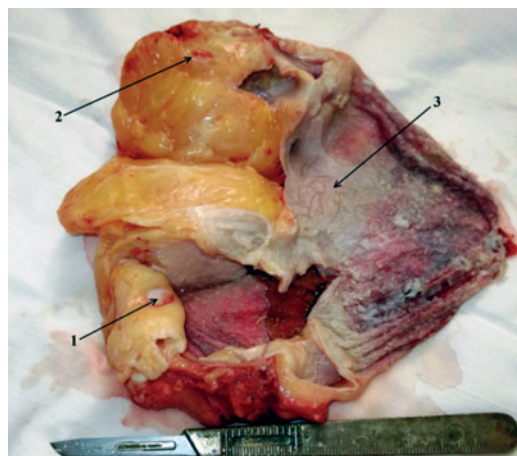


Рис. 4. Макропрепарат на разрезе после эвакуации интракистозного содержимого: 1 — хрящевой и 2 — костный фрагменты в жировом компоненте опухоли, 3 — волосы на внутренней поверхности стенки кистозного компонента опухоли

Fig. 4. Macrodrug on a section after evacuation of intra cystic contents: 1 — cartilage and 2 — bone fragments in the fat component of the tumor, 3 — hair on the inner surface of the wall of the cystic component of the tumor

на на определении количества незрелой нервной ткани в 1 срезе при 40-кратном увеличении: grade 0 — зрелые формы с отсутствием незрелой нервной ткани; при I степени незрелости (grade 1) незрелый нейрогенный компонент опухоли не превышает 1 поля зрения в 1 срезе; при II степени (grade 2) площадь участков незрелой нервной ткани занимает от 1 до 3 полей зрения; при III степени (grade 3) обнаруживается преимущественно незрелая нервная ткань с примитивными нейрогенными элементами, занимающими 4 и более полей зрения в срезе [7]. По данным группы MAKEI, даже зрелые формы тератом могут рецидивировать в 7–10 % случаев.

Зрелые тератомы имеют хорошо выраженную соединительно-тканную капсулу. По периферии опухоли могут развиваться выраженные рубцовые сращения с окружающими тканями, стенка кистозных тератом фиброзная, изнутри выстлана многослойным эпителием, а содержимым является масса, напоминающая сало или слизь. В полости могут располагаться волосы, слущенный эпителий, сальные и потовые железы, кристаллы холестерина, тканевые элементы и органоподобные структуры. В структуре тератомы может быть 1 или несколько узлов, где обнаруживаются развитые элементы всех 3 зародышевых листков — экто-, мезо- и энтодермы в виде соединительной, жировой, мышечной, хрящевой, костной и нервной тканей.

При КТ тератома состоит из кист (заполненных жидкостным, слизе- или салоподобным содержимым) и солидных участков, состоящих из жира, мягких тканей, а также хрящевых и костных фрагментов, нередко имеются участки обызвествления капсулы. Зрелые тератомы не накапливают контрастное вещество [8]. Жировые включения отчетливо определяются при КТ по характерному для жира отрицательному коэффициенту поглощения [9]. Наружный контур капсулы зрелой тератомы, как правило, четкий, ровный, без признаков инвазивного роста, толщина капсулы до 1–2 мм, при крупных опухолях в структуре визуализи-

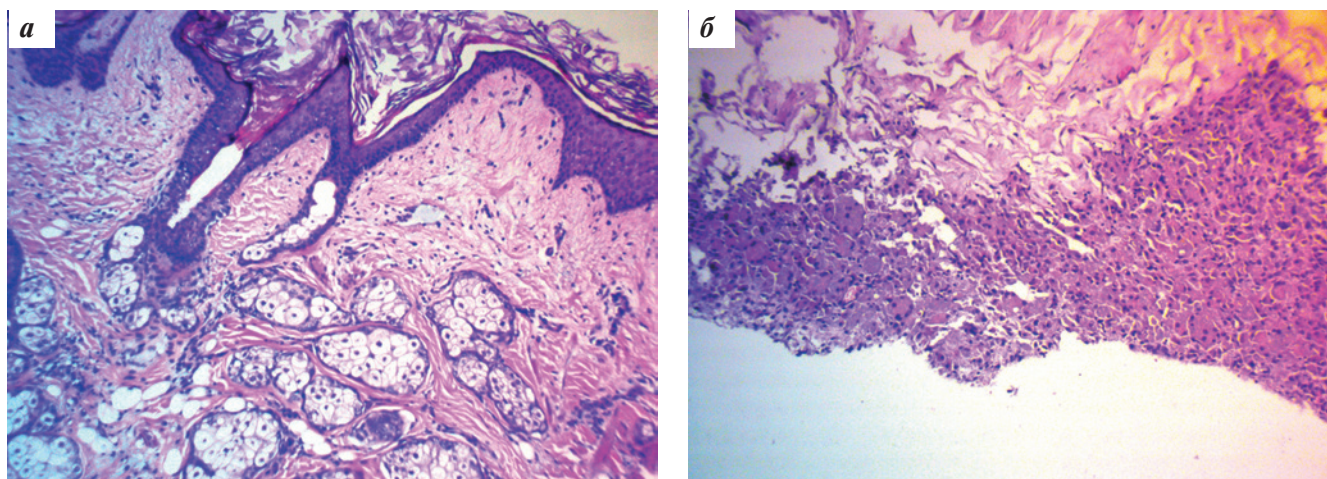


Рис. 5. Гистологическое строение ткани тератомы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$: а — выстилка кист представлена многослойным плоским ороговевающим эпителием и очаговым скоплением сальных желез, grade 0; б — элементы стромы представлены зрелой соединительной, жировой и мышечной тканями, grade 0

Fig. 5. Histological structure of tissue teratoma. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 200$: а — the lining of the cyst is represented by a multi-layered flat keratinizing epithelium and focal accumulation of the sebaceous glands, grade 0; б — elements of the stroma are represented by mature connective, adipose and muscular tissues, grade 0

зируются тонкие перегородки. Выявляемые при КТ жировая плотность солидного компонента, наличие кистозных участков и кальцинатов вместе с отсутствием накопления контрастного вещества в капсуле, перегородках и солидном компоненте в артериальную фазу, по мнению некоторых авторов, являются критериями доброкачественной природы тератомы [8, 10].

Основной метод лечения зрелых тератом — хирургическое удаление опухоли. Причем, как и при незрелых формах, операции, связанные с неполным удалением (в том числе с повреждением капсулы опухоли), являются наиболее важным фактором риска рецидива и зрелых тератом, по данным группы МАКЕИ. Вмешательства по поводу забрюшинных опухолей относятся к числу технически сложных, что обусловлено как анатомией забрюшинного пространства, так и техническими трудностями из-за

нередко встречаемого выраженного фиброзно-спаечного процесса в забрюшинном пространстве и вовлечением в опухоль магистральных сосудов.

Заключение

В представленном клиническом наблюдении патогномоничность КТ-семиотики в совокупности с клинико-лабораторными данными позволили на доморфологическом этапе с большой долей вероятности предполагать зрелый вариант тератомы, несмотря на большую редкость первичных внеорганных ТЗП, а КТ-оценка топографо-анатомических взаимоотношений опухоли с крупными сосудами предопределила успешность проведения хирургического вмешательства. Зрелый характер тератомы был впоследствии подтвержден гистологическим исследованием.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология герминогенных опухолей. Практическая онкология 2006;7(1):1–5. [Imyanitov E.N. Epidemiology and biology of germ cell tumors. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2006;7(1):1–5. (In Russ.).]
- Schneider D.T., Calaminus G., Koch S., Teske C., Schmidt P., Haas R.J., Harms D., Göbel U. Epidemiologic analysis of 1,442 children and adolescents registered in the German germ cell tumor protocols. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42(2):169–75. doi: 10.1002/pbc.10321.
- Panageas E. General diagnosis case of the day. Primary retroperitoneal teratoma. *Am J Roentgenol* 1991;156:1292–4. doi: 10.2214/ajr.156.6.2028883.
- Клименко В.Н. Внегонадные герминогенные опухоли. Практическая онкология 2006;7(1):63–8. [Klimenko V.N. Extragonadal germ cell tumors. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2006;7(1):63–8. (In Russ.).]
- Gatcombe H.G., Assikis V., Kooby D., Johnstone P.A. Primary retroperitoneal teratomas: a review of the literature. *J Surg Oncol* 2004;86:107–13. doi: 10.1002/jso.20043.
- Ашкрафт К.У., Холдер Т.М. Детская хирургия. СПб.: «Раритет-М», 1999. С. 201–203. ISBN 5-8140-0050-3. [Ashcraft K.W., Holder T.M. Pediatric surgery. St. Petersburg: Raritet-M, 1999. Pp. 201–203. (In Russ.).]
- Солопова А.Е., Сологуб Ю.Н., Солопова А.Г., Макацария А.Д. Герминогенные опухоли яичников — современные взгляды на проблему. Журнал акушерства и женских болезней 2016;2:4–15. [Solopova A.E., Sologub Yu.N., Solopova A.G., Makatsariya A.D. Ovarian germ cell tumors — a modern approach to the problem. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* = Journal of Obstetrics and Women's Diseases 2016;65(2):4–15. (In Russ.).] doi: 10.17816/JOWD6524-15.
- Степанова Ю.А., Кармазановский Г.Г., Щёголев А.И. Кистозная тератома поджелудочной железы. Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова 2008;3(2):95–101. [Stepanova Yu.A., Karmazanovsky G.G., Shchegolev A.I. Cystic teratoma of the pancreas. *Vestnik natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova* = Bulletin of the N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center 2008;3(2):95–101. (In Russ.).]
- Флорикян А.К. Герминогенные опухоли средостения (тератодермоидные новообразования). Международный медицинский журнал 2009;3:74–81. [Florikyan A.K. Germinogenic tumors of the mediastinum (teratodermoid neoplasms). *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal* = International Medical Journal 2009;3:74–81. (In Russ.).]
- Hayasaka K., Yamada T., Saitoh Y., Yoshikawa D., Aburano T., Hashimoto H., Yachiku S. CT evaluation of primary benign retroperitoneal tumor. *Radiat Med* 1994;12(3):115–20. PMID: 7972894.

Мутация F359C гена *BCR-ABL1* у подростка с хроническим миелоидным лейкозом. Случай из практики

М.В. Борисевич, Т.В. Савицкая

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

Контактные данные: Марина Владимировна Борисевич borisevich10@mail.ru

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) у детей встречается редко, составляя менее 3 % всех случаев лейкоза в детской практике. Наряду с успехами, достигнутыми в лечении ХМЛ с использованием иматиниба, актуальным является изучение факторов резистентности к терапии. По литературным данным, около 30 % взрослых пациентов с резистентностью к иматинибу имеют точечные мутации киназного домена гена *BCR-ABL1*. Число сообщений о спектре мутаций гена *BCR-ABL1* у детей с резистентными формами ХМЛ ограничено. В статье приведено описание клинического случая развития вторичной резистентности к иматинибу у 15-летней девочки с мутацией F359C гена *BCR-ABL1* и краткий обзор публикаций.

Ключевые слова: хронический миелоидный лейкоз, дети, мутации гена *BCR-ABL1*, мутация F359C, иматиниб, резистентность

Для цитирования: Борисевич М.В., Савицкая Т.В. Мутация F359C гена *BCR-ABL1* у подростка с хроническим миелоидным лейкозом. Случай из практики. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(2):72–5.

F359C mutation of the *BCR-ABL1* gene in adolescent with chronic myeloid leukemia. Case report

M.V. Borisevich, T.V. Savitskaya

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

Chronic myeloid leukemia (CML) in children is rare, less than 3 % of all cases of leukemia in pediatric practice. Along with the successes achieved in the treatment of CML with imatinib, it's necessary to study of molecular factors in predicting resistance to therapy. According to the literature, about 30 % of adult patients with imatinib resistance have point mutations in the kinase domain of *BCR-ABL1* gene. The number of reports about mutation spectrum of the *BCR-ABL1* gene in children with resistant forms of CML is limited. This article describes the clinical case of secondary resistance to imatinib in a 15-year-old girl with the F359C mutation of *BCR-ABL1* gene and a review of the literature.

Key words: chronic myeloid leukemia, children, *BCR-ABL1* mutations, F359C mutation, imatinib, resistance

For citation: Borisevich M.V., Savitskaya T.V. F359C mutation of the *BCR-ABL1* gene in adolescent with chronic myeloid leukemia. Case report. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(2):72–5.

Информация об авторах

М.В. Борисевич: заместитель директора по организационно-методической работе РНПЦ ДОГИ, e-mail: borisevich10@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5180-5584>

Т.В. Савицкая: к.б.н., ведущий научный сотрудник научного отдела РНПЦ ДОГИ, e-mail: tat_savitskaya@mail.ru

Information about the authors

M.V. Borisevich: Deputy Director for organizational and methodical work of the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health of the Republic of Belarus, e-mail: borisevich10@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5180-5584>

T.V. Savitskaya: Cand. of Sci. (Biol.), Leading Researcher Research Department of the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Ministry of Health of the Republic of Belarus, e-mail: tat_savitskaya@mail.ru

Вклад авторов

М.В. Борисевич: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

Т.В. Савицкая: молекулярно-биологическое исследование препаратов костного мозга и периферической крови

Authors' contributions

M.V. Borisevich: developing the research design, analysis of research material, article writing, analysis of the obtained data, editing of the article, reviewing of publications of the article's theme, composing a resume

T.V. Savitskaya: molecular biological study of bone marrow and peripheral blood products

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) — мие-лопролиферативное злокачественное новообра-зование, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией примитивных гемопоэтических пред-шественников. В основе ХМЛ лежит образование химерного гена *BCR-ABL1*, продуктом которого в боль-шинствеслучаевявляетсябелокс молекулярноймассой 210 кДа, обладающий повышенной тирозинкиназ-ной активностью [1, 2]. Иматиниб как ингибитор тирозинкиназы был лицензирован для лечения детей с ХМЛ в 2003 г. На фоне применения иматиниба в 1-й линии терапии у детей с ХМЛ в хронической фазе удалось достигнуть 97 % бессобытийной выжи-ваемости (медиана наблюдения — 25 мес) [3]. Но, несмотря на впечатляющие успехи патогенетической терапии, некоторые пациенты либо изначально явля-ются резистентными к иматинибу, либо теряют ответ на него в процессе лечения [4]. Вопросы резистент-ности к иматинибу, в частности роль мутаций гена *BCR-ABL1*, активно изучаются у взрослых пациентов с ХМЛ. По мнению большинства исследователей, наиболее частой причиной резистентности к имати-нибу у взрослых больных являются точечные мутации гена *BCR-ABL1*, которые приводят к замене amino-кислот в соответствующем белке и изменению струк-туры активного центра *BCR-ABL1*-киназы [5–13]. В результате вышеуказанных изменений иматиниб не способен эффективно связываться с *BCR-ABL1*-ки-назой и оказывать на нее ингибирующее действие [5]. Частота выявления мутаций в гене *BCR-ABL1* у взрослых пациентов, резистентных к иматинибу, варьирует от 25 до 90 % и зависит от фазы ХМЛ, мето-дов исследования [5, 8]. По результатам исследований наиболее часто упоминаются следующие миссенс-му-тации гена *BCR-ABL1*: G250E, T315I, M244V, F359C, Y253F/H, E255K, M351T, F359V, E459G E355G, V379I, L387M, H396R [4–14]. При этом у 1 пациента могут встречаться сразу несколько мутаций [8]. Принци-пиальным является разграничение понятий первич-ной и вторичной (приобретенной) резистентности, поскольку механизмы, лежащие в их основе, различ-ны [15]. Приобретенная резистентность определяет-ся как потеря уже достигнутого гематологического, цитогенетического или молекулярного ответа и/или прогрессирование заболевания до фазы аксе-лерации или бластного криза [16]. По результатам некоторых наблюдений, причиной приобретенной резистентности является процесс повторного фосфо-рирования CrkL — белка, являющегося субстратом тирозинкиназы *BCR-ABL1*, приводящей к активации сигнальных путей [17]. Так, мутация F359C (замена фенилаланина (F) в положении 359 на цистеин (C)), расположенная в каталитическом домене гена *BCR-ABL1*, участвующем во взаимодействии с белка-ми-регуляторами и передаче внутриклеточных сигна-лов, предположительно, может стимулировать ано-мально высокую тирозинкиназную активность [18].

Указанная мутация выявляется у взрослых пациентов с ХМЛ, имеющих признаки вторичной резистент-ности к иматинибу, менее чем в 2 % случаев ХМЛ и Ph-позитивного острого лимфобластного лейкоза [19]. Мутация F359C играет роль в развитии вторич-ной резистентности как к иматинибу, так и к нилоти-нибу, с сохранением ответа на дазатиниб [20–23].

У детей число публикаций по поиску факторов, неблагоприятно влияющих на течение ХМЛ при лече-нии иматинибом, ограничено. Нет данных по частоте встречаемости и характеру мутаций гена *BCR-ABL1* у пациентов детского возраста, не отвечающих на има-тиниб. Учитывая то, что появление мутаций киназно-го домена *BCR-ABL1* влияет на результаты лечения, снижая эффективность иматиниба, изучение их у детей с ХМЛ является актуальным. В статье описан клинический случай развития вторичной резистент-ности к иматинибу у 15-летней девочки с мутацией F359C. До настоящего времени случаи выявления мутаций в киназном домене гена *BCR-ABL1*, в частно-сти F359C, у детей в доступной литературе описаны не были.

Клинический случай

Девочка Б. заболела в возрасте 15 лет, когда при плановом обследовании выявили увеличение печени и селезенки, изменения в гемограмме. После проведенного комплекса лабораторных и инструментальных методов обследования, включающих общий анализ крови, цито-логическое исследование препарата костного мозга (КМ), цитогенетическое исследование препарата КМ методами G-banding и флуоресцентной гибридизации in situ, гистологическое исследование препарата КМ, молекулярно-биологическое исследование препаратов КМ и периферической крови (ПК) методами обрат-но-транскриптазной и количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ), выставлен диагноз: ХМЛ, BCR-ABL-положительный. Согласно критериям European Leukemia Net выставле-на хроническая фаза заболевания. Назначен иматиниба мезилат — 300 мг/сут/м². Оценка ответа на терапию проводилась с использованием международных кри-териев [24]. Полный гематологический ответ (ПГО) достигнут через 1,5 мес от начала терапии, полный цитогенетический ответ (ПЦО) — через 6 мес от нача-ла лечения. Для мониторинга молекулярного ответа количественно определялся BCR-ABL1 в образцах ПК методом ПЦР-РВ: первые 3 мес терапии 1 раз в месяц, затем каждые 3 мес. При проведении исследования в качестве мишени использовались химерный онкоген BCR-ABL1 и контрольный ген ABL1 согласно стан-дартизованному протоколу, предложенному в 2003 г. в рамках Европейской программы по борьбе с раком [25]. Динамика уровня экспрессии гена BCR-ABL1 представ-лена на рис. 1.

На рисунке видно, что у нашей пациентки не было стойкого снижения уровня экспрессии онкогена. В целях коррекции терапии доза иматиниба была увеличена до

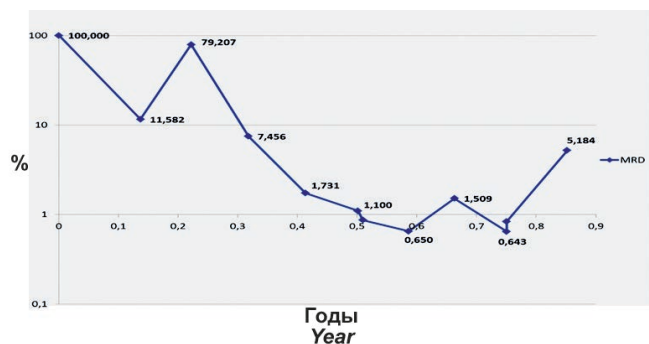


Рис. 1. Динамика уровня экспрессии гена *BCR-ABL1* (минимальная остаточная болезнь) у пациентки Б. на терапии иматинибом

Fig. 1. Dynamics of the expression level of the *BCR-ABL1* gene (minimal residual disease, MRD) in patient B. on imatinib therapy

400 мг/м², на которой отмечалась некоторая положительная динамика со снижением уровня *BCR-ABL1/ABL1* (%). Однако на 9-м месяце терапии отмечается увеличение уровня экспрессии онкогена в 6 раз по сравнению с предыдущим исследованием. Увеличение дозы иматиниба до 500 мг/м² не привело к желаемому результату, и уже через месяц у пациентки был констатирован гематологический рецидив по типу лимфоидного бластного криза, начата терапия по протоколу лечения острого лимфобластного лейкоза ALL-MB-2015 + иматиниб — 500 мг/м².

Учитывая развитие вторичной резистентности к иматинибу, пациентке были выполнены исследования образцов КМ на мутации киназного домена онкогена *BCR-ABL1* методом прямого секвенирования и дополнительные хромосомные аномалии. В результате чего выявлена мутация *BCR-ABL1* с.239T>G (F359C), приводящая к замене аминокислоты F на C в положении 359 гена *BCR-ABL1* (рис. 2) и дополнительные хромосомные аномалии в Ph-позитивных клетках: 46,XX,t(9;22)(q34;q11),del(15)(q21)[2]/46,XX,t(9;22)(q34;q11)[18].

Учитывая отсутствие на тот момент возможности перевести пациентку на дазатиниб, было принято решение провести аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) во II хронической фазе заболевания. Через 4 мес лечения по протоколу ALL-MB-2015 + иматиниб были достигнуты ПГО, ПЦО и снижение уровня экспрессии гена *BCR-ABL1* до 0,01 %. Пациентке после этапа кондиционирования

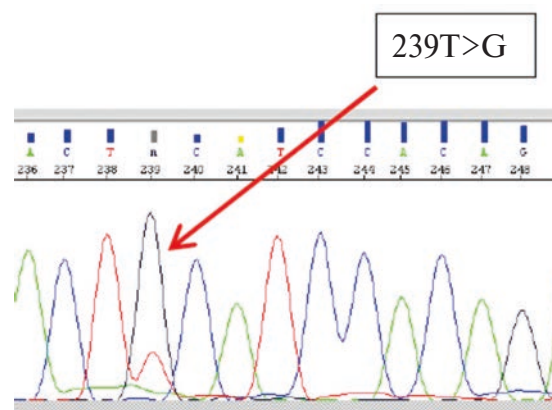


Рис. 2. Метод секвенирования транскрипта гена *BCR-ABL1* с определением мутации F359C (красной стрелкой указан участок замены нуклеотида, 239T>G)

Fig. 2. The method of sequencing the transcript of the gene *BCR-ABL1* with the definition of the F359C mutation (the red arrow indicates the nucleotide replacement region, 239T>G)

(тотальное облучение тела — 12 Гр, тиоптепа — 600 мг, эндоксан — 7200 мг, антилимфоцитарный глобулин — 2700 мг) выполнена алло-ТГСК (ПК) от неродственного совместимого донора. Через 6 мес после алло-ТГСК уровень молекулярного транскрипта снизился до предела чувствительности метода ПЦР-РВ (1 на 100 000 или $\leq 0,0001$ %). Метод прямого секвенирования подтвердил отсутствие мутации F359C. Следует отметить, что после отмены иматиниба (за 1 мес до трансплантации) ингибиторы тирозинкиназы больше пациентке не назначались. Длительность наблюдения после алло-ТГСК составила 10 мес.

Выводы

Представленный клинический случай демонстрирует неоднородность молекулярно-биологических основ начала и течения ХМЛ у детей. Появление мутаций гена *BCR-ABL1*, в частности мутации F359C, влечет за собой развитие вторичной резистентности к иматинибу.

Изучение молекулярной природы ХМЛ у детей с возможностью мониторинга минимальной остаточной болезни на фоне терапии иматинибом важно для принятия правильного и своевременного решения в отношении коррекции терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Wang X., Zheng B., Li S., Mulvihill J. J., Chen X., Liu H. Automated identification of abnormal metaphase chromosome cells for the detection of chronic myeloid leukemia using microscopic images. *J Biomed Opt* 2010;15(4):046026. doi: 10.1117/1.3476336.
- Deininger M.W., Goldman J.M., Melo J.V. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000;96(10):3343–56. PMID: 11071626.
- Suttorp S., Schulze Ph., Glauche I., Göhring G., von Neuhoff N., Metzler M., Sedlacek P., de Bont E., Balduzzi A., Lausen B., Aleinikova O., Sufliarska S., Henze G., Strauss G., Eggert A., Kremens B., Groll A.H., Berthold F., Klein C., Groß-Wieltsch U., Sykora K.W., Borkhardt A., Kulozik A.E., Schrappe M., Nowasz C., Krumbholz M., Tauer J.T., Claviez A., Harbott J., Kreipe H.H., Schlegelberger B., Thiede C. Front-line imatinib treatment in children and adolescents with chronic myeloid leukemia: results from a phase III trial. *Leukemia* 2018;32(7):1657–69. doi: 10.1038/s41375-018-0179-9.
- Baccarani M., Pileri S., Steegmann J., Muller M., Soverini S., Dreyling M.; ESMO Guidelines Working Group. Chronic myeloid leukemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii72–7. doi:10.1093/annonc/mds228.

5. Куцев С.И., Вельченко М.В. Значение анализа мутаций гена *BCR-ABL* в оптимизации таргетной терапии хронического миелолейкоза. Клиническая онкогематология 2008;1(3):190–9. ID: 11670881. [Kutsev S.I., Velchenko M.V. The role of *BCR-ABL* gene mutation analysis in the optimization of target therapy of chronic myeloid leukemia. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2008;1(3):190–9 (In Russ.).]
6. Branford S., Rudzki Z., Walsh S., Parkinson I., Grigg A., Szer J., Taylor K., Herrmann R., Seymour J.F., Arthur C., Joske D., Lynch K., Hughes T. Detection of *BCR-ABL* mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. Blood 2003;102:276–83. doi: 10.1182/blood-2002-09-2896.
7. Branford S., Rudzki Z., Walsh S., Grigg A., Arthur C., Taylor K., Herrmann R., Lynch K.P., Hughes T.P. High frequency of point mutations clustered within the adenosine triphosphate-binding region of *BCR/ABL* in patients with chronic myeloid leukemia or Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who develop imatinib (STI571) resistance. Blood 2002;99(9):3472–5. PMID: 11964322.
8. Shah N., Nicol J., Nagar B., Gorre M.E., Paquette R.L., Kuriyan J., Sawyers C.L. Multiple BCR-ABL kinase domain mutations confer polyclonal resistance to the tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) in chronic phase and blast crisis chronic myeloid leukemia. Cancer Cell 2002;2:117–25. PMID: 12204532.
9. Gambacorti-Passerini C., Gunby R., Piazza R., Galiotta A., Rostagno R., Scapozza L. Molecular mechanisms of resistance to imatinib in Philadelphia chromosome-positive leukaemias. Lancet Oncol 2003;4:75–85. PMID: 12573349.
10. Shah N., Sawyers C. Mechanisms of resistance to STI571 in Philadelphia chromosome-associated leukemias. Oncogene 2003;22:7389–95. doi:10.1038/sj.onc.1206942.
11. Al-Ali H., Heinrich M., Lange T., Krahl R., Mueller M., Müller C., Niederwieser D., Druker B.J., Deininger M.W. High incidence of *BCR-ABL* kinase domain mutations and absence of mutations of the PDGFR and KIT activation loops in CML patients with secondary resistance to imatinib. Hematol J 2004;5(1):55–60. doi: 10.1038/sj.thj.6200319.
12. Hochhaus A., La Rosee P. Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: strategies to avoid and overcome resistance. Leukemia 2004;18:1321–31. doi: 10.1038/sj.leu.2403426.
13. Soverini S., Colarossi S., Gnani A., Rosti G., Castagnetti F., Poerio A., Iacobucci I., Amabile M., Abruzzese E., Orlandi E., Radaelli F., Ciccone F., Tiribelli M., di Lorenzo R., Caracciolo C., Izzo B., Pane F., Saglio G., Baccarani M., Martinelli G. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia positive patients: by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. Clin Cancer Res 2006;12(24):7374–9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1516.
14. Deininger M.W. Optimizing therapy of chronic myeloid leukemia. Exp Hematol 2007;35:144–54. PMID: 17379100.
15. Baccarani M., Saglio G., Goldman J., Hochhaus A., Simonsson B., Appelbaum F., Apperley J., Cervantes F., Cortes J., Deininger M., Gratwohl A., Guilhot F., Horowitz M., Hughes T., Kantarjian H., Larson R., Niederwieser D., Silver R., Hehlmann R. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2006;108:1809–20. doi: 10.1182/blood-2006-02-005686.
16. Gorre M.E., Mohammed M., Ellwood K., Hsu N., Paquette R., Rao P.N., Sawyers C.L. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by *BCR-ABL* gene mutation or amplification. Science 2001;293:876–80. doi: 10.1126/science.1062538.
17. Чельшева Е.Ю., Шухов О.А., Лазарева О.В., Туркина А.Г. Мутации киназного домена гена *BCR-ABL* при хроническом миелолейкозе. Клиническая онкогематология 2012;5(1):13–21. [Chelysheva E.Yu., Shukhov O.A., Lazareva O.V., Turkina A.G. Mutations in the kinase domain of the *BCR-ABL* gene in chronic myeloid leukemia. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2012;5(1):13–21. (In Russ.).]
18. Hughes T., Deininger M., Hochhaus A., Branford S., Radich J., Kaeda J., Baccarani M., Cortes J., Cross N.C., Druker B.J., Gabert J., Grimwade D., Hehlmann R., Kamel-Reid S., Lipton J.H., Longtine J., Martinelli G., Saglio G., Soverini S., Stock W., Goldman J.M. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: Review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting *BCR-ABL* transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. Blood 2006;108:28–37. doi: 10.1182/blood-2006-01-0092.
19. Hochhaus A., Saglio G., Larson R.A., Kim D.W., Etienne G., Rosti G., De Souza C., Kurokawa M., Kalaycio M.E., Hoenekopp A., Fan X., Shou Y., Kantarjian H.M., Hughes T.P. Nilotinib is associated with a reduced incidence of *BCR-ABL* mutations vs imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. Blood 2013;121:3703–8. doi:10.1182/blood-2012-04-423418.
20. Hochhaus A., Baccarani M., Deininger M., Apperley J.F., Lipton J.H., Goldberg S.L., Corm S., Shah N.P., Cervantes F., Silver R.T., Niederwieser D., Stone R.M., Dombret H., Larson R.A., Roy L., Hughes T., Müller M.C., Ezzeddine R., Countouriotis A.M., Kantarjian H.M. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. Leukemia 2008;22:1200–6. doi: 10.1038/leu.2008.84.
21. Mauro M.J., Baccarani M., Cervantes F., Lipton J.H., Matloub Y., Sinha R., Stone R.M. Dasatinib 2-year efficacy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia (CML-CP) with resistance or intolerance to imatinib (START-C). J Clin Oncol 2008;26:abstr. 7009. doi:10.1200/jco.2008.26.15.
22. Yap E., Tumian N.R., Azma R.Z., Sharifah N.A., Salwati S., Hamidah N.H., Elias M.H., Wong C.L. Primary imatinib resistance in chronic myeloid leukemia patients in a developing country: *BCR-ABL* kinase domain mutations or BCR-ABL independent mechanisms? Malaysian J Pathol 2017;39(2):107–13. PMID: 28866691.
23. Baccarani M., Cortes J., Pane F., Niederwieser D., Saglio G., Apperley J., Cervantes F., Deininger M., Gratwohl A., Guilhot F., Hochhaus A., Horowitz M., Hughes T., Kantarjian H., Larson R., Radich J., Simonsson B., Silver R.T., Goldman J., Hehlmann R. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net. J Clin Oncol 2009;27(35):6041–51. doi:10.1200/JCO.2009.25.0779.
24. Gabert J., Beillard E., van der Velden V.H.J., Grimwade D., Pallisgaard N., Barbany G., Cazzaniga G., Cayuela J.M., Cavé H., Pane F., Aerts J.L., De Micheli D., Thirion X., Pradel V., González M., Viehmann S., Malec M., Saglio G., van Dongen J.J. Standardization and quality control studies of ‘real-time’ quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia. A Europe Against Cancer Program. Leukemia 2003;17:2318–57. doi:10.1038/sj.leu.2403135.
25. Guilhot F., Apperley J., Kim D.W., Bullorsky E.O., Baccarani M., Roboz G.J., Amadori S., de Souza C.A., Lipton J.H., Hochhaus A., Heim D., Larson R.A., Branford S., Muller M.C., Agarwal P., Gollerkeri A., Talpaz M. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. Blood 2007;109:4143–50. doi: 10.1182/blood-2006-09-046839.

Случай врожденного адренокортикального рака

Л.Р. Карасева^{1,2}, Л.П. Привалова¹, Е.Г. Новопольцева², В.В. Радовский¹

¹ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница»; Россия, 603136, Нижний Новгород, ул. Ванеева, 211;

²ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Контактные данные: Лариса Романовна Карасева chardimova@yandex.ru

В статье представлено уникальное клиническое наблюдение адренокортикального рака (АКР) у новорожденного ребенка, мать которого страдала рецидивирующей формой фибросаркомы верхней челюсти и имелаотягощенный акушерский и гинекологический анамнез, но не была обследована врачом-генетиком. Осложнениями АКР у представленного пациента были вторичная гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выходных трактов обоих желудочков, синдром Иценко—Кушинга. Несмотря на проведенное по жизненным показаниям хирургическое лечение (туморадреналэктомия справа при гормональной поддержке солу-кортефом), ребенок погиб при прогрессировании полиорганной недостаточности и сепсиса.

Ключевые слова: адренокортикальный рак, новорожденный, синдром Иценко—Кушинга, гипертрофическая кардиомиопатия, нейробластома, сепсис, полиорганная недостаточность

Для цитирования: Карасева Л.Р., Привалова Л.П., Новопольцева Е.Г., Радовский В.В. Случай врожденного адренокортикального рака. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(2):76–9.

Case of congenital adrenocortical cancer

L.R. Karaseva^{1,2}, L.P. Privalova¹, E.G. Novopoltseva², V.V. Radovsky¹

¹Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital; 211 Vaneeva St., Nizhny Novgorod, 603136, Russia; ²Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia

The article presents a unique clinical observation of adrenocortical cancer (ACC) in a newborn baby, whose mother suffered from a recurrent form of maxillary fibrosarcoma and had a burdened obstetric and gynecological history, but was not examined by a geneticist. Complications of ACC in the presented patient were secondary hypertrophic cardiomyopathy with obstruction of the exit paths of both ventricles, Itsenko—Cushing syndrome. Despite the surgical treatment carried out according to vital indications (tumoradnectomy on the right with hormonal support with a Solu-Cortef), the child died during the progression of multiple organ failure and sepsis.

Key words: adrenocortical cancer, newborn, Itsenko—Cushing syndrome, hypertrophic cardiomyopathy, neuroblastoma, sepsis, multiple organ failure

For citation: Karaseva L.R., Privalova L.P., Novopoltseva E.G., Radovsky V.V. Case of congenital adrenocortical cancer. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(2):76–9.

Информация об авторах

Л.Р. Карасева: к.м.н., врач онкологического отделения НОДКБ, доцент кафедры детской хирургии ПИМУ, e-mail: chardimova@yandex.ru

Л.П. Привалова: заведующая онкологическим отделением НОДКБ, e-mail: doprival@mail.ru

Е.Г. Новопольцева: д.м.н., доцент, профессор кафедры педиатрии ПИМУ, e-mail: eknovopol@mail.ru

В.В. Радовский: врач патологоанатомического отделения НОДКБ, e-mail: info@nodkb.ru

Information about the authors

L.R. Karaseva: Cand. of Sci. (Med.), Physician of Oncology Department Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, Docent Department of Pediatric Surgery of the Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: chardimova@yandex.ru

L.P. Privalova: Head of Oncology Department Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: doprival@mail.ru

E.G. Novopoltseva: Dr. of Sci. (Med.), Docent, Professor of Department of Pediatrics Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: eknovopol@mail.ru

V.V. Radovsky: Physician of Pathoanatomical Department Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: info@nodkb.ru

Вклад авторов

Л.Р. Карасева: разработка дизайна статьи, написание текста рукописи, составление резюме, подготовка иллюстративного материала, хирургическое сопровождение пациента, описание клинического случая, подготовка списка литературы

Л.П. Привалова: хирургическое сопровождение пациента, анализ полученных данных

Е.Г. Новопольцева: научная редакция статьи, литературное редактирование

В.В. Радовский: предоставление гистологических рисунков и их описание

Authors' contributions

L.R. Karaseva: design development of the article, writing the text of the manuscript, composing a resume, preparing illustrative material, surgical support for the patient, describing a clinical case, preparation of a list of references

L.P. Privalova: surgical support of the patient, analysis of the data

E.G. Novopoltseva: scientific editing of the article, literary editing

V.V. Radovsky: providing histological drawings and their description

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Благодарность. Авторы выражают благодарность врачебному и административному коллективу ГБУЗ НО «НОДКБ» и доценту кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, к.м.н. Людмиле Глебовне Шиповой за содействие в организации и проведении научных исследований, результаты которых упомянуты в данной статье.

Gratitude. The authors are grateful to the medical and administrative team of the Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital and the associate professor of the Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Cand. of Sci. (Med.) Lyudmila Glebovna Shipova for assistance in organizing and conducting research, the results of which are mentioned in this article.

Введение

Адренокортикальный рак (АКР) у взрослых является очень редким заболеванием и, по данным зарубежной статистики, его доля составляет 0,04–0,2 % при ежегодной заболеваемости 0,5–5 случаев на 100 000 населения [1]. Известен ряд наследственных синдромов (Ли–Фраумени, Гарднера, множественных эндокринных неоплазий 1-го типа), сочетающихся с АКР [2]. У детей частота рака коры надпочечников составляет приблизительно 0,5 % всех злокачественных опухолей. В анализе отечественных литературных источников случаев врожденного АКР нам не встретилось [3]. Самыми маленькими по возрасту из представленных в отечественной литературе пациентов были дети 4 и 6 месяцев с синдромом Кушинга на фоне аденомы надпочечника [4, 5]. Нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы (кардиомиопатии) у них не описано. АКР в дебюте своего развития имеет большую диагностическую сложность, так как в основном у детей периода новорожденности и раннего возраста встречаются эмбриональные нейрогенные опухоли с поражением надпочечника. Актуальной является проблема сердечно-сосудистых осложнений при АКР, которые могут существенно усугублять прогноз при проведении хирургической коррекции. В данной статье представлен клинический случай врожденного АКР, осложнившегося вторичной обструктивной кардиомиопатией, синдромом Иценко–Кушинга у новорожденного ребенка, мать которого имела отягощенный акушерский, гинекологический и онкологический анамнез.

Клинический случай

В клинике ПИМУ на базе ГБУЗ НО «НОДКБ» наблюдался новорожденный, дата рождения 01.10.2018, с диагнозом: АКР правого надпочечника.

У матери больного выявлен отягощенный онкологический, акушерский и гинекологический анамнез: перенесла 9 оперативных вмешательств по поводу мягкотканной опухоли челюсти (фибросаркомы), нечувствительной к химиолучевой терапии, по поводу эндокринного бесплодия длительно получала гормональную терапию. У других членов семьи онкозаболеваний не выявлено, 2 больны сахарным диабетом 2-го типа. Данная беременность – 2-я (1-я была прервана из-за рецидива онкозаболевания), наступила в возрасте 36 лет, протекала на фоне хронической плацентарной недостаточности, артериальной гипертензии, постоперационной гипотиреоза, обострения герпеса на 20-й и 34-й неделях. Ультразвуковая диагностика плода пороков развития не выявила. Роды на 34-й неделе путем кесарева сечения, с зелеными околоплодными водами.

С момента рождения у ребенка отмечалась выраженная отечность мягких тканей, мышечная гипотония и гипорефлексия, синдром короткой шеи и увеличение размеров живота. С рождения пациент получал допамин, парентеральное питание, антибактериальную, противогрибковую и инфузионную терапию. В возрасте 7 суток выполнены ультразвуковое исследование (УЗИ) и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с внутривенным контрастированием брюшной полости и забрюшинного пространства, которые выявили опухоль правого надпочечника солидной структуры размерами 42 × 29 × 40 мм (рис. 1). Нейронспецифическая енолаза крови составила 16,3 нг/мл. По результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) обнаружена гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выходных отделов обоих желудочков и недостаточностью кровообращения 2А, перикардит. В крови выявлен высокий титр антител к аспергиллам. Пациент консультирован врачом-кардиохирургом, сделано заключение, что хирургическая коррекция врожденной гипертрофической кардиомиопатии не может быть выполнена, онкологическая операция возможна только по жизненным показаниям с высоким анестезиологическим риском. Несмотря на проводимую антибактериальную, противогрибковую и кардиотоническую терапию, состояние больного постепенно ухудшалось, признаков вирилизации не было, но появился и нарастал синдром Кушинга, не исключая

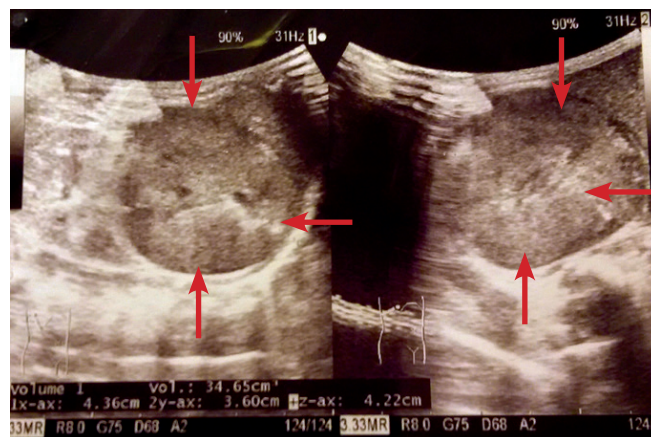


Рис. 1. УЗИ новообразования правого надпочечника
Fig. 1. Ultrasound of the tumor of the right adrenal gland

лось присоединение правосторонней пневмонии. Обнаружено повышение уровня кортизола крови до 59,8 мкг/дл и дегидроэпиандростерона сульфата до 721,2 мкг/дл при стабильном уровне нейронспецифической енолазы до 19 нг/мл, что подтверждало картину АКР.

По жизненным показаниям на фоне проведения заместительной терапии солугекортом выполнена срединная лапаротомия, туморадреналэктомия справа (рис. 2). Гистологически и по результатам иммуногистохимического исследования подтвержден АКР правого надпочечника с обширными некрозами (рис. 3). После операции продолжено интенсивное лечение: введение солугекорта, искусственная вентиляция легких, антибактериальная, противогрибковая терапия, введение пентаглобина, β -адреноблокаторов, мочегонных, но прогрессировал парез кишечника, полисерозит, миоперикардит, присоединился синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Отмечалось нарастание уровня прокальцитонина в динамике. На 5-е сутки после оперативного вмешательства при прогрессировании полиорганной недостаточности пациент погиб. На вскрытии подтверждены септикопиемический вариант сепсиса, вторичная гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выходных трактов обоих желудочков (рис. 4).

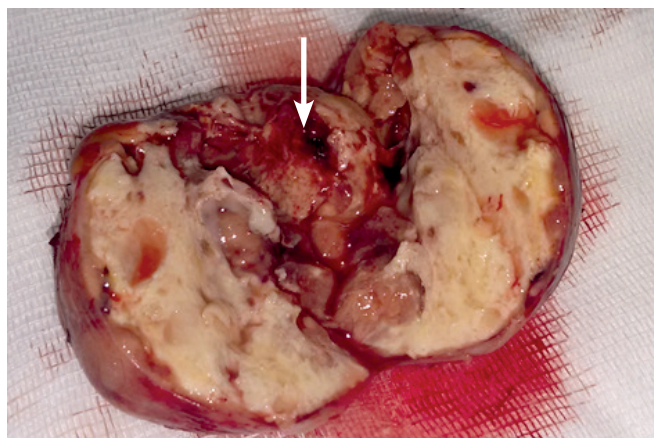


Рис. 2. Макропрепарат удаленной опухоли (стрелкой отмечена зона некроза)

Fig. 2. Macrodrug of the removed tumor (the zone of a necrosis is noted)

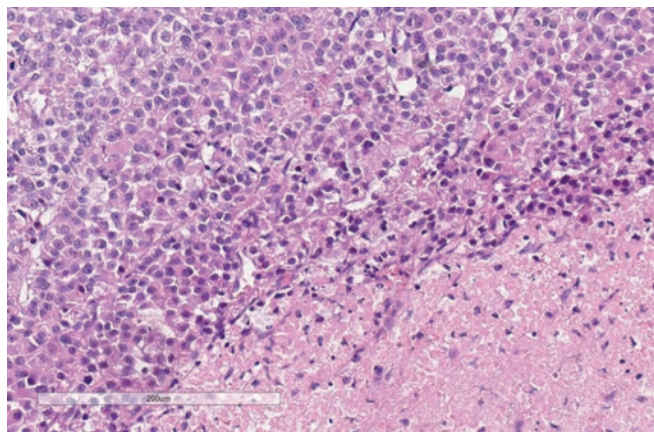


Рис. 3. Гистологическая картина АКР (окраска гематоксилином и эозином)

Fig. 3. Histological picture of ACC (colored with hematoxylin and eosin)

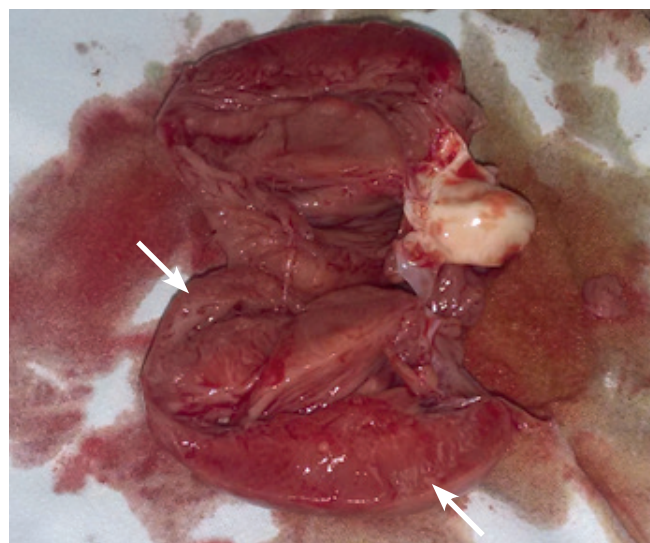


Рис. 4. Признаки обструктивной миокардиопатии на аутопсии. Масса сердца — 48 г. Толщина стенки левого желудочка — 1,2 см, правого — 0,6 см, межжелудочковой перегородки — 1,6 см

Fig. 4. Signs of obstructive myocardiopathy at autopsy. Heart mass — 48 g. The wall thickness of the left ventricle — 1.2 cm, right — 0.6 cm, interventricular septum — 1.6 cm

Обсуждение

В нашем наблюдении мы впервые столкнулись с АКР у новорожденного. Нельзя исключить, что наличие у его матери рецидивирующего онкозаболевания, хронических очагов инфекции и эндокринного бесплодия с длительной гормональной коррекцией, вторичного иммунодефицитного состояния могло спровоцировать грубые нарушения эмбриогенеза. Хотя в зарубежной литературе описана только взаимосвязь между возникновением АКР у женщин, длительно принимавших оральные контрацептивы, и мужчин-курильщиков [6]. Следует отметить, что мать пациента, имея рецидивирующую фибросаркому, ни разу не была консультирована врачом-генетиком. Тем не менее нельзя исключить наличие у нее и у ребенка неуточненного генетически обусловленного мультиопухолевого синдрома (Ли–Фраумени, Туркота). Известно, что при изучении этиологии семейного полиорганного ракового синдрома Ли–Фраумени обнаружена его ассоциация с герминальной (наследуемой) мутацией гена *TP53* [7, 8]. Но анализа ДНК гена *TP53* в данном клиническом случае на этапе подготовки к беременности и родам не выполнено.

Мы впервые наблюдали осложнения врожденного гиперкортицизма в виде прогрессирующей гипертрофической кардиомиопатии с обструкцией выходных отделов обоих желудочков и недостаточностью кровообращения и перикардитом. По данным ЭхоКГ у ребенка обнаружена выраженная гипертрофия межжелудочковой перегородки с толщиной до 11/7 мм (норма — до 6 мм), задней стенки левого желудочка до 7 мм (норма — до 5 мм). Градиент давления на выводном отделе левого желудочка составлял 14 мм рт. ст., правого желудочка — 19 мм рт. ст.

На аутопсии сердце полнокровно, выражен интерстициальный отек, кардиомиоциты гипертрофированы и с потерей исчерченности. Толщина стенки левого желудочка – 1,2 см, правого желудочка – 0,6 см, межжелудочковой перегородки – 1,6 см. Следовательно, АКР возник и прогрессировал внутриутробно, а его гормональная активность была причиной гиперкортицизма у плода и артериальной гипертензии у матери. Заслуживает внимания тот факт, что заключения УЗИ на различных сроках беременности, представленные матерью, вообще не отражали никаких отклонений в развитии плода. Учитывая бесспорную редкость АКР у детей, изначально при поступлении данного пациента весь диагностический поиск был направлен на выявление врожденной нейробластомы, и только особенности гормонального профиля крови, появление и прогрессирование синдрома Кушинга, артериальной гипертензии, кардиомиопатии позволило верифицировать диагноз. Несмотря на то, что операция туморадреналэктомии при АКР была предложена О.В. Николаевым еще в 1946 г., и в настоящее время является рутинной [3], в данном клиническом случае она не привела к выздоровлению больного. При поступлении и в динамике ребенку проводился микробный мониторинг, при этом в исследуемых образцах крови постоянно, несмотря на противогрибковую, антибактериальную терапию и инфузии иммуноглобулина, определялись антитела иммуноглобулина G к аспергиллам, а в посевах из носа и в кале – *Klebsiella pneumoniae*. Таким образом, прогрессирующая полиорганная недостаточность, вторичный иммунодефицит и сепсис стали причиной летального исхода. При анализе гистологической картины удаленной опухоли

у новорожденного обращало на себя внимание огромное количество некрозов и отсутствие выраженного клеточного полиморфизма, характерного для взрослых форм АКР.

Заключение

Нельзя исключить зависимости между приемом матерью гормональных препаратов до и во время беременности и возникновением врожденного АКР у плода. Вероятно, усугубило ситуацию наличие у матери гипоиммунного состояния за счет рецидивирующего онкозаболевания (возможно, обусловленного герминальными мутациями гена *TP53*) и хронических очагов инфекции. Следовательно, при планировании беременности женщинам с отягощенным онкологическим личным и семейным анамнезом показано обследование на носительство мутаций в гене *TP53*, т. е. исключение синдрома Ли–Фраумени. Врожденная гормонально-активная форма АКР в сочетании с клиникой гипертрофической кардиомиопатии и внутриутробной инфекцией является фатальной и, с одной стороны, требует разработки дополнительных мероприятий по профилактике и раннему выявлению пороков развития плода, а с другой стороны, привлечения специалистов различного профиля (кардиологов, эндокринологов, неонатологов, реаниматологов). На базе кафедры детской хирургии ПИМУ введен курс лекций по детской онкологии для студентов не только педиатрического, но и лечебного факультета в рамках повышения онкологической настороженности у врачей различных специальностей (педиатров, неонатологов, акушеров-гинекологов, репродуктологов, врачей функциональной диагностики).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Schteingart D.E., Doherty G.M., Gauger P.G., Giordano T.J., Hammer G.D., Korobkin M., Worden F.P. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer* 2005;12(3):667–80. doi: 10.1677/erc.1.01029.
2. Шароев Т.А., Иванова Н.М., Бондаренко С.Б. Рак коры надпочечников у детей. *Онкопедиатрия* 2015;2(1):16–25. [Sharoyev T.A., Ivanova N.M., Bondarenko S.B. The role of radiological methods of diagnosis in providing venous access. *Onkopediatriya = Oncopediatria* 2015;2(1):16–25. (In Russ.).]
3. Жуковский М.А. Детская эндокринология. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1995. С. 294. [Zhukovsky M.A. Pediatric endocrinology. A guide for doctors. M.: Medicine, 1995. P. 294. (In Russ.).]
4. Гаврилова А.Е. Адренкортикальный рак левого надпочечника. Состояние после адреналэктомии слева от 07.04.10. Синдром Кушинга. АКТГ-независимый гиперкортицизм. РГМУ им. Н.И. Пирогова. М., 2011. С. 22. [Gavrilova A.E. Adrenocortical cancer of the left adrenal gland. Condition after adrenalectomy to the left of 04.07.10. Cushing's syndrome. ACTH-independent hypercorticism. RSMU them N.I. Pirogov. M., 2011. P. 22. (In Russ.).]
5. Карева М.А., Макажан Н.В., Орлова Е.М., Поддубный И.В., Петеркова В.А. Синдром Кушинга у ребенка первого года жизни. Проблемы эндокринологии 2017;63(2):92–7. [Kareva M.A., Makazan N.V., Orlova E.M., Poddubny I.V., Peterkova V.A. Cushing's syndrome in an infant. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology* 2017;63(2):92–7. (In Russ.).]
6. Hsing A.W., Nam J.M., Co Chien H.T., McLaughlin J.K., Fraumeni J.F. Jr. Risk factors for adrenal cancer: an exploratory study. *Int J Cancer* 1996;65(4):432–6. doi: 10.1002/(SICI)1097-0215(19960208)65:4<432::AID-IJC6>3.0.CO;2-Y.
7. Козлова В.М., Валиев Т.Т., Казубская Т.П., Ковалёва Я.В., Лукьянова Е.Н., Стрельников В.В., Поспехова Н.И., Михайлова С.Н., Заева Г.Е., Любченко Л.Н. Клинические случаи синдрома Ли–Фраумени в детской онкологической практике. *Онкопедиатрия* 2016;3(3):207–13. [Kozlova V.M., Valiev T.T., Kazubskaya T.P., Kovaleva Ya.V., Lukyanova E.N., Strelnikov V.V., Pospekhova N.I., Mikhailova S.N., Zayeva G.E., Lyubchenko L.N. Li–Fraumeni syndrome: clinical cases in pediatric oncology practice. *Onkopediatriya = Oncopediatria* 2015;3(3):207–13. (In Russ.).]
8. Казубская Т.П., Белев Н.Ф., Козлова В.М., Тамразов Р.И., Филиппова М.Г., Ермилова В.Д., Трофимов Е.И., Кондратьева Т.Т. Наследственные синдромы, ассоциированные с полипами и развитием злокачественных опухолей у детей. *Онкопедиатрия*. 2015; 2(4):384–95. [Kazubskaya T.P., Belev N.F., Kozlova V.M., Tamrazov R.I., Filippova M.G., Ermilova V.D., Trofimov E.I., Kondratieva T.T. The hereditary syndromes associated with polyps and development of malignant tumours in children. *Onkopediatriya = Oncopediatria* 2015;2(4):384–95. (In Russ.).]



Уважаемые коллеги!

По результатам выхода рубрики в редакцию поступают вопросы, ответы на которые мы начинаем публиковать. В этом выпуске мы отвечаем на один из самых актуальных вопросов – о работе с цитостатиками.

Представляю вашему вниманию цикл статей на тему «Порядок безопасной работы, надлежащего разведения, хранения и применения противоопухолевых и иммунобиологических препаратов».

О.В. Пименова,
главная медицинская сестра
НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2019-6-2-80-81>



Стандартизация работы с противоопухолевыми и иммунобиологическими препаратами

Д.В. Литвинов, Н.В. Мякова, Ю.А. Шифрин, О.В. Пименова
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Контактные данные: Ольга Владимировна Пименова olga.pimenova@fccho-moscow.ru

Standardization of work with antineoplastic and immunobiological preparations

D.V. Litvinov, N.V. Myakova, Yu.A. Shifrin, O.V. Pimenova

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

В ближайших номерах журнала на страницах нашей рубрики мы рассмотрим следующие разделы.

1. Стандартизация работы с противоопухолевыми и иммунобиологическими препаратами.
2. Контроль техники разведения и применения противоопухолевых и иммунобиологических препаратов.
3. Правила безопасного обращения с противоопухолевыми и иммунобиологическими препаратами.
4. Действия в случае аварийной ситуации при

работе с противоопухолевыми и иммунобиологическими препаратами.

Сегодня речь пойдет о стандартизации работы с противоопухолевыми и иммунобиологическими препаратами

Все материалы представлены в формате таблиц с описанием шагов, действий и ответственного сотрудника.

Жду ваши вопросы, комментарии, предложения, пожелания, темы для будущего обсуждения.

Шаг	Действия	Ответственный
1. Оформление требования-накладной на противоопухолевый или иммунобиологический препарат	Накануне дня введения (не позднее, чем за 2 дня) противоопухолевого и иммунобиологического препарата старшая медицинская сестра отделения по назначению лечащего врача заполняет требование-накладную в аптеку согласовывает с руководителем подразделения и получает препарат из аптеки В случае отсутствия необходимого препарата или его необходимого количества сотрудник аптеки обязан сообщить эту информацию старшей медицинской сестре подразделения сразу после получения требования-накладной на согласование	Старшая медицинская сестра отделения, лечащий врач, заведующий отделением, сотрудники аптеки Сотрудники аптеки
2. Заполнение суточного листа врачебных назначений	В листе назначения указывают: ФИО пациента; его актуальные массу, рост, площадь поверхности тела, возраст, № палаты; № истории болезни; дату и время назначения противоопухолевого или иммунобиологического препарата; наименование препарата, дозу, растворитель, объем растворителя, скорость и способ введения, время продолжительности инфузии. В листе назначений указываются: - ФИО и подпись врача, назначившего препарат (обязательно); - ФИО и подпись медицинской сестры (обязательно). Назначение заполняется в печатном виде/разборчивым почерком	Лечащий врач
3. Проверка наличия противоопухолевого или иммунобиологического препарата в отделении	Медицинская процедурная сестра (дежурная медицинская сестра) подразделения проверяет, соответствует ли количество или объем требуемых препаратов в процедурном кабинете с листом (листами) врачебных назначений: - наименование препарата; - доза (суммарное количество препарата); - срок годности. Некоторые противоопухолевые и иммунобиологические препараты производятся различными фармацевтическими компаниями, следовательно, нужно помнить о возможных вариациях формы выпуска (название препарата, концентрация, условия хранения). В случае отсутствия необходимого лекарственного препарата медицинская сестра обязана доложить лечащему/дежурному врачу, старшей медицинской сестре отделения эту информацию сразу же после обнаружения нехватки препарата или до 14.00 текущего дня, если препарат назначен на вечернее время	Медицинская процедурная сестра (дежурная медицинская сестра) отделения
4а. Приготовление противоопухолевого или иммунобиологического препарата	В назначенное время медицинская процедурная сестра или дежурная медицинская сестра отделения, используя необходимый расходный материал, применяемый для приготовления противоопухолевого или иммунобиологического препарата, а также средства индивидуальной защиты (одноразовый халат/фартук, стерильные перчатки для приготовления растворов, маску, защитные очки) готовит в вытяжном шкафу необходимый раствор противоопухолевого или иммунобиологического препарата в присутствии лечащего (дежурного) врача. Медсестра, лечащий врач (дежурный врач) делают запись в журнале разведения противоопухолевого и иммунобиологического препарата. Запрещено вводить противоопухолевый или иммунобиологический препарат без его проверки вторым лицом!!!	Медицинская процедурная сестра, медицинская сестра отделения (дежурная), лечащий врач (дежурный врач)
4б. Во избежание ошибок необходимо соблюдать требования лекарственной безопасности	При приготовлении необходимо: • проверить надпись на этикетке упаковки, когда она берется из места хранения лекарственных препаратов; • проверить срок годности препарата и условия хранения; • уточнить в инструкции требуемый растворитель для препарата; • проверить надпись на ампуле (флаконе) перед тем, как набрать препарат в шприц; • проверить дозировку противоопухолевого или иммунобиологического препарата и растворителя в листе врачебных назначений; • спросить у врача, если не уверен в записи и(или) в разведении лекарственного препарата! • маркировка шприца (флаконов, пакетов) с лекарственным препаратом должна содержать следующие сведения: ФИО пациента, название препарата, способ и время введения; • маркировка должна быть ясная и четкая, нанесенная таким способом, чтобы записи нельзя было стереть; • категорически запрещено набирать в лоток шприцы с инъекционными растворами для разных пациентов одновременно!!!	Медицинская процедурная сестра, медицинская сестра отделения (дежурная)
5. Проведение манипуляций	Идентификация пациента (с родителем)! Перед процедурой необходимо: • обеспечить возможность вызова врача; • подготовить противошоковую укладку и кислородный доступ в палате пациента; • необходимо присутствие врача/медицинской сестры при начале введения препарата (минимум 15 мин); • организовать присутствие 3-го лица (ухаживающего) на весь период введения препарата После идентификации пациента выполнить введение противоопухолевого или иммунобиологического препарата	Медицинская сестра отделения Медицинская сестра отделения
6. Фиксация назначения в суточном листе врачебных назначений	Выполнив манипуляцию, медсестра делает запись в листе назначений о его выполнении с указанием времени начала и окончания введения препарата	Лечащий (дежурный) врач, медицинская сестра отделения
7. Окончание манипуляции	После окончания внутривенного введения противоопухолевого или иммунобиологического препарата медсестра выполняет введение небольшого объема физиологического раствора («промывает») и отключает систему. Флаконы, ампулы из-под препаратов, шприцы для разведения/инъекций, системы для внутривенных вливаний герметично закрытые «комби-стоппером», перчатки, халаты, маска собираются в герметичные контейнеры, промаркированные надписью: «Отходы. Класс Г»	Медицинская сестра отделения

ОТ РЕДАКЦИИ



Мы продолжаем публикацию в рубрике «Те, кто сильнее нас» рекомендаций для детей, излеченных от злокачественных новообразований (переводимых согласно тандемному договору с Детским исследовательским госпиталем Святого Иуды (США) и по специальному разрешению авторов). В этом номере речь пойдет о поздних эффектах со стороны эндокринной системы. Ведущая раздела по публикации данных рекомендаций – ученый секретарь Института управления и трансляционной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева к.м.н. **Гузель Маратовна Муфтахова**. Экспертами выступают ведущие специалисты Центра по конкретным направлениям.



Елена Юрьевна Ильина – врач-детский эндокринолог консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В 2002 г. окончила ММА им. И.М. Сеченова по специальности «лечебное дело». С 2002 по 2012 г. проходила обучение в клинической ординатуре по специальности «эндокринология (педиатрия)» в ФГУ «Эндокринологический научный центр», в аспирантуре – на кафедре эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. В 2012 г. защитила кандидатскую диссертацию по специальности «эндокринология» с присвоением ученой степени кандидата медицинских наук. Сфера научных интересов: нейроэндокринология, патология полового развития, заболевания щитовидной железы, патология кальциево-фосфорного обмена (остеопороз), сахарный диабет и ожирение.

Е.Ю. Ильина является автором 17 научных публикаций в отечественных и зарубежных изданиях, регулярно принимает участие в международных конференциях (ESPE). Имеет сертификаты по общей и детской эндокринологии.

«Комплексная терапия онкологических заболеваний связана с достаточно высоким риском развития эндокринных нарушений. В результате краниального облучения развивается недостаточность гормонов гипофиза, самым частым при этом является дефицит гормона роста. Краниоспинальное облучение и химиотерапия приводят к нарушению функции периферических желез эндокринной системы (щитовидная железа, гонады), а также к снижению минеральной плотности костной ткани (остеопения и остеопороз). Все дети, получившие лечение по поводу онкологического заболевания, должны наблюдаться врачом-эндокринологом в целях своевременного выявления и коррекции эндокринных нарушений».

Поздние эффекты со стороны эндокринной системы*

Авторы перевода: Г.М. Муфтахова, Е.Ю. Ильина

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

Данная работа посвящена анализу проблем, связанных с состоянием эндокринной системы у пациентов, переживших злокачественное новообразование в детском возрасте. Рассмотрены основные заболевания и патологические состояния, которые могут развиваться в данной популяции. Описаны риски развития патологических изменений со стороны эндокринной системы, лечение и профилактика. Отдельно проанализированы вопросы гипопитуитаризма, надпочечниковой недостаточности, гиперпролактинемии, дефицита гормона роста, нарушения функций щитовидной железы, раннего полового созревания.

Ключевые слова: эндокринная система, дети, злокачественное новообразование, гипопитуитаризм, надпочечниковая недостаточность, гиперпролактинемия, дефицит гормона роста, нарушение функции щитовидной железы, раннее половое созревание

Late effects of antitumor treatment on the endocrine system*

The authors of the translation: G.M. Muftakhova, E.Yu. Ilyina

This article is devoted to the analysis of problems associated with the state of the endocrine system in patients who have undergone a malignant neoplasm in childhood. The main diseases and pathological conditions that can develop in this population are considered. The risks of the development of pathological changes on the part of the endocrine system, treatment and prevention are described. Separately analyzed the issue of hypopituitarism, adrenal insufficiency, hyperprolactinemia, growth hormone deficiency, impaired thyroid function, early puberty.

Key words: endocrine system, children, malignant neoplasm, hypopituitarism, adrenal insufficiency, hyperprolactinemia, growth hormone deficiency, thyroid dysfunction, early puberty

Нарушения эндокринной системы после лечения онкологического заболевания в детстве: гипопитуитаризм

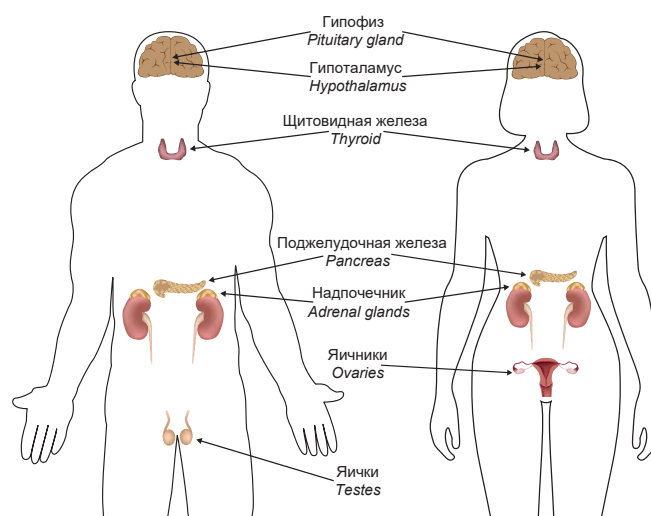
У части пациентов, проходивших лечение злокачественного новообразования (ЗНО) в детстве, вследствие изменения функционирования сложной системы желез, известной как эндокринная система, могут развиваться нарушения эндокринной системы (гормональные нарушения).

Что такое эндокринная система?

Эндокринная система представляет собой группу желез, которые регулируют множество функций организма, в том числе рост, половое созревание, углеводный, жировой и фосфорно-кальциевый обмен. Железы эндокринной системы включают гипоталамус, гипофиз, щитовидную железу (ЩЖ), надпочечник, поджелудочную железу, яичники (у женщин) и яички (у мужчин). Гипоталамус и гипофиз играют решающую роль, так как они контролируют функцию других желез эндокринной системы. К сожалению, некоторые виды лечения детского рака могут повредить эндокринную систему, что может привести к различным эндокринным (гормональным) нарушениям.

Что такое гормоны?

Гормоны представляют собой химические вещества, которые переносят информацию по кровотоку из желез эндокринной системы в клетки организма и регулируют обмен веществ и физиологические функции.



Что такое гипопитуитаризм?

Гипопитуитаризм — эндокринное заболевание, при котором снижается секреция 1 или более гормонов гипофиза.

Гормоны гипофиза включают:

- **соматотропный гормон (СТГ)** — способствует росту костей в длину, росту внутренних органов, развитию мышечной ткани, оказывает влияние на углеводный и жировой обмен, работу сердца и кровеносных сосудов, укрепляет костную ткань;
- **адренокортикотропный гормон (АКТГ)** — стимулирует работу надпочечников;

* Источник: <http://www.survivorshipguidelines.org/>. Перевод осуществлен согласно тандемному договору с Детским исследовательским госпиталем Святого Иуды (США) и по специальному разрешению авторов.

- **тиреотропный гормон (ТТГ)** — стимулирует работу ЩЖ;
- **половые гормоны (гонадотропины)** включают **лютеинизирующий (ЛГ) и фолликулостимулирующий (ФСГ)** гормоны, — стимулируют яички и яичники, которые вырабатывают половые гормоны;
- **антидиуретический гормон (АДГ)** — помогает контролировать баланс жидкости в организме посредством контроля выведения мочи;
- **пролактин** — контролирует выработку молока у кормящих матерей и функционирование репродуктивной системы у женщин.

Что вызывает гипопитуитаризм?

Факторы риска, связанные с лечением онкологического заболевания в детском возрасте, включают повреждение гипоталамо-гипофизарной области:

- лучевая терапия (ЛТ) в дозе 30 Гр (3000 сГр/рад) или выше;
- хирургические вмешательства;
- опухоли в области/рядом с гипофизом или гипоталамусом.

Прочие факторы риска возникновения нарушений функций гипофиза включают инфекции, травмы головы, дефекты развития гипоталамо-гипофизарной системы.

Каковы симптомы гипопитуитаризма?

Симптомы зависят от того, какие гормоны отсутствуют. Может быть нарушена функция следующих гормонов (1 и более):

- дефицит АКТГ, или вторичная надпочечниковая недостаточность;
- дефицит СТГ;
- дефицит гонадотропина (ФСГ, ЛГ), или вторичный гипогонадизм.

ЛГ и ФСГ контролируют выработку мужских и женских гормонов. У мужчин ЛГ и ФСГ стимулируют яички для выработки тестостерона, а у женщин — яичники для выработки эстрогена и прогестерона, что приводит к развитию вторичных половых признаков в период полового созревания. Если в пубертатном периоде в организме недостаточно ЛГ и ФСГ, могут возникнуть проблемы с половым созреванием. Вторичный гипогонадизм диагностируется на основании отсутствия совокупных признаков начала полового развития при костном возрасте 13 лет у мальчиков и 12 лет у девочек.

Дефицит антидиуретического гормона, или вторичный несахарный диабет

Дефицит АДГ (вазопрессина) вызывает развитие несахарного диабета центрального генеза, появляющегося, как правило, вследствие оперативного лечения опухолей гипоталамо-гипофизарной области. Основными симптомами являются: выраженная жажда (от 3 до 20 л/сут), обильное частое мочеиспускание (в том числе ночью).

Дефицит пролактина

У детей и подростков недостаточность пролактина не имеет клинических проявлений, лечение не проводится.

Какое обследование рекомендуется?

Все дети, излеченные от онкологического заболевания, должны проходить ежегодное обследование с оценкой полового созревания, нутритивного статуса и общего самочувствия, измерением роста и веса. В случае подозрения на гипопитуитаризм могут быть проведены дополнительные анализы и ваш лечащий врач может направить вас к эндокринологу.

Вторичная надпочечниковая недостаточность

У части пациентов, проходивших лечение ЗНО в детстве, вследствие изменения функционирования сложной системы желез, известной как эндокринная система, могут развиваться нарушения эндокринной системы (гормональные нарушения).

Что такое вторичная (центральная) надпочечниковая недостаточность?

Надпочечники — это эндокринные железы, которые находятся над почками и производят очень важные для организма вещества — гормоны-кортикостероиды, самый важный из которых кортизол.

Гипофиз вырабатывает АКТГ, который стимулирует работу надпочечников. Если в результате повреждения гипофиза АКТГ не хватает, то «здоровые» надпочечники не получают «команду сверху» и перестают вырабатывать кортизол, без которого человек жить не может. Если мало кортизола, то человек становится слабым, у него пропадает аппетит, нет сил играть, работать, учиться, а иногда даже ходить.

Каковы факторы риска развития вторичной надпочечниковой недостаточности?

Факторами риска развития вторичной надпочечниковой недостаточности являются повреждения гипоталамо-гипофизарной области:

- ЛТ на область головного мозга (особенно в высоких дозах);
- химиотерапия (ХТ);
- хирургические вмешательства;
- опухоли;
- травмы.

Каковы симптомы вторичной надпочечниковой недостаточности?

В обычной жизни симптомов может не быть либо они слабо выражены, например быстрая утомляемость, усталость, плохой аппетит, головокружение. Однако в стрессовой ситуации, например в случае лихорадки, инфекции, операции или травмы, может случиться надпочечниковый криз со следующими симптомами: тошнота, рвота, диарея, потеря сознания, очень низкое артериальное давление, судороги, низкий уровень глюкозы в крови.

Какое обследование рекомендуется?

Люди, которые подверглись ЛТ в дозе 30 Гр (3000 сГр/рад) или выше на гипоталамо-гипофизарную область головного мозга, должны проходить обследование у эндокринолога каждые 6 мес. Любой человек, у которого наблюдаются симптомы, указывающие на недостаточность коры надпочечников, должны незамедлительно обратиться к эндокринологу.

Какие методы лечения вторичной надпочечниковой недостаточности существуют?

Центральную недостаточность коры надпочечников лечат с помощью лекарственных препаратов (гидрокортизон, кортизона ацетат, преднизолон), которые следует принимать с заместительной целью перорально ежедневно в назначенное время. В некоторых жизненных ситуациях временно, на 1–3 дня, следует увеличить суточную дозу заместительной терапии в 2–3 раза: если вы заболели (острое респираторное заболевание (ОРЗ) или острая респираторно-вирусная инфекция (ОРВИ) с повышением температуры более 38 °С), чувствуете ухудшение общего самочувствия, случилось пищевое отравление или предстоят экзамены. Всегда и везде необходимо брать с собой гидрокортизон в инъекциях и шприц для внутримышечного введения. Они всегда должны быть под рукой — дома, в школе, в машине, на работе, в командировке, в отпуске и т. д.

Если у вас есть надпочечниковая недостаточность, вам следует носить специальный браслет на случай несчастного случая или внезапного заболевания, чтобы медицинские работники были осведомлены о ваших особых потребностях в медицинской помощи.

Гиперпролактинемия

Что такое гиперпролактинемия?

Гиперпролактинемия — это состояние, которое возникает при избыточном содержании в крови гормона пролактина. Пролактин вырабатывается гипофизом и играет важную роль в развитии молочных желез и лактации, в функционировании репродуктивной системы. У женщин высокое содержание пролактина может вызвать галакторею (истечение молока из молочных желез, не связанное с беременностью, родами и кормлением грудью ребенка), различные нарушения менструального цикла, бесплодие, снижение полового влечения, фригидность. У мужчин проявлениями гиперпролактинемии могут быть снижение или отсутствие полового влечения, бесплодие, гинекомастия (увеличение грудной железы с разрастанием железистой ткани). У детей препубертатного возраста и подростков высокий уровень пролактина может помешать нормальному половому созреванию.

Факторы риска возникновения гиперпролактинемии

Риск развития гиперпролактинемии после лечения онкологического заболевания в детском возрасте достаточно низок. Факторы риска возникновения гиперпролактинемии включают физиологические состояния (беременность и лактация, сон, физические нагрузки, стресс), повреждение гипоталамо-гипофизарной области (ЛТ, ХТ, хирургические вмешательства, опухоли, травмы), прием определенных лекарственных препаратов и наркотических средств (например, марихуаны и алкоголя), снижение функции ЩЖ. Лечение дисфункции ЩЖ может снизить уровень пролактина.

Рекомендуемое обследование

Все дети, излеченные от онкологического заболевания в детском возрасте, должны проходить ежегодное комплексное обследование. Если есть подозрения на гиперпролактинемия, следует провести исследование уровня пролактина в крови. Если выявлена проблема, ваш лечащий врач может назначить соответствующие исследования (например, КТ или МРТ головного мозга) и направить вас к эндокринологу для дальнейшего обследования и назначения лечения.

Какие существуют методы лечения гиперпролактинемии?

Эндокринологи применяют лекарственные средства для подавления выработки пролактина. Если обнаружена опухоль, иногда необходимо хирургическое вмешательство или проведение ЛТ. Методы обследования и варианты лечения индивидуальны и обсуждаются с вашим врачом.

Дефицит гормона роста

Что такое соматотропная недостаточность (дефицит гормона роста)?

СТГ вырабатывается гипофизом. Секретция СТГ имеет пульсирующий характер с выраженным суточным ритмом. Основное количество СТГ секретируется в ночное время в начале глубокого сна, что особенно выражено в детстве. СТГ способствует росту костей в длину, росту внутренних органов, развитию мышечной ткани, оказывает влияние на углеводный и жировой обмены, работу сердца и кровеносных сосудов, укрепляет костную ткань.

Для полноценного роста ребенку необходимы сбалансированное питание (достаточное количество и правильный баланс белков, жиров, углеводов, витаминов и минеральных веществ), спокойный сон не менее 8 ч в сутки, здоровая психоэмоциональная атмосфера в семье и регулярные физические нагрузки.

Соматотропная недостаточность — это полное или частичное снижение секреции СТГ гипофизом.

Лечение онкологического заболевания, например ЛТ или хирургическое вмешательство на голове и шее, может привести к нарушению функций желез, контролирующих рост. В результате гипофиз может перестать вырабатывать достаточное количество СТГ, что может привести к дефициту гормона роста. Дефицит СТГ также может наблюдаться у людей, которые никогда не подвергались лечению онкологического заболевания.

Признаки и симптомы дефицита гормона роста

Снижение темпов роста является основным клиническим признаком дефицита СТГ у детей. Ребенок, у которого наблюдается дефицит СТГ, как правило, растет менее чем на 4–5 см в год, отстает в росте от сверстников, при этом у него сохраняются нормальные пропорции тела. Дефицит СТГ у взрослых проявляется снижением минеральной плотности костной ткани (остеопороз), мышечной слабостью, склонностью к избыточному весу, повышенным уровнем холестерина.

Факторы риска возникновения дефицита гормона роста

Наиболее частой причиной приобретенной соматотропной недостаточности являются опухоли центральной нервной системы различной этиологии, в первую очередь затрагивающие гипоталамо-гипофизарную область, и их лечение (операция, ЛТ, ХТ). Развитие СТГ-дефицита также может возникнуть после общего облучения при пересадке костного мозга у пациентов, получающих ХТ по поводу онкологических заболеваний.

Факторы риска, связанные с лечением онкологического заболевания в детском возрасте, включают:

- лечение онкологического заболевания до достижения роста взрослого человека, особенно у пациентов раннего возраста;
- ЛТ с вовлечением любой из следующих областей:
 - головной мозг;
 - глаза;
 - уши или подвисочная область (среднелицевая зона за скулами);
 - носоглоточная полость (область над небом);
 - все тело (тотальное облучение тела);
- нейрохирургические операции, особенно на центральной части мозга, где расположен гипофиз (супраселлярная область).

Рекомендуемое обследование после лечения злокачественного заболевания

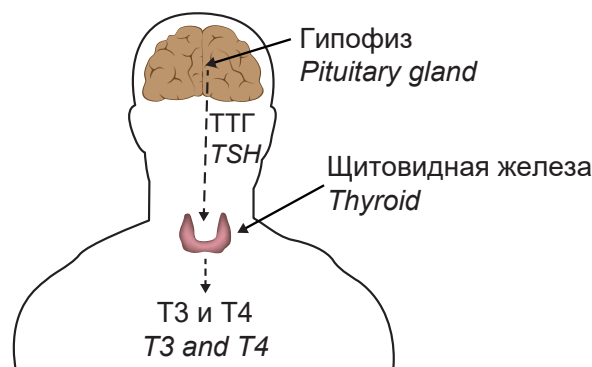
Все дети, излеченные от онкологического заболевания, должны проходить ежегодное регулярное обследование (1 раз в 6 мес), включающее в том числе измерение роста и веса, оценку полового созревания, нутритивного статуса и оценку общего самочувствия. Если существует подозрение на СТГ-дефицит, ваш лечащий врач, вероятно, направит вас к эндокринологу для проведения дополнительного обследования. Должны быть исключены другие возможные причины, связанные с нарушением роста. Если есть подозрения на замедление роста, следует сделать рентгенограмму лучезапястного сустава (для определения костного возраста). Обследование — это зачастую долгий процесс, требующий повторных исследований крови, иногда с получением противоречивых результатов, трактовку которых может сделать только врач.

Какие методы лечения дефицита гормона роста существуют?

Лечение СТГ-дефицита состоит в заместительной терапии генно-инженерными препаратами гормона роста человека. Препарат вводится ежедневно с помощью подкожной инъекции. Лечение гормоном роста проводят до закрытия зон роста или достижения социально-приемлемого роста. Ваш эндокринолог может предоставить вам информацию о том, какой рост возможен при проведении лечения конкретно у вас. Лечение может начинаться через 1–2 года после завершения терапии онкологического заболевания при отсутствии признаков рецидива. Варианты лечения СТГ-дефицита, сохраняющегося во взрослом возрасте, обсуждаются на индивидуальной основе с вашим эндокринологом.

Нарушения функции щитовидной железы после лечения онкологического заболевания в детстве**Что такое щитовидная железа?**

ЩЖ расположена в нижней части шеи перед трахеей, она вырабатывает 2 гормона — тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3) — которые играют важную роль в процессах роста, умственном развитии и помогают контролировать обмен веществ. Работа ЩЖ полностью контролируется гипофизом, который вырабатывает тиреотропный гормон (ТТГ).

**Факторы риска возникновения нарушений щитовидной железы**

Наиболее часто развивается снижение функции ЩЖ (гипотиреоз). У ряда пациентов может возникнуть вторичный (центральный) гипотиреоз в результате облучения головы, несколько чаще развивается первичный гипотиреоз в результате спинального облучения, а также возможно от воздействия ХТ. Наиболее часто гипотиреоз обнаруживается в течение 4–5 лет после окончания ЛТ (поздний эффект). Облучение области шеи также увеличивает риск развития доброкачественных аденом и рака ЩЖ, реже — гипертиреоза (повышение функции ЩЖ).

Хирургическое удаление ЩЖ (тиреоидэктомия), лечение радиоактивным йодом (абляция ЩЖ ¹³¹I) и высокие дозы метайодбензилгуанидина (МЙБГ) (иногда используемые при лечении нейроblastомы) также могут привести к снижению функции ЩЖ в зависимости от количества удаленной или разрушенной ее ткани.

Гипотиреоз возникает, когда ЩЖ недостаточно активна. Это наиболее распространенное нарушение функции ЩЖ, наблюдаемое у людей, переживших лечение ЗНО в детском возрасте. Если ЩЖ недостаточно активна, уровни тиреоидного гормона низкие, метаболизм замедляется.

Различают 3 разных вида гипотиреоза, которые наблюдаются у людей, переживших лечение рака в детском возрасте:

- первичный гипотиреоз является следствием непосредственного повреждения (или хирургического удаления) ЩЖ. Анализ крови людей, у которых наблюдается первичный гипотиреоз, показывает высокий уровень ТТГ, так как гипофиз реагирует на низкие уровни Т3 и Т4, вырабатываемые поврежденной ЩЖ;

• центральный гипотиреоз является следствием повреждения гипоталамуса или гипофиза в головном мозге. Анализы крови у людей, у которых наблюдается центральный гипотиреоз, показывают низкий уровень ТТГ, Т3 и Т4, так как гипофиз не вырабатывает достаточное количество гормонов;

• компенсированный гипотиреоз возникает, когда гипофизу приходится нагружать работой ЩЖ для поддержания уровня тиреоидных гормонов в крови. Это может быть временным нарушением после радиационного облучения или признаком начала дисфункции ЩЖ. Анализы крови у людей, у которых наблюдается компенсированный гипотиреоз, демонстрируют повышенные уровни ТТГ и нормальные уровни Т3 и Т4. Некоторые люди, выжившие после лечения ЗНО в детском возрасте, у которых наблюдается компенсированный гипотиреоз, могут получать лечение тиреоидными гормонами в целях снижения нагрузки на ЩЖ. Узлы и раковые опухоли на ЩЖ представляют собой новообразования, которые могут возникнуть через много лет после ее радиационного облучения. Оба вида новообразований на начальной стадии являются медленно растущими, безболезненными образованиями на шее. Большая часть из них, как правило, не вызывает никаких симптомов.

Кто находится в группе риска возникновения нарушений функции щитовидной железы?

Люди, которые подверглись радиационному облучению, оказавшему воздействие на ЩЖ, находятся в группе риска возникновения первичного гипотиреоза, компенсированного гипотиреоза, узлов и(или) раковых опухолей. Люди, которые подверглись радиационному облучению ЩЖ в высоких дозах (не менее 40 Гр, или 4000 сГр/рад), также находятся в группе риска возникновения гипертиреоза. Следующие

области облучения могут оказать непосредственное воздействие на ЩЖ:

- голова/головной мозг;
- нос, рот и(или) горло (носоглоточная, ротоглоточная полости);
- шея (затылочная, надключичная, боковая области);
- верхняя часть грудной клетки (легкие, средостение);
- остистый отросток (затылочная/шейная части);
- тотальное облучение тела.

Люди, которые подверглись радиационному облучению (^{131}I) высокими дозами МЙБГ или перенесли хирургическое удаление ЩЖ (тиреоидэктомия), также находятся в зоне риска возникновения первичного гипотиреоза.

Люди, подвергавшиеся радиационному облучению, которое могло оказать воздействие на гипофиз, находятся в зоне риска возникновения вторичного гипотиреоза. Воздействие на гипофиз может оказать радиационное облучение в высоких дозах (не менее 40 Гр, или 4000 сГр/рад) на следующие области:

- голова/головной мозг;
- глаза/глазницы;
- уши/подвисочная область (среднелицевая зона за скулами);
- нос, рот и(или) горло (носоглоточная, ротоглоточная полости).

Другие факторы, увеличивающие риск возникновения нарушений функции ЩЖ после лечения онкологического заболевания в детском возрасте, включают:

- женский пол;
- ЛТ с использованием высоких доз;
- онкологическое заболевание, перенесенное в раннем возрасте.

Признаки и симптомы гипотиреоза:

- чувство усталости и апатия
- хриплый голос
- проблемы с концентрацией внимания
- депрессия
- перемены настроения
- запоры
- слабость
- непереносимость холода
- отеки под глазами
- замедление нормального роста

Признаки и симптомы гипертиреоза:

- беспокойство
- тревожность
- проблемы с концентрацией внимания
- чувство быстрой утомляемости
- мышечная слабость
- дрожь
- тахикардия или нерегулярное сердцебиение
- повышенная потливость

- позднее половое созревание
- отеки лица и кистей
- набор массы тела
- сухая кожа
- ломкие волосы
- ломота в мышцах и суставах
- снижение частоты сердечных сокращений
- низкое кровяное давление
- высокий уровень холестерина
- плохая переносимость физических нагрузок

- непереносимость жары
- диарея
- потеря веса
- нерегулярные менструации
- экзофтальм
- отеки шеи
- плохая переносимость физических нагрузок

Нарушения функции ЩЖ могут возникнуть вскоре после ЛТ, но, как правило, появляются через несколько лет (поздний эффект). При своевременном лечении нарушения функции ЩЖ легко контролировать.

Рекомендуемое обследование после лечения злокачественного заболевания

Поскольку проблемы могут возникнуть спустя несколько лет после лечения злокачественного заболевания, рекомендуется ежегодное обследование людей, излеченных от онкологического заболевания, которые находятся в группе риска развития нарушений функции ЩЖ. Данное обследование должно включать оценку роста детей и подростков, физикальную оценку (пальпация, глотательный тест) ЩЖ, ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ и гормональное исследование (уровень ТТГ, свободный Т4 и свободный Т3) 1 раз в 6 мес.

Лица женского пола, находящиеся в группе риска возникновения нарушений функции ЩЖ, планирующие беременность, должны пройти гормональное обследование в целях оценки функции ЩЖ до попытки забеременеть. Важно сделать это до начала беременности, так как матери с нарушением функции ЩЖ подвержены риску рождения детей с проблемами развития. Важно также регулярно осуществлять гормональное исследование во время беременности.

Какие методы лечения нарушений функции щитовидной железы существуют?

При гипотиреозе проводится терапия тиреоидными гормонами (ежедневный прием). Лечение, как правило, пожизненное.

При выявлении гипертиреоза временно применяются лекарственные препараты для предотвращения выработки тиреоидных гормонов, может быть произведена абляция ЩЖ (уничтожение клеток, вырабатывающих гормоны в железе, посредством приема радиоактивного йода (^{131}I), или операция по удалению ЩЖ. Ваш лечащий врач определит, какое именно лечение будет лучше для вас.

При выявлении новообразования ЩЖ по данным УЗИ, как правило, проводится пункционная биопсия (отбор образца ткани новообразования ЩЖ для проверки на наличие раковых клеток). Операция может быть проведена для удаления увеличивающихся образований в связи с подозрением на рак ЩЖ. Лечение рака ЩЖ включает операцию по удалению опухоли с тканью ЩЖ (полностью или частично). После вмешательства может потребоваться дополнительное лечение ^{131}I . После лечения рака ЩЖ большинству пациентов необходимо ежедневно принимать тиреоидные гормоны.

Раннее половое созревание

Нормальный возраст для начала полового созревания

Как правило, половое созревание начинается в возрасте между 8 и 13 годами у девочек, и 9 и 14

годами у мальчиков. Период полового созревания зависит от генетического фона человека, а начало полового созревания в раннем возрасте может передаваться по наследству. У большинства девочек начинается развитие молочных желез и появляются волосы в лобковой области в возрасте приблизительно 10 или 11 лет. Менструация, как правило, начинается в 12–13 лет, но может начаться раньше или позже, и это нормально. У мальчиков, как правило, начинается увеличение яичек и появление волос в лобковой области в возрасте между 11 и 12 годами.

Что такое раннее половое созревание?

Половые нарушения у детей могут включать в себя преждевременное половое развитие и гипогонадизм (задержку полового развития).

Преждевременным (ранним) половым развитием считается появление вторичных половых признаков у девочек до 8 лет и у мальчиков до 9 лет. Ранний выброс гормонов, которые стимулируют половое созревание, является причиной ростового скачка и ускоренного роста костной ткани.

Задержка полового развития может быть констатирована, если вторичные половые признаки не развиваются при костном возрасте 13 лет у мальчиков и 12 лет у девочек.

Спинальное облучение и ХТ вызывают непосредственное поражение яичников и яичек, которое различается в зависимости от пола. У девочек на фоне лечения страдает как фертильность, так и продукция половых стероидов. Однако даже при сохранной половой функции у пациенток, получавших ЛТ и ХТ, высок риск бесплодия и ранней менопаузы. У мальчиков достаточно часто развивается изолированное нарушение сперматогенеза. Перед началом ЛТ и ХТ врачи обязаны предупредить об их последствиях пациентов (родителей) с возможной консультацией у специалистов по репродуктивной медицине. Широко применяются замораживание спермы и яйцеклеток у пациентов пубертатного и постпубертатного возраста.

Каковы факторы риска раннего полового развития?

Факторы риска включают:

- ЛТ на область головы или головного мозга, особенно в дозе 18 Гр (1800 сГр/рад) или выше, в том числе на следующие области:
 - голова/головной мозг;
 - носоглоточная полость (область над небом);
 - глаза или глазные впадины;
 - уши или подвисочная область (среднелицевая зона за скулами);
- женский пол;
- развитие злокачественной опухоли в раннем возрасте.

Раннее половое созревание также чаще встречается у детей с избыточным весом.

Почему происходит раннее половое созревание?

Гипоталамус и гипофиз могут быть повреждены

после ЛТ, что является причиной подачи сигнала яичникам (у девочек) или яичкам (у мальчиков) для выработки женских и мужских гормонов в более раннем возрасте. В других случаях признаки раннего полового созревания наблюдаются в связи с нарушением функции яичников, яичек или надпочечников. Проводятся анализы в целях выявления, где находится причина раннего полового созревания — в головном мозге или в другой части тела.

Какое обследование рекомендуется?

Эндокринологическое обследование для выявления половых нарушений включает:

1. Ежегодную оценку роста-весовых показателей, полового развития.
2. УЗИ малого таза у девочек, объем тестикул у мальчиков.

3. Исследование уровней ЛГ, ФСГ, половых стероидов (тестостерон у мальчиков, эстрадиол у девочек).

4. Определение костного возраста.

Какие методы лечения раннего полового созревания существуют?

Если нарушение выявлено, следует направить пациента к эндокринологу. Для временной остановки полового созревания и снижения степени развития костной ткани могут применяться лекарственные препараты. Важно оценить и контролировать психологическое воздействие раннего полового созревания. Дети, у которых наблюдается раннее половое созревание, могут иметь внешность зрелого человека, их мысли, эмоции и поведение обусловлены их фактическим (хронологическим) возрастом.

Статья поступила в редакцию: 10.03.2019. Принята в печать: 26.03.2019.

Article was received by the editorial staff: 10.03.2019. Accepted for publication: 26.03.2019.

РЖДГО



Подписка на журнал для стран СНГ

Уважаемые коллеги, появилась возможность оформить **ПЛАТНУЮ** подписку на «Российский журнал детской гематологии и онкологии» (РЖДГО) для стран ближнего зарубежья и СНГ!

Вы можете воспользоваться любым удобным ресурсом для онлайн-оформления данной услуги:

- www.pressa-rf.ru — официальный сайт объединенного каталога «Пресса России»;

- www.press-med.ru — интернет-магазин медицинских книг и профессиональной периодики для врачей;
- www.akc.ru — агентство по распространению зарубежных изданий.

Или прийти в любое отделение Почты России и оформить подписку по каталогу «Пресса России». Индекс издания — 93505.

ОТ РЕДАКЦИИ



Проведение юбилейного X конгресса Национального общества детских гематологов и онкологов в городе Сочи вполне закономерно. Краснодарский край всегда был одним из передовых субъектов в развитии службы детской гематологии-онкологии в России. Высокий уровень подготовки врачей и поддержка ведущих специалистов советской и российской медицины обеспечили успешный ее старт. Заслуживают внимания интересные исторические факты, которые подробно отражены в статье.

Любовь к профессии основатель службы Вениамин Николаевич Лебедев передал своему сыну Владимиру Вениаминовичу Лебедеву, который в настоящее время является главным внештатным детским специалистом гематологом Краснодарского края и Южного федерального округа. Уже многое реализовано и достигнуто, и коллеги представляют нашему вниманию новые проекты в оптимизации помощи детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями.

Ведущая рубрики
к.м.н. С.А. Коган

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2019-6-2-90-95>

Становление службы детской гематологии-онкологии в Краснодарском крае и ее деятельность в настоящее время

В.В. Лебедев, Е.И. Клещенко

ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края;
Россия, 350007, Краснодар, площадь Победы, 1

Контактные данные: Владимир Вениаминович Лебедев v_lebedev64@mail.ru

В г. Сочи, в 1986 г. было открыто одно из первых в СССР детское гематологическое отделение. Характерные черты профильной службы Краснодарского края — это сильная школа врачей-профессионалов, основанная на российском и зарубежном опыте, преемственность поколений, тесное сотрудничество с ведущими федеральными центрами и многолетний плодотворный труд. На сегодняшний день в Краснодаре функционирует отделение онкологии и гематологии с химиотерапией на 70 коек круглосуточного стационара и 30 коек в палате интенсивной терапии. Кроме того, в структуре больницы организовано отделение онкологии на 30 коек для пациентов с солидными опухолями и опухолями центральной нервной системы. На 2023 г. запланировано расширение службы: организация дневного стационара для онкогематологических больных, отделения трансплантации костного мозга и отделения переливания крови со станцией криоконсервации гемопоэтических стволовых клеток. Краснодарский край уже более 40 лет ведет детский раковый регистр. В статье представлены основные этапы развития гематологической и онкологической помощи детям Краснодарского края, деятельность службы в настоящее время и ее планы на будущее.

Ключевые слова: дети, гематология-онкология, служба, регистр, организация медицинской помощи, история

Formation of the pediatric hematology-oncology service in the Krasnodar region and its current activities

V.V. Lebedev, E.I. Kleshchenko

Children's Regional Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Krasnodar Region; 1 Victory Square, Krasnodar, 350007, Russia

In the city of Sochi, in 1986, one of the first children's hematology department in the USSR was opened. The characteristic features of the profile service of the Krasnodar Region are a strong school of professional doctors based on Russian and foreign experience, the continuity of generations, close cooperation with leading federal centers and many years of fruitful work.

Today, the Department of Oncology and Hematology with chemotherapy for 70 beds in the 24-hour in-patient department and 30 beds in the intensive care ward operates in Krasnodar. In addition, the hospital has a 30-bed oncology department for patients with solid tumors and

tumors of the central nervous system. The expansion of the service is planned for 2023: a day hospital for oncohematological patients, a bone marrow transplant unit and a blood transfusion department with a cryopreservation station for hematopoietic stem cells.

Krasnodar Region has been keeping a child cancer registry for more than 40 years. The article presents the main stages of the development of hematological and oncological assistance to children of the Krasnodar Region, the activities of the service now and its plans for the future.

Key words: children, hematology-oncology, service, register, organization of medical care, history

Актуальность

Краснодарский край представляет собой один из наиболее населенных регионов России. Численность детского населения края в 2018 г. составляла 1 156 233 ребенка [1]. Большое число детей, удовлетворительная обеспеченность врачами-специалистами, хорошие транспортные пути, доступность консультативной помощи в сельской местности, — все это позволило службе детской гематологии-онкологии региона стать одной из самых динамично развивающейся служб в России.

Богатое прошлое и настоящее службы определили цель статьи как представление службы детской гематологии-онкологии Краснодарского края: ее становление и современное состояние.

Для достижения цели нами сформулированы следующие задачи:

1. Показать этапы создания службы детской гематологии-онкологии края.
2. Проанализировать деятельность учреждения в рамках оказания медицинской помощи детям по профилю, его структура, объемы оказания помощи.
3. Описать перспективы развития службы в регионе с предложениями по оптимизации.

Историческая справка

В 1959 г., 60 лет назад, врач-гематолог Вениамин Николаевич Лебедев, ученик Иосифа Абрамовича Кассирского, открыл в Центральной городской поликлинике г. Сочи первый на Кубани межрайонный гематологический кабинет (рис. 1).

Уже через 5 лет, в 1964 г., он заведовал первым гематологическим отделением на 30 коек, открытом



Рис. 1. Выпуск врачей-гематологов 1960 г.

Fig. 1. The release of hematologists in 1960

в Сочинском онкологическом диспансере. Большую практическую и научно-методическую помощь в организации отделения оказывали ведущие клиницисты СССР: руководитель кафедры терапии центрального ордена В.И. Ленина Института усовершенствования врачей, академик АМН СССР, профессор И.А. Кассирский, профессор Г.А. Алексеев, профессор М.Г. Абрамов, профессор Ф.И. Файнштейн (рис. 2).



Рис. 2. Вырезка из газеты со статьей о конференции гематологов, проходившей в Сочи

Fig. 2. A cutting from a newspaper with an article about the conference of hematologists held in Sochi

В 1969 г. В.Н. Лебедев защитил кандидатскую диссертацию на тему «Организация гематологической службы и опыт длительной диспансеризации больных лейкозами» и открыл на базе гематологического отделения Клинику гемобластозов Института экспериментальной патологии и терапии АМН СССР, возглавляемого академиком АМН СССР, профессором Борисом Аркадьевичем Лапиным.

В 1973 г. появился первый в СССР зональный регистр гемобластозов Краснодарского края, в котором на каждого пациента заводили специальное медицинское «досье», заполняли перфокарту с кодированием более 400 клинических признаков становления и течения болезни. В 1975 г. на территории Краснодарского края функционировали 3 специализированных гематологических отделения в крупных онкологических диспансерах; 7 межрайонных гематологических кабинетов; было подготовлено к открытию гематологическое отделение на базе онкологического диспансера Адыгейской Автономной Республики. Впоследствии министр здравоохранения СССР, академик АМН СССР Б.В. Петровский за достигнутые успехи в лечебной и научной работе, за образцовое выполнение противораковых мероприятий наградил В.Н. Лебедева почетной грамотой.

Знаковым событием стало знакомство и последующая многолетняя дружба В.Н. Лебедева с заместителем министра здравоохранения СССР, заведующей кафедрой факультетской педиатрии № 1 II Московского ордена В.И. Ленина государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова, ведущим специалистом в области детской гематологии, профессором Натальей Сергеевной Кисляк. С этого момента врачи Сочинского онкологического диспансера совместно с врачами-педиатрами стали оказывать лечебно-консультативную помощь детям.

В 1983 г. в Москве сочинские гематологи и педиатры выступили с сообщениями о лечении лимфогранулематоза и принципах работы детской секции зонального регистра гемобластозов Краснодарского края на I Всесоюзном симпозиуме, посвященном актуальным вопросам диагностики и лечения злокачественных новообразований (ЗНО) системы крови у детей, который состоялся под руководством члена-корреспондента АМН СССР, профессора Н.С. Кисляк и проходил с участием ведущих профессоров в области детской онкогематологии: Л.А. Дурнова, Л.А. Махоновой, И.В. Кошель, Б.А. Колыгина, Д.Ф. Глузмана, И.С. Петерсон.

Благодаря плодотворному сотрудничеству В.Н. Лебедева с заведующим отделением хирургии детской городской больницы г. Сочи Александром Сергеевичем Григорьевым, детская гематология прочно закрепилась в педиатрической службе города. Результатом чего стало открытие в 1986 г. в новой Детской городской больнице (ДГБ) одного из первых в СССР детского гематологического отделения на 30 коек. В 1994 г. на базе гематологического отделения ДГБ г. Сочи по решению академика РАН, профессора Александра Григорьевича Румянцева был открыт отдел научно-исследовательского института детской гематологии МЗ РФ, его заведующим был назначен Владимир Вениаминович Лебедев. В.В. Лебедев к тому времени имел опыт работы в НИИ ДГ МЗ РФ, в 1992–1993 гг. прошел стажировку по детской гематологии-онкологии на базе Детского госпиталя им. Святой Анны (Вены, Австрия), закончил аспирантуру в НИИ ДГ МЗ РФ и защитил кандидатскую диссертацию по теме «Результаты лечения неходжкинских лимфом у детей по протоколам NHL-BFM-90 и программе АЦОП (адриамицин, циклофосфан, винкристин, преднизолон)».

После рабочей командировки в Детский госпиталь им. Святой Анны, организованной по линии благотворительной австрийско-швейцарской организации GIGAX, произошла реорганизация гематологического отделения в отделение онкогематологии. Продолжали свою работу детский межрайонный консультативный онкогематологический кабинет и детский регистр гемобластозов. В 1995 г. руководителем отделения назначен В.В. Лебедев, ставший также главным детским гематологом г. Сочи.

Неоценимую помощь в организации современного отделения детской онкогематологии на базе ДГБ

г. Сочи оказали А.Г. Румянцев, А.Ф. Бухны и А.И. Карачунский.

В момент становления детской онкогематологической службы в целях обеспечения пациентов Краснодарского края современными препаратами и средствами сопроводительной терапии благотворительная организация GIGAX, Детский госпиталь им. Святой Анны и Венский Красный крест неоднократно направляли гуманитарные грузы для лечения пациентов из Краснодарского края.

В 1995 г. Сочинская клиника одной из первых вступила в Российскую исследовательскую группу Москва–Берлин в области лечения острого лимфобластного лейкоза у детей. В 1996 г. Сочи посетила группа врачей из Австрии во главе с профессором Хельмутом Гаднером и директор НИИ ДГ А.Г. Румянцев, которые высоко оценили работу отделения онкогематологии ДГБ г. Сочи.

В 1998 г. приказом Департамента здравоохранения Краснодарского края отделению онкогематологии ДГБ г. Сочи был официально присвоен статус краевого гематологического отделения с выделением краевого финансирования для лечения пациентов с гемобластозами из Краснодарского края. В.В. Лебедев был назначен главным внештатным детским специалистом гематологом Краснодарского края. В 2003 г. было открыто гематологическое отделение в г. Краснодаре. Специалисты НИИ ДГ МЗ РФ и Детского госпиталя им. Святой Анны приняли активное участие в подготовке врачей и оказывали методическую и лечебно-диагностическую помощь в организации краевого отделения.

День сегодняшний

В настоящий момент служба детской гематологии-онкологии Краснодарского края базируется в самом крупном многопрофильном педиатрическом учреждении субъекта – ГБУЗ «Детская крайняя клиническая больница» (ГБУЗ «ДККБ»), в ней насчитывается 826 коек в 18 клинических отделениях; реанимационное отделение – 24 койки; отделение реанимации и интенсивной терапии – 12 коек; перинатальный центр – 130 коек и 12 отделений; 14 вспомогательных подразделений; 4 поликлинических отделения и дневной стационар. ГБУЗ «ДККБ» является крупным образовательным центром, где проходят подготовку специалисты лечебных учреждений края, студенты, интерны и клинические ординаторы Кубанского государственного медицинского университета, студенты базового медицинского училища и медицинского колледжа.

На территории ГБУЗ «ДККБ» 1 января 2007 г. был организован «Краевой детский онкогематологический центр». После реорганизации в 2012 г. отделение стало носить название «отделение онкологии и гематологии с химиотерапией» (ОГХ) и имеет в своем составе 70 коек круглосуточного стационара (60 онкологических и 10 гематологических) и 30 коек в палате интенсивной терапии. Кроме того, в структуре боль-

ницы организовано отделение онкологии на 30 коек, которым руководит главный внештатный специалист детский онколог Министерства здравоохранения Краснодарского края Олег Эдуардович Чулков. Отделение онкологии оказывает помощь пациентам с солидными опухолями и опухолями центральной нервной системы.

В настоящий момент отделение ОГХ осуществляет свою деятельность в рамках приказа МЗ РФ от 31.10.2012 № 560н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями». Отделение ОГХ специализируется на оказании высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) детскому населению в возрасте от 0 до 18 лет, страдающим болезнями крови, кроветворных органов и отдельными нарушениями, вовлекающими иммунный механизм, и ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей.

В отделении ОГХ трудятся 13 врачей, 9 из которых имеют по 2 сертификата — «гематология» и «детская онкология». В составе детского диагностического центра ГБУЗ «ДККБ» ведут амбулаторный прием 2 врача-гематолога и 1 врач-детский онколог. Основные нозологические формы, при которых оказывается онкологическая и гематологическая помощь, следующие: острые лейкозы, лимфомы и гистиоцитоз, анеми и депрессии кроветворения, гемолитические анеми, врожденные и приобретенные нарушения свертывания, тромбоцитопении, тромбозы и тромбофилии, иммунодефицитные заболевания с гематологическими масками.

В 2018 г. между РОО Национальное общество детских гематологов и онкологов (НОДГО), ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и ГБУЗ «ДККБ» Минздрава Краснодарского края был заключен договор о научно-практическом сотрудничестве. В рамках этого сотрудничества отделение ОГХ ГБУЗ «ДККБ» применяет в диагностике и лечении современные клинические рекомендации по лечению заболеваний крови у детей, участвует в современных протоколах лечения:

- программа лечения тяжелых приобретенных апластических анемий, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, г. Москва;
- программа ОМЛ MRD 2018, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, г. Москва;
- программа лечения острых лимфобластных лейкозов ОЛЛ-МБ-2015, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, г. Москва;
- программа лечения В-НХЛ 2004 М, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, г. Москва;
- программа лечения рецидивов ОЛЛ 2012, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, г. Москва.

В отделении ОГХ широко применяются передовые методы диагностики, такие как: цитоморфология лейкоцитов, цитохимические исследования острых лейкозов и злокачественных опухолей, иммунофенотипирование и цитогенетика (хромосомные поломки) гемобластозов, цитология, гистология, иммуногисто-

химия лимфом и ЗНО, HLA-типирование родственников для проведения трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), иммуноферментный анализ на аспергиллез, кандидоз, антитела к нейтрофилам, исследование ликвора и биологических жидкостей методом жидкостной цитологии, предварительная диагностика врожденных иммунодефицитов.

Рассмотрим деятельность и результаты Краевого детского онкогематологического центра в 2018 г. В основном дети с онкогематологическими заболеваниями поступали из центральных районных больниц, среди больных преобладают жители сельской местности — 56 %, что характерно для Краснодарского края как субъекта с низким уровнем урбанизации. По направлению детского диагностического центра (г. Краснодар) в отделение гематологии госпитализированы 152 пациента. Отмечается снижение госпитализаций по самообращению, что требует дополнительного внимания врачей к просветительской работе с населением.

Число поступивших в отделение больных за 5 лет относительно одинаковое (рис. 3), наблюдается некоторое снижение в 2018 г. за счет пересмотра стандартов лечения и увеличения числа пациентов, находящихся на госпитализации более длительное время.

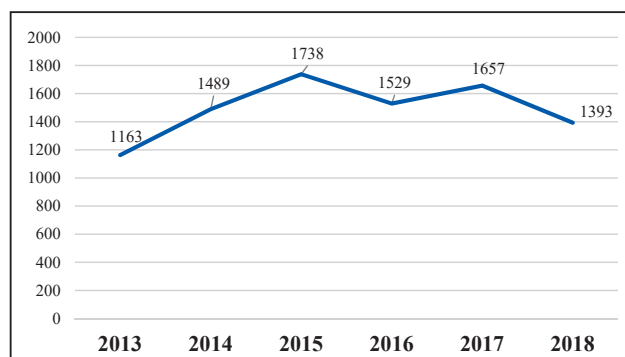


Рис. 3. Число поступивших в отделение пациентов с 2013 по 2018 г.

Fig. 3. The number of patients admitted to the department from 2013 to 2018

В Краснодарском крае средние показатели заболеваемости ЗНО практически не отличаются от российских (рис. 4). Согласно имеющимся статистическим данным детского ракового регистра, в Краснодарском крае ежегодно заболевают злокачественными опухолями 15 детей на 100 000 детского населения. Общая ежегодная заболеваемость ЗНО у детей России составляет от 3000 до 4500 случаев, причем в структуре заболеваемости на долю гемобластозов приходится до 50 % [2].

Большинство пациентов составили дети в возрасте от 3 до 6 и от 7 до 14 лет (рис. 5). В группе детей младшего возраста преобладают больные острым лимфобластным лейкозом, в более старшей группе — с лимфомами (рис. 6).

Онкогематологическими и гематологическими заболеваниями чаще болеют мальчики, чем девочки, что является характерной чертой Краснодарского края и прослеживается в течение последнего десятилетия (рис. 7).

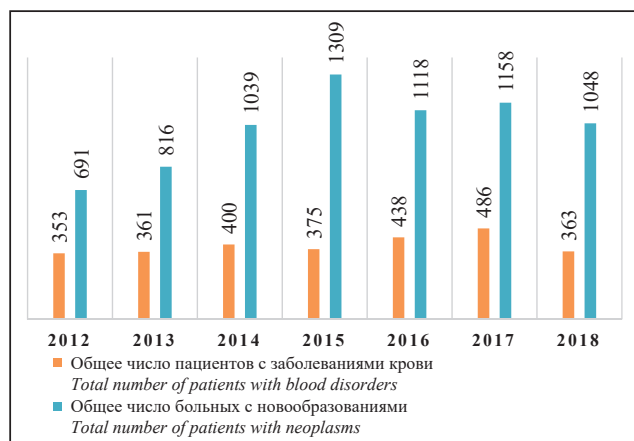


Рис. 4. Нозологическая структура за 7 лет (2012–2018)

Fig. 4. Nosological structure for 7 years (2012–2018)

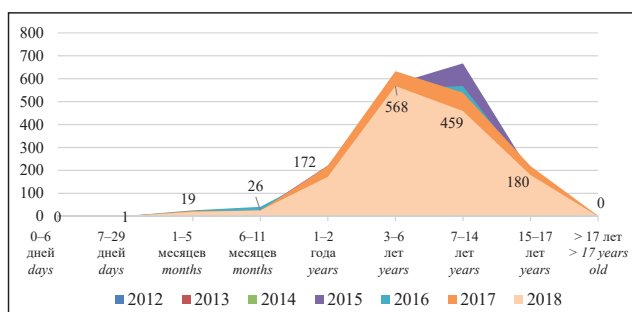


Рис. 5. Число пациентов онкогематологического отделения различных возрастных групп (с 2012 по 2018 г.)

Fig. 5. The number of patients of the oncohematological department of various age groups (from 2012 to 2018)

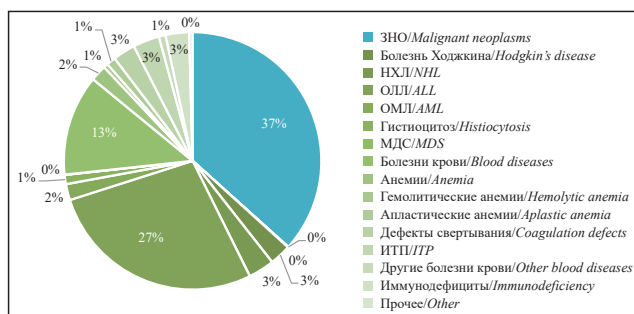


Рис. 6. Структура нозологий за 2018 г. (%)

Fig. 6. Structure of nosologies for 2018 (%)

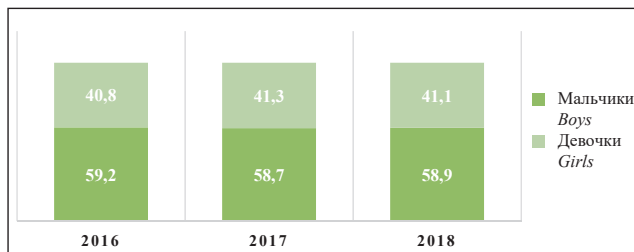


Рис. 7. Соотношение мальчиков и девочек среди пациентов за последние 3 года

Fig. 7. Ratio of boys and girls among patients over the past 3 years

Повторные госпитализации в 2018 г. составили 63 %, что обусловлено цикличностью программной полихимиотерапии. Отказы от госпитализаций были обоснованы, и их количество было минимальным (10 случаев в 2018 г.).

Важным показателем, характеризующим улучшение качества оказания медицинской помощи детям с онкогематологическими заболеваниями, является снижение летальности до 0,3 % по сравнению как с 2011–2012 гг., так и с предыдущими годами (рис. 8).

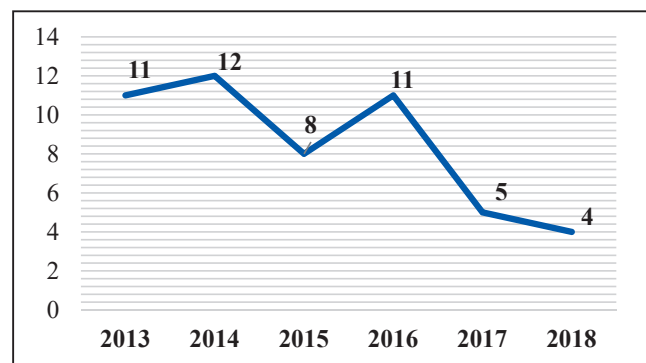


Рис. 8. Число умерших пациентов в 2013–2018 гг.

Fig. 8. Number of dead patients in 2013–2018

Причиной этого является реорганизация работы в отделении ОГХ его заведующим, в частности проведение профилактики возникновения инфекционно-токсических осложнений у первичных пациентов и больных в клинко-гематологической ремиссии наряду с более тщательным их обследованием, ежедневный совместный клинический контроль пациентов и собеседование с исследованием их анамнеза.

Внедрение современных технологий диагностики и лечения этих больных в медицинскую практику вывело значительную часть болезней из категории фатальных в категорию излечиваемых: смертность детей от лейкозов снизилась до 25 %, от солидных опухолей – в среднем до 35 %, от апластических анемий и наследственных расстройств кроветворения – до 40 %.

Функция койки в отделении гематологии повысилась до 309 за счет увеличения интенсивности помощи пациентам на фоне уменьшения числа госпитализируемых больных, но увеличения времени нахождения в стационаре (табл. 1).

Таблица 1. Занятость профильных коек в 2012–2018 гг.

Table 1. Employment of specialized beds in 2012–2018

Годы Years						
2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
302,5	300,4	275,2	251	327	274	309

Отмечается уменьшение госпитализируемых больных в отделение ОГХ по сравнению с предыдущим годом за счет уточнения стандартов оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими и гематологическими заболеваниями.

В 2018 г. в отделении ОГХ ВМП проводилась в указанном объеме (табл. 2), но потребность в ней выше, чем выделяется квот в субъекте.

Для полноценного функционирования службы детской онкогематологии необходимо развитие детской иммунологии и трансплантологии, хосписной

Таблица 2. ВМП в отделении ОГХ

Table 2. High-tech medical assistance in the Department of oncology, hematology with chemotherapy

Год Year	Педиатрия Pediatrics	Онкология Oncology
2016	20	65
2017	30	110
2018	30	65

службы и паллиативной помощи пациентам, а также реабилитации для онкогематологических больных на территории Краснодарского края как для жителей Кубани, так и для пациентов из России в целом.

Для осуществления реабилитации пациентов в Краснодарском крае необходимо организовать реабилитационные койки для совместного пребывания пациента с родителями на базе одного из санаториев региона. Одним из вариантов является ООО «Санаторий «Парус» (Анапа), где есть опыт реабилитации пациентов с гемофилией и имеется соответствующая лицензия. Следующим шагом для улучшения организации оказания онкологической помощи детям в регионе будет организация коек дневного стационара, лицензирование которого осуществляется в настоящий момент. В программу максимум входит строительство нового корпуса больницы с открытием 2 боксированных стационаров, дневного стационара, отделения ТГСК, отделения переливания крови со станцией криоконсервации стволовых клеток.

Отделение ОГХ ГБУЗ «ДККБ» сотрудничает с НОДГО и благотворительными фондами России и Краснодарского края: Край Добра, Подари Жизнь, РусФонд и Адвита.

Сотрудники отделения ежегодно участвуют в Конгрессах НОДГО, Международном симпозиуме по ТГСК в Санкт-Петербурге, в Европейском конгрессе по трансплантации, в кооперативных совещаниях по вопросам лечения ОЛЛ у детей в России, в работе комитета по лечению ОЛЛ у детей, в Российском иммунологическом конгрессе. Ежегодно проводятся рабочие конференции «Актуальные вопросы детской онкологии, гематологии и иммунологии» с участием ведущих специалистов федеральных центров для врачей-онкогематологов Южного и Северо-Кавказского федеральных округов, в которых принимают участие

десятки врачей. В рамках локальных конференций специалисты федеральных центров проводят открытые клинические консультации для пациентов с различными нозологическими формами болезней крови и иммунной системы.

Детская онкогематологическая служба Краснодарского края является методическим центром для проведения научно-практических совещаний и конференций для врачей-детских онкогематологов, работающих на юге России. Итогом десятилетней обучающей программы в области детской онкогематологии станет проведение юбилейного X совещания НОДГО, получившего статус Конгресса детских гематологов и онкологов, в г. Сочи.

Заключение

Краснодарский край располагает современной детской службой онкологии и гематологии, организованной на самом передовом уровне и имеющей высокие показатели выздоровления в лечении детских онкогематологических заболеваний. «Государственная программа РФ «Развитие здравоохранения», предусматривающая совместное федеральное и краевое финансирование строительства нового высокотехнологического хирургического корпуса ГБУЗ «ДККБ», поддержанная администрацией, Законодательным собранием депутатов и Министерством здравоохранения Краснодарского края, которое начнется в 2019 г., позволит поднять уровень специализированной медицинской помощи и ВМП детям в нашем крае на новый качественный уровень и создать завершенную высокотехнологическую цепочку медицинской помощи детям со злокачественными заболеваниями, включая ТГСК.

Благодаря внедрению современной диагностики и новым методам лечения при все расширяющемся сотрудничестве с российскими федеральными медицинскими центрами – ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России – и всесторонней поддержке администрации и Министерства здравоохранения Краснодарского края и НОДГО, служба детской гематологии-онкологии Краснодарского края имеет все предпосылки для достижения оптимальных результатов в лечении больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Распределение численности населения Краснодарского края по полу и возрастным группам на 1 января 2018 г., Управление федеральной службой государственной статистики по Краснодарскому краю и Республике Адыгея. [Электронный ресурс]: http://krsdstat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/krsdstat/ru/statistics/krsndStat/population/. [The distribution of the population of the Krasnodar Region by sex and age groups on January 1, 2018, the Office of the Federal State Statistics Service for the Krasnodar Region and the Republic of Adygea. [Electronic resource]: http://krsdstat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/krsdstat/ru/statistics/krsndStat/population/. (In Russ.)].
2. Лебедев В.В., Бойков С.А., Асекретова Т.В., Брисин Ю.В., Супрун Р.Н., Фурсенко А.С., Чегодаева Е.Н., Шкрязбунова В.В. Эпидемиология детского рака в Краснодарском крае. Кубанский научный медицинский вестник 2012;6(135):53–5. [Lebedev V.V., Boykov S.A., Asekretova T.V., Brisin Yu.V., Suprun R.N., Fursenko A.S., Chegodaeva E.N., Shkryabunova V.V. Epidemiology of childhood cancer in Krasnodar Territory Department of oncology and hematology with chemotherapy. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Herald 2012;6(135):53–5. (In Russ.)].

15 февраля – Международный день детей, больных раком

15 февраля – Международный день детей, больных раком. Одним из его символов является объединение в борьбе с детскими онкологическими заболеваниями. В этот день профессиональные сообщества вместе с родительскими и общественными организациями рассказывают о том, что детский рак можно победить! Мы призываем сплотиться перед лицом проблемы и показать, что только вместе мы сможем победить!

Отметим, что достигнутый прогресс был бы невозможен без ранней диагностики детских онкологических заболеваний, решающую роль в которой играет знание ранних признаков. Именно поэтому Национальное общество детских гематологов и онкологов (НОДГО) продолжает кампанию «Знаки и симптомы».

В свою очередь, в преддверии Международного дня детей, больных раком в «РИА Новости» прошла пресс-конференция, спикерами которой стали президент НОДГО и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева А.Г. Румянцев, официальный представитель Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в Российской Федерации (РФ) М. Вуйнович и заместитель генерального директора НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева М.А. Масчан. Александр Григорьевич Румянцев в ходе пресс-конференции отметил важную роль всего общества в успехе борьбы с онкологическими заболеваниями у детей. Огромная роль в борь-

бе с онкологическими заболеваниями отводится ВОЗ. В свою очередь, доктор Вуйнович отметила большую заслугу НОДГО и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в борьбе с детскими онкологическими заболеваниями не только в России, но и в странах Содружества Независимых Государств. Детские гематологи-онкологи РФ – одни из основных партнеров ВОЗ на пути к амбициозной цели: довести выживаемость детей со злокачественными новообразованиями (ЗНО) до уровня развитых стран.



Спикеры пресс-конференции
Press Conference Speakers

НОДГО @ онлайн

Материалы по ранней диагностике ЗНО у детей доступны для просмотра и скачивания по ссылке: www.nodgo.org/симптомы Мы призываем вас распространять эти материалы!

XXI Конгресс педиатров России

15–17 февраля 2019 г. состоялся XXI Конгресс педиатров России. В рамках пленарной сессии были представлены доклады Е.Н. Байбарinou, А.Г. Румянцева и Л.С. Намазовой-Барановой. Александр Григорьевич отметил важность применения новых фундаментальных знаний в совершенствовании помощи детям, была показана высокая значимость клеточной регуляции в развитии ребенка. Следует отметить, что детская (0–17 лет) смертность в России с 2012 г. сократилась на 39 %. Принимая во внимание то, что в структуре смертности одну из ведущих ролей играют детские гематологические и онкологические заболевания, это наше общее достижение.

17 февраля на Конгрессе традиционно стало днем детской гематологии-онкологии и иммунологии – в рамках симпозиумов обсуждены вопросы ранней диагностики, в том числе дифференциальной, разбирались «маски» данной группы недугов, реабилитация и другие темы.



Доклад А.Г. Румянцева на пленарной сессии Конгресса педиатров
Report A.G. Rumyantsev at the plenary session of the Congress of Pediatricians

45-й Конгресс Европейской группы по трансплантации крови и костного мозга

24–27 марта 2019 г. во Франкфурте-на-Майне прошел Конгресс Европейской группы по трансплантации крови и костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT). В этом году он был отмечен большим успехом детских гематологов-онкологов России, ведь в научной программе было заявлено много их устных докладов. Состоялись выступления А.А. Масчана, М.А. Масчана, Л.Н. Шелиховой, С.Л. Благоева, М.В. Поповой, А.Л. Лаберко, Ж.Б. Шеховцовой, А.А. Богоявленской и К.И. Киргизова.

Прозвучали темы использования деплеции трансплантата при злокачественных и незлокачественных гематологических заболеваниях, иммунодефицитах, алгоритмах противогрибковой терапии в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и вопросы применения высокодозной терапии в лечении аутоиммунных недугов у детей.



Выступление М.А. Масчана на Конгрессе EBMT
Speech by M.A. Maschan at the EBMT Congress

Выездные мероприятия по контролю и развитию службы детской гематологии-онкологии в субъектах Российской Федерации

В 2019 г. НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева продолжает работу по профессиональному контролю служб детской гематологии-онкологии субъектов Российской Федерации в рамках выездных мероприятий. Стоит отметить, что подобные выезды сопровождаются образовательными семинарами. В рамках данных мероприятий формируются предложения по развитию службы в каждом из субъектов, проходят встречи с руководством здравоохранения субъекта и специалистами, непосредственно оказывающими медицинскую помощь детям с гематологическими, онкологическими и иммунологическими заболеваниями.

В период с января по апрель 2019 г. состоялись следующие выездные мероприятия:

- 30–31 января – Ярославская область;
- 20–21 февраля – Московская область;
- 27–28 февраля – Калининградская область;
- 5 марта – Республика Северная Осетия – Алания;
- 11 марта – Смоленская область;
- 19–20 марта – Белгородская область;
- 8–9 апреля – Красноярский край;
- 11 апреля – Республика Хакасия.

Эксперты НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева отмечают высокую роль подобных выездных мероприятий в развитии детской гематологии-онкологии в России.



Круглый стол по результатам выездного мероприятия в Московской области

Round table on the results of the field event in the Moscow region



Участники выездного мероприятия в Белгородской области
Participants of the field event in the Belgorod region

Окружной научно-образовательный семинар «Дальние регионы» для специалистов Сибирского федерального округа в Красноярске

8–9 апреля 2019 г. в Красноярске (Красноярский край) состоялся окружной научно-образовательный семинар для врачей-педиатров, гематологов-онкологов, детских хирургов и аллергологов-иммунологов Сибирского федерального округа. В работе Семинара приняли участие 150 специалистов из Красноярского и Алтайского краев, Томской области и Республики Хакасия. Семинар был аккредитован в системе непрерывного медицинского образования.

Традиционно организаторами Семинара стали НОДГО, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, благотворительные фонды (БФ) «Подари жизнь» и Константина Хабенского. Локальный организационный комитет был составлен из представителей Правительства и Минздрава Красноярского края, Красноярского краевого клинического центра охраны материнства и детства (КККЦОМД), Красноярского краевого клинического онкологического диспансера (КККОД) и Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого).

Доброй традицией стало то, что окружные семинары проходят на нескольких площадках. Для специалистов в области гематологии и детской онкологии, детской хирургии и иммунологии-аллергологии состоялись лекции в КККЦОМД, сообщения по онкологии прозвучали в КККОД, а лекции для студентов и преподавательского состава были представлены в КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Всего лекторами стали 16 человек из Москвы и Красноярска.

Следует отметить, что в рамках Семинара обсуждался вопрос развития службы детской гематологии-онкологии в Красноярском крае в рамках выездного мероприятия НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и в связи с работой по организации

в КККЦОМД Центра трансплантации костного мозга (совместный проект НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и БФ «Подари жизнь»).

Отметим, что ежегодно в Красноярском крае злокачественными новообразованиями заболевают более 80 детей. Помимо оказания медицинской помощи детям Красноярского края служба под руководством М.В. Борисовой принимает на лечение детей из Хакасии и Тывы, а с открытием Центра трансплантации костного мозга сможет распахнуть свои двери пациентам из других субъектов Сибири и Дальнего Востока. Следует отметить, что в рамках проекта по развитию этого Центра решаются многие задачи по дооборудованию и обучению персонала. Надеемся, что он начнет функционировать в ближайшие 1–2 года.



Круглый стол с Минздравом Красноярского края в рамках семинара «Дальние регионы»

Round table with the Ministry of Health of the Krasnoyarsk region in the framework of the seminar "Remote regions"

Отзыв о Семинаре в Красноярске исполнительного директора НОДГО профессора С.Р. Варфоломеевой и ответственного секретаря НОДГО доцента Н.И. Киргизова:

«Красноярский край по праву носит звание одного из лидеров детской гематологии-онкологии не только в Сибири, но и в целом в России. Это стало результатом совместной работы неравнодушного коллектива детских гематологов-онкологов под руководством Марины Васильевны Борисовой. Огромную роль в работе службы играет поддержка руководства Минздрава Красноярского края и КККЦОМД. Благодаря этому Красноярск стал площадкой реализации проекта БФ «Подари жизнь»

и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева по организации Центра трансплантации костного мозга в Сибири.

Но перед службой стоят и другие не менее важные задачи, которые, надеемся, будут по плечу краевым специалистам, — это развитие реабилитации и паллиативной помощи, лучевой терапии и лабораторной базы. Однако, принимая во внимание академический потенциал этого субъекта Российской Федерации в области медицины, эти задачи будут реализованы.

Красноярск встретил нас теплом, в том числе и душевным. Мы надеемся, что форпост детской гематологии-онкологии на могучем Енисее сможет внести большой вклад в нашу общую борьбу за выздоровление каждого заболевшего ребенка.

Правила для авторов составлены на основе и с учетом «Белой книги Совета научных редакторов о соблюдении принципов целостности публикаций в научных журналах, обновленная версия 2012 г.» (CSE's White Paper on Promotion Integrity in Scientific Journal Publications, 2012 Update), «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors), и «Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах, декабрь 2016» (ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, December 2016).

При оформлении статей для публикации в «Российский журнал детской гематологии и онкологии» следует руководствоваться нижеследующими правилами.

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме). Шрифт – Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, его (их) полный адрес с указанием индекса. Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами. Обязательно предоставление информации обо всех авторах на русском и английском (по возможности) языках: фамилия, имя, отчество полностью, контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты, занимаемые должности, ученые степени и звания, ORCID, ResearcherID, SPIN-код. При отсутствии номера ORCID его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/>. Отдельно необходимо отметить автора (авторов), с которым редакция будет вести переписку. Также необходимо заполнить раздел «Вклад авторов» (разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме, научная редакция статьи, подготовка визуализации пациентов и т. д.), а также предоставить информацию о конфликте интересов и финансировании – на русском и английском (по возможности) языках. В разделе «Благодарности» можно указать людей, которые участвовали в работе над статьей, но не являются ее авторами.

3. Объем статей: оригинальная статья – не более 18 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики – не более 7 страниц; обзор литературы – не более 25 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

Структура оригинальной статьи: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках, отражающее содержание работы; для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т. д.). Объем резюме – 1500–5000 знаков с пробелами. Количество ключевых слов должно составлять от 5 до 12.

Запрещается публиковать любую информацию, позволяющую идентифицировать больного (указывать его имя, инициалы, номера историй болезни на фотографиях, при составлении описаний клинических случаев), за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность или больной (его родители или опекуны) дал на это письменное согласие, о чем следует сообщать в тексте статьи.

4. Иллюстративный материал:

- фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими;
- фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм);
- все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подписными подписями на русском и английском (по возможности) языках. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписной подписи. Текст рисунка по возможности должен быть переведен на английский язык;
- все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице. По возможности следует перевести текстовые данные таблицы на английский язык;

- ссылки на таблицы и рисунки приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках (рис. 1, табл. 1 и т. д.).

5. Единицы измерений даются в СИ. Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении.

Названия генов выделяются курсивом, названия белков пишутся обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, в который включаются только рецензируемые источники (статьи из научных журналов и монографии), упоминающиеся в тексте. Нежелательно включать в список литературы авторефераты, диссертации, учебники, учебные пособия, ГОСы, материалы, опубликованные в различных сборниках конференций, съездов и т. д., информацию с сайтов, статистические отчеты, статьи из газет, блогов и различных сайтов. Оформляют список следующим образом:

- список ссылок приводится в порядке цитирования. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются;
- для каждого источника необходимо указать фамилии и инициалы всех авторов;
- при ссылке на статьи из журналов указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, номера страниц. Все ссылки на журнальные публикации должны содержать DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef) или PMID (код статьи в PubMed). Проверить наличие DOI статьи можно на сайтах <http://search.crossref.org> или <https://www.citethisforme.com>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке;
- при ссылке на монографии указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания;
- при ссылке на данные, полученные из Интернета, указывают электронный адрес цитируемого источника, например: Детская онкология: 75 % детей выздоравливают. [Электронный ресурс]: <http://www.rakpobedim.ru/forum/blog/38/entry-19> (дата обращения 20.08.2018). [Pediatric oncology: 75 % of children recover. [Electronic resource]: <http://www.rakpobedim.ru/forum/blog/38/entry-19> (appeal date 20.08.2018). (In Russ.)];

- по новым правилам, учитывающим требования Web of Science и Scopus, библиографические списки входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны быть переведены на английский язык. Англоязычная часть библиографического описания ссылки размещается непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках. Например: [Korman D.B. Fundamentals of antitumor chemotherapy. M.: Prakticheskaya meditsina, 2006. 512 p. (In Russ.)] или [Osipova A.A., Semenova E.V., Morozova E.V. et al. Efficacy allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with different conditioning regimens in pediatric myelodysplastic syndrome. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2017;4(2):70–7. (In Russ.)].

- Все ссылки на литературные источники в тексте статьи печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [7]).

- Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях не более 20–25 источников, в обзорах литературы – не более 60, в лекциях – не более 15.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются. Присланные материалы обратно не возвращаются.

Авторы, публикующие статьи в журнале, соглашаются на следующее:

- авторы сохраняют за собой авторские права и предоставляют журналу право первой публикации работы, которая по истечении 6 месяцев после публикации автоматически лицензируется на условиях Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале;

- авторы имеют право размещать свою работу в сети Интернет до и во время процесса рассмотрения ее редакцией журнала, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (см. The Effect of Open Access).

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Авторы могут присылать свои материалы на электронный адрес nodgo@yandex.ru с обязательным указанием названия журнала.



Мы помогаем пациентам
в сложной ситуации
изменить жизнь к лучшему

«Шайер» теперь часть биофармацевтической компании **Такеда**



Компания «Шайер», одна из мировых лидеров
среди специализированных биофармацевтических
компаний, сфокусирована на единственной цели:
помочь пациентам в сложной ситуации
изменить жизнь к лучшему



РЕПЛАГАЛ® (агальсидаза альфа)

Доказанная эффективность, переносимость и удобство при лечении болезни Фабри ферментом, выделенным из линии клеток человека^{1,2}

Элапраза®
(Идурсульфаз)

ЭЛАПРАЗА® (идурсульфаз)

Улучшение ожидаемой продолжительности жизни пациентов с мукополисахаридозом II типа^{3,4,8}



ВПРИВ® (велаглуцераза альфа)

Препарат для длительного лечения пациентов с болезнью Гоше 1 типа, производится с использованием человеческой линии клеток^{5,6}



ФИРАЗИР® (икатибант)

Симптоматическое лечение острых приступов наследственного ангионевротического отека (обусловленного дефицитом ингибитора C1-эстеразы) у взрослых⁷

Информация предназначена для работников здравоохранения.

Подробная информация о применении содержится в инструкциях по медицинскому применению.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Реплагал® от 28.06.2018. Регистрационное удостоверение: ЛСР-000551/09-290109.
2. Kampmann, C. et al. (2015). Efficacy of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. Orphanet J Rare Dis. 10: 125.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Элапраза® от 03.07.2018. Регистрационное удостоверение: ЛСР-001413/08-060308.
4. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с мукополисахаридозом II типа. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России. Москва, 2015.
5. Инструкция по медицинскому применению препарата ВПРИВ® от 15.01.2018. Регистрационное удостоверение: ЛП-001975-230113.
6. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с болезнью Гоше. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России. Москва, 2015.
7. Инструкция по медицинскому применению препарата ФИРАЗИР® от 08.10.2018. Регистрационное удостоверение: ЛСР-008206/09-161009.
8. По данным Регистра исходов синдрома Хантера (HOS) за 10 лет; Burton B.K., Jago V., Mikl J., Jones S.A. J Inher Metab Dis. 2017; 40(6):867-874.

«Шайер» теперь часть биофармацевтической компании **Такеда**

ООО «Шайер Биотех Рус», 119021, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1.

Тел.: +7 495 787 04 77, факс: +7 495 787 04 78. www.shire.com



Путь к увеличению выживаемости

Эволютра
клофарабин



Для лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей старше 1 года с рецидивом или рефрактерностью к терапии после применения по крайней мере двух предшествующих схем химиотерапии и при отсутствии иных способов достижения стойкой ремиссии².

SANOFI GENZYME

АО «Санофи Россия». 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22
Тел.: 8 (495) 721-14-00, факс: 8 (495) 721-14-11 www.sanofi.ru

* У пациентов с полным ответом без восстановления тромбоцитов (по данным открытого мультицентрового исследования II фазы по оценке эффективности клофарабина у детей с рефрактерным или рецидивирующим острым лимфобластным лейкозом)¹.

** ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

¹ Jha S, et al., J Clin Oncol. 2006 Apr 20;24(12):1917-23.

² Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭВОЛТРА, ЛП-003320 от 08.09.2016.

Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭВОЛТРА

Регистрационный номер: ЛП-003320. **МНН:** клофарабин. **Торговое название:** Эволютра. **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, антиметаболит. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Код АТХ:** L01BB06. **Показания:** Лечение острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей старше 1 года с рецидивом или рефрактерностью к терапии после применения, по крайней мере, двух предшествующих схем химиотерапии и при отсутствии иных способов достижения стойкой ремиссии. Безопасность и эффективность были изучены у пациентов в возрасте не старше 21 года на момент постановки диагноза. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к клофарабину или вспомогательным веществам препарата; тяжелая почечная недостаточность; тяжелая печеночная недостаточность; возраст до 1 года (отсутствие данных о безопасности и эффективности в данной возрастной группе); беременность; период грудного вскармливания. **Побочные действия (см. полную версию инструкции):** Очень часто — 10%: фебрильная нейтропения; тревога; головная боль; «приливы» крови к кожным покровам, рвота, тошнота, диарея; повышенная утомляемость, повышение температуры тела, воспаление слизистых оболочек, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, зуд. Часто — ≥1% и <10%: септический шок, сепсис, бактериемия, пневмония, опоясывающий лишай, простой герпес, оральная кандидоз; синдром лизиса опухоли; нейтропения; гиперчувствительность; анорексия, снижение аппетита, дегидратация; акципания, беспокойство, изменения психического статуса; сонливость, периферическая нейропатия, парестезия, головокружение, тремор; гипоксия; перикардиальный выпот, тахикардия; артериальная гипотензия; синдром повышенной проницаемости капилляров; гематома, респираторный дистресс-синдром, носовое кровотечение, одышка, тахипноэ, кашель; кровоизлияния в слизистые оболочки полости рта, кровоточивость десен, кровавый рвота, боли в животе, спастичекие боли в эпигастрии, проктиты, язвы слизистой оболочки полости рта; гипербилирубинемия, желтуха, вено-окклюзионная болезнь, повышение активности аминотрансферазы (АЛТ) и асатрансферазы (АСТ); полиморфная недостаточность, синдром системной воспалительной реакции, боль, отек, раздражительность, отек, чувство жара, чувство недомогания; макуло-папулезная сыпь, петехии, эритема, зудящая сыпь, отслоение рогового слоя эпидермиса, генерализованная сыпь, ангионевроз, давление генерализованная эритема, гиперпигментация кожи, эритематозная сыпь, сухость кожи, гипергидроз; боли в конечностях, миалгия, боли в костях, боли в грудной клетке, артралгия, боли в области шеи и спины, гематурия, снижение массы тела; ушес. **Особые указания:** Препарат Эволютра представляет собой мощный противоопухолевый препарат с потенциально значимыми гематологическими и негематологическими нежелательными реакциями, в связи с чем необходимо учитывать возможность подавления функции костного мозга, развитие энтероколита, синдрома стивенса-джонсона и токсического эпидермального некролиза, синдрома системной воспалительной реакции, снижение артериального, почечной недостаточности, рвоты и диареи, печеночной недостаточности. **Производитель (владельца контроля качества)** Дженайм Лтд, Великобритания. Genzyme Limited, United Kingdom. 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk, CB9 8PU, United Kingdom. **Претензии потребителей направлять по адресу в России:** АО «Санофи Россия», 125009, г. Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru SANOFI CJE 17.10.1827. Перед применением препарата ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению (регистрационное удостоверение ЛП-003320 от 08.09.2016). Для специалистов здравоохранения.

*Рекомбинантные
технологии
для полноценной
жизни*



Октофактор

мороктоког альфа

Регистрационный номер: ЛП-002015 от 26.02.2013
Торговое название препарата: Октофактор. МНН: мороктоког альфа.
Лекарственная форма: Лиофилизат для приготовления раствора
для внутривенного введения.

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ:

активное вещество:	250 ME	500 ME	1000 ME	2000 ME
мороктоког альфа				

вспомогательные вещества, мг:

натрия хлорид (Eur. Ph.)	36,00
сахароза (Eur. Ph.)	12,00
гистидин (Eur. Ph.)	6,00
кальция хлорида дигидрат (Eur. Ph.)	1,00
полосамер 407 (Eur. Ph.)	0,40

1 флакон с растворителем содержит:
натрия хлорида раствор 0,9 % для инъекций — 5 мл.
Фармакотерапевтическая группа: Гемостатическое средство.
Код АТХ: B02BD02

Описание: Аморфная масса от белого до белого со слегка
желтоватым оттенком цвета.

Характеристика препарата:

Активное вещество препарата — рекомбинантный фактор свертывания крови VIII с удаленным В-доменом (мороктоког альфа) представляет собой гликопротеин с молекулярной массой около 165 000 дальтон. Рекомбинантный фактор свертывания крови VIII производится модифицированной линией клеток яичников китайского хомячка CHO 2H5, полученной трансфекцией клеток яичников китайского хомячка и выделяется с использованием технологий рекомбинантной ДНК.

Показания к применению:

Лечение и профилактика кровотечений у пациентов с гемофилией А (врожденной недостаточностью фактора свертывания крови VIII) в возрасте 12 лет и старше.

Примечание: препарат Октофактор не содержит фактор Виллебранда, поэтому не показан для лечения болезни Виллебранда.

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к белкам хомячков, а также непереносимость любого из компонентов, входящих в состав препарата. Возраст младше 12 лет (опыт применения отсутствует).

ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА. МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

Производитель: АО «ГЕНЕРИУМ», Россия

Держатель РУ: АО «Эс Джи Биотех», Россия

Все претензии по качеству и сообщения о нежелательных реакциях на территории РФ отправлять по адресу:
АО «Эс Джи Биотех», Российская Федерация, 601125, Владимирская область, Петушинский район,
пос. Волыгинский, ул. Владимирская, д.18, офис 26, тел. +7 (49243) 7-31-15, email: pv@sgbiotech.ru